



Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

- Fundada el 27 de Junio de 1948-
60 años

Directivas

2008-2010

Presidente Nacional

Juan Guillermo Chalela, MD. (Bogotá DC)

Vicepresidente

Adriana Arrunátegui, MD (Santiago de Cali)

Presidente Honorario

Francisco Eladio Gómez, MD (Medellín)

Presidente del Congreso

Evelyne Halpert, MD (Bogotá DC)

Secretario general

César González, MD (Bogotá DC)

Tesorera

Mónica Helena Rivera, MD (Bogotá)

Vocales

Germán Santacoloma, MD (Manizales)

Armando José Vásquez, MD (Bucaramanga)

Antonio Barrera, MD (Bogotá)

Ramiro Quintero, MD (Barranquilla)

Carlos Alberto de La Roche, MD (Santiago de Cali)

Gonzalo Marrugo, MD (Cartagena)

Alvaro Julio Correa, MD (Barranquilla)

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 **Luis Hernando Moreno, MD**
Esp. en Dermatología, MSc en Microbiología. Universidad del Valle, Santiago de Cali.

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.

Juan Guillermo Chalela, MD
Esp. en Medicina Interna, Esp. en Dermatología. Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá DC.

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.

Gerzaín Rodríguez, MD
Esp. en Dermatopatología. Universidad de La Sabana. Chía, Cundinamarca.

Rodrigo Restrepo, MD
Esp. en Dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín.

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.

Felipe Jaramillo, MD
Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatopatología. Universidad de Caldas, Manizales.

Beatriz Orozco, MD
Esp. en Dermatología, Esp. en Epidemiología. Universidad Pontificia Bolivariana, Bogotá DC.

Álvaro Acosta, MD
Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Ontológica. Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC.

Nilton Di Chiaccio, MD
Esp. en Dermatología, PhD en Medicina (Dermatología). Universidade de São Paulo, Brasil.

César González, MD
Dermatólogo. Clínica de Psoriasis Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

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. 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 corres-

pondencia, 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-

prias 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:

al punto.

email: alpunto32@gmail.com

Impresión:

Impresora Feriva S.A.

Cali - Colombia, 2009



Adapaleno 0,1% + Peróxido de Benzoilo 2,5% =

NUEVO

Epiduo™ Gel

adapaleno 0,1% / benzoyl peroxide 2,5%

El tratamiento tópico más completo para el Acné con SimulgelTM 600 PHA un vehículo excepcional



Previe y atenúa las estrías que dejan huella

ex-tryax®

Para una piel sin huella

En...

- Cambios hormonales
- Modificaciones bruscas de peso
- Pre y post-parto
- Adolescencia
- Procedimientos quirúrgicos de aumento
- Ejercicios corporales no controlados (fisicoculturismo)



Registro sanitario INVIMA NSC2008CO31558

reducorp®

Reduce y transforma la
disarmonía corporal

- Síndrome de desarmonía corporal
- P.E.F.E.- Celulitis
- Obesidad localizada
- Flacidez
- Coadyuvante en procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos



Registro sanitario INVIMA NSC2008CO31560

Línea de atención al cliente: 018000 111851

Laboratorios Bussié S.A., tels (57-1) 335 1135 - 018000 111851

E-mail: laboratorios@bussie.com.co - Bogotá, D.C.

® Marca registrada - Industria Colombiana

www.bussie.com.co



LINEA
JUVENTUS

Restablece la armonía corporal

La fotografía de la portada es tomada del artículo Vitiligo, de las autoras María Cristina Trujillo y Luz Marina Gómez. En la fotografía se observa el compromiso de las falanges, el dorso de las manos y las palmas de un paciente.

Editorial

64

Ana Francisca Ramírez. Cali, Colombia.

Artículo original

67

¿Es necesaria la terapia de mantenimiento con PUVA en pacientes con micosis fungoides en estadios tempranos?

Miguel Felipe Gaitán, Silvia Catalina Díaz, María Adelaida Sánchez, Ángela Zuluaga, Sol Beatriz Jiménez, Yolanda Torres de Galvis. Medellín, Colombia.

67

Artículos de revisión

76

Vitiligo

María Cristina Trujillo, Luz Marina Gómez. Medellín, Colombia.

76

Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología

Álvaro Enrique Acosta, Eduardo Fierro, Victoria Eugenia Velásquez, Xavier Rueda. Bogotá, Colombia.

87

Manifestaciones cutáneas de las neoplasias malignas

Karen Zapata, Ana Francisca Ramírez. Cali, Colombia.

109

Reportes de caso

121

Reporte de un caso de tiña negra en Medellín

Santiago Atehortúa, Juan Guillermo Hoyos, María Teresa Ceballos. Medellín, Colombia.

121

¿Granuloma anular o nódulo pseudoreumatoideo?

Silvia Margarita García, Viviana Leticia Arias, Gerzaín Rodríguez. Bogotá, Colombia.

124

Síndrome de Sweet

Paola Andrea Londoño, Luís Hernando Moreno, Ricardo Rueda. Cali, Colombia.

127

Angioqueratoma nevoide circunscrito: reporte de un caso

Helberth José Cuchía, Elkin Peñaranda, Carlos Alberto Ojeda. Bogotá, Colombia.

131

Dermatosis perforante adquirida: tratamiento con allopurinol

Helberth José Cuchía, Andrea del Pilar Salamanca, Elkin Peñaranda. Bogotá, Colombia.

134

Editorial

Actualización a los requisitos uniformes para artículos enviados a revistas biomédicas.

Éste es el primero de dos editoriales que buscan informar a los miembros del comité editorial, pares evaluadores y autores de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica sobre la actualización realizada en octubre de 2008 a los requisitos uniformes para artículos enviados a revistas biomédicas. Esta revisión fue realizada por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). El texto original se puede consultar en la dirección electrónica: www.icmje.org.

Requisitos uniformes para artículos enviados a revistas biomédicas.

Escribir y editar para publicaciones biomédicas.

Éticas de publicación: patrocinio, autoría y responsabilidad.

International Committee of Medical Journal Editors.

I. Declaración de los objetivos

En 1978 se reunió un grupo de editores de revistas médicas con el objetivo de establecer unas guías que permitieran uniformidad en la recepción y publicación de artículos médicos, el cual fue llamado el grupo de Vancouver. Como resultado, en 1979 se publicaron sus requisitos junto con los formatos para la citación de referencias bibliográficas desarrollados por la National Library of Medicine (NLM). Posteriormente, el grupo conformó el International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE (Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas). En este momento, dicho comité ha crecido hasta llegar a incluir principios éticos sobre la publicación en revistas biomédicas.

En esta editorial se pretende resumir la revisión preparada por este comité, en el año 2008.

USUARIOS POTENCIALES DE LOS REQUISITOS UNIFORMES

El International Committee of Medical Journal Editors se creó para ayudar a los autores y a los editores en la tarea mutua de escribir y publicar una literatura médica clara, certera y accesible.

La sección inicial trata de los principios éticos relacionados con el proceso de evaluar, corregir y publicar artículos en revistas biomédicas; también, trata sobre las relaciones existentes entre los editores, los autores, los pares evaluadores y los lectores.

La sección final se ocupa de los aspectos técnicos relacionados con la preparación y el envío de los artículos médicos. Esta sección se revisará en una segunda editorial sobre el tema.

II. Consideraciones éticas sobre la publicación de artículos de investigación

II.A Autores

Para ser denominado “autor” de un artículo, el individuo debe ser alguien con una contribución intelectual sustancial en el estudio publicado. La autoría de artículos biomédicos continúa teniendo implicaciones importantes desde los puntos de vista académico, social y de financiamiento.

En la actualidad, es cada vez más común la citación sobre la contribución de cada uno de los autores en la elaboración del artículo; también, se aconseja que los editores promuevan la citación del autor responsable de la integridad global del trabajo.

Para ser autor de un artículo se debe cumplir con algunos requisitos, que son:

1. Una contribución importante a la concepción y el diseño del estudio, a la recolección de datos o al análisis e interpretación de los mismos.
2. Realizar la redacción del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual.
3. Aprobar la versión final de la publicación.

Los autores del artículo deben cumplir con los tres anunciados anteriores; además, debe tenerse en cuenta los siguientes puntos:

- Cuando se trata de un estudio grande, multicéntrico, el grupo debe señalar a los autores que tienen la responsabilidad directa sobre el texto. En este caso, los autores también deben cumplir con los requisitos anunciados en el punto anterior. Las personas que no lo hagan deben ser señalados en los agradecimientos, pero no deben ser autores del artículo.
- La adquisición de recursos, la recolección de datos o la supervisión general de un proyecto, no constituyen un criterio de autoría.
- Todas las personas que estén en la lista de autores deben cumplir con los requisitos para serlo y, de igual

forma, las personas que cumplan con los criterios de autoría deben ser listadas como tal.

- Cada autor debe haber tenido una participación importante como para ser responsable de forma pública de una fracción considerable de la publicación.
- El grupo toma las decisiones sobre quiénes son los autores. El autor señalado como responsable del artículo debe tener la capacidad de expresar la presencia y el orden de los autores. El editor no es responsable ni debe mediar en los conflictos relacionados con la autoría de los artículos.

AGRADECIMIENTOS: Las personas que no cumplan con criterios de autoría deben aparecer en los agradecimientos. En esta categoría se incluyen colaboradores técnicos, asistentes de redacción o el soporte general de un experto. También, se debe incluir en los agradecimientos el soporte financiero y de materiales. Los grupos de personas que contribuyeron al estudio pero que no tengan justificación para ser autores, deben citarse en los agradecimientos como “investigadores clínicos” o “investigadores participantes”. Las personas citadas en los agradecimientos deben dar su aceptación para ser citados.

II.B TRABAJO EDITORIAL

El editor es el responsable del contenido de la revista. Los dueños y los editores de una revista médica tienen como objetivo la publicación de un material legible y veraz. Los dueños de la revista eligen al editor y lo pueden reemplazar; además, toman las decisiones de negocio de la revista. Los editores deben tener un contrato que establezca sus tareas y sus derechos.

LIBERTAD EDITORIAL:

El International Committee of Medical Journal Editors define que la libertad editorial o independencia es la autoridad que tiene el editor sobre el contenido de la revista y sobre la periodicidad de la publicación. Los dueños de la revista no deben interferir de ninguna forma sobre la evaluación, la selección o la edición de los artículos. Los editores deben ser libres para expresarse de forma crítica y responsable sobre aspectos de la Medicina, sin importar que sus opiniones estén en contra de los objetivos comerciales de la revista.

II.C REVISIÓN POR PARES

La asesoría crítica e independiente de los manuscritos es una parte intrínseca del trabajo académico y está incluida dentro de los requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas. La revisión por pares es la asesoría crítica de los artículos por pares que no forman parte del grupo editorial. La revisión por pares le ayuda a los editores a decidir sobre los artículos adecuados para la revista, y le permite a los autores y a los

editores mejorar la calidad de la revista. La mayoría de los artículos deben enviarse a revisores externos.

II.D CONFLICTOS DE INTERÉS

Los conflictos de interés se presentan cuando un autor (o su institución), un revisor o un editor tienen relaciones personales o financieras que tengan una influencia inapropiada en su juicio crítico. Las relaciones que se pueden identificar con mayor facilidad son las financieras; éstas pueden afectar la credibilidad de la revista. Los conflictos de interés también pueden ser de origen personal, de competencia académica y de pasión intelectual. Todos los participantes en el proceso de autoría, revisión y publicación de la revista, deben aclarar sus conflictos de interés. Cuando un autor envía un artículo, debe revelar todas sus relaciones personales y financieras que pudieran influenciar su trabajo.

CONFLICTOS DE INTERÉS RELACIONADOS CON LOS AUTORES:

Los autores deben aclarar cuáles son las relaciones personales y financieras que puedan influenciar su trabajo. Los autores deben anunciar de forma explícita si tienen o no conflictos de interés.

CONFLICTOS DE INTERÉS RELACIONADOS CON EL SOPORTE FINANCIERO DEL ESTUDIO:

En la actualidad, es muy frecuente el patrocinio financiero de trabajos de investigación. En este caso, los autores deben tener independencia en la elaboración y publicación del texto. Los autores deben informar si el patrocinador tuvo algún papel en la recolección, el análisis, la interpretación de los datos, la realización del texto o la decisión de enviar el texto para publicación.

CONFLICTOS DE INTERÉS RELACIONADOS CON COMPROMISOS DEL EDITOR, EL CUERPO EDITORIAL O LOS REVISORES:

Los editores deben evitar seleccionar árbitros externos con conflictos de interés potenciales como, por ejemplo, aquéllos que trabajen en la misma institución de cualquiera de los autores. Los revisores deben rechazar trabajos en los cuales no puedan tener una total objetividad en la revisión. Los árbitros no pueden ni deben utilizar la información de los trabajos revisados antes de la publicación, para su beneficio personal.

II.E PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Pacientes y participantes de los estudios. Los pacientes tienen derecho a la privacidad, la cual no debe ser violada sin un consentimiento informado. La información de identificación que incluya nombres, iniciales o número de historias clínicas, no debe ser publicada. Las fotografías o los árboles genealógicos sólo se deben publicar si la información es esencial para el conocimiento científico y el paciente debe dar un consentimiento informado para su publicación. El consentimiento informado debe ser guardado por los autores, la revista o ambos.

El consentimiento informado debe obtenerse si existe cualquier duda acerca del anonimato en la fotografía, por ejemplo, enmascarar los ojos es una protección inadecuada del anonimato.

AUTORES Y REVISORES:

Los manuscritos deben ser revisados con respeto a la confidencialidad de los autores. Los autores confían a los editores su trabajo científico, del cual puede depender su reputación y su carrera. Se debe proteger la confidencialidad de los autores durante la revisión; la confidencialidad de los revisores también debe ser protegida por el editor. Los editores no deben dar información sobre el manuscrito a personas diferentes a los árbitros revisores y a los autores.

II.F PROTECCIÓN A SERES HUMANOS Y A ANIMALES DE INVESTIGACIÓN.

Cuando se reportan experimentos en humanos, los autores deben indicar si los procedimientos estuvieron de acuerdo con los estándares éticos del comité responsable de experimentación en humanos, tanto institucional como nacional, y con la Declaración de Helsinki. En caso de que existan dudas sobre el cumplimiento de la Declaración de Helsinki en el estudio, los autores deben explicar su aproximación y demostrar que el cuerpo institucional aprobó los aspectos dudosos del estudio.

Ana Francisca Ramírez

Editora

LINEA DE DISPOSITIVOS MEDICOS

NovaDerma
LABORATORIOS



ESTHÉLIS MODELADOR: Para llenar arrugas y líneas, aún las mas finas, las propiedades reológicas únicas de los geles Esthélis, permiten proceder con inyecciones en la dermis media, hasta dentro de las capas más superficiales de la dermis, para corregir arrugas pequeñas, medias y profundas, así como cicatrices y mejorar los labios.

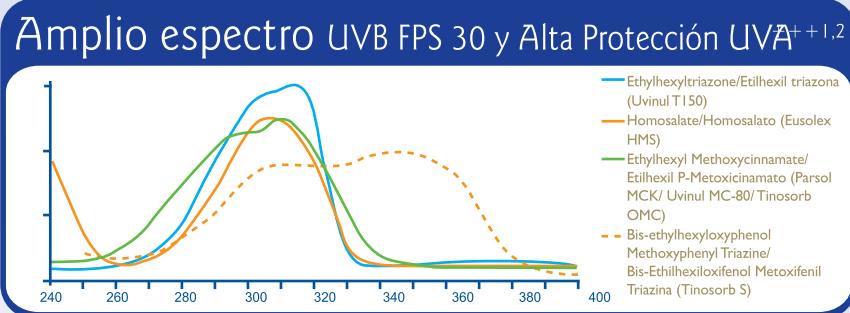
FORTÉLIS RELLENO: Para corregir los pliegues y el contorno del rostro, Fortélis Extra permite, gracias a sus inyecciones dentro de la dermis profunda, llenar los pliegues y las depresiones severas del rostro, aumentando el volumen de los labios y modelando los relieves y contornos del rostro.

MESOLÍS REHIDRATANTE: Para dar de nuevo a la piel su elasticidad, resplandor y brillo, la gama Mesolís se articula alrededor de 2 geles dedicados a la rehidratación de la dermis a través de microinyecciones superficiales cutáneas. Mesolís completa idealmente la gama de productos de relleno Anteis para reforzar la firmeza de la dermis, levantando el tinte de la piel y previniendo la aparición de arrugas.



Más allá de la
Protección Solar

Un nuevo e innovador concepto en
protección solar contra el fotoenvejecimiento
de uso diario, que le ofrece a usted y a sus
pacientes:



Único con el revolucionario y exclusivo
Complejo S3 (Stiefel Sun System)



Ansolar Daily Use Gel Crema FPS 30 Tubo colapsible x 60 gr y pote perlas dosificadas conteniendo 2,5 gr de gel crema para uso tópico-REGISTRO INVIMA NSO E 34297-C-PE y Ansolar Loción FPS REGISTRO INVIMA NSC2008CO30505

- Hipoalergénico³
- No comedogénico³
- Resistente al agua¹
- Sin perfumes

• Inmunoprotección: previene la reducción de las células de Langerhans inducida por la radiación UV.^{4,5}

• Protección extra contra agresores externos.³

• Potente acción antioxidante.
• Antioxidante universal³



Las cápsulas de 2.5 g. le brindan la cantidad necesaria para asegurar la protección solar indicada en cara y cuello.⁶



1. CT 022/07 – Determinación del Factor de Protección Solar (FPS) – Estático y Muy Resistente al Agua en el Manual del Producto Ansolar. Laboratorios Stiefel Ltda., 2007 (Data on File) 2. CT 021/07 – Determinación del Factor de Protección UVA en el Manual del Producto Ansolar. Laboratorios Stiefel Ltda., 2007 (Data on File) 3. Evaluación Dermatológica del Potencial Comedogénico Topico: Manual del Producto Ansolar. Laboratorios Stiefel Ltda., 2007 (Data on File). 4. Buenger J, et al. The protective function of compatible solute ectoin on the skin, skin cells and its biomolecules with respect to UV-radiation, immunosuppression and membrane drainage. IFSCC Magazine 2001;4:127-31. 5. Beyer N, et al. Ectoin: an innovative multi-functional active substance for the cosmetic industry. SOFW Journal 2000; 128 (12): 26, 28-29. 6. Basada en estandares de FDA para la aplicación de protector solar de 2 mg/cm² Draelos Z.D. Cosmeceuticals (Elsevier Saunders, 2005), 142.

¿Es necesaria la terapia de mantenimiento con PUVA en pacientes con micosis fungoide en estadios tempranos? Evaluación de una guía de manejo

Is PUVA maintenance therapy necessary in patients with early stage mycosis fungoides ? Evaluation of a treatment guideline.

Miguel Felipe Gaitán,¹ Silvia Catalina Díaz,¹ María Adelaida Sánchez,¹ Ángela Zuluaga,² Sol Beatriz Jiménez,³ Yolanda Torres de Galvis.⁴

1. Médico, residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga, coordinadora del Grupo de Investigación de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.
3. Médica dermatóloga, docente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.
4. Magíster en Salud Pública, especialista en Epidemiología, docente, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Resumen

OBJETIVO: Evaluación de una guía de práctica clínica.

LUGAR: Centro Dermatológico CES de Sabaneta, Colombia.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio de cohorte prospectivo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio prospectivo de cohortes en 31 pacientes con micosis fungoide en estadios tempranos IA (n=16) y IB (n=15) tratados con PUVA (mínimo, 58 sesiones), en quienes se logró mejoría clínica e histológica de las lesiones. Se evaluaron como variables: tiempo de evolución, tiempo y dosis de tratamiento y antecedente de recaídas. Para la clasificación los pacientes se sometieron a examen físico completo y diversos exámenes complementarios. Además, fueron estadificados de acuerdo con el sistema TNM. La población se dividió en dos grupos según los resultados: los que recayeron durante el seguimiento (n=9) y los que no lo hicieron (n=22).

RESULTADOS: El antecedente de recaída fue la variable que más se asoció a futuras recaídas (RR=8,56) (IC95% 2,72-26,94). La presencia de terapia de mantenimiento, al igual que otras variables estudiadas, no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,9$) entre los grupos.

CONCLUSIÓN: El estudio sugiere, con alto grado de certeza, que el mantenimiento no evita recaídas futuras y que, por el contrario, el antecedente de recaída es un fuerte factor predictor de recaídas futuras.

PALABRAS CLAVE: Micosis fungoide, tratamiento, mantenimiento, recaídas, guía de práctica clínica.

Summary

OBJECTIVE: To evaluate the clinical guide "Phototherapy in mycosis fungoides"

SETTING: Centro dermatológico CES, Sabaneta, Colombia.

DESING: Single-center prospective cohort analysis.

MATERIALS AND METHODS: A total of 31 patients diagnosed as having mycosis fungoide stage IA (n=16) and IB (n=15) who achieved completed remission after treatment with a minimum of 58 PUVA sessions were enrolled. We evaluated long-term outcome, time and dose of phototherapy and history of relapse. For classification and staging, patients underwent complete physical examination

Correspondencia:

Miguel Felipe Gaitán.

Email: miguegaitan@yahoo.com

Recibido: 17 de marzo de 2009.

Aceptado: 10 de abril de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

and comprehensive analysis. All patients were staged according to the TNMB classification. The cohort was divided in non-relapse (n=22) and relapse (n=9) groups.

RESULTS: History of relapse was the most important difference in baseline characteristics between patients in the non-relapse and relapse groups. And it is highly associated with future relapse risk [RR=8,56, IC95%, 2,72-26,94]. Maintenance therapy and other characteristics between groups do not show any statistical differences.

CONCLUSION: Our study suggests that maintenance therapy does not prevent relapse and should be avoided in order to minimize the total UVA dose, and that the history of relapse is a stronger predictor of future relapses

KEY WORDS: Mycoses fungoides, treatment, maintenance, relapses, clinical practice guidelines.

Introducción

El linfoma cutáneo de células T es una rara condición que representa el 2% de todos los linfomas y el 75% a 80% de los linfomas cutáneos primarios. Su incidencia se estima en 0,5 por 100.000 habitantes por año en el mundo occidental.¹ Entre los linfomas cutáneos de células T, la micosis fungoide es la forma más frecuente y mejor estudiada, y llega a representar hasta el 50% de los casos.² Este nombre se reserva para designar los casos de tipo clásico, descritos originalmente por Alibert-Bazin, caracterizados por la evolución en máculas, placas y tumores, o las variantes histológicas que siguen una evolución parecida.³ El curso evolutivo de la micosis fungoide, desde lesiones limitadas a la piel hasta una enfermedad ampliamente diseminada, puede prolongarse por años e incluso décadas, y por esta razón, en todos los casos se debe hacer un seguimiento clínico indefinido que incluya estudios imaginológicos y de laboratorio realizados de forma periódica en todos los pacientes.⁴

Aunque la mayoría de los autores coinciden en que en la actualidad, no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad, la fototerapia se considera como la alternativa de primera línea para los estadios precoces en los que la enfermedad está limitada a la piel. En estos estadios, el objetivo debe estar dirigido a tratar las lesiones y a frenar la progresión de la enfermedad hacia estadios más avanzados, pues la supervivencia de los pacientes no se encuentra afectada.^{5,6} Con la terapia de PUVA se consiguen respuestas completas en 74% a 90% de pacientes según algunas series, con respuestas globales de 95% y períodos libres de enfermedad habitualmente largos (43 a 53 meses). Estas tasas de respuesta proceden en la mayoría de pacientes con enfermedad en estadios IA-IIA. La enfermedad tumoral, la eritrodérmica y el síndrome de Sézary tienen pobre respuesta.⁷

Hasta la fecha no se ha llevado a cabo un estudio que permita afirmar si el mantenimiento con PUVA una vez se logra la remisión de las lesiones, puede modificar la tasa de recaídas en los pacientes. En el año 2006, la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicaron un consenso de recomendaciones para el tratamiento de la micosis fungoide y del síndrome de Sézary, en donde afirman que se debe evitar la terapia de mantenimiento debido al pobre impacto que tiene sobre las recaídas y debido a los riesgos que implica alcanzar mayores dosis acumuladas de radiación de luz ultravioleta A (UVA).⁸

Objetivo

El presente estudio tiene el propósito de evaluar el comportamiento de la micosis fungoide en pacientes en quienes se suspende por completo la PUVA luego de la etapa de mejoría con el fin de generar resultados propios que permitan orientar la toma de decisiones en las guías de práctica clínica para esta enfermedad.

Métodos

Se trata de un estudio prospectivo de cohorte con seguimiento a cinco años. Éste es el primer informe correspondiente al análisis de los datos obtenidos durante 16 meses de seguimiento, con evaluaciones cada dos meses, de pacientes con micosis fungoide atendidos en el Centro Dermatológico de Sabaneta, en quienes se suspendió la PUVA luego de haber logrado la mejoría de las lesiones.

Selección de los pacientes

En el momento de dar inicio al estudio en diciembre de

Estadio	Descripción clínica	Tumor (T)	Ganglio (N)	Metástasis (M)
IA	Placas, parches limitados <10%	T1	No	M0
IB	Placas, parches generalizados >10%	T2	No	M0
IIA	Placas/parches más adenopatías	T1-2	No	M0
IIB	Tumores ± adenopatías	T3	N0-1	M0
III	Eritrodermia ± adenopatías	T4	N0-1	M0
IVA	Histología más ganglios o síndrome de Sezary	T1-4	N2-3	M0
IVB	Compromiso visceral	T1-4	N0-3	M1

TABLA 1. Estadificación de los linfomas cutáneos de células T

2006 y hasta la fecha de corte para el informe preliminar, se evaluaron y trajeron 62 pacientes con micosis fungoide. Para su clasificación y estadificación inicial se sometieron a un completo examen físico, hemoleucograma, extendido de sangre periférica, química sanguínea, radiografía de tórax, ecografía abdominal, valoración oftalmológica y biopsia de piel que, en algunos casos, incluyó estudios de inmunohistoquímica. Todos los pacientes fueron estadificados de acuerdo con las categorías propuestas por el sistema de clasificación del TNM (TABLA 1), que se ha convertido en la herramienta de elección para establecer el estadio y el pronóstico de los pacientes.⁹

Los pacientes fueron revisados cada dos meses de forma indefinida a partir de la suspensión de la PUVA o hasta presentarse la recaída. Se realizaron estudios adicionales, de lactato deshidrogenasa (LDH) cada dos meses, radiografía de tórax y ecografía abdominal cada seis meses, para tratar de establecer su valor clínico durante el seguimiento.

De los 62 pacientes, se incluyeron en el estudio aquellos con diagnóstico de micosis fungoide en estadios tempranos, con remisión clínica e histológica de las lesiones después del tratamiento de las lesiones o durante la terapia de mantenimiento. Se excluyeron los pacientes con estadios superiores a IIA, menores de 18 años, mujeres embarazadas y aquellos que se encontraban recibiendo cualquier tipo de terapia combinada.

Al final, sólo 31 pacientes llenaron los requisitos para ingresar al estudio. Todos firmaron un consentimiento informado para este propósito.

Tratamiento con PUVA

Los pacientes fueron tratados con PUVA durante una fase de tratamiento que consistió en la asistencia a la cámaras tres veces por semana, previa toma de 8-metoxipsoraleno (0,6 a 0,8 mg/kg) dos horas antes de cada sesión. Un subgrupo de pacientes estuvo, además, en fase de man-

tenimiento, a la que asistieron una vez por semana por un mes y, posteriormente, dos veces por semana hasta ingresar al estudio.

La dosis inicial de radiación UVA y sus incrementos se determinaron según el fototipo de la piel y la tolerancia de cada uno de los pacientes (TABLA 2).

Durante el tratamiento debían asistir, por lo menos, a 58 sesiones, antes de ser evaluados clínica e histológicamente para confirmar la ausencia de lesiones sugestivas de micosis fungoide. La biopsia de control se obtuvo de un lugar adyacente al sitio de toma de la biopsia inicial.

Se suspendió la PUVA en aquellos en fase de mantenimiento y en los que, luego de 58 sesiones, carecían de lesiones clínicas, adenopatías palpables, exámenes paracísticos alterados, y en quienes la biopsia de piel era negativa para células tumorales. El estudio histológico

Fototipo de piel	Características	J/cm ² iniciales	Ganglio (N)
Tipo I	Siempre se quema, nunca se broncea.	0,5	0,5
Tipo II	Siempre se quema, algunas veces se broncea.	1	0,5
Tipo III	Algunas veces se quema, siempre se broncea.	1,5	1
Tipo IV	Nunca se quema, algunas veces se broncea.	2	1
Tipo V	Moderadamente pigmentados	2,5	1,5
Tipo VI	Raza negra	3	1,5

TABLA 2. Dosificación de UVA según fototipo

En cada consulta	Anamnesis (por ejemplo, síntomas generales como fiebre, malestar, pérdida subjetiva de peso)
	Examen físico completo (peso en kg, evaluación completa de la piel, búsqueda de adenopatías regionales o visceromegalias)
Cada dos meses	LDH
Tipo VI	Radiografía de tórax y ecografía abdominal total

TABLA 3. Seguimiento de pacientes luego de suspender la fototerapia.

fue realizado en todos los casos por el especialista en dermatopatología. Aquellos que persistían con lesiones clínicas o histológicas luego de 58 sesiones de tratamiento, fueron reevaluados para establecer nuevamente su estadificación. Si permanecían en el mismo estadio, se sometían a otras 58 sesiones de tratamiento y, si avanzaban en su estadio, se consideraba la necesidad de terapia combinada teniendo en cuenta el concepto del especialista en hematooncología.

Evaluación de los pacientes

Se realizó seguimiento cada dos meses. El examen físico incluía la búsqueda de signos clínicos de enfermedad, adenopatías palpables o visceromegalias y medición del peso (**TABLA 3**).

Análisis de datos

Para la elaboración de la base de datos se utilizó el pro-

grama Microsoft Excel 2007 y, para el análisis estadístico, el programa SPSS.14, y se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión con el fin de evaluar las diferencias entre los dos grupos de estudio (pacientes con recaída y sin ella). Para evaluar las diferencias estadísticas se utilizó la prueba de ji al cuadrado y se aceptó el valor de $p=0,05$ como significativo. En los casos en los que se manejó el resultado como proporciones de incidencia, se utilizó como medida de asociación el riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza (IC) de 95%.

Resultados

La población total estuvo constituida por 31 pacientes con micosis fungoide en estadios tempranos IA ($n=16$) y IB ($n=15$), de los cuales, 21 eran mujeres y 10 eran hombres, con un rango de edad de 18 a 81 años.

La **Tabla 4** incluye los datos de los pacientes: tiempo de evolución, tiempo y dosis de fototerapia y antecedente de recaída. Los resultados de los exámenes de seguimiento permanecieron dentro de límites normales en todos los pacientes. Las anormalidades encontradas correspondieron, en nuestros pacientes, a entidades que no están asociadas a la micosis fungoide como: hígado graso, quistes renales, bronquitis crónica y escoliosis, entre otros. El seguimiento clínico y con exámenes de laboratorio realizado cada dos meses tuvo buena aceptación. Todos los pacientes asistieron como mínimo a un control y tan sólo se realizó seguimiento de 16 meses en un paciente. El porcentaje de asistencia al seguimiento clínico se calculó teniendo en cuenta el número total de pacientes que debía presentarse a cada uno de los controles y fue cercano a 80%. El primer control, dos meses después de suspender la fototerapia, fue el de menor asistencia (45%) (**GRÁFICO 1**).

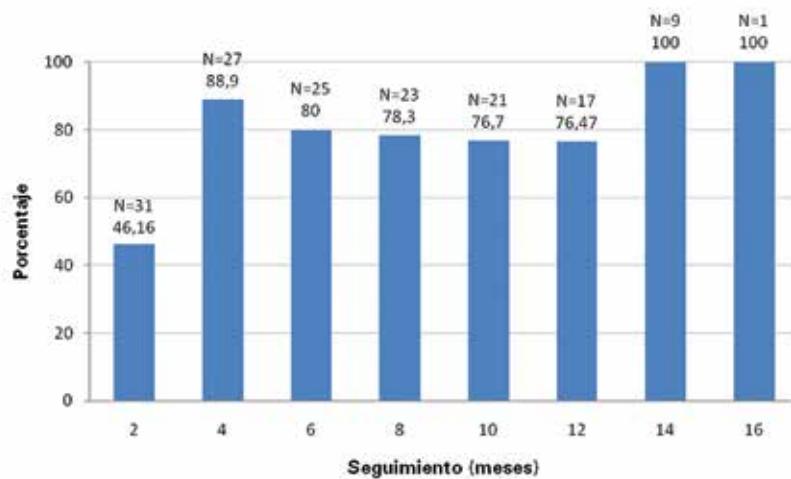


GRÁFICO 1. Adherencia al seguimiento clínico

Paciente	Sexo	Edad	Fototipo	Evolución (meses)	Estadio	Antecedente de recaída	Mantenimiento	Dosis remisión clínica (J)	Dosis total acumulada (J)	Total de sesiones de PUVA	Recaída durante seguimiento
1	M	67	III	36	IB	Sí	Sí	873	1.591,5	246	No
2	H	46	IV	36	IB	No	No	500	500	62	No
3	M	62	II	24	IB	No	Sí	160,5	183	87	No
4	H	71	III	24	IB	No	Sí	451	1.035	133	No
5	H	78	III	36	IB	No	Sí	219	483	109	Sí
6	M	70	II	45	IB	No	Sí	511	701	200	No
7	H	36	III	34	IA	Sí	Sí	433	454	192	Sí
8	M	81	I	108	IB	No	Sí	43,5	228	103	No
9	H	29	I	36	IA	No	Sí	477,5	1.253	152	No
10	M	39	II	120	IB	No	Sí	615	2.128,5	230	No
11	H	74	III	48	IB	No	Sí	525	1.026	212	No
12	M	56	I	60	IA	No	Sí	330	910	135	No
13	H	54	II	52	IB	No	Sí	1.330	1.593	230	No
14	M	34	III	18	IA	Sí	Sí	234	274	84	Sí
15	M	71	III	36	IA	No	Sí	183	223	57	Sí
16	M	37	I	48	IA	No	Sí	564	612,5	115	No
17	H	53	III	240	IB	Sí	No	425	425	84	Sí
18	M	78	I	12	IA	No	No	215	215	64	No
19	M	71	I	18	IA	Sí	Sí	298,5	381,5	143	Sí
20	M	43	I	84	IA	No	Sí	465,5	670,5	267	No
21	M	18	III	12	IA	No	Sí	501	509,5	68	No
22	M	38	II	33	IB	No	Sí	156	381	116	No
23	M	64	IV	48	IA	Sí	Sí	1.455,5	1.661	218	Sí
24	M	49	II	51	IA	No	Sí	782,5	1.407,5	158	No
25	H	43	II	72	IA	No	Sí	137,5	1.456,5	181	No
26	M	59	III	3	IA	No	No	544	544	57	No
27	M	45	III	50	IA	No	No	2.054	2054	202	No
28	M	42	III	31	IB	Sí	Sí	184	416	124	Sí
29	M	63	III	180	IB	Sí	Sí	212	971	82	No
30	M	67	II	25	IA	No	Sí	412	756,5	129	No
31	H	39	IV	24	IB	Sí	Sí	593,5	1.008,5	142	Sí

M: mujer; H: hombre

TABLA 4. Caracterización de la población de pacientes con micosis fungoide atendidos en el Centro Dermatológico CES Sabaneta, que logró remisión clínica e histológica luego de PUVA.

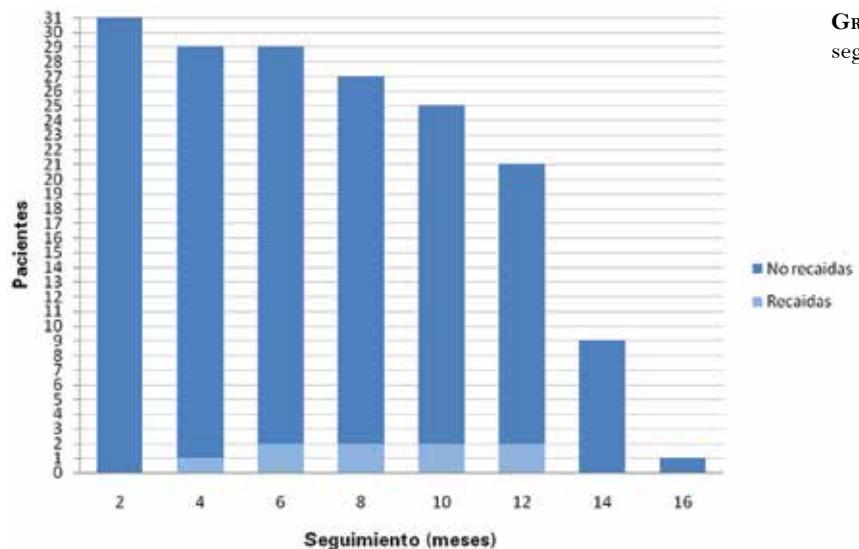


GRÁFICO 2. Evolución durante el seguimiento.

En el **GRÁFICO 2** se puede apreciar la evolución de cada paciente durante el seguimiento.

El **GRÁFICO 3** muestra el porcentaje de éxito, entendiéndose éste como “sin recaída” al momento del control. Al igual que en el primer gráfico, este porcentaje se calculó teniendo en cuenta el número total de pacientes que debía asistir a cada uno de los controles.

La población se dividió en dos grupos. El primero correspondió a los pacientes que luego de haber suspendido la PUVA no tuvieron recaída clínica o histológica durante el seguimiento ($n=22$), y el segundo, a los pacientes que presentaron recaída durante el seguimiento ($n=9$). La diferencia entre los porcentajes de “recaída” y “sin recaída” (29,03 y 70,96, respectivamente) fue estadísticamente significativa ($p=0,009$).

El tiempo de evolución de la enfermedad fue variable: de tan sólo tres meses para el paciente con la enfer-

medad más reciente y de 240 meses para el paciente con la enfermedad más antigua. El tiempo de evolución en meses para toda la muestra fue de 1.664. El promedio del tiempo de evolución en meses para los 31 pacientes elegidos fue de 51,03. Entre los grupos de recaída y el de sin recaída, los promedios fueron muy similares (45,89 Vs. 55,95, respectivamente) ($p=0,618$).

De los pacientes que presentaron recaída durante el seguimiento, ocho habían presentado recaída con anterioridad y dos no; mientras que en el grupo de pacientes de sin recaída, tan sólo dos tenían este antecedente ($RR=8,56$) ($IC95\% 2,72-26,94$). El antecedente de recaída en nuestra serie se comporta, con evidencia sólida, como un factor pronóstico de nuevas recaídas ($p=0,000703$).

Del grupo de recaída hacían parte cinco pacientes con micosis fungoide en estadio IA y cuatro pacientes en estadio IB, mientras que la mitad de los pacientes del

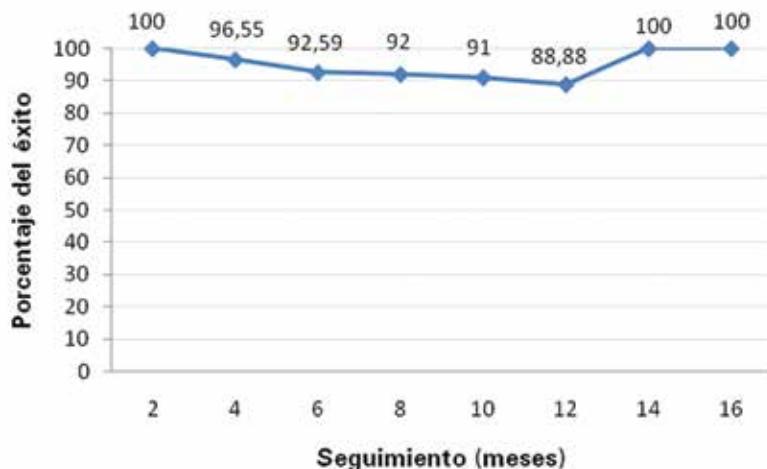


GRÁFICO 3. Porcentaje de éxito durante el período de observación.

grupo de sin recaída presentaban micosis fungoide en estadio IA y, la otra mitad, en estadio IB, o sea, 11 pacientes para cada estadio (RR=1,17) (IC95% 0,46-2,98). La diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,9$).

El número total de sesiones recibido por el grupo de recaída hasta el momento del corte, fue de 1.153 (164,67 sesiones por cada paciente); y para el grupo de sin recaída fue de 3.229 (131,82 sesiones por cada paciente). La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,183$).

La dosis total de joules/cm² recibida por los pacientes del primer grupo, fue de 5.326 (757,05 en promedio para cada paciente), y para el segundo fue de 20.727 (1.044,78 en promedio para cada paciente). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,197$).

En cuanto al número de sesiones requeridas para lograr la resolución de las lesiones, en el grupo de recaída fue de 852 sesiones (85,78 sesiones por paciente) y en el grupo de sin recaída fue de 1.793 sesiones (85,14 sesiones por paciente). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,973$).

La dosis necesaria para la remisión clínica en el primer grupo fue de 4.025,5 J/cm² (559,67 en promedio para cada paciente). Para el segundo grupo, esta dosis fue de 11.860 J/cm² (493,32 en promedio para cada paciente). La diferencia no fue estadísticamente significativa.

Ocho pacientes en el grupo de recaída y 18 en el grupo de sin recaída, recibieron mantenimiento en algún momento de su tratamiento (RR=1,54) (IC95% 0,33-7,24). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0,9$).

Discusión

La forma más común del linfoma cutáneo de células T es la micosis fungoide, la cual afecta principalmente a adultos entre los 40 y los 60 años de edad.² Los estudios epidemiológicos han demostrado un incremento en su incidencia a partir de 1980, y es probable que este aumento se deba a una mejor detección de la enfermedad y a un mayor registro.¹⁰

El diagnóstico de micosis fungoide se enfoca en tres puntos primordiales: los hallazgos clínicos (lesiones de piel), las características histopatológicas y las inmunofenotípicas. Por esta razón, se evalúan la biopsia de piel, la inmunohistoquímica y la inmunogenotipificación por medio de la PCR.¹¹

Por medio de criterios histológicos y clínicos tan sólo se diagnostican entre 50% y 75% de los linfomas cutáneos, mientras que si se asocian criterios inmunohistocímicos y genéticos, se puede llegar al 80% de

diagnóstico, restando 5% a 10% de los linfomas que no pueden clasificarse correctamente.¹²

El diagnóstico en nuestra población fue realizado en todos los casos mediante el examen físico completo y la toma de biopsia para estudio histológico. Los casos dudosos en la histología convencional se sometieron a estudios de inmunohistoquímica para su confirmación. Las pruebas de inmunogenotipificación se encuentran poco difundidas en nuestro medio y, por lo tanto, no se aplicaron en el estudio.

Una vez hecho el diagnóstico de micosis fungoide, se debe proceder a suministrar un tratamiento adecuado y, en aquellos casos de enfermedad limitada a la piel, los esfuerzos deben estar dirigidos hacia una mejoría de la calidad de vida, ya que la supervivencia se encuentra mínimamente acortada en estos pacientes, como ha sido sugerido por algunos autores.⁵

El Centro Dermatológico CES de Sabaneta fue uno de los primeros en organizar una unidad de fototerapia en Colombia y desde sus inicios en 1997 hasta el presente año, han sido tratados en ella más de 700 pacientes con diversos diagnósticos. Para el momento de la realización del presente estudio, 61 pacientes con micosis fungoide se encontraban en manejo con fototerapia y, de éstos, sólo 31 cumplieron con los criterios de inclusión.

Tan sólo una paciente tuvo 57 sesiones de tratamiento; los demás asistieron, al menos, a 58 sesiones. En algunos de ellos fue necesario prolongar el tratamiento hasta alcanzar el objetivo. Una vez lograda la resolución de las lesiones, se suspendió la terapia de forma indefinida hasta una recaída clínica evidente en cada uno de los pacientes. El seguimiento clínico y con exámenes de laboratorio realizado cada dos meses, tuvo buena aceptación por parte de la mayoría, como lo demuestran las cifras de asistencia al estudio para cada uno de los períodos de evaluación (mayores de 75%). El primer control, dos meses luego de suspender fototerapia, fue el de menor asistencia (45%), posiblemente debido a una falla en la información administrada a los pacientes durante la consulta de suspensión del tratamiento.

Partiendo del poco compromiso extracutáneo en los estadios iniciales de micosis fungoide, la práctica de una radiografía de tórax y una ecografía abdominal total es suficiente en enfermedad T1 y T2 sin adenopatías ni otras manifestaciones. En estadios más avanzados, con enfermedad tumoral, enfermedad eritrodérmica o ganglios palpables, o en formas atípicas agresivas, es necesario aumentar la sensibilidad de las pruebas de imagen mediante la práctica de tomografía computadorizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (TEP).^{11,13}

Algo en lo que coincide la mayoría de los autores es que en todos los casos se debe realizar un seguimiento indefinido a los pacientes con micosis fungoide.¹⁴

Otros exámenes de laboratorio, como LDH y el recuento de eosinófilos en sangre, se han propuesto como marcadores predictores del comportamiento de la enfermedad.^{15,16} Los resultados de estos exámenes realizados a nuestros pacientes, no mostraron variación alguna durante el seguimiento.

Se observó recaída en 29% de los pacientes y este porcentaje fue estadísticamente significativo ($p=0,009$) frente al grupo de pacientes que no recayó. Uno de los pacientes de este último grupo continuó en remisión luego de 16 meses de seguimiento.

De todas las variables evaluadas, el antecedente de recaída fue el que con mayor grado de certeza se asoció a futuras recaídas (RR=8,56). Las demás variables, como tiempo de evolución de la enfermedad, número de sesiones de PUVA y julios necesarios para la remisión clínica, y número de sesiones y julios acumulados, no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En el estudio retrospectivo de Cristiane Querfeld y colaboradores, se evaluó el impacto de la terapia de mantenimiento en estadios tempranos de la micosis fungoide. La población fue de 66 pacientes con micosis fungoide en estadios IA a IIA, con seguimiento a seis años. De ellos, 61 pacientes continuaron la terapia de mantenimiento por tiempo indefinido cada tres semanas; 50% de estos presentó recaída en un tiempo promedio de tres años y, de estos, 21% fue a los dos años. De los cinco pacientes que no recibieron terapia de mantenimiento, tres presentaron recaída. Todos los pacientes que recayeron respondieron al reiniciar el PUVA. El pequeño número de pacientes no les permitió comparar los dos grupos para establecer el impacto real del mantenimiento.¹⁷

En un estudio aún no publicado, realizado por Forero y colaboradores, en el que se analizaron los pacientes con micosis fungoide que se encontraban en PUVA en el Centro Dermatológico CES Sabaneta, se encontró que 94,9% de los pacientes lograron remisión inicial con dosis promedio 339 J/cm²; de estos pacientes, 69,6% recibieron terapia de mantenimiento y 30,4% no recibieron. De los pacientes que lograron remisión clínica, 48,7% recayeron y todos, excepto uno, lograron la resolución de sus lesiones con un nuevo ciclo de tratamiento.¹⁸

En el consenso de recomendaciones para el tratamiento de la micosis fungoide publicado en el 2006 por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) y la Organización Mundial de la Salud, se desvirtuó la terapia de mantenimiento debido al pobre impacto sobre la prevalencia de recaídas; además, se hizo énfasis en los efectos secundarios de la radiación ultravioleta acumulada en pacientes que asisten a fototerapia.⁸

En nuestro estudio, ocho pacientes en el grupo de recaída y 18 pacientes en el grupo de sin recaída, recibieron

mantenimiento en algún momento de su tratamiento. La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,9$). En forma concordante con la recomendación del consenso, para nuestra población, haber asistido a terapia de mantenimiento no evitó posteriores recaídas.

En conclusión, la micosis fungoide es un linfoma cutáneo con la capacidad de progresar en el tiempo desde estadios en parches o placas, hacia un compromiso extracutáneo, lo cual ensombrece el pronóstico.^{15,19} Para los estadios iniciales, la supervivencia a 5 años es de 90% a 100%, con una expectativa de vida comparable al de la población general.³ Es por esta razón que es importante elegir adecuada y oportunamente la terapia en cada paciente.²⁰

La fototerapia es una herramienta terapéutica importante en la micosis fungoide y, aunque es claro su papel en la remisión clínica de las lesiones, no existen pruebas de su importancia en el mantenimiento.⁶ En el presente estudio se puede observar que la terapia de mantenimiento, durante el tiempo evaluado, no evita que los pacientes presenten recaídas. Se sugiere así que las dosis adicionales de UVA después de la remisión clínica resultan innecesarias y aumentan el porcentaje de efectos secundarios. Muchos aspectos deben ser evaluados antes, durante y después del tratamiento de los pacientes. En este estudio, el aspecto más importante que se debe tener en cuenta en la historia de cada individuo afectado, con un alto grado de certeza, es el antecedente de recaídas.

Aunque se practicaron exámenes de laboratorio, como eosinofilia en sangre, LDH, ecografía abdominal total y radiografía de tórax, para el seguimiento de los pacientes luego de suspender PUVA, los resultados obtenidos no mostraron ningún valor pronóstico, hallazgo que no concuerda con algunos trabajos de la literatura mundial.^{15,16} De acuerdo con esto, por lo menos, en pacientes en estadios tempranos (IA y IB), dichos exámenes pueden realizarse con intervalos mayores, lo cual reduce las molestias para los pacientes y los costos para el sistema de salud.

Esta guía se propone con el fin de generar información para nuestra región, que permita orientar la toma de decisiones en el manejo de la micosis fungoide. Hasta el momento, constituye un informe preliminar de lo observado durante 16 meses en nuestra institución. Se continuará el seguimiento de estos pacientes y de nuevos, durante, al menos, cinco años, momento en el cual analizaremos nuevamente la información obtenida.

Referencias

- Lenane P, Powell FC, O'Keane C, Dervan P, O'Sullivan D, Bourke E, et al. Mycosis fungoides –a review of the manage-

- ment of 28 patients and of the recent literature. Int J Dermatol. 2007;46:19-26.
2. Latkowski JA, Heald P. Cutaneous T cell lymphomas. In: Fitzpatrick T, Freedberg IM. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 6th. edition. United States Of America: McGraw-Hill; 2003. P. 1537-58.
 3. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. Clin Invest. 2005;118:790-812.
 4. Kulin PA, Marglin SI, Shuman WP, Chew DE, Olerud JE. Diagnostic imaging in the initial staging of mycosis fungoidea and Sézary syndrome. Arch Dermatol. 1990;126:914-8.
 5. Whittaker SJ, Marsdex JR, Spittle MS, Russell R. Joint British Association of Dermatologists and U.K Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell Lymphomas. Br J Dermatol. 2003;149:1095.
 6. Baron E, Stevens S. Phototherapy for cutaneos T- cell lymphoma. Dermatol Ther. 2003;16:303-10.
 7. MacKie, Rona M. Cutaneous lymphomas and lymphocytic infiltrates. En: Rook/Wilkinson/Ebling. Textbook of dermatology. 6th edition. Oxford: Blackwell Science; 1998. P. 2373-402.
 8. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoidea/Sézary syndrome. European Journal of Cancer. 2006;42:1014-30.
 9. Scarisbrick JJ. Staging and management of cutaneous T-cell lymphoma. Clin Exp Dermatol. 2006;31:181-6.
 10. Siegel R, Pandolfino T, Guitar J, Rosen S, Kuzel T. Primary cutaneous T- cell lymphoma: review and current concepts. Review J Clin Oncol. 2000;18:2908-25.
 11. Moreno D, Herrera A, Camacho F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos de células T. Med Cutan Iber Lat Am. 2003;3:75-100.
 12. Hofer A, Cerroni L, Kerl H. Narrowband (311-nm) UVB therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoideas. Arch Dermatol. 1999;135:1377-80.
 13. Lansigan F, Choi J, Foss FM. Cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2008; 22: 979-96.
 14. Fung M, Murphy MJ, Hoss D, Grant-Kels J. practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2002;46:325-57.
 15. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoidea/Sézary syndrome. J Am Acad Dermatol. 1999;40:914-24.
 16. Tancre`de-Bohin E, Ionescu MA, La Salmonie`re P, Dupuy A, Rivet J, Rybojad M, et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. Arch Dermatol. 2004;140:1057-61.
 17. Cruelfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Kirby KA, Roenigk HH, Prinz BM, et al. Arch Dermatol. 2005;141:305.
 18. Forero O, Zuluaga A. Evaluación del resultado de la terapia con PUVA en pacientes en estadio temprano; seguimiento a 8 años (tesis). Medellín: CES; 2005.
 19. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoidea and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. Arch Dermatol. 2003;139:857-66.
 20. Ellen K, Stephen H, Stephen R, Sara N, Louise S, Benoit BM. Inmunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. J Clin Invest. 2005;115:798.

Vitílico

Vitiligo

María Cristina Trujillo Correa,¹ Luz Marina Gómez Vargas.²

1. Médica, residente II de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

2. Médica dermatóloga, Coordinadora del Servicio de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia:

María Cristina Trujillo Correa

Email: maria_crys@hotmail.com

Recibido: Diciembre 30 de 2009.

Aceptado: Febrero 20 de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

El vitílico se define como un trastorno de la pigmentación, adquirido, crónico, caracterizado por máculas blancas, que usualmente aumentan de tamaño con el tiempo y que corresponden a una pérdida de la función de los melanocitos epidérmicos y, en algunas ocasiones, a los del folículo piloso. La prevalencia mundial es de 0,5% a 2% y afecta todas las razas y en igual proporción a hombres y mujeres. Se han propuesto múltiples teorías para explicar la patogénesis de la enfermedad y, entre ellas, han resaltado la hipótesis bioquímica, la neural y la autoinmune; esta última es la más popular. Las diferentes teorías pueden contribuir a explicar la pérdida de los melanocitos, apoyando una etiología multifactorial, lo que se conoce como la teoría de convergencia.

El diagnóstico es clínico y puede ayudar la lámpara de Wood. Existe una gran cantidad de tratamientos disponibles en nuestro medio, con ventajas y desventajas, pero ninguno de ellos es 100% efectivo en todos los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Vitílico, trastornos de la pigmentación, hipopigmentación.

Summary

Vitiligo is defined as an acquired, chronic, pigmentary disorder characterized by white macules that usually increase in size over time. These correspond to an epidermal melanocyte loss of function, and in some cases, to those in the hair follicle. The worldwide prevalence is of 0.5 to 2%, affecting all races and men and women equally. Multiple theories that try to explain the pathogenesis of the disease have been proposed, among them, biochemical, neural and autoimmune hypothesis, the latter being the most popular. The different theories may converge to contribute to melanocyte loss, supporting a multifactorial etiology referred to as the convergence theory.

The diagnosis is clinical and may be aided by the use of Wood's lamp. We have a great quantity of treatments available that bear advantages and disadvantages, but none with 100% effectiveness in all patients.

KEY WORDS: Vitiligo, pigmentation disorders, hypopigmentation.

Introducción

El vitílico es un trastorno pigmentario adquirido que se remonta al 2200 a. de C. En el papiro de Ebers (primer tratado médico egipcio), en el año 1550 a. de C., ya se describían dos tipos de enfermedades que afectaban el color de la piel: una con tumores (lepra) y otra sólo con cambio de color, probablemente vitílico.¹ La palabra

"vitílico", viene del latín *vitium*, que significa mancha o defecto.² Se caracteriza por pérdida del número o de la función de los melanocitos epidérmicos, de membranas mucosas y de otros tejidos, que se traduce en la aparición de máculas acrómicas que comprometen determinadas áreas corporales, y causan un gran impacto psicológico en la población afectada.^{3,4}

El objetivo de esta revisión es reforzar los conocimientos

sobre la epidemiología y la clínica de la enfermedad, y aclarar conceptos sobre su tratamiento, pues aunque existen múltiples opciones en el mercado, los resultados sobre su eficacia, observados en la medicina basada en la evidencia, son muy variables.

Epidemiología

El vitílico se define como un trastorno adquirido de la pigmentación, crónico, caracterizado por máculas blancas, simétricas, que usualmente aumentan de tamaño con el tiempo.⁵ La prevalencia mundial es de 0,5% a 2% y en Estados Unidos se calcula en 1%. Estos datos varían según los diferentes países del mundo. La mayor incidencia se ha reportado en India, seguida de México y Japón. Esta diferencia podría explicarse por el color de piel de las diferentes poblaciones, que contrasta más con la enfermedad y que los lleva a consultar tempranamente.¹

La aparición de las lesiones comienza en la infancia o en la adolescencia, con un pico entre los 10 y 30 años, pero puede ocurrir a cualquier edad. Todas las razas están afectadas, con igual prevalencia en los dos sexos, aunque las mujeres acuden más a la consulta médica debido en gran parte a las secuelas estéticas que se producen.

El 20% de los pacientes con vitílico tienen algún familiar en primer grado con la enfermedad. Además, los familiares de estos pacientes que no han desarrollado lesiones sugestivas de vitílico, tienen 7 a 10 veces más riesgo de presentarlas que el resto de la población general.^{1,6}

Etiología

No existe un consenso claro sobre los mecanismos involucrados en la desaparición de los melanocitos que llevan a la formación de las lesiones acrólicas. Se han propuesto múltiples teorías para entender la patogénesis de la enfermedad y entre ellas resaltan la hipótesis bioquímica, la neural y la autoinmune; esta última es la más popular. Se han postulado otros posibles factores etiológicos, entre los que se encuentran: deficiencias de los factores de crecimiento de los melanocitos, defectos intrínsecos en su adhesión, factores genéticos y factores virales, entre otros.

Ninguna de estas hipótesis ha logrado explicar completamente la enfermedad. Al parecer, cada uno estos factores contribuyen a la destrucción de los melanocitos, por lo que la tendencia actual apoya una etiología multifactorial, que se conoce como la “teoría de convergencia”.⁷

Hipótesis genética.

Según los reportes en la literatura, existe un componente genético que predispone a la enfermedad. Los estudios

de familias han demostrado un aumento de la prevalencia en parientes cercanos de los individuos afectados.

En grandes series de pacientes de la India, se ha demostrado un aumento de 4,5 veces el riesgo de presentar la enfermedad en familiares cercanos, comparado con el de la población general.⁸ Otro estudio llevado a cabo en 160 pacientes de Estados Unidos, mostró un riesgo relativo (RR) para adquirir vitílico de 7 para los padres, 12 para los hermanos y 36 para los hijos.⁹

Estos resultados reiteran la existencia de un compromiso genético en estos pacientes; sin embargo, esta herencia no corresponde totalmente con un patrón mendeliano y es ahí donde algunos factores ambientales entrarían a jugar un papel importante.¹⁰ Alkhateeb *et al.* demostraron una concordancia de vitílico en gemelos monocigóticos sólo de 23%, lo cual indica, nuevamente, que existen componentes que no son genéticos que juegan un rol importante en la patogénesis.¹¹ Algunos estudios han demostrado una asociación positiva con el HLA-DR4 y el HLA-DR53 y negativa con el HLA-DR3.¹² Otros investigadores han identificado locus susceptibles de autoinmunidad en los cromosomas 1, 7, 8 y 17, aumento de la expresión de algunos genes, como el que codifica el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α) cuya expresión está aumentada alrededor de las lesiones, y disminución en la expresión del gen KIT, que interviene en la supervivencia y proliferación de los melanocitos.¹⁰

Hipótesis autoinmune.

Surge por asociación con otras enfermedades autoinmunes, detección de anticuerpos y cambios inflamatorios en la piel.¹³ Diferentes mecanismos se pueden aplicar de acuerdo con los subtipos clínicos. Es así como la teoría neural se relaciona con el vitílico segmentario, mientras que la autoinmune lo hace con el generalizado.

Aunque la etiología exacta no se conoce, se cree que la autoinmunidad puede aparecer por dos mecanismos: autoinmunización primaria con anticuerpos contra antígenos del sistema melanogénico o como un fenómeno secundario seguido de la autodestrucción de los melanocitos, amplificando el daño.

Varios estudios han demostrado la intervención de la inmunidad celular y la humoral, actuando conjunta o independientemente, para ocasionar la desaparición de los melanocitos.¹⁴ Se sabe que hasta 80% de los pacientes tienen anticuerpos contra antígenos de superficie celular de melanocitos humanos normales. Estos anticuerpos pueden correlacionarse con la actividad y la extensión de la enfermedad, de una manera directamente proporcional; así, se presentan niveles más altos a mayor extensión y actividad de la enfermedad.^{15,16}

Se han encontrado cinco proteínas en los melanocitos de 35, 40, 75, 90 y 150 kDa que funcionan como antígenos

y que frecuentemente reaccionan con el suero de estos pacientes.

La tirosinasa, una enzima melanogénica, también se reconoce como autoantígeno; sin embargo, algunos estudios no la relacionan como blanco antigénico.¹⁷⁻¹⁹

En cuanto a la inmunidad celular, el número de linfocitos T ayudadores disminuye o aumenta, según diferentes estudios y los linfocitos asesinos naturales se encuentran en mayor cantidad. Por otra parte, las células de Langerhans aumentan en la piel con enfermedad activa, se encuentran normales en la enfermedad estable y disminuyen en las máculas repigmentadas. Se ha demostrado infiltración de macrófagos alrededor de la lesión, con un aumento en su número, siendo posible que su papel sea ingerir melanocitos en los que se ha inducido la apoptosis por linfocitos T citotóxicos.

El patrón de las citocinas también cambia comparado con los controles: se encuentra un aumento importante en la producción de interleucina 6 (IL-6) y la IL-8. La primera lleva a un aumento de ICAM-1, necesario para la adhesión del melanocito al leucocito. La IL-8 atrae polimorfonucleares, lo cual amplifica la respuesta inflamatoria. Además, se encuentra disminución del factor de crecimiento intrínseco de melanocitos (GM-CSF), lo cual lleva a una menor proliferación de los sobrevivientes en las lesiones de vitíligo. Por último, existe un aumento del FNT- α y del interferón gamma (IFN- γ), citocinas fundamentales como mediadores de la reacción inflamatoria.^{14,20-23}

A través del tiempo, el vitíligo se ha asociado con diversas enfermedades autoinmunes, entre las cuales se encuentran: diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, enfermedad de Graves, alopecia areata, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, miasenia gravis, anemia perniciosa y síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 y 2. De los pacientes con vitíligo, 30% desarrollan otra enfermedad autoinmune asociada y sus familiares en primer grado también tienen un mayor riesgo de presentarlas.^{11,14} Todos estos datos indican que los individuos pueden estar genéticamente predispuestos a desarrollar un grupo específico de enfermedades autoinmunes, que incluye el vitíligo.

Hipótesis autodestructiva.

Esta teoría propone que los melanocitos se autodestruyen por un defecto de los mecanismos protectores, que remueven los precursores tóxicos de melanina, como los análogos de la tirosina y otros intermediarios.

Le Poole fue el primero en sugerir un daño intrínseco en los melanocitos que lleva a una respuesta inmune secundaria.²⁴ Algunos defectos bioquímicos, como la disminución en la actividad de la enzima 4-alfa-hidroxitetrahidrobiopterina-dehidratasa, con aumento de la

7-tetrahidrobiopterina competidor de la fenilalanina hidroxilasa, alterarían la transformación de fenilalanina a L-tirosina y, por lo tanto, la síntesis de melanina.²⁵

Algunos grupos de investigadores han encontrado que los queratinocitos de pacientes con vitíligo tienen, *in vitro*, un defecto en el transporte de calcio, en la expresión de los receptores α adrenérgicos y en la biosíntesis de las catecolaminas, con incremento en los niveles de nor-epinefrina, tanto en epidermis como en plasma. Además, los pacientes con vitíligo acumulan biopterinas en la dermis con incremento de peróxido de hidrógeno y de 7-tetrahidropterina, potente inhibidor de la fenilalanina hidroxilasa, en queratinocitos y melanocitos. Igualmente, en la epidermis de estos pacientes, se encuentra que los niveles de ubicuonona, vitamina E, glutatión peroxidasa y catalasa, todos antioxidantes, se encuentran extremadamente bajos y representan un estrés de oxidación anormal que lleva al daño de las células epidérmicas.^{26,27}

En cultivos de melanocitos y en suero de pacientes, se han detectado niveles elevados de óxido nítrico.⁶ Los niveles de tenascina en la membrana basal y en la dermis papilar están aumentados. El efecto antiadhesivo de esta matriz extracelular puede contribuir a la pérdida de las células pigmentadas.²⁴

Se ha propuesto que la muerte de los melanocitos puede ser consecuencia de una aumentada susceptibilidad a químicos ambientales o autogenerados, por ejemplo, derivados de hidroquinona e intermediarios de la síntesis de melanina, particularmente indol-quinonas citotóxicas para éstos.⁷

Existen varios mecanismos que pueden explicar la desaparición del melanocito, una vez ha sido afectado:

- Degeneración vacuolar de los queratinocitos que dejan de producir factores de crecimiento de melanocitos y llevan a su apoptosis.
- Evento necrótico asociado a un proceso inflamatorio.
- Desprendimiento debido a trauma o fricción causada por alteración en la adhesión entre célula y célula o entre célula y matriz.²⁴

Hipótesis neural.

Se aplica para el vitíligo segmentario, el cual frecuentemente ocurre en un patrón dermatómico. Propone que los mediadores químicos liberados en las terminaciones nerviosas disminuyen la producción de melanina.⁶

Entre los factores implicados resaltan el neuropéptido Y y la epinefrina, y en muchos animales se encuentra control neural de los melanocitos por receptores alfa o beta adrenérgicos. El más importante de ellos es el adrenérgico beta 2, el cual normalmente estimula la melanogénesis. Además, se ha visto que el uso de beta-bloqueadores sistémicos pueden empeorar el vitíligo, lo cual apoya aún más esta teoría. Otros de los mecanismos,



FIGURA 1: Vitílico segmentario que sigue un dermatoma con poliosis.

poco claros en la actualidad, son la hiperactividad del sistema nervioso simpático y la pérdida de las células de Merkel de la lámina basal.²⁸

Como conclusión, los datos actuales sugieren que el vitílico puede ser un síndrome más que una enfermedad y que su etiología multifactorial o convergente resulta de diferentes mecanismos fisiopatogénicos que llevan a la pérdida del número o de la función de los melanocitos.

Factores desencadenantes

Hasta el momento, es imposible definir cuáles son los factores que desencadenan la enfermedad. Sin embargo, se han implicado el estrés emocional, el consumo de medicamentos como beta-bloqueadores, las infecciones y el trauma (fenómeno de Koebner).¹

Manifestaciones clínicas

El vitílico se caracteriza por la aparición de máculas blanquecinas o lechosas, generalmente redondas u ovales y, a menudo, con bordes festoneados. Miden pocos milímetros a varios centímetros y afectan la piel, las membranas mucosas o ambas. Las lesiones son asintomáticas; sin embargo, puede presentarse prurito o una sensación urente, que preceden o acompañan la aparición de las lesiones. Su curso es lento y progresivo, con remisiones y exacerbaciones que pueden correlacionarse con algunos factores desencadenantes. Ocasionadamente, las máculas pueden iniciarse alrededor de un nevus pigmentado, y toma el nombre de nevus de Sutton, leucodermia centrífuga adquirida o nevus con halo y, luego, afectar áreas distantes. Cualquier parte de la piel o de la mucosa puede estar afectada, pero tiene predilección por áreas normalmente hiperpigmentadas, como la cara, la ingle,

la axila, la areola y los genitales. Además, es común en los tobillos, los codos, las rodillas y otras áreas expuestas a traumas repetidos.^{1,5-7}

Clasificación

Esta enfermedad puede clasificarse según la extensión, la localización y el pronóstico. Una de las más usadas es la clasificación topográfica, que lo divide en dos grandes grupos: segmentario y no segmentario.

Segmentario zosteriforme

Se manifiesta por máculas distribuidas en el área de un dermatoma o cerca a ella, o en líneas de Blaschko (FIGURA 1). Se inicia tempranamente y no se asocia con enfermedades autoinmunes, por lo cual es más común en niños. Más de la mitad de los pacientes con vitílico segmentario tienen mechones o parches de pelo blanco, conocidos como poliosis. Es rara que se presente con compromiso de dos o más segmentos, ya sea de distribución ipsilateral o contralateral. Generalmente es estable, aunque de inicio explosivo.

No segmentario.

Se divide en:

LOCALIZADO, PARCIAL O FOCAL. También se conoce como vitílico areata. Se presenta como una o dos máculas con



FIGURA 2: Vitílico focal. Note que las lesiones cruzan la línea media.



FIGURA 3. Máculas acrómicas perioculares.



FIGURA 5. Adolescente con lesiones de gran extensión en los miembros inferiores.

un área pequeña afectada (10 cm^2 a 15 cm^2), sin un patrón de distribución claro (FIGURA 2).

ACROFACIAL. Se observan máculas que afectan la cara, especialmente, a nivel periorificial, y en las falanges distales de las manos y los pies (FIGURAS 3 Y 4).

VULGAR, GENERALIZADO O UNIVERSAL. Se manifiesta como máculas generalizadas en áreas extensas y simétricas. Generalmente, se asocia a síndromes de endocrinopatías múltiples. En este tipo de pacientes es común ver el fenómeno de Koebner, que se encuentra hasta en una tercera parte de los casos y corresponde a máculas de vitiligo en zonas de trauma previo (FIGURA 5).

MUCOSO. Compromete exclusivamente a las mucosas (FIGURA 6).^{1,5,6}

Behl clasifica la enfermedad según el pronóstico: pro-



FIGURA 4: Compromiso de las falanges, el dorso de las manos y las palmas.



FIGURA 6. Máculas acrómicas que comprometen el labio superior y el inferior.

gresiva o estable. En la primera, aparecen nuevas lesiones, con bordes mal definidos y con aumento de tamaño de las antiguas. La enfermedad estable se caracteriza por la ausencia de lesiones nuevas, estabilidad de las antiguas y disminución o desaparición de lesiones.¹

Variantes clínicas

VITILIGO TRICRÓMICO. Se reconoce por la presencia de una zona hiperpigmentada o azulada, estrecha o gruesa, que se localiza en un área intermedia entre la mácula del vitiligo y la piel normal. Se considera una variante del vitiligo inestable, pues en su evolución natural progresa a la despigmentación total.²⁹

CUADRÍCRÓMICO. Muestra presencia adicional de una hiperpigmentación marginal o perifolicular. Es más común en pieles oscuras y se considera como un signo de repigmentación.³⁰

PENTACRÓMICO. Es una variante rara que se caracteriza por una secuencia de blanco, bronceado, café, hiperpigmentación azul-grisácea y piel normal. Es más frecuente en la raza negra.³¹

INFLAMATORIO. Corresponde a una mácula rodeada de un borde eritematoso y levantado, inducida por la terapia agresiva. Puede provocar prurito o sensación urente.^{32,33}

AZUL. Corresponde a máculas generadas en un sitio de hiperpigmentación postinflamatoria.³⁴

TIPO CONFETI. Consiste en máculas hipomelanóticas diminutas y en gran cantidad.

Trastornos asociados con el vitílico

Es importante recapitular las asociaciones del vitílico, porque pueden brindar información acerca de su patogenia. Las asociaciones cutáneas más frecuentemente reportadas incluyen: leucotriquia (poliosis) en 45% de los pacientes (**FIGURA 7**), seguida por aparición prematura de canas en 37%, nevus con halo en 5% y alopecia areata en 10% de los casos. Otras asociaciones menos frecuentes son: dermatitis herpetiforme, nevo melanocítico congénito gigante, urticaria crónica, nevus despigmentario y erupción solar polimorfa. Recientemente, se publicó la asociación de placas de psoriasis vulgar confinadas a los parches de vitílico.

Otras asociaciones autoinmunes interesantes son la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves y la morfea.^{1,35} Puede ocurrir despigmentación tipo vitílico en pacientes con melanoma, al parecer como resultado de una reacción mediada por células T contra antígenos de las células tumorales que hacen una reacción cruzada con los melanocitos. La amelanosis alrededor del tumor primario semeja un nevus con halo, pero la despigmentación tipo vitílico puede aparecer en sitios distantes al melanoma.³⁶ Generalmente, los pacientes no tienen síntomas oculares pero pueden presentar: anomalías pigmentarias del iris y la retina, anomalías en la coroides



FIGURA 7. Poliosis.

en 30% de los pacientes, iritis en 5% y nevus con halo coroideo como hallazgo infrecuente. La agudeza visual no se afecta y puede ocurrir exoftalmos cuando se asocia a la enfermedad de Graves. En el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada los pacientes presentan vitílico, poliosis, alopecia, panuveítis, meningitis aséptica, hipoacusia y tinnitus. Es un trastorno raro, autoinmune, mediado por células. Se asocia con otras enfermedades autoinmunes, como hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto y diabetes mellitus (**FIGURA 8**). Otro trastorno asociado, con pocos casos en la literatura, es el síndrome de Alezzandrini. Tiene una etiología poco esclarecida, al parecer de origen autoinmune. Presenta vitílico, poliosis, sordera y retinitis unilateral.^{1,6}

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y puede ayudar la lámpara de Wood, especialmente, en personas blancas o en lesiones ubicadas en áreas cubiertas, pues intensifica el color blanco de la lesión. A los pacientes con diagnóstico de vitílico se les deberá realizar valoración de T4, TSH, glucemia basal y hemoleucograma completo. De acuerdo con otros hallazgos en la historia clínica y el examen físico, se debe solicitar cortisol, anticuerpos antitiroideos y niveles de vitamina B12.^{1,5,6}

Histopatología

En 41% de los pacientes se evidencia un infiltrado inflamatorio en la dermis superficial, perivascular y peri-



FIGURA 8. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Paciente con vitílico, poliosis y alopecia.

folicular, principalmente de linfocitos, más común en las lesiones de reciente inicio. Este infiltrado puede ser no significativo al compararlo con la piel normal. Cuando disminuyen los melanocitos, son remplazados por células de Langerhans que normalmente se encuentran en la zona media espinosa, lo cual se aprecia claramente con microscopía electrónica y sirve para hacer el diagnóstico diferencial con otras leucodermias.

Los residuos de melanina pueden evaluarse con la coloración de Fontana-Masson, la cual muestra los restos de pigmento hasta en 16% y los de melanocitos en 12%, sin una relación clara entre su número, la cantidad de pigmento y la duración de la enfermedad. Mediante estudios de inmunohistoquímica, se encuentra pérdida de melanocitos positivos para DOPA. Por lo tanto, la presencia de melanina en una biopsia no excluye el diagnóstico de vitíligo y el diagnóstico diferencial de vitíligo con otras hipomelanosis puede ser difícil.

Con microscopía electrónica se han encontrado anomalías en los melanocitos y queratinocitos:

- Melanocitos redondos con estructuras internas granulares finas.
- Melanocitos menos dendríticos.
- Melanocitos necróticos con filamentos intracitoplasmáticos anormales, también mitocondrias y membrana celular anormales.
- Retículo endoplásmico dilatado.
- Células de Langerhans aumentadas en número en la capa basal y disminuidas en la suprabasal.^{37,38}

Pronóstico

El curso natural del vitíligo es impredecible. Sin embargo, luego de un inicio abrupto, la enfermedad puede progresar lentamente por algún tiempo y seguir un periodo de estabilidad que puede durar de meses a décadas. Pocos casos pueden progresar rápidamente después de un periodo de inactividad.

El vitíligo segmentario es más estable y, generalmente, tiene un mejor pronóstico. Ocurre repigmentación espontánea en 6% a 44% de los casos, que comienza como pigmentación macular marginal o, más frecuentemente, perifolicular, especialmente en áreas expuestas a la luz. Los pacientes jóvenes tienen un mejor pronóstico. Aquellos con lesiones localizadas en las áreas de fricción, con leucotriquia y que presentan lesiones en las mucosas, tienen un peor pronóstico.¹

Se debe tener en cuenta el gran impacto psicológico que la enfermedad causa en el paciente. Se puede encontrar depresión hasta en 20%, pensamientos suicidas en 10% e intento suicida en 3,3% de los casos. Es por esto que algunos autores recomiendan que todos los pacientes con vitíligo, deben ser evaluados por psiquiatría.³⁹

Tratamiento

Existen una gran cantidad de tratamientos disponibles en nuestro medio, con ventajas y desventajas, pero ninguno de ellos es 100% efectivo en todos los pacientes.⁴⁰

Puede ser de dos tipos: médico o quirúrgico.

1. Médico: incluye esteroides tópicos y sistémicos, fototerapia, inhibidores de la calcineurina y otros.

2. Quirúrgico: consiste en injertos de piel o de melanocitos, tatuajes, etc.

Esteroides tópicos

Están indicados para cualquier vitíligo, evitando los efectos secundarios sistémicos. Pueden usarse en menores de diez años con despigmentación limitada. Los más usados son el valerato de betametasona al 0,1% y el propionato de clobetasol al 0,05%, una vez al día por varios meses (en la cara y las axilas, esteroides de baja potencia). Aproximadamente, 50% de los pacientes nota repigmentación del área tratada. Si ésta no se consigue en tres meses, se debe descontinuar e intentar de nuevo a los seis meses o cambiar a otro tratamiento. Es importante la vigilancia de la atrofia cada dos meses y la aparición de estrías.

La base de datos Cochrane, en su revisión sobre el uso de esteroides en vitíligo, evidencia que existen muchos estudios que muestran su eficacia, pero que pocos han reportado los efectos adversos a largo plazo. Los resultados muestran que el propionato de clobetasol es mejor que la PUVA sol, que el valerato de betametasona es mejor que el placebo y que no hay diferencias entre el uso de tacrolimus y clobetasol. Además, la fluticasona fue más efectiva cuando se administró en combinación con luz ultravioleta A que cuando se administró sola.⁴⁰

Esteroides sistémicos

Disminuyen la citotoxicidad mediada por anticuerpos contra los melanocitos y, por lo tanto, es útil en pacientes con enfermedad activa. Se recomienda una dosis diaria de prednisona de 0,3 mg/kg, la cual tiene mínimos efectos secundarios. Debe continuarse por dos meses y realizarse un desmonte progresivo. También es útil en niños y adultos que no son candidatos a esteroides tópicos ni a PUVA.

Soo Min Kim *et al.* reportaron una detención de la progresión del vitíligo en 87% de los pacientes, con un porcentaje de repigmentación de 70%, luego de cuatro meses de tratamiento. En este estudio, presentaron una mejor respuesta los jóvenes con lesiones localizadas, principalmente en la cara. Los efectos adversos, aunque en muy baja proporción, fueron el edema facial, la ganancia de peso y el acné.^{41,42} Sin embargo, los estudios de medicina basada en la evidencia que evalúan los esteroides orales y en la lesión, no han encontrado resultados significativos.⁴⁰

Fototerapia

Históricamente, la fotoquimioterapia con luz ultravioleta A más psoralen tópico y sistémico (PUVA) se ha considerado la terapia de elección para el tratamiento de los pacientes con vitílico. Sin embargo, se sabe que la repigmentación inducida por PUVA varía considerablemente. Además, los efectos adversos son sustanciales, e incluyen fototoxicidad, cáncer de piel, aparición de cataratas y efectos gastrointestinales, entre otros.

Dada la eficacia comparable de la PUVA con luz ultravioleta B de banda estrecha y la ausencia de efectos adversos, se considera el método de elección en pacientes con vitílico grave a moderado (compromiso de más de 10% del área de superficie corporal). La luz ultravioleta B utilizan una longitud de onda de 311 nm que provee alta fluencia y menos eritema. Induce inmunosupresión local, promueve la producción de melanotropina, su proliferación y la melanogénesis. Es más efectiva que la PUVA tópica e igual de eficaz que la PUVA oral, siendo la terapia con luz ultravioleta B más segura, aun en niños. Además, no requiere protección ocular después del tratamiento. El uso de kelina tópica combinada con luz ultravioleta A no mostró diferencias comparada con la de luz ultravioleta B como terapia única.^{28,40}

Inhibidores de la calcineurina

Según los estudios, el tacrolimus y el pimecrolimus son igual de eficaces al clobetasol en el tratamiento de los pacientes. Son inmunomoduladores tópicos que afectan la función de las células T y los mastocitos por la unión de inmunofilinas citoplasmáticas y la inactivación de la calcineurina, que inhiben la síntesis y la liberación de citocinas proinflamatorias y de mediadores vasoactivos. Tienen algunas ventajas, pues son bien tolerados y pueden utilizarse por largos períodos sin evidencia de atrofia y telangiectasias. Sin embargo, su principal desventaja es que no existen estudios a largo plazo que confirmen su verdadera eficacia. Hasta el momento, los estudios concluyen que 89% de los pacientes alcanza un grado de repigmentación hasta de 75%, principalmente en la cara y el cuello. Además, hasta el momento no se ha comprobado que el uso de inmunomoduladores tópicos esté relacionado con inmunosupresión sistémica y con aumento del riesgo de cáncer de piel y otras malignidades.^{28,42}

Calcipotriol

Es un análogo sintético de la vitamina D₃ que se une a los receptores de vitamina D de la piel, estimulan la melanogénesis e inhiben la activación de células T. Algunos estudios han mostrado eficacia cuando se combina con luz ultravioleta, pero en otros se ha observado una repigmentación mínima. Su efectividad es mayor si se asocia a clobetasol.

Una terapia promisoria parece ser el uso de calcipotriol asociado a fotoquimioterapia con 8-metoxipsoraleno; sin embargo, se requieren más estudios para confirmar su eficacia.⁴³

Fenilalanina y helioterapia

Se usa especialmente para menores de diez años en quienes la terapia con PUVA está contraindicada. Se emplea fenilalanina a dosis de 50 mg a 100 mg por vía oral o en aplicación tópica más exposición al sol, con repigmentación en 50% o más de los individuos tratados. El mecanismo de acción se desconoce, ya que no hay evidencia de disminución de la fenilalanina o la tirosina en la piel de los pacientes con vitílico. Se plantea la posibilidad de la estimulación de la fenilalanina al melanocito folicular para proliferar o migrar, pero este efecto puede ser producido también por el sol en forma independiente. Su gran ventaja es el uso en forma segura en individuos de todas las edades.

Levamizol

Se ha planteado esta alternativa terapéutica para pacientes con vitílico limitado o de lenta progresión, y se obtiene mayor beneficio cuando se aplica concomitantemente un esteroide tópico. Se emplean dosis de 150 mg, dos veces por semanas por 4 a 48 meses. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprobar su verdadera eficacia.^{28,42}

Antioxidantes

La efectividad de los agentes antioxidantes en el tratamiento del vitílico todavía está en discusión. El extracto de ginkgo biloba evaluado en un periodo de seis meses en pacientes con vitílico localizado y de progresión lenta, mostró una repigmentación de 75% o más en 40% de los pacientes, con una muy buena tolerancia, a una dosis de 40 mg, tres veces al día; puede ser una terapia efectiva para evitar la progresión del vitílico.⁴⁴

Prostaglandinas

Se ha demostrado que las prostaglandinas juegan un papel en la proliferación de los melanocitos y la melanogénesis. Un estudio evaluó la aplicación de prostaglandina E₂ tópica en vitílico localizado durante seis meses y mostró que 15 de 24 pacientes presentaron repigmentación acentuada. Estos resultados no han sido confirmados.⁴⁴

Láser excimer

Tiene una longitud de onda de 308 nm. Se usa 1 a 3 veces por semana por 1 a 6 meses y alcanza alguna repigmentación en 20% a 87% de los pacientes, principalmente en áreas expuestas a la luz. Si se realiza terapia combinada con tacrolimus, se alcanza 75% de repigmentación de las

lesiones en 70% de los pacientes, comparada con el láser excimer como terapia única, en la cual sólo se alcanza en 20% de los mismos. La terapia combinada con 8-metoxipsoralen tópico también muestra diferencias: se alcanza una repigmentación de 50% en 50% de los pacientes que usaron terapia combinada versus 20% de los grupos en que se usó láser solamente. Sin embargo, estos estudios se han realizado con pocos pacientes, por lo tanto, falta más investigación para concluir sobre su efectividad.²⁸

Láser helio-neón

Este láser, que utiliza una longitud de onda de 632,8 nm, parece inducir repigmentación en el vitíligo segmentario. *In vitro*, ha demostrado que aumenta la proliferación y la migración de los melanocitos. En 20% de los pacientes evaluados se alcanzó una repigmentación de 75%. Sin embargo, se necesitan muchas sesiones para lograrlo (137 sesiones, 1 a 2 veces por semana), es decir, entre 1 y 2,5 años de terapia.^{42,44}

Terapia de despigmentación

Está indicada cuando el compromiso por la enfermedad es de más de 50% del área de la superficie corporal. Se aplica monobencíl éter de hidroquinona (monobenzona), dos veces al día, hasta lograr que el pigmento residual desaparezca; produce muy buenos resultados con una apariencia de piel tipo I. Esto requiere consentimiento informado del paciente, ya que es permanente y el paciente será fotosensible de por vida. La posible toxicidad es dermatitis leve (14%), la cual es tratada con esteroides tópicos, y en 50% eritema, sequedad y prurito. Ocasionalmente, puede encontrarse un paciente alérgico a la monobenzona. En 90% a 95% de los casos, se toman dos a tres meses para iniciar la respuesta y, nueve meses a un año, para completarla. Se debe evitar la exposición al sol, para disminuir los riesgos de repigmentación. Esta despigmentación también puede lograrse mediante el uso de láser de rubí, en pacientes con fenómeno de Koebner positivo.⁴²

Melagenina.

Es un extracto de placenta humana, producido en Cuba en 1976. Está compuesta por ácidos grasos libres, aminoácidos, fosfolípidos, minerales y, al parecer, una alfa lipoproteína que estimula la síntesis de melanina y la proliferación de melanocitos. No tiene efectos tóxicos. Se reporta una repigmentación parcial o total en 3 a 11 meses, en 84% de los casos. Sin embargo, estos resultados no han sido corroborados por otros investigadores, lo cual pone en duda el beneficio de la medicación, más aun si se tiene en cuenta que en 10% a 44% de los pacientes con la enfermedad ocurre repigmentación espontánea. En estudios realizados en China sobre vitíligo estable-

del cuero cabelludo, reportan mejoría en 36% de los pacientes, pero son series muy pequeñas y se requiere mayor investigación al respecto.^{43,45-47} En un metanálisis, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el placebo.⁴⁰

Existe poca información sobre otras intervenciones en los pacientes con vitíligo, como terapias alternativas, camuflaje cosmético y terapia sicológica, y ningún estudio ha sido capaz de demostrar beneficios a largo plazo. Varios estudios de distribución aleatoria y controlados y reportes de casos han demostrado que los esteroides tópicos y la luz ultravioleta B son las terapias más efectivas y seguras para el tratamiento del vitíligo localizado y generalizado, respectivamente.⁴⁰

Polypodium leucotomos

Es una sustancia derivada de un helecho de América Central, con propiedades immunomoduladoras. En los estudios preliminares de Polypodium leucotomos asociada a luz ultravioleta B, se ha mostrado una mayor tasa de repigmentación al compararlos con fototerapia como terapia única.⁴⁸

Tratamientos quirúrgicos.

Están indicados para pequeñas áreas de vitíligo, con mala respuesta al tratamiento médico, piel con vellos blancos, con muy pocas posibilidades de repigmentación y enfermedad estable.^{49,50}

Injertos con sacabocado.

Se toman especímenes de biopsia con sacabocados de un área donante pigmentada. La repigmentación comienza 4 a 6 semanas luego del procedimiento.

Miniinjertos.

Se usan para el vitíligo segmentario resistente al tratamiento. Es una variante del anterior, en el que se utilizan incisiones de 2 a 3 mm. Es un procedimiento tedioso, consume mucho tiempo y se realizan, aproximadamente, 50 a 100 injertos por sesión. El resultado cosmético es excelente, con repigmentación en 4 a 6 semanas.^{49,50}

Injerto con ampolla de succión.

Son injertos epidérmicos obtenidos por succión al vacío, con una presión aproximada de 150 mm Hg. El techo de la ampolla se remueve y se utiliza como injerto. El sitio receptor se prepara con succión, congelamiento o dermoabrasión, 24 horas antes. La repigmentación tiende a ser moteada.

Cultivos autólogos de queratinocitos y melanocitos.

En esta técnica se utiliza piel normal como fuente de

células que se llevan a cultivo. El sitio receptor se prepara mediante crioabrasión, dermoabrasión, succión o láser, quitando la epidermis. Puede combinarse con luz ultravioleta A para acelerar el proceso de repigmentación, que puede ser moteada. Tiene como problema que su costo es elevado. Su principal ventaja es que sólo se requieren pequeñas cantidades de piel donante para su realización.^{49,50}

Injerto de melanocitos autólogos.

Con esta técnica sólo se cultivan melanocitos que, luego, se inyectan en la piel receptora previamente preparada con crioabrasión o dermoabrasión superficial. Su principal problema es el costo y la utilización de mitógenos artificiales con efectos desconocidos en humanos. Actualmente, se ensayan nuevos métodos que usan factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento de hepatocitos o ambos.^{49,50}

Conclusión

El vitiligo es un trastorno dermatológico común, caracterizado por la aparición de máculas acrómicas en la piel, las mucosas o ambas. A pesar de ser conocido desde años antes de Cristo, no se ha logrado establecer su causa y, actualmente se implican varios mecanismos o hipótesis. Asimismo, no existe una terapia 100% efectiva que logre la repigmentación en estos pacientes. Sin embargo, es responsabilidad de los médicos, principalmente los dermatólogos, conocer la enfermedad, brindar tratamientos que busquen mejorar la condición del paciente y acompañarlo durante todo el proceso.

Referencias

- Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007;73:149-56.
- Carter RL. A dictionary of dermatologic terms. 4th edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992.
- Hann Sk, Chung Hs. Historic view of vitiligo in Korea. Int J Dermatol. 1997;36:313-5.
- Le Poole, C. van den Wijngaard R, Westerhof, W, Dutrieux R, Das P. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: An immunohistochemical investigation. J Invest Dermatol. 1993;100:816-22.
- Taïeb A, Picardo M, other VETF members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. Pigment Cell Res. 2007;20:27-35.
- Fitzpatrick T, Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, et al. Dermatology in general medicine. 7th edition. United States of America: Editorial McGraw-Hill; 2008. p. 616-1.
- Westerhof W, D'Ischia M. Vitiligo puzzle: the piece fall in place. Pigment Cell Res. 2007;20:345-59.
- Das SK, Majumder PP, Chakraborty R, Majumdar TK, Haldar B. Studies on vitiligo. Epidemiological profile in Calcutta, India. Genet Epidemiol. 1985;2:71-8.
- Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. Arch Dermatol. 1993;129:994-8.
- Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. Journal of Autoimmunity. 2005;25:63-8.
- Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. Pigment Cell Res. 2003;16:208-14.
- De Vijlder H, Westerhof W, Schreuder G, De lange P, Claas FHJ. Difference in pathogenesis between vitiligo vulgaris and halo nevi associated with vitiligo is supported by an HLA association study. Pigment Cell Res. 2004;17:270-4.
- Hartmann A, Bröker EB, Becker JC. Hipopigmentary skin disorders. Drugs. 2004;64):89-107.
- Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. JEADV. 2007;21:865-76.
- Hanning R, Cui J, Bystryn JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. J Invest Dermatol. 1991;97:1078-80.
- Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. J Am Acad Dermatol. 1986;15:978-81.
- Bessou S, Gauthier Y, Sur leve-Bazeille J, Pain C, Taïeb A. Epidermal reconstruct in vitiligo: an extrinsic factor is needed to trigger the disease. Br J Dermatol. 1997;137:8909-17.
- Barharav E, Merimski O, Shoenfeld Y, Zigelman R, Gilbrud B, Yecheskel G, et al. Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo. Clin Exp Immunol. 1996;105:84-8.
- Xie Z, Chen D, Jiao D, Bystryn JC. Vitiligo antibodies are not directed to tyrosinase. Arch Dermatol. 1999;135:417-22.
- Yu HS, Chang KL, Yu CL, Li HF, Meng-Tse W, Wu; Chieh-Shan W, Wu CS. Alterations in IL6, IL8, GM-CSF, TNF- α , and IFN- γ release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo. J Invest Dermatol. 1997;108:527-9.
- Mandry R, Ortíz LJ, Lugo-Somolinos A, Sánchez J. Organ-specific autoantibodies in vitiligo patients and their relatives. Int J Dermatol. 1996;35:18-21.
- Ogg GS, Dumbar PR, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin homing melanocyte specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. J Exp Med. 1998;188:1203-8.
- Bystryn JC. Inmune mechanism in vitiligo. Clinics in Dermatology. 1997;15:853-61.
- Dell'Anna ML, Picardo M. A review and new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. Pigment Cell Res. 2006;19:406-11.
- Schallreuter KU, Zschiesche M, Moore J, Panske A, Hibberts

- N, Metelmann H, *et al*. In vivo evidence for compromised phenylalanine metabolism in vitiligo. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;243:395-9.
26. Passi S, Grandinetti M, Maggio F, Stancato A, de Luca C. Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res.* 1998;11:81-5.
27. Maresca V, Roccella M, Roccella F, Del Porto G, Passi S, Grammatico P, *et al*. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1997;109:310-3.
28. Grimes P. New insights and new therapies in vitiligo. *JAMA.* 2005;293:730-5.
29. Hann SK, Kim YS, Yoo JH, Chun YS. Clinical and histological characteristic of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:589-96.
30. Behl PN, Aggarwal A, Srivastava G. Vitiligo. En: Behl PN, Aggarwal A, Srivastava G, editors. *Practice of dermatology.* 9th edition. New Delhi; CBS Publishers and Distributors: 2003. p. 238-41.
31. Fargnoli MC, Bolognia JL. Pentachrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:853-6.
32. Arata J, Abe-Matsuura Y. Generalized vitiligo figurate erythematous squamous eruption. *J Dermatol.* 1994;21:438-41.
33. Michaelsson G. Vitiligo with raised borders – report of two cases. *Acta Derm Venereol.* 1968;48:158-61.
34. Ivker R, Goldaber M, Buchness MR. Blue vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:829-31.
35. De Sica AB, Wakelin S. Psoriasis vulgaris confined to vitiligo patches and occurring contemporaneously in the same patients. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:434-5.
36. Garbelli S, Mantovani S, Palermo B, Giachino C. Melanocyte-specific, cytotoxic T cell responses in vitiligo: The effective variant of melanoma immunity? *Pigment Cell Res.* 2005;18:234-42.
37. Le Poole C, Boissy R. Vitiligo. *Sem Cutan Med Surg.* 1997;16:3-14.
38. Kim YC, Kim YJ, Kang HY, Sohn S, Lee ES. Histopathologic features in vitiligo. *Am J Dermatopathol.* 2008;30:112-6.
39. Ongena K, Beelaert L, van Geel N, Naeysaert JM. Psychosocial effects of vitiligo. *JEADV.* 2006;20:1-8.
40. Whitton ME, Ascroft DM, Barret CW, González U. Interventions for vitiligo. The Cochrane Collaboration. 2008;1-40.
41. Kim SM, Lee HS, Han SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in treatment of vitiligo patients. *Internal J Dermatol.* 1999;38:546-50.
42. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo treatment options: An evolving scenario. *Journal of Dermatological Treatment.* 2006;17:262-75.
43. Whitton M, Ashcroft DM, González U. Therapeutic Interventions for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:713-7.
44. Passeron T, Ortonne JP. What's new in hypochromy. *Journal of Dermatological Treatment.* 2006;17:70-3.
45. Xu Ae W. Topical melagenine for repigmentation in twenty-two child patients with vitiligo on the scalp. *Chin Med J.* 2004;117:199-201.
46. Njoo WW. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:167-81.
47. Mandel AS, Haberman HF, Pawlowski D, Goldstein E. Non PUVA nonsurgical therapies for vitiligo. *Clin Dermatol.* 1997;15:907-19.
48. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;22:42-5.
49. Rusfanti M, Wirohadidjodjo YW. Dermatosurgical techniques for repigmentation of vitiligo. *Int J Dermatol.* 2006;45:411-7.
50. Fallabella R. Surgical approaches for stable vitiligo. *Dermatologic Surgery.* 2005;31:1277-84.

Remicade® INFLIXIMAB

En Psoriasis



- *Confiable para lograr una respuesta PASI 75*
- *6 infusiones al año*
- *Mejora la calidad de vida*

 Schering-Plough

Ver información para prescribir en páginas interiores.

Remicade®
INFLIXIMAB
RENOVANDO
EL FUTURO

Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología

Melanoma: pathogenesis, clinic and histopathology

Álvaro Enrique Acosta,¹ Eduardo Fierro,² Victoria Eugenia Velásquez,³ Xavier Rueda.⁴

1. Médico dermatólogo, dermatólogo oncólogo; coordinador, Clínica de Piel, Instituto Nacional de Cancerología; profesor asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médico dermatólogo, dermatólogo oncólogo; profesor adscrito, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
3. Médica, residente III año de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
4. Médico dermatólogo, dermatólogo oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

Resumen

El melanoma es la transformación maligna del melanocito. Es un tumor con una gran capacidad de invasión y, con frecuencia, puede producir la muerte del paciente. Es responsable de 80% de las muertes por cáncer de la piel. En sus estadios tempranos es una enfermedad curable. Por esta razón, todos los médicos debemos aumentar nuestra sospecha de melanoma en su fase inicial.

El objetivo de esta revisión es abordar los aspectos de epidemiología, etiología, características clínicas e histopatológicas, métodos de biopsia, factores pronósticos y ayudas diagnósticas en el melanoma.

Esta es una revisión no sistemática de melanoma, basada en los artículos científicos que fueron presentados para discusión, con los residentes de Dermatología y los especialistas en entrenamiento de Dermatología Oncológica, en el Grupo de Dermatología del Instituto Nacional de Cancerología, en los últimos tres años. La mayoría de los artículos fueron escogidos de internet por Eduardo Fierro. Los conceptos médicos aquí emitidos son responsabilidad exclusiva de los autores y no constituyen la posición oficial del Instituto Nacional de Cancerología.

PALABRAS CLAVE: Melanoma, factores de riesgo, patogénesis, clínica, diagnóstico, histopatología, pronóstico.

Summary

Melanoma is the malignant transformation of the melanocyte. It is a highly invasive and often fatal tumor. It accounts for the vast majority of skin cancer deaths, with an estimated of 80% of all skin cancer deaths. Melanoma in its early stages is an eminently curable disease. It is time to increase one's suspicion of early melanoma. The aim of this paper is to address melanoma epidemiology, etiology, clinical presentation, biopsy methods, prognosis, and diagnosis.

This is a non systematic melanoma review based on scientific papers that have been discussed, in the last 3 years with Dermatology residents and Dermato-oncology fellows, at the Grupo de Dermatología of the Instituto Nacional de Cancerología. Most of the articles were selected from the internet by Eduardo Fierro. The medical concepts written in this paper is only responsibility of the authors and it is not the official point of view of the Instituto Nacional de Cancerología.

KEY WORDS: Melanoma, risk factors, pathogenesis, clinic, diagnosis, histopathology, prognostic.

Correspondencia:

Álvaro Acosta

Email: aeacostam@unal.edu.co

Recibido: Febrero 6 de 2009.

Aceptado: Abril 2 de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos. Representa sólo 4% de todos los tumores malignos de la piel pero es responsable, aproximadamente, de 80% de todas las muertes por cáncer de la piel. En las últimas décadas, su incidencia ha aumentado considerablemente en el mundo, y se ha convertido en un problema de salud pública.

En el 2004, el riesgo de un individuo en Estados Unidos de desarrollar melanoma invasivo era de 1 en 65; este riesgo continúa en aumento. En el 2010, 1 de cada 50 estadounidenses desarrollará un melanoma en el transcurso de su vida.¹ El mayor índice de incidencia se encuentra en Australia y Nueva Zelanda, con 30 a 60 casos por año por 100.000 habitantes, y ocupa el cuarto lugar en frecuencia en estos países.^{2,3} En Estados Unidos ocupa el quinto lugar entre los cánceres más prevalentes en hombres y el séptimo lugar en mujeres, y es una causa importante de pérdida de años productivos.⁴ En Escandinavia, ocupa el décimo lugar en frecuencia y, en Inglaterra, Escocia y Gales, el octavo lugar.³ Las incidencias más bajas de melanoma se han reportado en Italia, Bélgica, Polonia y Japón, con menos de 10 casos por 100.000 por año; Japón es el país con menor incidencia, con menos de dos casos por 100.000 por año.²

El melanoma es el ejemplo más claro de cáncer en el que la detección temprana juega un factor crucial en la supervivencia, pues los pacientes con diagnóstico en los estadios más tempranos tienen una probabilidad de 100% de sobrevivir de su enfermedad, contrario a los pacientes que se detectan en estadios avanzados en los cuales el pronóstico es bastante pobre. En realidad, la supervivencia a cinco años en el estadio I es de 93%, diferente a la supervivencia del estadio IV, la cual es tan sólo de 11%.⁵

A pesar de los esfuerzos en investigación sobre nuevas terapias, orientadas a mejorar la supervivencia de los pacientes con melanoma, los resultados siguen siendo poco alentadores, por lo cual las estrategias para la detección temprana de la enfermedad siguen siendo fundamentales en la disminución de la morbilidad.

Epidemiología

En el año 2000, Estados Unidos ocupó el cuarto lugar en incidencia de melanoma invasivo en hombres. En 1998, la tasa ajustada para la edad fue de 18,3 por 100.000 en hombres caucásicos y 13 por 100.000 en mujeres caucásicas. La mayor incidencia en el mundo de melanoma invasivo, estandarizada para la edad, se encuentra en Auckland (Nueva Zelanda) y es de 56,2 por 100.000, tanto en hombres como mujeres.⁶ Los datos recientes

indican que el aumento incontrolado de la incidencia de melanoma observado en los años 70 a los 90, ha disminuido con una tendencia a la estabilización, producto, quizás, de la disminución en la exposición a la radiación ultravioleta en las generaciones más recientes. En el año 2000, la incidencia total de melanoma a nivel mundial fue de 2,4 por 100.000 en hombres y de 2,21 por 100.000 en mujeres.⁶

Aunque no hay estudios epidemiológicos de melanoma en Colombia, un reporte de 1978 a 1982 reveló que la incidencia anual de melanoma en Colombia fue de 3 por 100.000 en mujeres y 3,3 por 100.000 en hombres.⁷ En el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2000, se registraron 22 muertes por melanoma cutáneo que correspondían al 2% de todas las muertes por cáncer en ese año en la institución.⁸

La edad promedio de una persona con diagnóstico de melanoma es de 45 años.⁹ El melanoma es muy raro en la infancia o en la adolescencia; aun así la incidencia de estos casos ha aumentado en las últimas décadas. Aproximadamente, 1% a 4% de los casos nuevos de melanoma ocurren en pacientes menores de 20 años y 0,3% corresponden a pacientes menores de 14 años; la proporción más alta ha sido reportada en Australia, donde el porcentaje de pacientes menores de 15 años con diagnóstico de melanoma se encuentra entre 0,3% y 0,9%.^{10,11}

En pacientes con fototipos IV a VI, el melanoma es raro y, en general, está confinado a sitios sin pigmentación, como la región subungular, las palmas y plantas. A pesar de la baja incidencia, la mortalidad en estos pacientes es mayor.^{12,13}

Factores de riesgo

La identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de melanoma es fundamental y permite optimizar la prevención primaria y el reconocimiento precoz. Se pueden dividir en factores del individuo, factores genéticos y factores ambientales.

Factores del individuo

Se considera que son los factores de riesgo más importantes en el melanoma. El principal factor de riesgo para la aparición de un melanoma primario es la presencia de un melanoma previo. Se estima que de 1% a 12% de los individuos que han presentado un melanoma desarrollarán un segundo melanoma primario.¹⁴ Este último dato no es válido para los melanomas acrales ni para los originados en las mucosas. Algunos autores, como MacKie *et al.*, reportan un riesgo relativo de hasta 70.¹⁵ Este riesgo aumenta a más de 100 si sumamos una historia familiar positiva y la presencia de nevus displásicos.¹⁶ En 5% a 10% de los casos puede existir historia

familiar y se asocia a las anomalías genéticas que se han identificado en el melanoma.¹⁷

El *Scottish Melanoma Group* identificó que el número total de nevus benignos es el factor de riesgo más importante de melanoma en la población caucásica del norte de Europa. Se estima que el riesgo relativo para ocho o más nevus melanocíticos benignos es igual a 12. Otros factores identificados incluyen la presencia de efélides y la existencia de tres o más nevus melanocíticos clínicamente atípicos.⁶

Los individuos con gran número de nevus atípicos tienen mayor riesgo de desarrollar melanoma, pero no necesariamente sobre uno de ellos. La incidencia de melanoma en un nevus atípico es de 1:3.000 por año. La remoción profiláctica de los nevus atípicos no elimina el riesgo de desarrollar melanoma en la piel aparentemente sana.¹⁸

Los pacientes con síndrome de nevus atípico familiar, tienen mayor riesgo de desarrollar melanoma en comparación con la población general y este riesgo se incrementa hasta 500 veces en familias con este síndrome y con antecedentes de melanoma.¹⁸

El riesgo de desarrollar melanoma también se asocia con la presencia de nevus congénitos. Estos nevus se dividen en pequeños (menores de 1,5 cm), medianos (mayores de 1,5 cm y menores de 19,9 cm) y gigantes (mayores de 20 cm en adultos o ≥9 cm en la cabeza o ≥6 cm en el tronco de un neonato). Los nevus gigantes se presentan en 1 de 20.000 nacimientos y el nevus en traje de baño (*garment naevi*), en 1 de 500.000 nacimientos. Pueden tener transformación maligna hasta en 5% de los casos.¹⁹

El riesgo de melanoma aumenta durante el primer año de vida en los nevus gigantes y se estima en 8,6 por 10.000. Algunos autores reportan que el riesgo es de 4,5% a 10%, con un riesgo relativo entre 101 y 1.046.¹⁹ Las personas que presentan nevus congénitos gigantes pueden desarrollar melanoma a cualquier edad, y 70% se diagnostican en la primera década de vida.^{19,20} La presentación clínica en 23% de los pacientes con melanoma es la enfermedad metastásica, con un tumor primario difícil de identificar. Dos terceras partes de dichos melanomas se forman dentro del nevus gigante y se desarrollan en la subepidermis,¹⁹ por lo cual su detección clínica es difícil. Se debe realizar biopsia de todos los cambios y crecimientos que se observen dentro de un nevo gigante, particularmente, si se presentan en la infancia. Por esta razón se recomienda la escisión profiláctica para este tipo de nevus congénitos, siempre y cuando sea factible desde el punto de vista quirúrgico. Aun así, se debe saber que la escisión no elimina el riesgo de presentar melanomas extracutáneos. En los nevus en traje de baño (*garment naevi*), se debe garantizar un seguimiento clínico de por

vida. Para los nevus congénitos pequeños y medianos el tratamiento es aún controvertido, ya que el porcentaje de pacientes que desarrollan melanoma es bajo, oscila entre 0% y 4,9%. Sin embargo, si presentan algún cambio o sintomatología, se recomienda la biopsia.¹⁹

La melanosis neurocutánea es una alteración congénita rara caracterizada por la presencia de nevus melanocíticos congénitos grandes o múltiples acompañados de proliferación maligna o benigna de melanocitos en las leptomeninges. Este grupo de pacientes presentan síntomas neurológicos asociados; en general, en los dos primeros años de vida, aproximadamente, dos terceras partes desarrollan compromiso leptomenígeo por melanoma.²¹

Marghoob *et al.* realizaron un estudio de 379 pacientes que presentaban nevus congénitos gigantes, de los cuales, 26 tenían melanosis neurocutánea diagnosticada, y concluyeron que la presencia de nevus congénitos gigantes asociados a múltiples nevus satélites (más de 20) es el factor de riesgo más importante para la melanosis neurocutánea; además, la localización del nevo congénito en la región axial posterior también representa un factor de riesgo moderado de presentar melanosis neurocutánea.²²

La melanosis neurocutánea puede ser sintomática o asintomática, según la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas. Es necesario identificar aquellos pacientes que van a presentar síntomas, ya que tienen un pronóstico pobre (TABLA 1). Como ya se había mencionado anteriormente, la mayoría de los pacientes presentan los primeros síntomas neurológicos durante los primeros dos años de vida y en más de 50% están presentes desde el primer año. En un porcentaje mínimo, algunos pacientes han presentado los primeros síntomas en la segunda o tercera décadas de la vida.²¹

Los signos clínicos de la melanosis neurocutánea se relacionan frecuentemente con el incremento de la presión intracraneal e incluyen cefalea (35%), emesis (42%), convulsiones (48%), hidrocefalia (23%), parálisis facial y alteraciones de los pares craneanos (26%) y papiledema (10%); la disfunción vesical y la intestinal se han reportado en casos avanzados. El riesgo de desarrollar

-
- I.** Nevus melanocíticos congénitos múltiples o grandes.
 - II.** Nevus congénitos grandes en localización axial.
 - III.** Presencia de nevus satélites.
 - IV.** Nevus grandes de más de 20 cm de diámetro.

TABLA 1. Signos predictores de melanosis neurocutánea²¹

melanoma en casos de melanosis neurocutánea no está totalmente establecido. El melanoma leptomeníngeo se ha reportado en 40% a 60% de los casos sintomáticos.²¹

La supervivencia media se estima en 6,5 meses después del inicio de las manifestaciones clínicas, con más de 50% de mortalidad antes de los primeros tres años de presentarse las manifestaciones neurológicas. Dado que la mayoría de los pacientes presentan las primeras manifestaciones clínicas en los dos primeros años de vida, la edad promedio de muerte por melanosis neurocutánea sintomática es de 4,5 años.²³

El xeroderma pigmentario es una enfermedad autosómica recesiva, rara, que se caracteriza por defectos en los mecanismos de reparación del ADN de los daños causados por la radiación ultravioleta; esta alteración se encuentra asociada con una incidencia de 5% de melanoma.²⁴

Además, se ha reportado incremento del riesgo de desarrollar melanoma en: pacientes inmunosuprimidos, como niños con inmunodeficiencias genéticas; enfermedades malignas previas, como linfoma de Hodgkin, que además han requerido tratamiento con quimioterapia; pacientes con trasplante de órganos e individuos que cursan con infección adquirida del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).²⁴

Factores genéticos

Entre 6% y 12% de los melanomas malignos se presentan en un patrón familiar y en 25% de estos casos se ha identificado una mutación en el gen *CDKN2A* ubicado en el cromosoma 9.^{4,5,9,10,15} Los estudios que han cuantificado el efecto de esta mutación sugieren que su presencia representa un riesgo alto para el desarrollo de melanoma en Australia y un riesgo intermedio en Estados Unidos.¹⁵

Otras alteraciones genéticas identificadas en familias con melanoma son las mutaciones en el *CDK4* que se encuentra en el cromosoma 12 y el polimorfismo en el receptor de la melanotropina (*melanocyte-stimulating hormone*, MSH), el MC1R, que es codificado en el cromosoma 16q24, el cual, además, está relacionado con los individuos pelirrojos.^{4,5,9,15}

La mutación en el gen supresor de tumores p53, se asocia con muchos tipos de cáncer en humanos y está favorecida por la radiación ultravioleta (UV). Whiteman *et al.*, en un estudio de casos y controles, investigaron los factores genéticos y ambientales asociados con melanomas positivos y negativos para la mutación de p53, en hombres mayores de 50 años.⁶ Los resultados de este estudio demuestran que existen dos grupos de pacientes:

- *Riesgo de melanoma positivo para la mutación de p53:* Pacientes con aumento de la sensibilidad al sol, demostrado por la aparición de quemaduras y ampollas

con la exposición solar, ausencia de nevus o presencia de uno solo.

- *Riesgo de melanoma negativo para la mutación de p53:* Pacientes con 25 o más nevus en las extremidades superiores, la espalda y los hombros, presencia de efélides en la infancia, sin historia de aumento de la sensibilidad al sol.

Los autores sugieren que, en las personas con baja susceptibilidad para desarrollar nevus, la transformación de melanocitos epidérmicos requiere de la exposición solar crónica (mutación de p53) y, en las personas con muchos nevus debe existir un factor intrínseco que favorece la proliferación de melanocitos, sin relación con la expresión exagerada de p53.⁶

Todas estas alteraciones genéticas se discuten más adelante, cuando se trata en detalle la fisiopatogenia del melanoma.

Factores ambientales

RADIACIÓN ULTRAVIOLETA. El sol es el principal factor de riesgo ambiental para melanoma, factible de modificar. Existe una asociación positiva importante de la exposición solar intermitente (*odds ratio*, OR=1,87), la quemadura solar en la adolescencia (OR=1,95) y las quemaduras solares en la niñez (OR=1,62). La localización anatómica más frecuente de los melanomas de extensión superficial es el tronco en los varones y las extremidades inferiores en las mujeres, que pueden explicarse por la exposición solar intermitente y reflejan las diferencias en la vestimenta según el sexo.^{6,25,26}

Algunos factores individuales, como el color de la piel, del pelo o de los ojos, elevan la susceptibilidad a los rayos ultravioleta y, asimismo, el riesgo de desarrollar melanoma; esto se ha demostrado en múltiples estudios epidemiológicos desde los años ochenta.^{6,25,26}

La exposición solar crónica, definida como una exposición ocupacional, ha sido blanco de múltiples estudios. La suma de *odds ratios* muestra esencialmente que esta exposición no incrementa el riesgo de melanoma de extensión superficial (RR=0,95) (IC95% 0,87-1,04).^{25,26} Sin embargo, la exposición solar crónica sí se relaciona con la aparición de lentigo maligno.

CÁMARAS PARA BRONCEADO. Karagas *et al.* determinaron que el uso de cualquier dispositivo para bronceado se acompaña de un riesgo de 2,5 para carcinoma escamoceular y de 1,5 para carcinoma basocelular. Westerdhal *et al.* encontraron un riesgo de 1,8 para melanoma.⁶

Un reciente metanálisis realizado por Gallagher *et al.*, en el 2005, demostró un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de desarrollar melanoma en los individuos que utilizaban cámaras de bronceo en comparación con los no expuestos (OR=1,25) (IC95% 1,05-1,49). Además, demostró que las personas con altas

Factor de riesgo	Riesgo relativo estimado
Xeroderma pigmentoso	1.000
Nevus displásicos más melanoma previo más historia familiar	500
Nevus displásicos, sin melanoma previo más historia familiar	148
Historia familiar positiva (más de 3 parientes afectados)	35-70
Nevus displásicos	11-27
Múltiples nevus benignos (más de 100)	11
Nevus melanocíticos congénitos (grandes)	17 -21
Historia personal de melanoma	8,5 -9
Immunosupresión	Trasplantes 3 VIH 1,5
Fototipo 1 de piel	1,7
Ojos azules	1,6
Pelirrojos	2,4
Historia de quemaduras intensas	2,5

TABLA 2. Factores de riesgo para melanoma cutáneo^{5,13,17,18,26,27}

exposiciones presentaban un riesgo relativo de 1,69.²⁵

PROTECTORES SOLARES. La protección física contra la exposición solar se acepta como un factor importante en la reducción del riesgo de melanoma. El uso de ropa oscura, sombreros, el evitar la exposición en horas de sol intenso, entre otros, son mecanismos útiles de protección solar. Estas medidas son especialmente importantes en niños y adolescentes.²⁵

Basados en la premisa de que muchos protectores solares no son efectivos igualmente para los rayos UV-B que para los UV-A, se había pensado que el uso de estas fórmulas aumentaba el riesgo de melanoma al brindar una falsa seguridad de protección contra la exposición solar. En un metanálisis de 18 estudios se concluyó que el uso de protectores solares no se asocia con un incremento del riesgo de melanoma.²⁷

La afirmación de que la radiación UV-A es la causa del melanoma es controvertida; sólo ha sido posible su verificación en modelos animales con el uso de especies de peces *Xiphophorus*, en los cuales esta radiación es inductora de melanoma.²⁵

No se ha encontrado relación entre el selenio, el consumo de cigarrillo ni el uso de anticonceptivos orales, con la aparición de melanoma.⁶

Patogénesis

El melanoma se produce como resultado de complejas interacciones de factores genéticos y ambientales. El riesgo individual para el desarrollo de este tumor está determinado por la presencia de mutaciones heredadas o polimorfismos en los genes asociados a melanoma y por la magnitud de la exposición solar aguda o crónica recibida a lo largo de la vida. Los principales genes reconocidos en el melanoma son el *CDKN2A* y el *CDK4*, involucrados en el control del ciclo celular. En 20% a 50% de casos familiares de melanoma se encuentran mutaciones en *CDKN2A*. Los polimorfismos en el receptor MC1R, clave en la formación de melanina en respuesta a la radiación ultravioleta, también están asociados con incremento en el riesgo de melanoma. Se han encontrado mutaciones en *PTEN*, un gen involucrado en la inducción de proteínas supresoras del ciclo celular y de la apoptosis, en 30% a 60% de los melanomas no familiares.⁵

En la proliferación y transformación maligna de los melanocitos se han involucrado mutaciones activadoras de los oncogenes *N-RAS* y *BRAF*, que inducen la activación no controlada de las cinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAP cinasas) que conllevan a la proliferación y senescencia celular. Las mutaciones N-Ras se han detectado en 15% a 20% de los pacientes con melanoma.²⁸⁻³⁰ La mutación del gen *BRAF* se encuentra presente en 50% de todos los melanomas y hasta en 80% de los melanomas no inducidos por daño solar.^{5,28-31}

Las mutaciones en el *CDKN2A* han sido uno de los eventos más estudiados en la patogénesis del melanoma. Este gen codifica dos proteínas que son fundamentales en la regulación del ciclo celular y la transición de la fase G1-S, p16^{INK4A} y p14^{ARF}. La proteína P16 actúa como reguladora en la vía del retinoblastoma, al inhibir la cinasa dependiente de la ciclina 4 (CDK4). La CDK4 se une con la ciclina D para fosforilar la proteína del retinoblastoma, lo cual permite la liberación del factor de transcripción E2F y, así, la progresión a la fase S del ciclo celular con la posterior división y proliferación celulares. Una alteración en P16 permitiría la progresión no controlada del ciclo celular y la proliferación de células con daño del ADN. La p14^{ARF} se une al MDM2 y regula el crecimiento de los melanocitos, inhibiendo la destrucción de p53. El MDM2 actúa en la degradación de P53, produciendo un aumento en la supervivencia de las células alteradas (FIGURA 1).^{5,29}

Otro factor involucrado en el desarrollo del melanoma está asociado con la disminución de la diferenciación y la expresión de marcadores de melanoma regulados por el factor de transcripción asociado a la microftalmia (*Microphthalmia-Associated Transcription Factor, MITF*). Este factor es el gen encargado del desarrollo y la diferenciación

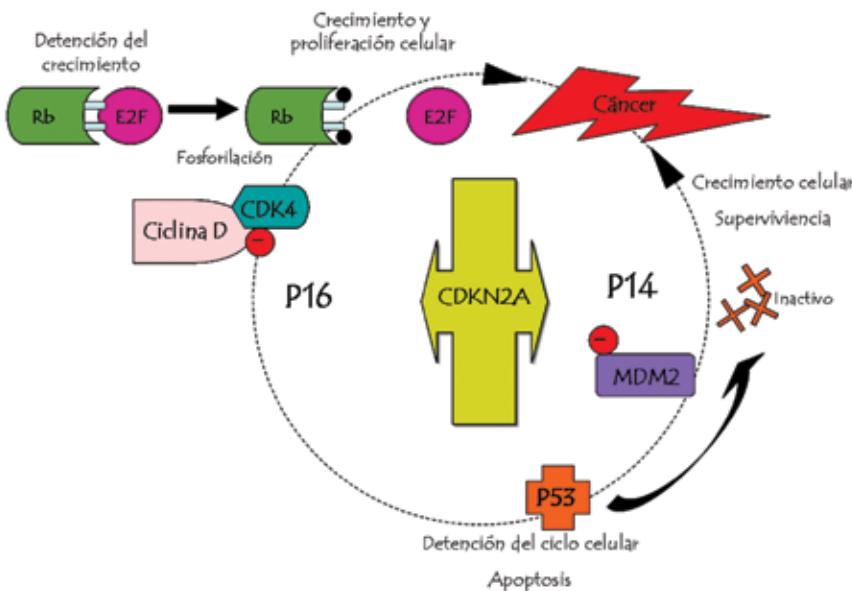


FIGURA 1: Patogénesis del melanoma mediado por mutaciones de P16 y P14.

ción de los melanocitos, contribuye a la supervivencia de los melanocitos mediante el incremento en la expresión de los factores antiapoptóticos BCL 2 y BcLxL. En el melanoma, una reducción en la proteína BCL 2 causa muerte celular; al parecer, la supervivencia del melanoma se debe a dicha proteína.^{5,29} La expresión del MITF es regulada por la α-MSH y su acción sobre el receptor MC1R; dicha interacción incrementa la transcripción de genes relacionados con la síntesis de melanina, como son la tirosinasa, la proteína relacionada con la tirosinasa 1 y la dopacromotautomerasa.

El MITF también regula la transcripción de genes

homólogos de plata específicos para melanocitos (*melanocyte-specific genes silver homologue, SILV*) y melan-A (*MLANA*), los cuales pueden detectarse por técnicas de inmunohistoquímica como apoyo para el diagnóstico de melanoma (FIGURA 2). La disminución o ausencia de la expresión de *SILV* y *MLANA* acompañan la progresión de nevus a melanoma y, además, empeoran el pronóstico.^{5,28,32} La amplificación del *MITF* ocurre con mayor frecuencia en tumores con pobre pronóstico y se asocia a resistencia a la quimioterapia. Esto indica que, modificando las funciones del *MITF*, se puede incrementar la sensibilidad a la quimioterapia de una línea celular en un melanoma,

Figura 2

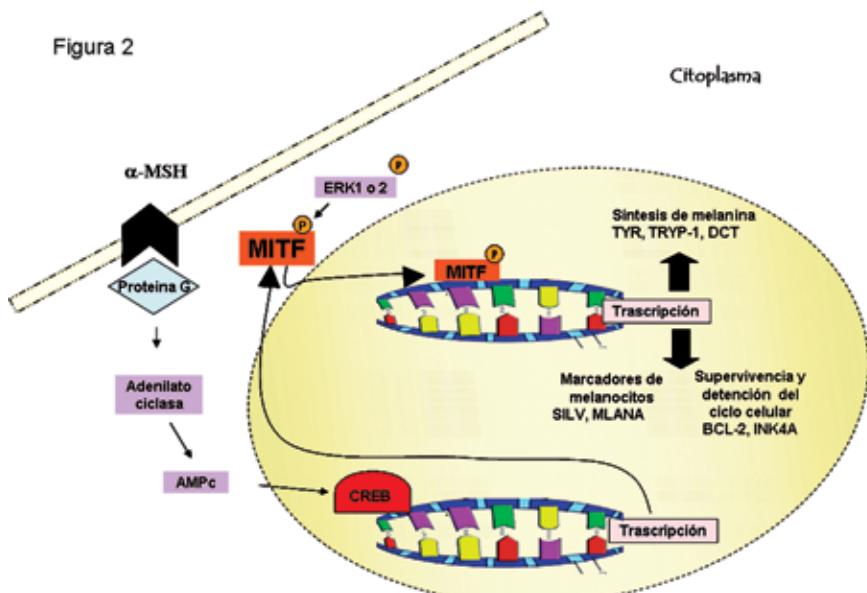


FIGURA 2: Vía del MITF en la patogénesis del melanoma.

Gen o proteína	Función
CDK4	Promueve el paso de fase G1 a S por la fosforilación y activación de pRB
CDKN2A	Codifica dos supresores tumorales p16 ^{INK4A} (INK4a) y p14 ^{ARF} (ARF)
P16 (INK4a)	Supresor tumoral mediante la inactivación de pRB
P14 (ARF14)	Supresor tumoral por medio del bloqueo de HDM2 mediada por la degradación de p53
BRAF	Protooncogen que activa las MAPK
N-RAS	Protooncogen que activa las vías MAPK
PTEN	Supresor tumoral que bloquea la proteincinasa b al disminuir los niveles de PIP3
P53	Supresor tumoral que se activa con el daño al ADN y estimula la apoptosis de las células afectadas
MAPK	Señal de transducción que incrementa la actividad de los protooncogenes
pRB	Supresor tumoral que inhibe el paso de G1 a S
HDM2 o MDM2	Blanco del p53 que al inhibirse bloquea el ciclo celular
ProteincinasaB (AKT o	Incrementa la supervivencia celular, activado por el PIP.
BCL2	Inhibe la apoptosis.
BCLXL	Inhibe la apoptosis.
α-MSH	Melanotropina
MC1R	Receptor de melanotropina
MIFT	Aumenta la supervivencia de los melanocitos mediante el incremento en la expresión del gen BCL 2 y BclXL.
Tirosinasa (TYR)	Síntesis pigmento
TYRP1	Síntesis pigmento
DCT	Síntesis pigmento
Melastatin (TRPM1)	Desconocida
WNT	Protooncogen, secreta factores de crecimiento.
GSK•B	Cinasa de serina y treonina blanco de b cateninas
B-catenina	Factor coactivador de transcripción
E cadherina	Adhesión celular
N cadherina	Adhesión celular
Integrina aVb3	Adhesión celular

TABLA 3. Genes o proteínas importantes en melanoma²⁹⁻³²

lo cual abre opciones para futuros tratamientos.^{28,32} Se han descritos muchas otras alteraciones genéticas y moleculares involucradas en la etiología del melanoma, las cuales se mencionan en la TABLA 3.

Diagnóstico Clínico

El factor más importante para el éxito en el tratamiento del melanoma es el diagnóstico temprano. La mayoría de los melanomas pueden diagnosticarse clínicamente con un examen cuidadoso y detallado; para esto se necesita

un excelente sitio para realizar el examen, ya que debe permitir una buena iluminación y garantizar un examen con lupas y dermatoscopio.

Los cambios más sugestivos de una lesión sospechosa de melanoma son los que se presentan en un periodo de meses; cuando estos cambios se presentan en días o semanas hacen pensar más en condiciones inflamatorias. Los cambios iniciales comúnmente observados son el aumento en el tamaño de la lesión y los cambios de color que ocurren en 70% de los pacientes. El aumento en la altura (elevación), el prurito y la presencia de ulceración

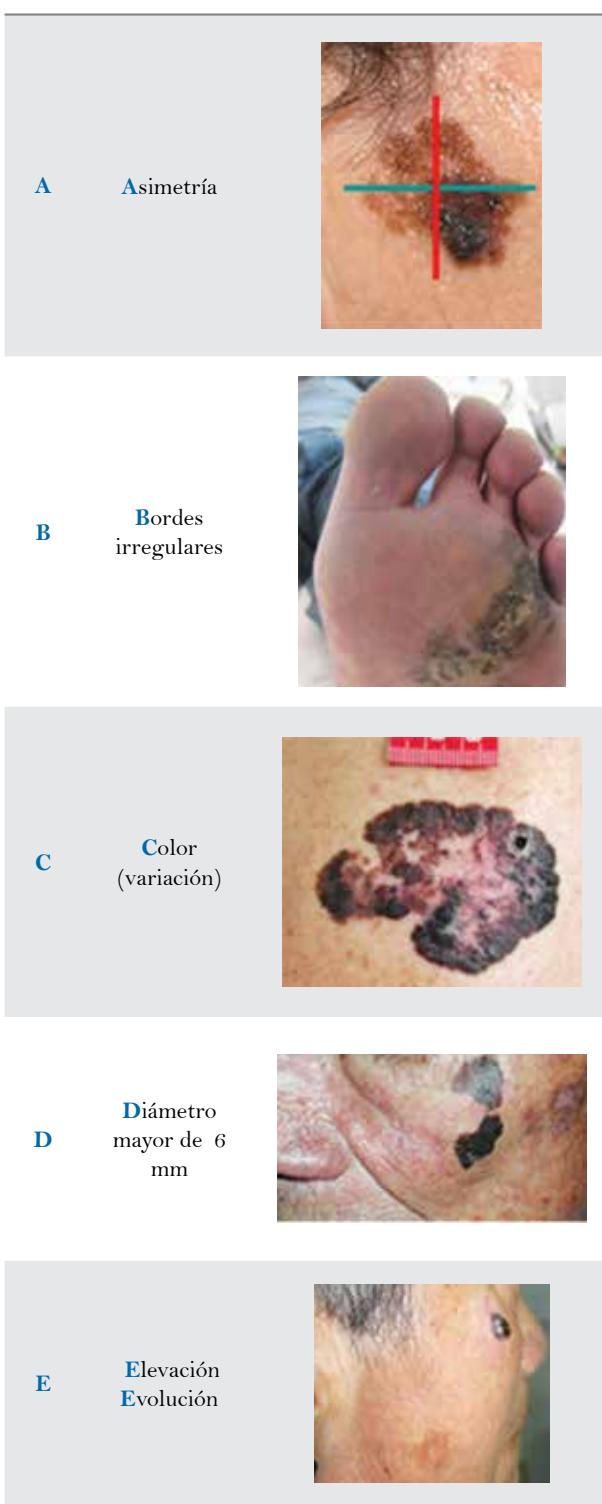


TABLA 4. Criterios ABCDE para el diagnóstico de melanoma cutáneo^{4,5,9,33}

o sangrado, se presentan en lesiones avanzadas. También se puede presentar una decoloración alrededor de las lesiones, a lo cual se le llama halo de regresión, y debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar un paciente.^{5,13,33}

Para el diagnóstico clínico se ha implementado, desde 1985, el sistema del ABCDE del melanoma (TABLA 4). La sospecha clínica se debe despertar, además, con cualquier cambio significativo en nevus preexistentes o lesiones en la piel, ya que algunos melanomas no presentan los cambios típicos descritos en el ABCDE; por ejemplo, de 2% a 8% de los melanomas no son pigmentados.^{34,35} Como resultado, los melanomas amelanóticos se diagnostican erróneamente como carcinomas basocelulares, carcinomas escamocelulares o cualquier otra lesión. Los melanomas nodulares con gran frecuencia son mal diagnosticados, ya que pueden presentar diferentes coloraciones, como rojo y rosa; además, son los melanomas que menos cumplen criterios del ABCDE en sus etapas iniciales. Cuando el diagnóstico es incierto, el siguiente paso es la realización de una biopsia por escisión, si es posible.

Presentaciones clínicas

MELANOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL. Con frecuencia aparece como una mácula o placa asimétrica, de bordes irregulares. Es frecuente la presentación de un área de regresión. La lesión progresó como una mácula asimétrica, irregularmente pigmentada con tonos que varían entre azul oscuro, rosa, café y negro (FIGURA 3). Crece lentamente en el transcurso de años y es la forma más





FIGURA 4: Paciente en la séptima década de la vida, con signos de fotodano evidentes, presenta una mácula asimétrica de bordes irregulares de color negro y pardo oscuro, en la región malar izquierda que corresponde a un léntigo maligno.

frecuente de melanoma en fase de crecimiento radial (70%) en pacientes anglosajones. Este tipo de melanoma pierde su pigmentación en la fase de crecimiento vertical, ya que las células neoplásicas pierden la habilidad de producir melanina. Más de 60% de las lesiones aparecen *de novo*; el porcentaje restante surge a partir de nevus melanocíticos adquiridos. Si el melanoma se desarrolla sobre un nevo displásico, generalmente es un melanoma de extensión superficial.³⁶⁻³⁸ El melanoma de extensión superficial se asocia a exposición solar intermitente y se presenta con mayor frecuencia en personas jóvenes entre los 30 y los 50 años.³⁸

LÉNTIGO MALIGNO Y LÉNTIGO MALIGNO MELANOMA. Investigaciones recientes han llevado a la teoría de que este tipo de melanoma se origina de células madre localizadas en los folículos pilosos.³⁸ El léntigo maligno (*melanoma in situ*) se localiza en áreas expuestas en forma crónica al sol, como la cara y los antebrazos, en personas de edad avanzada. Corresponde a 15% de todos los melanomas de la cabeza y el cuello. La lesión inicial es una mácula asimétrica color parda, con bordes irregulares, la cual se va oscureciendo con el paso del tiempo (FIGURA 4). Puede aparecer en la cuarta década de la vida o incluso antes. Después de la fase de crecimiento horizontal, que puede llegar a durar más de 20 años, se evidencia el crecimiento vertical, como un nódulo pigmentado sobre la mácula y son estos cambios los que indican la progresión a léntigo maligno melanoma. El riesgo de transformación de léntigo maligno a léntigo maligno melanoma es de 5%, aproximadamente.³⁶⁻³⁸ La diferencia entre léntigo maligno y léntigo maligno melanoma, se basa principalmente en la fase de crecimiento vertical que presenta este último, lo cual lo convierte en microinvasor; en cambio, el léntigo maligno se encuentra limitado a la epidermis y no sobrepasa la membrana basal, por lo cual sólo presenta crecimiento radial.

MELANOMA NODULAR. La ausencia de compromiso epidérmico (al menos, en las fases iniciales) y la extensión radial en el melanoma nodular, sumados al hallazgo de la presencia de células madre en la dermis, han llevado a generar la hipótesis de que el melanoma nodular se origina de células madre localizadas en la dermis.³⁸ Se presenta como un nódulo con bordes regulares demarcados y, frecuentemente, su superficie es brillante con una base ligeramente enmarcada. El color está distribuido de manera uniforme y puede ser negro o sin pigmento (amelanótico) lo que le da el color rosa o rojo. Comparado con el melanoma de extensión superficial, es más común en hombres y se localiza preferentemente en el tronco, el cuello y la cabeza; se presentan con más frecuencia *de novo* y su pronóstico es reservado, porque en el momento del diagnóstico tienen un índice de Breslow profundo (FIGURA 5).³⁶

MELANOMA LENTIGINOSO DE LAS EXTREMIDADES. Por definición, se encuentra en las regiones distales, como palmas, plantas y lechos ungulares, y se presenta como una mácula o placa pigmentada de coloración oscura y bordes irregulares (FIGURA 6). Corresponde a menos de 10% en pacientes blancos, más de 50% en asiáticos y 60% a 70% en poblaciones de raza negra.³⁹ En Colombia, en el Instituto Nacional de Cancerología, que atiende pacientes de estratos I y II, ocupa el 50% (Acosta AE. Melanoma in Colombia. 6th World Congress on Melanoma. Vancouver, Canada. 2005).

El melanoma maligno subungular puede tomar la forma de melanoniquias hiperpigmentadas y se puede observar en algunas ocasiones una extensión de la pigmentación alrededor de la cutícula, lo cual se conoce como el signo de Hutchinson (FIGURA 7). Este signo es



FIGURA 5: Melanoma nodular en la región malar derecha de una mujer. La foto tomada en forma tangencial, permite observar el grosor del tumor.



FIGURA 6: Melanoma lentiginoso acral de un hombre de estrato socioeconómico II, localizado en el talón derecho. El aspecto proximal es macular, de bordes muy mal definidos y el distal nodular.



FIGURA 7: Signo de Hutchinson. El tercio medio del pliegue ungual proximal se encuentra invadido por el pigmento proveniente de un melanoma localizado en la matriz ungual.

una guía importante hacia el diagnóstico de malignidad, pero no es patognomónico; también puede presentarse como melanoniquia racial o en enfermedades como los síndromes de Laugier-Hunziker y Peutz-Jeghers, como consecuencia de radioterapia, en pacientes positivos para VIH, personas con nevus congénitos, enfermedad ungual de Bowen, entre otras. Se ha descrito un sistema de diagnóstico ABCDE ungular, especial para estas zonas (**TABLA 5**).^{40,41}

El tumor suele crecer en el pliegue proximal de la uña, donde se recomienda tomar la biopsia previa separación de la lámina, ya que los melanocitos de la matriz son los responsables del tumor. Dado que el melanoma lentiginoso de las extremidades se presenta en regiones donde la capa córnea es muy gruesa, el crecimiento vertical que, clásicamente, se evidencia con la presencia de nódulos sobre el

A **Age** (edad), mayor incidencia entre la 5^a y 7^a décadas de vida. También significa mayor incidencia en **Asiáticos**, **Africanos** y **Americanos**.

B Se refiere a la coloración **Brown** (café), y al **Breadth** (ancho) de la lesión, mayor de 3 mm.

C Cambios en el lecho o la placa ungular.

Dedos comprometidos:
Pulgar > Hallux > dedo índice.

D Un solo dedo > múltiples dedos.
Mano **Dominante**.

E Extensión hacia el pliegue proximal de la uña.

TABLA 5. Criterios ABCDE de lesiones pigmentadas de las uñas⁴¹

tumor no es fácil de identificar, aunque en nuestro medio esto es un hallazgo relativamente frecuente probablemente explicado por el diagnóstico tardío.

Subtipos clínicos poco frecuentes de melanoma maligno

MELANOMA DESMOPLÁSICO. El melanoma desmoplásico presenta múltiples características clínicas similares a las del léntigo maligno y el léntigo maligno melanoma. En general, se presenta en áreas expuestas al sol, especialmente en el cuello y la cara de personas con edad avanzada. Es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación de 2:1; la edad promedio de presentación está entre los 60 y 70 años. Se presenta clínicamente como una masa firme, con cambio epidérmico o sin ninguno. Comparadas con los hombres, las mujeres tienen un alto porcentaje de presentación en los miembros inferiores, posiblemente debido al bronzeado. Múltiples melanomas desmoplásicos han sido tratados previamente con corticoides en la lesión, presumiendo que son queloideos por su presentación clínica, pero no se debe olvidar que la historia clínica es un elemento importante, ya que no se encuentra historia de trauma ni explicación alguna que preceda la aparición del tumor.³⁶

MELANOMA MALIGNO NEVOIDE. Los melanomas nevoides se caracterizan por la apariencia histológica de un nevo. En general, se presentan como lesiones simétricas y bien circunscritas. Su diagnóstico clínico es muy difícil ya que parecen nevus y, en ocasiones, se diagnostican co-

rrectamente sólo después de que se observan metástasis y se estudia nuevamente la placa histológica. Pueden presentarse como melanomas que al estudiarse parecen nevus de Spitz.⁴²

MELANOMA MALIGNO VARIANTE SINTETIZADOR DE PIGMENTO DE ORIGEN DÉRMICO.

Este es un subtipo raro de melanoma caracterizado por la formación prominente de pigmento y su localización en la dermis o tejidos profundos. Se describen dos entidades diferentes en este grupo: el melanoma maligno en nevus azul celular (*melanoma in cellular blue nevus, MBN*) y el recientemente descrito melanoma animal/equino; en ambos, la exposición solar no es un factor asociado. En los melanomas malignos en nevo azul celular, el cuero cabelludo es el sitio más común de presentación.⁴²

El melanoma animal ha adquirido este nombre ya que se han descrito lesiones clínicamente similares en caballos. Las lesiones se presentan como placas azules de 1 cm de diámetro. En los estudios realizados, no se ha encontrado una diferencia significativa en la prevalencia entre hombres y mujeres, con un rango de edad amplio entre los 9 y los 60 años. No se ha encontrado una localización específica, ni historia familiar asociada.⁴²

MELANOMA DE DESVIACIÓN MÍNIMA. Este subtipo de melanoma fue descrito en 1975 por Reed y colaboradores, y hace referencia a una neoplasia melanocítica con una baja frecuencia de metástasis. Este concepto es controversial. Se presenta como nódulos o placas que varían desde color piel hasta café oscuro y negro. Se localiza principalmente en el tronco en adultos jóvenes con una edad promedio de presentación de 35 años. Con frecuencia se desarrollan sobre nevus preexistentes.⁴³

MELANOMA LENTIGINOSO DE LAS MUCOSAS. Este subtipo de melanoma no se diagnostica en forma precoz, probablemente, porque los médicos no examinan rutinariamente las regiones mucosas. El melanoma de las mucosas comprende los tumores que se presentan en la mucosa oral, nasal, vaginal y perianal. Muchas veces, los melanomas de la región perianal son tratados como hemorroides con trombosis y, las lesiones nasales, como sinusitis crónicas, por largos períodos. Por las dificultades en su diagnóstico precoz, el pronóstico de este tipo de melanoma es muy pobre ya que, cuando se hace el diagnóstico, se encuentra en estados muy avanzados.^{36,44}

Apoyo diagnóstico

Cuando nos enfrentamos a un paciente con una lesión sugestiva de melanoma, debemos realizar un examen físico completo. La piel circundante a la lesión primaria y la piel entre el tumor primario y los ganglios linfáticos regionales deben examinarse buscando lesiones indica-

tivas de metástasis en tránsito. Se debe incluir la inspección y la palpación exhaustiva de los ganglios linfáticos pertinentes.

LUPAS, LUZ DE WOOD Y FOTOGRAFÍA. El simple uso de lentes de aumento puede ser un apoyo importante en el diagnóstico correcto de las lesiones pigmentadas, ya que permite observar detalles importantes en algunas lesiones, como telangiectasias pequeñas en carcinomas basocelulares, lo cual permitiría excluir al melanoma de los diagnósticos diferenciales en un caso dado.

La emisión de la luz de Wood (espectro de luz 360 nm) es absorbida por la melanina; en ocasiones, esto ayuda en el diagnóstico de lesiones como lentigo maligno melanoma, porque revela la distribución irregular del pigmento y permite definir los bordes de la lesión. Existen cámaras equipadas con un *flash* que emite luz con un espectro específico entre 320 y 390 nm. Estas cámaras tienen la habilidad de capturar imágenes que pueden proveer información similar a la obtenida con el examen directo con la luz de Wood, porque la luz del flash es absorbida por la melanina, lo que resulta en la acentuación de lesiones que contienen melanina epidérmica.

FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS INICIALES. La mayoría de las lesiones pigmentadas cambian periódicamente, pero no todos los cambios que presentan son indicativos de malignidad; más aún, los pacientes no pueden describir con exactitud desde cuándo se presenta el cambio, porque no lo habían notado o porque la lesión se encuentra en sitios difíciles de examinar. En estos casos, el seguimiento fotográfico de las lesiones pigmentadas está indicado, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para desarrollar melanoma.

ANÁLISIS DIGITAL DE IMÁGENES Y DIAGNÓSTICO COMPUTADORIZADO. Los avances en la tecnología de la computación y las imágenes digitales han ampliado el potencial de su implementación en la evaluación de lesiones pigmentadas. Numerosos programas se han creado con el objetivo de documentar cambios clínicos en lesiones pigmentadas y digitalizarlos en imágenes. La mayoría de estos sistemas pueden determinar cambios en los colores, textura, bordes, diámetro, asimetría y área, y pueden compararlos con imágenes previas ya guardadas. Hasta ahora, su resultado no ha sido totalmente óptimo en la detección temprana del melanoma, por lo cual no reemplazan la experiencia de un dermatólogo experto, pero sí constituyen una herramienta complementaria de gran utilidad.

IMÁGENES MULTIESPECTRALES Y DIAGNÓSTICO DIGITAL. El conocimiento de los diferentes espectros de luz y la forma como penetran distintamente la piel, ha dirigido a los investigadores al desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, como las imágenes de espectros múltiples

(*multiplespectral images*), que utiliza imágenes tomadas con ondas de diferentes espectros para detallar la profundidad de las lesiones y la distribución de su pigmento.

Se han desarrollado dos sistemas: el análisis intracutáneo espektrofotométrico (*spectrophotometric intracutaneous analysis*, SIA) y el MelaFind. El primero requiere del análisis de los resultados por un especialista, el segundo presenta diagnósticos después de realizar análisis computadorizados. El SIA reporta una especificidad de 80% y una sensibilidad de 83% para melanoma cuando es utilizado por personal entrenado.^{45,46} El MelaFind es un instrumento que no depende del operador, objetivo, para el diagnóstico de melanoma, el cual no sólo diferencia lesiones malignas y benignas, sino que, en el caso del melanoma, permite diferenciar con tanta exactitud la profundidad del pigmento que puede diferenciar un melanoma *in situ* de uno invasivo y determinar el índice de Breslow por medio de una técnica no invasiva. Se ha reportado una sensibilidad cercana a 95% y una especificidad que oscila entre 65% y 85%.⁴⁶

MICROSCOPÍA CONFOCAL LÁSER. Es un método no invasivo que permite el examen *in vivo* de la epidermis y la dermis papilar, con una resolución muy aproximada a la histológica (*Virascope*, Lucid Inc., USA, y *Optiscan*, Optiscan Pty Ltd., Australia). Las imágenes resultantes son reconstruidas en los planos horizontal y vertical, para producir como resultado imágenes axiales de la lesión *in vivo*, que se correlacionan con perfectos cortes histológicos.⁴⁶

ULTRASONIDO. En los últimos años, la tecnología del ultrasonido se ha implementado en la dermatología clínica, sobre todo en Europa. Con esta técnica, los melanomas se observan generalmente sólidos y homogéneos. Aunque no puede usarse el ultrasonido para hacer un diagnóstico fiable de melanoma, puede ser de importancia para determinar *in vivo* su espesor y vascularización. También, puede ser de apoyo para estimar la infiltración de linfocitos, para establecer remanentes de nevus y para determinar la morfología normal o alterada de los folículos pilosos y glándulas sebáceas.

DERMATOSCOPIA. También conocida como dermoscopia, epiluminescencia o microscopía de la superficie de la piel, es una técnica no invasiva que utiliza un instrumento manual llamado dermatoscopio. Éste está equipado con una luz polarizada y un juego de lentes con aumentos estándares. En la actualidad, es uno de los instrumentos de diagnóstico más utilizados.

La sensibilidad en el diagnóstico de melanoma con un examen físico simple en un centro con alta experiencia, se encuentra entre 70% y 85%, mientras que, en manos expertas, la dermotoscopia llega a una sensibilidad de 90% a 95%.⁴⁷ No sólo ha demostrado mejorar la precisión diagnóstica en melanoma, sino también en otras

lesiones melanocíticas, como nevus de unión y nevus de Spitz (73% a 93%), y en lesiones no pigmentadas, como carcinomas basocelulares y angiomas (83% a 100%).⁴⁷ La dermatoscopia también puede ayudar en la selección del lugar óptimo para realizar una biopsia y permite sugerir al anatomopatólogo áreas o cortes determinados. Además, determinadas imágenes dermatoscópicas (patrón reticulado irregular, áreas azules, grises, etc.) permiten una estimación aproximada de la profundidad tumoral.

Para obtener óptimos resultados, debe aplicarse sobre la piel un líquido de interfaz (usualmente aceite, agua o alcohol), que disminuye la reflexión, la refracción y la difracción de la luz, lo cual hace que la epidermis se vuelva translúcida y permite la visualización *in vivo* de estructuras anatómicas de la epidermis y dermis papilar que no son discernibles a simple vista.

En la dermatoscopia, se emplea una terminología especial (semiología dermatoscópica) para describir estas estructuras anatómicas y por medio de su descripción precisa se realiza el diagnóstico. El conocimiento profundo de la clínica de las lesiones melanocíticas, sumado a la experiencia en dermatoscopia, le permite al dermatólogo incrementar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de melanoma, hasta en 20%. La dermatoscopia también puede utilizarse con una técnica sin contacto, sin fluido de interfaz, utilizando el dermatoscopio de luz polarizada.

El procedimiento diagnóstico en dermatoscopia más aceptado es el método de dos etapas. Ante una lesión pigmentada, la aproximación diagnóstica debe dividirse en dos etapas: la primera consiste en discernir si es una lesión melanocítica o no y la segunda, en distinguir si es maligna o benigna.

Finalmente, la dermatoscopia también le permite al médico general entrenado en su uso, aumentar su sensibilidad en el diagnóstico de melanoma.

Biopsia

Por la relativa baja sensibilidad y especificidad que ofrecen las lesiones pigmentadas en la clínica, deben ser evaluadas idealmente por un dermatólogo con experiencia, apoyándose en la dermatoscopia. El dermatólogo debe suministrar los datos clínicos pertinentes en forma completa y estar en comunicación directa con el dermatopatólogo. La evaluación al microscopio reviste especial dificultad y es por esto que las lesiones pigmentadas deben ser examinadas por un dermatopatólogo con experiencia. Un falso positivo o un falso negativo ocasionan consecuencias iatrogénicas funestas para el paciente y demandas legales para el dermatólogo y el patólogo.

La certeza y la precisión de los hallazgos histopatológicos dependen en gran parte de la técnica y del sitio



FIGURA 8: Técnica de biopsia en lentigo maligno.

elegido para la toma de la biopsia en lesiones pigmentadas sospechosas. Biopsias pequeñas, tomadas superficialmente o de sitios poco representativos de la lesión pigmentada, llevan a diagnósticos erróneos, lo cual retarda el inicio del tratamiento y empeora el pronóstico.

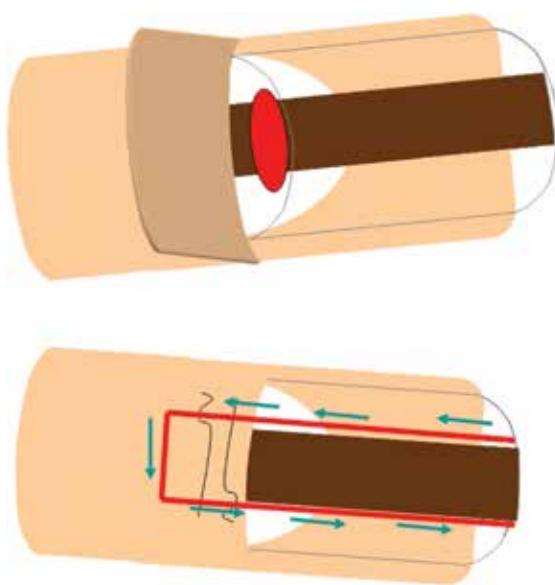
La *American Academy of Dermatology* y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan realizar biopsia por escisión con márgenes laterales de 1 a 3 mm en todas las lesiones sospechosas de melanoma.^{48,49} De no existir una alta sospecha de melanoma, se pueden practicar fotografía clínica y dermatoscópica, con control estricto a los tres meses. Si se observan cambios a la dermatoscopia, no implica que la lesión pigmentada es un melanoma pero sí es indicación absoluta de biopsia.

Otros métodos de biopsia, como en sacabocados o por incisión, deben limitarse a lesiones localizadas en áreas anatómicas funcionales específicas, como palmas, plantas,

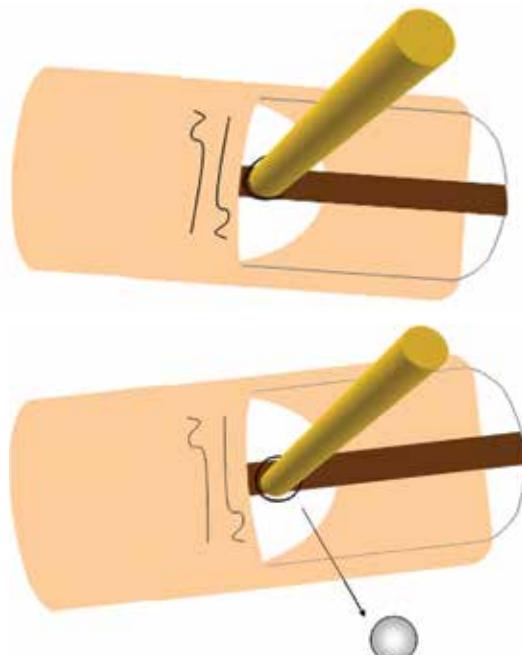
dedos, regiones subungulares, genitales, áreas con gran riesgo de compromiso cosmético o funcional, como cara y orejas, o lesiones de gran tamaño en donde no sea posible la biopsia por escisión con cierre primario del defecto. En estos casos, la biopsia debe tomarse de las áreas más representativas de la lesión (zonas más pigmentadas, elevadas, nódulos) y debe ser guiada por dermatoscopia.⁴⁸

Las biopsias por afeitado profundo son aceptadas sólo en lesiones melanocíticas benignas o con baja sospecha de melanoma y en casos de lóbulo maligno, en el cual no se requieren biopsias tan profundas porque el tumor está confinado a la epidermis.

El lóbulo maligno requiere especial consideración. La biopsia debe ser orientada por luz de Wood y por dermatoscopia. En forma ideal, se debe practicar una biopsia en forma de rombo (*losange*) de un extremo a otro de la lesión pigmentada. Debido a que la gran mayoría de los lóbulos malignos se localizan en el rostro, el *losange* debe orientarse de acuerdo con las líneas de menor tensión, no debe medir más de 1 mm de ancho y la herida quirúrgica se debe suturar con hilo delgado (6-0), de suerte que el resultado estético sea óptimo. El largo y delgado espécimen se debe manipular y apoyar en forma delicada sobre un papel de filtro e introducirse en formol en solución tampón al 10%; debe hacerse en estrecha comunicación con el dermatopatólogo para que procese el espécimen en forma longitudinal y no en rebanadas (FIGURA 8).



FIGURAS 9A (ARRIBA) Y 9B (ABAJO). Técnica de biopsia para melanoniquias centrales <3mm de ancho. A: biopsia amplia transversal de la matriz ungual. B: biopsia longitudinal.



FIGURAS 10A (ARRIBA) Y 10B (ABAJO). Técnica de biopsia para melanoniquias centrales <3mm de ancho. A: se retira la placa ungual con un punch. B: a través del defecto dejado en la lámina, se toma biopsia directamente de la matriz con un punch de menor tamaño.

En las lesiones pigmentadas de las uñas, la técnica de la biopsia depende de la presencia de pigmentación periumbral (signo de Hutchinson), el origen del pigmento en la matriz (proximal o distal), y la amplitud y localización de la banda pigmentada dentro de la placa ungual.

El examen del borde libre de la uña con dermatoscopia es una ayuda útil para identificar la región de la matriz donde se origina el pigmento y decidir el sitio de la toma de la biopsia en la matriz ungular (distal o proximal). Con el crecimiento normal de la uña, el pigmento producido en la matriz proximal se alojará en la porción más superior de la placa ungual y el pigmento producido en la matriz distal se alojará en la porción más inferior de la placa ungual. La visualización de la localización del pigmento dentro de la placa ungual con dermatoscopia, puede plantear dificultades en personas inexpertas, por lo cual, ante la duda, se puede tomar un fragmento de placa ungual para realizar coloración de Fontana-Masson y definir la localización del pigmento. Sin embargo, ante la sospecha de melanoma ungular, se recomienda tomar

Paciente con lesión pigmentada sospechosa de malignidad

Lesiones con posibilidad de cierre primario del defecto

Biopsia por escisión con márgenes laterales de 1 a 3 mm

Lesiones de gran tamaño en áreas anatómicas especiales (genitales, dedos, región subungular, cara, orejas, palmas, plantas) sin posibilidad de cierre primario

Biopsia por incisión amplia del área más representativa de la lesión (nódulos, región más pigmentada o elevada) orientada por dermatoscopia.

Lesiones pigmentadas de las uñas

Melanoniquia con amplitud de la banda <3 mm en la región central de la placa ungual

Biopsia de la matriz ungular con sacabocado

Melanoniquia con amplitud de la banda de 3 a 6 mm en la región central de la placa ungual

Biopsia amplia de la matriz con sacabocado
Biopsia por escisión en bloque

Melanoniquia en la región lateral de la placa ungual

Biopsia por escisión longitudinal en bloque

TABLA 6. Técnicas de biopsia en lesiones pigmentadas sospechosas de melanoma⁵⁰

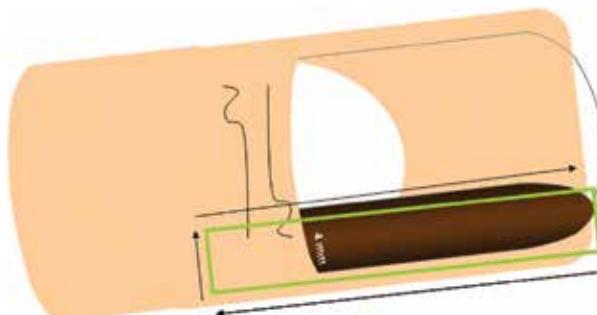


FIGURA 11. Biopsia longitudinal en bloque para melanoniquias de la región lateral de la placa ungular.

biopsias amplias que incluyan la región proximal y distal de la matriz ungular.⁵⁰ Para melanoniquias de 3 a 6 mm de ancho, se recomienda realizar una biopsia generosa y transversal de la matriz. Si por dermatoscopia se sospecha que el origen del pigmento se encuentra en la región proximal de la matriz ungular, se recomienda realizar una biopsia por escisión en bloque (**FIGURAS 9 A Y 9 B**). Para melanoniquias de menos de 3 mm de ancho, localizadas en la región central de la placa ungular, se recomienda realizar biopsia en sacabocado en dos pasos: primero, se puede retirar la lámina ungular en forma parcial con el sacabocado y, a continuación, con otro sacabocado de menor diámetro, se toma la biopsia de la lesión pigmentada en la matriz a través del defecto dejado con la primera intervención (**FIGURAS 10 A Y 10 B**).⁵⁰

- Sitio de toma de la muestra *
- Diagnóstico de melanoma *
- Subtipo histológico *
- Índice de Breslow *
- Desmoplasia
- Presencia o ausencia de satelitosis *
- Invasión vascular y linfática
- Estado de los márgenes *
- Presencia o ausencia de ulceración *
- Nivel de Clark *
- Fase de crecimiento
- Número de mitosis por mm³
- Signos de regresión *
- Presencia o ausencia de compromiso de componentes intraepidérmicos
- Respuesta inflamatoria
- Tipo celular predominante (epitelioide, células pequeñas, etc.)
- Presencia de elastosis solar
- Presencia de nevos asociados

* Indica las características más importantes

TABLA 7. Información que debe contener el informe histológico⁹

En melanoniquias localizadas en el tercio lateral de la placa ungular, la mejor técnica que aporta un espécimen adecuado y óptimo resultado cosmético, es la biopsia longitudinal por escisión. La incisión debe empezar en el pliegue lateral de la uña, con dirección distal-proximal y se debe extender al pliegue ungular proximal justo distal a la articulación interfalángica distal. Es preciso devolverse en dirección contraria, es decir, de proximal a distal y en forma longitudinal incidir la placa ungular, hasta llegar al hiponiquio. Debe incluir un fragmento de placa ungular, por lo menos, de 4 mm de ancho y una profundidad que alcance el periostio. Finalmente, debe existir una estrecha comunicación entre el dermatólogo y el dermatopatólogo, para orientar en forma precisa el espécimen, en el momento de procesarlo (**FIGURA 11**) (**TABLA 6**).⁵⁰

Histopatología

El método de referencia en el diagnóstico del melanoma continúa siendo el estudio histopatológico. La descripción histopatológica debe reportar información útil para poder establecer la estadificación, el tratamiento y el pronóstico adecuado del melanoma (**TABLA 7**).

Características generales

Clark *et al.* describieron y propusieron la clasificación de los melanomas según su fase de crecimiento horizontal (radial) o vertical. Aseguraron que los tumores en fase radial no tenían capacidad de metástasis. En el momento del diagnóstico, el melanoma de extensión superficial, el lentigo maligno o el melanoma lentiginoso de las extremidades se pueden presentar en fase de crecimiento radial o vertical, mientras que el melanoma nodular, generalmente, se diagnostica en fase de crecimiento vertical.

La medida del índice de Breslow se realiza con un

ocular calibrado, midiendo en forma vertical el grosor del melanoma, desde la capa granulosa de la epidermis hasta donde se observen células tumorales en profundidad. Si la epidermis está ulcerada, la medición debe realizarse desde la base de la úlcera y desde la capa granulosa y deben informarse las dos medidas.^{36,37}

Los melanomas invaden la dermis papilar inicialmente, esto corresponde al nivel de Clark II. En este nivel, su capacidad de producir metástasis es mínima. En 40% a 50% de los melanomas los fenómenos de regresión se presentan en esta fase. El fenómeno de regresión se observa al microscopio en tres etapas: la primera consiste en la destrucción de las células del melanoma por el infiltrado mononuclear que las rodea; la segunda consiste en la pérdida de los mononucleares y el inicio de fibroplasia, y la tercera es la fibrosis tumoral ya establecida; en las tres etapas es común la presencia de melanófagos. Esta regresión puede ser parcial, focal o multifocal y raramente es completa.

Cuando el tumor invade por completo la dermis papilar y llega al límite de la dermis papilar/reticular, las células tienden a confluir y forman placas o nódulos o pequeños nidos celulares individuales. Este modelo histológico constituye el nivel de Clark III y marca el inicio de la fase de crecimiento vertical. La secuencia de invasión a la dermis reticular y a la hipodermis corresponde a los niveles de Clark IV y V (**TABLA 8**).

El número de mitosis por mm^2 se debe estimar con un método de calibración estándar por patólogos entrenados. Se puede considerar de manera general que un mm^2 equivale de 3 a 10 campos de 40X.³⁷

Diferentes estudios han demostrado que la respuesta inflamatoria del huésped se correlaciona con su pronóstico. Se pueden reportar tres tipos de respuesta: "ausente", cuando existe infiltración local alrededor del tumor pero sin infiltrar o traspasar el tumor; "débil", cuando se presenta infiltración escasa focal en la base y el interior del tumor e "intenso", si se presenta un infiltrado denso en toda la base y el interior del tumor.^{37,51}

En una placa histológica se puede observar la aparición de nódulos conformados por células tumorales mayores de 0,05 mm en la dermis y la hipodermis, separados del tumor principal, que se denomina microsatélisis.³⁷

Tipos histológicos básicos

MELANOMAS CON COMPONENTE PAGETOIDE. Se considera la forma histopatológica más frecuente en caucásicos. El modelo pagetoide se refiere a la distribución caótica de las células atípicas individuales y pequeños nidos de células en todas las capas de la epidermis. Comúnmente el melanoma se inicia con distribución de las células tumorales a lo largo de la unión dermoepidérmica. Estas

I	Melanoma <i>in situ</i>
II	Microinvasión, compromiso unión dermoepidérmica
III	Invasión de la dermis papilar en nidos individuales
IV	Invasión de la dermis reticular
V	Invasión de la hipodermis

TABLA 8. Niveles de Clark

células son de tipo epitelioide. La prominente proliferación intraepidérmica de las mismas, marca la fase de crecimiento radial del tumor, la cual puede prolongarse por meses o años. La clínica corresponde al melanoma de extensión superficial.^{12,42}

MELANOMAS CON COMPONENTE LENTIGINOSO. Se caracterizan por la proliferación de melanocitos epidérmicos atípicos en la capa basal de la epidermis, con una morfología poligonal, hiperchromia y núcleo angulado. Se puede observar gran compromiso de los apéndices cutáneos. Como estos tumores se presentan en sitios crónicamente expuestos al sol, se observa elastosis solar acentuada. Cuando se localizan en regiones de las extremidades, se observa hiperplasia epidérmica. Son característicos los melanocitos en estallido de estrella, los cuales son melanocitos gigantes multinucleados a lo largo de la membrana basal que se encuentran en 85% de los casos de lentigo maligno.⁵³ La progresión a la fase de crecimiento vertical se distingue por la formación de un nódulo o fascículo dérmico, con predominio de células fusiformes y respuesta muy notoria del estroma. La clínica corresponde al lentigo maligno melanoma y al melanoma lentiginoso de las extremidades.

MELANOMA NODULAR. Es un tumor caracterizado por la ausencia de crecimiento radial, ya que desde la fase inicial presenta crecimiento vertical. En general, no se observa ningún componente intraepidérmico o se observa poco. Los melanocitos pueden ser epiteloides, fusiformes, pequeños o una mezcla de estos.

MELANOMA DESMOPLÁSICO Y NEUROTRÓPICO. De manera ocasional, los melanomas pueden presentarse con prominente desmoplasia, fibrosis, invasión perineural, diferenciación neural o combinaciones entre éstas. Los melanomas neurotrópicos presentan infiltración del perineuro y del endoneuro por células tumorales con diferentes grados de atipia. En los melanomas desmoplásicos, las células fusiformes se presentan en fascículos y tienen núcleos con elongaciones serpiginosas, lo cual se evidencia como pleomorfismo acentuado e hiperchromia nuclear. Deben clasificarse como tales sólo aquellos melanomas que exhiban un grado apreciable de síntesis de estroma intercelular (fibrosis).⁴²

Variantes

MELANOMA IN SITU. Actualmente se considera una entidad patológica definida. Se han establecido tres criterios para su diagnóstico: 1) proliferación melanocítica intraepidérmica; 2) patrón de crecimiento pobre, y 3) melanocitos con suficiente y uniforme atipia. El patrón de proliferación predominante es el lentiginoso, pero se puede presentar pagetoide o mixto.

MELANOMA AMELANÓTICO. Es una lesión compuesta por células atípicas distribuidas en nódulos o nidos donde la melanina está ausente o es muy escasa. Son de muy difícil diagnóstico histopatológico, por lo que son muy útiles los marcadores de inmunohistoquímica, S-100 y HMB 45. El primero muestra alta sensibilidad y una especificidad baja para identificar melanocitos. El segundo es menos sensible, pero muy específico para células melanocíticas. Otro marcador es la proteína melanosómica MART-1/Melan-A, la cual puede ser una herramienta muy útil, complementaria e importante para el diagnóstico de melanoma.

MELANOMA DE DESVIACIÓN MÍNIMA (MELANOCITOMA). Se caracteriza por un nódulo expansivo en la dermis papilar o que infiltra la dermis reticular. Las células presentan atipia celular moderada, con ausencia o con un número reducido de mitosis, sin mitosis atípicas y con ausencia de fibrosis, respuesta inflamatoria, satelitosis, ni invasión linfática o vascular.^{37,43}

MELANOMA VARIANTE SINTETIZADORA DE PIGMENTO (MELANOMA ANIMAL/EQUINO). Es un tumor con gran contenido de pigmento, que presenta hiperplasia melanocítica intraepidérmica con extensión pagetoide. En la periferia de la lesión se pueden observar células fusiformes y en la zona central, poligonales o redondeadas. Tiene una baja tasa de mitosis. Por su alto contenido de pigmento, las células pueden confundirse con melanófagos; en algunos cortes se pueden observar células en una fila india que corresponden a secciones de fascículos cortados tangencialmente. Las células tienen tendencia a infiltrar los anexos cutáneos.^{37,43}

Diagnóstico inmunohistoquímico

La mayoría de melanomas no requiere de marcadores de inmunohistoquímica para su diagnóstico. Sin embargo, algunos subtipos, como los melanomas de células fusiformes, el melanoma amelanótico y los melanomas metastáticos, requieren de dichos estudios para su diagnóstico exacto. Los anticuerpos vimentina y S100 se encuentran virtualmente en todas las lesiones melanocíticas (melanomas y nevus melanocíticos). Ningún anticuerpo nos permite diferenciar una lesión benigna de una maligna; todos los reportes de inmunohistoquímica deben ser evaluados a la luz de la clínica y las características morfológicas del tumor.

La proteína S-100 presenta una alta sensibilidad para lesiones melanocíticas (95% en melanomas primarios y metastáticos).^{36,52} Hace parte de la familia de proteínas de unión de calcio que se encuentra en el sistema nervioso central y otros tejidos, por lo cual tiene una baja especificidad y también marca para los tumores neuroectodérmicos, derivados de células de Langerhans, condrocitos y

T (Tumor primario)		
	ESPESOR	ULCERACIÓN
Tx	Tumor primario no evaluable	
To	No existe evidencia de tumor primario	
Tis	Melanoma in situ	
T1	≤1,0 mm	A: sin ulceración y nivel II o III B: con ulceración o nivel IV o
T2	1,01 – 2,0 mm	A: sin ulceración B: con ulceración
T3	2,01 – 4,0 mm	A: sin ulceración B: con ulceración
T4	≥4,0 mm	A: sin ulceración B: con ulceración
N (ganglios linfáticos regionales)		
NÚMERO DE GANGLIOS COMPROMETIDOS		
Nx	No se pueden evaluar.	
No	No existen metástasis a ganglios linfáticos regionales.	
N1	1	A: micrometástasis B: macrometástasis
N2	2-5	A: micrometástasis B: macrometástasis C: metástasis en tránsito/ satélites sin ganglios comprometidos
N3	4 o más, o matle nodules, o metástasis en tránsito con ganglios comprometidos	
M (metástasis a distancia)		
LOCALIZACIÓN		LDH SÉRICA
MX	No se pueden evaluar	
MO	No existen metástasis a distancia	
M1a	Piel distante, tejido subcutáneo o ganglios	Normal
M1b	Metástasis pulmonar	Normal
M1c	Otras metástasis viscerales o metástasis distantes	Normal Elevada

TABLA 9. Clasificación TNM del melanoma cutáneo⁵⁵

adipocitos. La proteína S100 asociada al receptor de factor de crecimiento p75 es de gran utilidad para el diagnóstico de melanomas desmoplásicos. En los melanomas metastáticos los anticuerpos del tipo MRP, como el HMB-45, aumentan la sensibilidad del diagnóstico. El HMB-45 es un anticuerpo monoclonal que reconoce un epítopo asociado con una glucoproteína premelanósómica. Al

igual que la proteína S-100, ésta no es específica de los tumores melanocíticos, también se encuentra en otros tumores como el cáncer de seno y los angiolinfomas.^{36,52}

Estadificación

La estadificación del melanoma es importante, ya que

Estadificación clínica			
ESTADÍO	TUMOR	GANGLIOS	METÁSTASIS
0	Tis	No	Mo
IA	T1a	No	Mo
IB	T1b T2a	No	Mo
IIA	T2b T3a	No	Mo
IIB	T3b T4a	No	Mo
IIC	T4b	No	Mo
III	Cualquier T	N 1, 2, 3	Mo
IV	Cualquier T	Cualquier N	Cualquier M

Estadificación histopatológica			
ESTADÍO	TUMOR	GANGLIOS	METÁSTASIS
0	Tis	No	Mo
IA	T1a	No	Mo
IB	T1b T2a	No	Mo
IIA	T2b T3a	No	Mo
IIB	T3b T4a	No	Mo
IIC	T4b	No	Mo
IIIA	T1-4a T1-4a	N1a N2a	Mo Mo
	T1-4b	N1a	Mo
	T1-4b	N2a	Mo
IIIB	T1-4a T1-4a T1-4a T1-4b	N1b N2b N2c N2c	Mo Mo Mo Mo
IIIC	T1-4B T1-4B	N1b N2b	Mo Mo
IV	Cualquier T	N3	Mo
	Cualquier T	Cualquier N	Cualquier M

TABLA 10. Melanoma maligno según la clasificación TNM⁵⁵

permite unificar la terminología, facilita la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo de metástasis y de supervivencia; además, permite la estratificación y reporte de resultados en estudios clínicos que pueden ser reproducibles en todo el mundo. El sistema de clasificación de melanoma aceptado actualmente proviene del *American Joint Committee on Cancer* y permite no sólo su clasificación clínica sino también la histopatológica.

En el 2002, el *American Joint Committee on Cancer* aprobó la última versión de estadificación del melanoma.

Los cambios que se realizaron fueron validados con el análisis de factores pronósticos en un estudio con 17.600 pacientes con melanoma.⁵

Clasificación clínica

Los estadios clínicos I y II están confinados a los pacientes en los que no se ha evidenciado enfermedad metastásica regional ni a distancia, después de una evaluación clínica, radiológica y paraclínica. El estadio III incluye los pacientes con evidencia clínica o radiológica de metástasis regionales, como compromiso de ganglios linfáticos regionales o manifestaciones de metástasis intralinfáticas, así como la presencia de metástasis en tránsito. El estadio clínico IV incluye pacientes que presentan metástasis a distancia (**TABLA 9**).

Clasificación anatomopatológica

En contraste con la estadificación clínica, ésta tiene mayor exactitud y define de mejor manera los subgrupos de pronóstico cuando se combina la información anatomopatológica del melanoma primario y el estudio histopatológico de los ganglios linfáticos.

Los estadios patológicos I y II comprenden pacientes sin evidencia de metástasis regional ni a distancia, con base en la ausencia de compromiso tumoral después de realizar un examen histopatológico de los ganglios y los exámenes radiológicos y clínicos de rutina. El estadio III corresponde a pacientes con evidencia histopatológica de metástasis regionales. Esta estadificación requiere que el patólogo reporte el número de ganglios extraídos, el número de ganglios examinados y, de éstos, cuántos están comprometidos. El estadio anatomopatológico IV incluye pacientes con confirmación histológica de metástasis a distancia en uno o más sitios. En la clasificación TNM se hace referencia a la presencia de micrometástasis y macrometástasis. Las primeras son diagnosticadas por estudio del ganglio centinela o linfadenectomía terapéutica. Las segundas se definen como metástasis ganglionares detectables clínicamente y confirmadas por estudios histopatológicos (**TABLA 10**).^{54,55}

Pronóstico

Variables clínicas de pronóstico

La localización anatómica del tumor primario es un factor pronóstico muy importante. Por razones que no están claras en la actualidad, el melanoma se comporta de manera diferente en diferentes zonas del cuerpo. Un número importante de estudios ha encontrado que los melanomas primarios que se ubican en las extremidades, con excepción de las manos y los pies, son de mejor pronóstico que los ubicados en el cuello y el tronco. Se han descrito localizaciones de alto riesgo para melanoma:

cuerpo cabelludo, manos y pies, fosa poplítea, cuello y tronco y genitales. En ausencia de metástasis y para igual índice de Breslow, los melanomas que se encuentran en las extremidades muestran porcentajes de supervivencia de 90% a 10 años, en comparación con 70% cuando se encuentra en el cuello o el tronco.^{56,57}

Entre las variables clínicas, la edad ha sido considerada como un factor importante. En diferentes estudios se ha encontrado que los pacientes mayores de 50 años presentan una evolución menos favorable que los pacientes jóvenes. En un estudio que incluyó 17.000 pacientes, cada 10 años de edad estaba asociado a un descenso de 5 a 10 años en los porcentajes de supervivencia. Los pacientes menores de 30 años presentan porcentajes de supervivencia a 5 años de 87%, aproximadamente, en comparación con 78%, 71% y 60% para pacientes de 60, 70 y 80 años, respectivamente.⁵⁶ Este dato debe interpretarse cuidadosamente, ya que están involucradas múltiples variables, como el estado nutricional (la desnutrición es más prevalente en el anciano) y la presencia de enfermedades concomitantes.³⁶

Las mujeres presentan un mejor pronóstico que los hombres en estadios I y II. Al parecer, esto se relaciona con el hecho de que las mujeres consultan en forma precoz y, por lo tanto, en el momento de consultar, se presentan tumores más delgados y es menos frecuente la presencia de ulceración que en los hombres.⁵⁶

El análisis del *American Joint Committee on Cancer* demuestra que 49% de todos los pacientes con metástasis ganglionar sobreviven a 5 años y 37% a 10 años. Debe tenerse en cuenta que en el sistema de estadificación, las metástasis ganglionares se dividen en microscópicas y macroscópicas. La supervivencia, comparando ambos grupos de pacientes, es estadísticamente significativa. A 10 años la supervivencia de pacientes con metástasis microscópicas es de 63%, mientras que, si se presentan metástasis macroscópicas, es de 47%.⁵⁶

Variables histopatológicas y paracísticas de pronóstico

CRECIMIENTO RADIAL VERSUS VERTICAL. Es uno de los

SOBREVIVIDA A 5 AÑOS %		
GROSOR mm	ULCERACIÓN	NO ULCERACIÓN
< 1.0	91	95
1.01 – 2.0	77	89
2.01 – 4.0	63	79
> 4.0	45	67

TABLA 11. Porcentaje de sobrevida en relación con la presencia de ulceración y la medida de Breslow.⁴⁷

factores de pronóstico más importantes estudiado individualmente.

La fase de crecimiento radial, como ya se ha descrito, se caracteriza por el lento crecimiento y proliferación de células atípicas; el tumor se expande de manera radial y se confina a la epidermis; aunque esta lesión es maligna, su completa resección da al paciente porcentajes de curación cercanos al 100%. La fase de crecimiento vertical se caracteriza por la formación de un nódulo tumoral que se extiende hacia la dermis, en donde las células malignas tienen la capacidad de diseminación activa. La probabilidad de metástasis tiene una relación directa con la profundidad y, muy especialmente, con el grosor.^{56,58}

MEDIDA DEL ÍNDICE DE BRESLOW. Se considera el factor pronóstico más importante en los estadios I y II del melanoma; por supuesto, siempre deben relacionarse otros factores para definir el pronóstico real de la enfermedad.

El sistema de la *American Joint Committee on Cancer* estadifica el grosor del tumor en cuatro categorías: ≤ 1,0 mm; 1,01 a 2,0 mm; 2,01 a 4,0 mm y > 4,0 mm.⁵⁶ La medida del índice Breslow se relaciona en forma directa con el volumen del tumor y esto explica su exactitud como medida de pronóstico (TABLA 11).

NIVEL DE CLARK. Se ha estimado que la supervivencia a 5 años es de 95% para los melanomas con nivel de Clark II, de 80% a 85% para Clark III y IV, y de 55% para melanomas que presentan Clark V. En la actualidad, los niveles de Clark se han encontrado de mayor utilidad para establecer la supervivencia en tumores delgados (< 1 mm) y los localizados en áreas con piel delgada (por ejemplo, párpados y escroto); forman parte del sistema de estadificación sólo para este tipo de lesiones.^{56,58}

ULCERACIÓN. Balch *et al.* demostraron una reducción de 80% a 55% en la supervivencia en pacientes que presentaban ulceración en comparación con los que no la presentaban, asociado a una medida del índice de Breslow significativa. Además, refieren que en las lesiones ulceradas que presentan, además, una respuesta inflamatoria mínima, empeora el pronóstico. También reportan que el riesgo aumenta cuando la ulceración microscópica es mayor de 6 mm.⁵⁹ Sin embargo, Day *et al.* determinaron que una ulceración asociada a un índice de Breslow igual o mayor de 3 mm de grosor, es estadísticamente significativa.^{56,58}

MITOSIS. Múltiples estudios han demostrado la importancia de esta variable como factor pronóstico, específicamente, una frecuencia mayor o igual a 6 mitosis por mm².⁶⁰

RESPUESTA INFLAMATORIA. Los pacientes que presentan un infiltrado de tipo intenso tienen un mejor pronóstico. Aunque éste es un concepto ampliamente conocido, los estudios que se han realizado al respecto

no lo han demostrado totalmente, porque cada grupo de estudio utiliza nomenclatura diferente y describe de manera distinta el concepto de “respuesta inflamatoria del huésped”. Clark *et al.* demostraron que la respuesta inflamatoria es el segundo factor predictor de pronóstico en la enfermedad en estadios I y II.^{56,58} La supervivencia a 5 y 10 años para melanoma en fase de crecimiento vertical y un infiltrado linfocitario tipo intenso es de 77% y 55%, respectivamente. Para tumores con infiltrado débil la supervivencia a 5 y 10 años es de 53% y 45%, respectivamente, y para melanomas sin respuesta inflamatoria, la supervivencia a 5 y 10 años es de 37% y 27%, respectivamente.⁵⁶

SATELITOSIS MICROSCÓPICA. Las satelitosis microscópicas se definen como pequeños nódulos tumorales localizados en la dermis reticular o en el tejido celular subcutáneo, separados del tumor principal y que miden más de 0,05 mm. Éstas han sido estudiadas como factor pronóstico, acompañadas del índice de Breslow, ya que es muy raro encontrarlas en tumores menores de 2 mm de profundidad; los estudios las reportan como factores de pronóstico pobre, ya que representan metástasis locales de tumores en crecimiento vertical.⁵⁸

SUBTIPO HISTOLÓGICO. El melanoma nodular históricamente se ha relacionado como el subtipo de peor pronóstico, pero esto no se debe en sí al subtipo sino a la medida del índice de Breslow en el cual es diagnosticado, ya que este tumor no presenta crecimiento radial, el crecimiento vertical es más precoz y alcanza más rápidamente profundidad en la dermis que los otros subtipos de melanoma. Así que no puede ser evaluado como factor pronóstico independiente. Este subtipo histológico de melanoma se origina de células madre localizadas en la dermis y, por esto, al menos en su fase inicial, la epidermis superior no tiene melanocitos tumorales.⁵⁸

INVASIÓN VASCULAR. La invasión de estructuras vasculares aumenta el riesgo de metástasis en los tumores. Como factor independiente, esta variable no ha demostrado aumentar este riesgo. Pero, asociada a otros factores, como la medida del índice de Breslow, la presencia de ulceración y un número de mitosis elevado, puede llegar a aumentar el riesgo de recurrencia hasta en 75%.⁵⁸ En melanomas con un índice de Breslow mayor de 4 mm, la presencia de invasión vascular está asociada con una supervivencia a 5 años de 25%, comparada con una supervivencia de 50% cuando esta invasión no existe.⁵⁶

RECEPTORES DE ESTRÓGENOS. La presencia e importancia de los receptores de estrógenos en el melanoma no ha sido totalmente aclarada. Walter *et al.* observaron la presencia de receptores de estrógenos en melanomas en 37% de los hombres y 50% de las mujeres, pero no demostraron una relación entre éstos y el pronóstico de

los pacientes.⁶¹ El rol que juegan los receptores de estrógenos en la evolución del melanoma todavía necesita más estudios.

ANGIOGÉNESIS TUMORAL. Múltiples trabajos han estudiado el rol de la angiogénesis y su pronóstico en el melanoma. En muchos tumores, la angiogénesis se ha identificado como un importante factor pronóstico, pero en el melanoma no se ha encontrado esta relación.⁵⁸ Se han descrito cuatro patrones de angiogénesis tumoral, ausente, leve, moderada y prominente.⁵⁶

LACTATO DESHIDROGENASA. El nivel de lactato deshidrogenasa sérica (LDH) es uno de los factores predictores de descenso en la supervivencia. En múltiples estudios se ha demostrado que estos niveles se correlacionan con el número de metástasis. En un paciente con diagnóstico de melanoma, la elevación de los niveles de LDH tiene 79% de sensibilidad y 92% de especificidad para detectar progresión de la enfermedad en el estadio IV.⁵⁶

Referencias

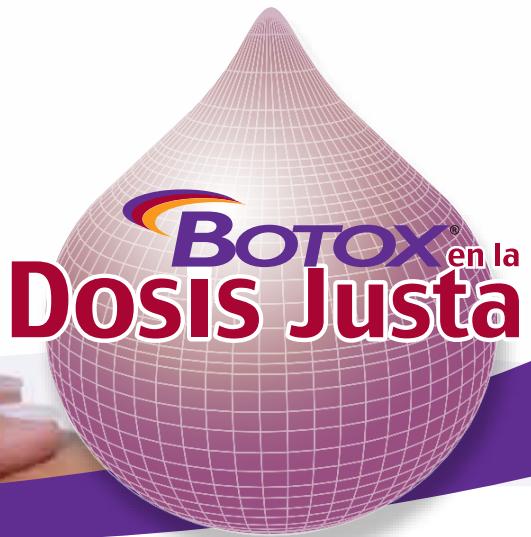
1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer Statistics 2004. CA Cancer J Clin. 2004;54:8-29.
2. Gorbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol. 2009;27:3-9.
3. Marks R. Epidemiology of melanoma. Clin Exp Dermatol. 2000;25:459-63.
4. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med. 2004;351:998-1012.
5. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. Lancet. 2005;365:687-701.
6. Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. Surg Clin North Am. 2003;83:1-29.
7. Muir CS, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S. Cancer incidence in five continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1987.
8. Martínez T, Murillo H. Informe certificados de defunción expedidos en el Instituto Nacional de Cancerología, año 2000. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2001.
9. de Braud F, Khayat D, Kroon BB, Valdagni R, Bruzzi P, Cascinelli N. Malignant melanoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2003;47:35-63.
10. Schmid-Wendtner MH, Berking C, Baumert J, Schmidt M, Sander CA, Plewig G, Volkenandt M. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: an analysis of 36 patients. J Am Acad Dermatol. 2002;46:874-9.
11. Huynh PM, Grant-Kels JM, Grin CM. Childhood melanoma: update and treatment. Int J Dermatol. 2005;44:715-23.
12. Flórez A, Cruces M. Melanoma epidemic: true or false? Int J Dermatol. 2004;43:405-7.
13. Daryanani D, Plukker JT, Nap RE, Kuiper H, Hoekstra HJ. Adolescent melanoma: risk factors and long term survival. Eur J Surg Oncol. 2006;32:218-23.

14. Benvenuto-Andrade C, Oseitutu A, Agero AL, Marghoob AA. Cutaneous melanoma: surveillance of patients for recurrence and new primary melanomas. *Dermatol Ther.* 2005;18:423-35.
15. MacKie RM. Risk factors for the development of primary cutaneous malignant melanoma. *Dermatol Clin.* 2002;20:597-600.
16. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:260-76.
17. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF. Review Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer.* 2005;41:2040-59.
18. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Review meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005;41:28-44.
19. Marghoob AA. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. *Dermatol Clin.* 2002;20:607-16.
20. Leech SN, Bell H, Leonard N, Jones SL, Geurin D, McKee PH, et al. Neonatal giant congenital nevi with proliferative nodules a clinicopathologic study and literature review of neonatal melanoma. *Arch Dermatol.* 2004;140:83-8.
21. Makkar HS, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis. *Semin Cutan Med Surg* 2004;23:138-44.
22. Marghoob AA, Dusza S, Oliveria S, Halpern AC. Number of satellite nevi as a correlate for neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 2004;140:171-5.
23. Schaffer JV, McNiff JM, Bolognia JL. Cerebral mass due to neurocutaneous melanosis: eight years later. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:369-77.
24. Papoo AS. Melanoma in children and adolescents. *Eur J Cancer.* 2003;39:2652-61.
25. Gallagher RP, Lee TK. Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:119-31.
26. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005;41:45-60.
27. Dennis LK, Beane Freeman LE, VanBeek MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med.* 2003;139:966-78.
28. Wagner AJ, Fisher DE. Melanocyte signaling pathways and the etiology of melanoma. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2005;2:179-83.
29. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *N Engl J Med.* 2006; 355:51-65.
30. Demierre MF, Sondak VK. Cutaneous melanoma: pathogenesis and rationale for chemoprevention. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;53:225-39.
31. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2135-47.
32. Chudnovsky Y, Khavari PA, Adams AE. Melanoma genetics and the development of rational therapeutics. *J Clin Invest.* 2005;115:813-24.
33. Robinson JK, Turrisi R. Skills training to learn discrimination of ABCDE criteria by those at risk of developing melanoma. *Arch Dermatol.* 2006;142:447-52.
34. Adler MJ, White CR. Amelanotic malignant melanoma. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16:122-130.
35. Pizzichetta MA, Talamini R, Stanganelli I, Puddu P, Bono R, Argenziano G, et al. Amelanotic/hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features. *Br J Dermatol.* 2004;150:1117-24.
36. Sagabiel R. Clinical presentation. En: Miller SJ, Maloney ME, editors. *Cutaneous oncology. Pathology, diagnosis and management.* Malden: Blackwell Science; 1998. p.253-61.
37. Sánchez I, Lloret P, Mihm M. *Melanoma Maligno.* En: Torres V, Camacho FM, Mihm MC, Sober A, Sánchez I, editores. *Dermatología práctica ibero-latinoamericana. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica.* México, D.F.: VicenteTorres Lozada-Nieto Editores, SA de CV; 2005. p.1359-84.
38. Zalaudek I, Marghoob AA, Scope A, Leinweber B, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, et al. Three roots of melanoma. *Arch Dermatol.* 2008;144:1375-9.
39. Phan A, Touzet S, Dalle S, Roniger-Savle S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. *Br J Dermatol.* 2007;157:311-18.
40. Lateur N, André J. Melanonychia: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther.* 2002;15:131-41.
41. Levit EK, Kagen MH, Scher RK, Grossman M, Altman E. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:269-74.
42. Skelton HG, Smith KJ. Less common variants of malignant melanoma. *Curr Probl Dermatol.* 2003;15:197-202.
43. Ries S, Mitsuhashi T, Barr R. Minimal deviation melanoma. *Curr Probl Dermatol.* 2003;15:203-8.
44. Rapidis AD, Apostolidis C, Georgios V, Valsamis. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1132-9.
45. Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZ, Sanchez Negron FA, Slue B, Halpern AC, et al. Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:777-97.
46. Moncrieff M, Cotton S, Claridges E, Hall P. Spectrophotometric intracutaneous analyses: a new technique for imaging pigmented skin lesions. *Br J Dermatol.* 2002;146:448-57.
47. Zaballos P, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Criterios dermatoscópicos para el diagnóstico de melanoma. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2004;32:3-17.
48. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion, when and how. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:852-71.
49. Coit D, Andtbacka R, Bichakjian CK, Daud A, Dilawari RA, Dimaio D, Guild V, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma. Network NCC; 2009.

50. Braun RP, Baran R, Le Gal FA, Dalle S, Roniger S, Pandolf R. Diagnosis and management of nail pigmentation. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:835-57.
 51. Clemente C, Mihm M, Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli R. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 1996;77:1303-10.
 52. Torabian S, Kashani-Sabet M. Biomarkers for melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2005;17:167-71.
 53. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:923-6.
 54. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:131-49.
 55. Sober AJ. Cutaneous melanoma: practical usefulness of the American Joint Committee on Cancer Staging System. *Dermatol Ther*. 2005;18:407-11.
 56. Homsi J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. Cutaneous melanoma: prognostic factors. *Cancer Control*. 2005;12:223-9.
 57. Lachiewicz AM, Berwick M, Wiggins CL, Thomas NE. Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. *Arch Dermatol*. 2008;144:515-21.
 58. Montane KT, Elder DE. Factors predictive of metastasis and outcome. En: Miller SJ, Maloney ME, editors. *Cutaneous oncology. Pathophysiology, diagnosis, and management*. Malden: Blackwell Science; 1998. p.278-89.
 59. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer*. 1980;45:3012-7.
 60. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:1893-904.
 61. Walker MJ, Ronan SG, Han MC, Beattie CW, Das Gupta TK. Interrelationship between histopathologic characteristics of melanoma and estrogen receptor status. *Cancer*. 1991;68:184-8.
-
-



SEGURIDAD, SATISFACCIÓN
Y SOPORTE MÉDICO.^{1,2}



UN TRATAMIENTO ÚNICO, COMO LO ES LA BELLEZA DE SUS PACIENTES.

BOTOX®. TOXINA BOTULINICA TIPO A 100 U (4.8 ng de neurotoxina, 900 kD) Producto Biológico. Polvo seco al vacío para reconstituir a solución inyectable. Cada vial contiene: Clostridium botulinum toxina tipo A, 100 U, Albúmina sérica humana 0.5 mg, Cloruro de sodio 0.9 mg. **Indicaciones:** Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica. Oftalmología: Blefaroespasio esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal. Neurología: Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonias, mioclonias que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, torticis espasmódica. Urología: Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, Disfonía espasmódica. Dermatología: Hipermidrosis refractaria a tratamientos convencionales. Traumatología/Ortopedia: Coadyuvante en padecimientos espásticos, dolor de cuello y espina dorsal asociada a contracturas patológicas. Bruxismo temporo-maxilar. Proctología: Fisura anal. Gastroenterología: Acalasia en casos en que no pueda realizarse dilatación neumática o cirugía. Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales. **Contraindicaciones y Advertencias:** Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Uso de especialista. Conservese en congelación entre -20 y -5 °C; el usuario final (consultorio médico) puede almacenar el producto a condiciones de refrigeración, entre 2 y 8 °C. Una vez reconstituido conservese en refrigeración entre 2 y 8°C y empleese dentro de las cuatro horas siguientes. **Vehículo recomendado:** Solución salina isotónica sin conservadores.

Registro Sanitario: Colombia: INVIMA 2003M-014172-R1, Ecuador: 21.720-1-12-04, Perú: BE-00301, Venezuela: P.B. 863 Merck S.A. RIF. J-000076340.

Para mayor información consulte a su especialista. VENTA BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

Referencias Bibliográficas - 1. Klein AW, Carruthers AA, Fagien S, Lowe N. Comparisons among botulinum toxins: An evidence-based review. Plast Reconstr Surg 2008;121(6):413E-422E. 2. Aoki RK. Preclinical update on BOTOX® (botulinum toxin type A) – purified neurotoxin complex relative to other botulinum neurotoxin preparations. Eur J Neurol 6; Suppl 4: S3-S10, 1999.



COLOMBIA: Calle 113 No. 7-21 Torre A Of. 713 Edificio Teleport Business Park PBX: 57(1) 6538383 FAX: 57(1) 6538385 Bogotá. VENEZUELA: (58212) 2351379 PERÚ: (511) 2114000 Anexo 1580 ECUADOR: (5932) 2466455 / 2868



BOTOX®
Toxina Botulínica Tipo A



exania

Propionato de Clobetasol 0.05%



El corticoide tópico más potente
en el vehículo más versátil que evita riesgos
de mayor absorción sistémica



DERMACARE

www.dermacare.com.co
PBX: 668 4222



SIEGFRIED

Manifestaciones cutáneas de las neoplasias malignas

The cutaneous manifestations of internal malignancy

Karen Z. Zapata,¹ Ana Francisca Ramírez.²

1. Residente II de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Dermatóloga, Dermatología Oncológica, Hospital Universitario del Valle.

Resumen

Las manifestaciones cutáneas de los tumores malignos comprenden un grupo de enfermedades que pueden ser marcadores de la presencia de neoplasias ocultas y permitir su diagnóstico temprano. Su fisiopatología aún no ha sido bien esclarecida. Existen diversos grupos, algunos claramente asociados y otros en los que sólo hay una asociación estadística.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia, manifestaciones cutáneas, diagnóstico.

Summary

Cutaneous manifestations of malignancy represent a group of disorders that can be signs of an internal neoplasm and, therefore, an early diagnosis can be made. Its physiopathology has not been yet established though there are many diseases that have a clear association.

KEY WORDS: Neoplasms, skin manifestations, diagnosis.

Correspondencia:

Ana Francisca Ramírez
Email: anafranciscar@gmail.com

Recibido: Mayo 6 de 2009.

Aceptado: Junio 2 de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La relación existente entre el estado global de salud de un paciente y la piel es compleja y dinámica. Los efectos locales de la variación en el suplemento nutricional, la irrigación, los procesos inflamatorios, el drenaje linfático, la producción de toxinas y el daño físico, pueden producir un gran número de alteraciones en la piel y sus anexos. Cada parámetro puede ser afectado por una enfermedad sistémica o por un proceso neoplásico.

Un síndrome paraneoplásico se define como una condición que se presenta asociada con un proceso neoplásico en cualquier área del cuerpo, pero que en sí no es maligna. Hay dos criterios esenciales. El primero consiste en que la dermatosis se debe desarrollar sólo después de la presentación de la tumoración maligna, a pesar de que algunos tumores pueden tener un curso asintomático. El segundo consiste en que tanto la dermatosis como el tumor maligno siguen un curso paralelo, en el cual la desaparición completa del cáncer da como resultado la desaparición de la dermatosis y la recurrencia del cáncer ocasiona reaparición de la dermatosis. Generalmente, el

inicio y el curso de la enfermedad se correlacionan cercanamente con el tumor maligno, como describió Curth en los criterios originales de síndromes paraneoplásicos (**TABLA 1**).¹

Los síndromes paraneoplásicos ocurren en 7% a 15% de los pacientes con cáncer, aproximadamente. Se pueden presentar como el signo inicial de una neoplasia desconocida, pueden preceder el diagnóstico de tumor maligno, ocurrir tardíamente en el curso de la enfermedad o constituir el primer signo de recurrencia.^{2,3}

Los trastornos paraneoplásicos son el resultado de la respuesta directa del tejido a un producto tumoral, o una forma indirecta, debido al efecto de la neoplasia en la piel. Entre los efectos directos podemos mencionar aquéllos relacionados con las paraproteinemias, así como las alteraciones hormonales y de citocinas que traen como consecuencia hipercalcemia y depósitos de calcio. Las causas indirectas incluyen tumores que ocasionan alteraciones funcionales orgánicas o destrucción secundaria que, posteriormente, dan como resultado alteraciones cutáneas (**TABLA 2**).⁴

POSTULADOS DE CURTH

Aparición concurrente	La neoplasia se descubre en el momento del diagnóstico o inmediatamente después de la dermatosis.
Curso paralelo	El tratamiento de la neoplasia maligna da como resultado la desaparición de la dermatosis y, de recurrir la neoplasia, la dermatosis reaparece.

TABLA 1. Criterios esenciales de enfermedades paraneoplásicas.

Claramente relacionadas con cáncer	Estadísticamente asociadas con cáncer
Acantosis nigricans	Dermatomiositis
Síndrome de Basex	Enfermedad de Paget extramamaria
Eritema gyratum repens	
Hipertricosis lanuginosa	
Síndrome de hormona adrenocorticotrópica ectópica	
Síndrome del glucagonoma	
Dermatosis neutrofílicas	
Enfermedad de Paget de la mama	
Pénfigo paraneoplásico	

TABLA 2. Dermatoses paraneoplásicas más frecuentes.

Manifestaciones epidérmicas de las neoplasias malignas

Entre las manifestaciones más frecuentes en este grupo encontramos: la acantosis nigricans maligna, el signo de Leser-Trélat, las palmas callosas, la ictiosis adquirida, las queratodermias palmo-plantares y el síndrome de Basex.

Acantosis nigricans maligna

Recientemente, la acantosis nigricans ha sido dividida en ocho subtipos: benigna, asociada a obesidad, asociada a diversos síndromes, maligna, acral, unilateral, inducida por medicamentos y la mixta. Aproximadamente, se han reportado 1.000 casos en la literatura mundial de acantosis nigricans maligna.⁵ Ocurre de igual forma en los dos sexos, sin predilección de raza, y no se conoce asociación familiar. Principalmente, afecta adultos alrededor de los 40 años, aunque se han reportado casos en niños.

Se presenta como placas simétricas hiperpigmentadas

con cantidad variable de hipertrofia epidérmica. Este proceso se inicia con un aumento progresivo de la pigmentación y avanza hacia una hipertrofia con acentuación de las líneas de disección. Aunque cualquier sitio puede verse afectado, los más frecuentemente involucrados son las flexuras y la región cervical posterior. Puede asociarse a prurito generalizado, presente en 41% de los individuos afectados.⁶

Cualquier superficie mucosa puede verse comprometida, incluso la cavidad oral, la región ocular, la mucosa genital y la perianal. La mucosa oral puede ser el único sitio afectado, presentación que se ha reportado en 35% de los pacientes.⁶ Las extremidades se encuentran comprometidas en la cuarta parte de los casos.

La acantosis nigricans maligna se asocia primariamente con adenocarcinomas de la cavidad abdominal (**FIGURA 1**). Curth, en su revisión de la literatura, reportó 70% de casos correspondientes a cánceres de origen gástrico.⁷ El resto de los casos incluía cánceres de útero, hígado, intestino, ovario, riñón, mama y pulmón, en su gran mayoría, adenocarcinomas. Encontramos un gran número de neoplasias con asociación menos frecuente como las de páncreas, vesícula biliar y glándulas suprarrenales, carcinoma epidermoide y sarcomas.⁸⁻¹⁰

PAPILOMATOSIS CUTÁNEA FLORIDA. Se refiere a la aparición brusca de múltiples papilomas de aspecto banal, localizados en zonas de roce, como el cuello, las axilas y las regiones alrededor de los orificios, que pueden indicar la presencia de un cáncer visceral (digestivo o pulmonar). Fue descrita por Pollitzer en 1891. Esta dermatosis, generalmente, está acompañada de acantosis nigricans y es más frecuente en hombres. Se postula que es secundaria a la producción de factores de crecimiento epidérmico por el tumor y no tiene relación con el virus del papiloma humano.^{8,9}

PALMAS CALLOSAS. El término “palmas callosas” fue usado por primera vez por un paciente de Breathnach y Wells.¹¹ Más tarde, fue reportado por Clarke¹² para describir una condición similar en un paciente con acantosis nigricans maligna y fue popularizado por Breathnach y Wells¹¹ en su descripción de cinco pacientes con la condición. Otros sinónimos que podemos encontrar en la literatura para este término son: acantosis palmaris, acantosis nigricans de las palmas, hiperqueratosis palmar, queratodermia palmar y paquidermatoglia.^{8,9}

Este hallazgo es raro, con menos de cien casos reportados en la literatura, y usualmente se presenta asociado con acantosis nigricans maligna. Afecta de forma más predominante a los hombres.

Clínicamente, las palmas callosas se presentan como una hipertrofia de las palmas y, frecuentemente, de la región plantar, con papillas que le dan un aspecto rugoso. Hay exageración de las líneas palmares; sin embargo, los



FIGURA 1. Acanthosis nigricans en paciente con carcinoma gástrico.

dermatoglifos pueden distorsionarse debido a la extensa hiperqueratosis. Esta alteración se diferencia de otras queratodermias, las cuales presentan hiperqueratosis más difusa sin presencia significativa de papilas.

Las palmas callosas se encuentran asociadas con una neoplasia en 90% de los casos.⁵ Principalmente, se encuentran asociadas a carcinomas pulmonares y gástricos; en cada uno ocurre en la cuarta parte de los casos. Si el paciente no presenta acantosis nigricans maligna asociada, el carcinoma pulmonar representa el 50% de los casos. Otros tumores asociados son del sistema genitourinario (cuello uterino, riñón, ovario, útero y próstata), de la mama y, en casos menos frecuentes, linfomas y tumores cerebrales, entre otros.

Signo de Leser-Trélat

El signo de Leser-Trélat es el aumento súbito en tamaño y número de las queratosis seborreicas que coincide con un tumor maligno interno.¹³ Su nombre se debe a Edmund Leser y Ulysse Trélat, dos cirujanos europeos quienes, de forma independiente, fueron los primeros en asociar en 1890 estas lesiones cutáneas a neoplasias internas.

Este signo es raro, con sólo 75 casos descritos en la literatura hasta 1994.¹⁴ Afecta, principalmente, individuos mayores, con una edad promedio de 61 años. No existe predominio de sexo ni de raza. Actualmente, existe una discusión importante sobre la validez de este signo. Tanto las queratosis seborreicas como los procesos neoplásicos son frecuentes en las personas de edad avanzada. Además, la definición de aparición súbita de queratosis seborreicas se interpreta de forma variable en la literatura. Finalmente, las queratosis seborreicas eruptivas múltiples pueden asociarse a otras enfermedades no neoplásicas, que incluyen VIH, trasplantes, acromegalía

y eritrodermia. A pesar de estas observaciones, algunos autores argumentan que puede ser útil como marcador de cáncer y que, en caso de presentarse, debe descartarse la presencia de neoplasias asociadas.

Se presenta como queratosis seborreicas múltiples, eruptivas, de predominio en el tronco y las extremidades. La erupción se ha descrito como en patrón de árbol de navidad. El prurito puede ser una característica prominente en 26% a 51% de los casos.^{13,15}

Aproximadamente, la mitad de los casos se asocian a adenocarcinomas, de los cuales, 32% son de origen gastrointestinal.¹⁵ Los trastornos linfoproliferativos constituyen el siguiente grupo más frecuente, los que se reportan en 21% de los casos.¹⁵

La etiología exacta de la acantosis nigricans maligna, del signo de Leser-Trélat y de las palmas callosas es desconocida, pero puede resultar de la liberación de productos tumorales que actúan sobre los receptores del factor de crecimiento epidérmico, los cuales se encuentran principalmente en la capa basal de los queratinocitos de la epidermis.

Los tumores pueden secretar factor transformador de crecimiento alfa, una proteína estructuralmente similar al factor de crecimiento epidérmico, que se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico y estimula el crecimiento del queratinocito.¹⁶ El factor de crecimiento alfa también ha sido implicado, al igual que la hormona de crecimiento, como potencialmente responsable de las características clínicas de las palmas callosas y la acantosis nigricans en un paciente con mastocitosis sistémica.¹⁷

Queratodermia palmo-plantar

La queratodermia palmo-plantar es el engrosamiento de la piel en las palmas y en las plantas como resultado

de una alteración en la queratinización. Comprende un grupo de alteraciones que pueden ser hereditarias o adquiridas. Frecuentemente, se clasifican con base en sus hallazgos histopatológicos (como presencia de epidermólisis) y el tipo de compromiso (focal, difuso o punteado). Además, las queratodermias palmo-plantares pueden estar asociadas con otras alteraciones ectodérmicas, como cambios en el pelo, las uñas y los dientes.

Un gran número de neoplasias se ha asociado a diferentes tipos de queratodermias. Las palmas callosas se consideran como una queratodermia palmo-plantar adquirida y casi siempre se encuentra asociada a cáncer, usualmente de estómago o pulmón.

El prototipo de las queratodermias palmo-plantares hereditarias asociadas a cáncer, es el síndrome de Howel-Evans. En 1958, Howel-Evans y sus colegas¹⁸ fueron los primeros en reportar un aumento de la incidencia del carcinoma de esófago de células escamosas en dos familias en Inglaterra con un tipo autosómico dominante hereditario de queratodermia palmo-plantar, al que denominaron tylosis. Clínicamente, estos pacientes presentaban una hiperqueratosis focal, frecuentemente asociada con lesiones foliculares, como queratosis pilar o hiperqueratosis oral.

Otros investigadores han descrito aumento de la incidencia de carcinomas escamocelulares en los síndromes de queratodermias palmo-plantares difusas, como el síndrome de queratitis-ictiosis-sordera, el síndrome de Huriez y la "tilosis" hereditaria.

La mayoría de las queratodermias palmo-plantares son autosómicas dominantes. En el síndrome de Howel-Evans se ha relacionando la "tilosis" y el cáncer esofágico con el *locus 17q24*. Actualmente, el mecanismo de acción de este gen es desconocido; se ha establecido la hipótesis de que puede funcionar como un supresor tumoral.

Stevens y colaboradores¹⁹ reportaron una familia de cuatro generaciones con queratodermia palmo-plantar autosómica dominante de forma punteada, asociada con un incremento de neoplasias internas (23% de incidencia comparado con 2% en los individuos no afectados). Entre los casos de neoplasia, reportaron enfermedad de Hodgkin y cáncer de colon, de páncreas, de mama y de riñón.

Síndrome de Basex

La acroqueratosis paraneoplásica, o síndrome de Basex, es un proceso paraneoplásico en el que hay lesiones cutáneas psoriasiformes en las orejas, la nariz, las mejillas y en las partes distales de las extremidades, asociadas con cáncer, principalmente de origen gástrico o de las vías aéreas superiores.^{20,21} El síndrome de Basex puede emplearse para describir dos entidades diferentes: el síndrome paraneoplásico y una genodermatosis caracte-

rizada por atrofia dérmica folicular, hipotrichosis congénita y neoplasias múltiples de células basales.

Ocurre con predominio en hombres de edad media y se han reportado alrededor de 140 casos en la literatura.²² No se conoce predisposición genética, aunque en algunos casos se ha encontrado asociación con HLA-A2 y HLA-B8, lo cual sugiere una susceptibilidad genética.

Las lesiones cutáneas se presentan como placas eritemato-violáceas descamativas de aspecto psoriasiforme en la nariz, las hélices de las orejas y la parte distal de las extremidades. En los casos de enfermedad más avanzada, puede observarse compromiso de las rodillas y los codos. Las partes distales de las extremidades están involucrados frecuentemente, incluida la región plantar, la palmar y el dorso de las manos y los pies. Se observan placas hiperqueratósicas en las áreas de presión de las palmas y en las plantas. En los individuos de raza negra, las lesiones se pueden observar como máculas hiperpigmentadas. Las uñas pueden presentar distrofia con áreas de onicólisis vertical y horizontal.

Basex y Griffiths²⁰ describieron tres estadios de hallazgos clínicos relacionados con la neoplasia maligna. En el primer estadio, generalmente, el tumor es indetectable, aunque puede presentar metástasis. Aparecen placas descamativas en las orejas, la nariz y los dedos. La paroniquia y la distrofia ungular pueden estar presentes. En el segundo estadio, el cáncer presenta síntomas y los hallazgos cutáneos se extienden localmente, adquiriendo una coloración más violácea. Si el tumor permanece sin tratamiento, la erupción se continúa extendiendo y puede llegar a comprometer sitios nuevos en el tronco y las extremidades, lo cual constituye el último estadio.

Todos los casos reportados de síndrome de Bazex se han asociado a un proceso neoplásico.²³ Los hallazgos cutáneos preceden el diagnóstico de cáncer en un promedio de 11 meses, en dos tercios de los casos, aproximadamente. En una revisión, casi 80% de los tumores provenían del sistema digestivo superior y las vías aéreas superiores, y 64% eran escamocelulares. Vale la pena anotar que casi 50% de las neoplasias reportadas tenían metástasis a los ganglios cervicales.²⁴ Menos frecuentemente, se encuentran asociados el carcinoma de los conductos de mama, el colangiocarcinoma, el adenocarcinoma de colon y la enfermedad de Hodgkin. También, se ha descrito asociado a otros síndromes paraneoplásicos, como en la ictiosis adquirida.

La etiología se desconoce, pero se ha propuesto que puede estar involucrado un mecanismo inmunológico, en el que los anticuerpos dirigidos contra el tumor presentan reacción cruzada con antígenos en la epidermis o la membrana basal. Además, el tumor puede secretar factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformador alfa, que desencadena crecimiento y dife-

renciación epidérmica. Se ha sugerido la hipovitaminosis A como un mecanismo. También, puede existir una susceptibilidad genética debido a que, en varios casos, se ha encontrado una asociación con HLA-A3 y HLA-B8.

Ictiosis adquirida

La palabra ictiosis se origina del griego *ichthys* (ἰχθύς), se usa para describir escamas romboidales y puede ser adquirida o congénita. Las ictiosis adquiridas se presentan en adultos y se han asociado a un gran número de medicamentos y enfermedades sistémicas, que incluyen endocrinopatías, deficiencias nutricionales, infecciones y cáncer.

La asociación de ictiosis y cáncer fue descrita por primera vez por Ronchese²⁵, en un paciente con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, quien posteriormente presentó ictiosis. Desde este primer reporte, se ha encontrado un gran número de casos de ictiosis adquirida y cáncer. La incidencia de la enfermedad es desconocida. No hay reportes de predilección de raza o sexo.

La ictiosis se presenta como escamas pequeñas de coloración blanquecina a marrón, que se observan principalmente en la superficie extensora de las extremidades y el tronco.

La neoplasia que se asocia con mayor frecuencia con ictiosis es la enfermedad de Hodgkin. Se estima que puede ocurrir en 70% de los casos. También, se ha asociado a otros trastornos linfoproliferativos, como micosis fungoide, reticulolinfosarcoma y mieloma múltiple. Se ha asociado a otras neoplasias no linfoproliferativas, como el disgerminoma de ovario, el leiomiosarcoma, el carcinoma de células de transición del riñón y el carcinoma hepatocelular. Los cambios ictiosiformes se pueden observar varias semanas o meses después del diagnóstico de cáncer. Se puede presentar asociada con otros síndromes paraneoplásicos, como dermatomiositis, eritema giratum repens y el síndrome de Bazex.²⁶⁻²⁸

Manifestaciones en la dermis y en el tejido subcutáneo

Depósito paraneoplásico de calcio en la dermis y el tejido subcutáneo

La hipercalcemia es un signo de neoplasia muy conocido, usualmente relacionado con el carcinoma de células escamosas de esófago, el mieloma múltiple, el cáncer de mama, el linfoma y las metástasis osteolíticas.

Un subgrupo de pacientes con hipercalcemia paraneoplásica puede desarrollar calcificación metastásica que, usualmente, ocurre en el pulmón o el riñón. Raramente, la calcificación paraneoplásica se puede presentar como depósitos de calcio en la dermis y el tejido subcutáneo

o como calcifilia. Los procesos malignos asociados a hipercalcemia y calcificación presentan una patogenia variable, pero incluyen la producción tumoral de hormona paratiroides, el péptido relacionado con la hormona paratiroides, la vitamina D y varias citocinas, así como la regulación positiva del receptor activador del ligando del factor nuclear kB (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANKL) o la regulación negativa del antagonista de RANKL, conocido como la osteoprotegerina (OPG).²⁹

Infiltración paraneoplásica de neutrófilos en la dermis y el tejido subcutáneo

Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet)

Fue descrita en 1964 por Sweet.³⁰ Es un proceso inflamatorio reactivo que puede ser desencadenado por varios estímulos que incluyen la enfermedad intestinal inflamatoria, la artritis reumatoidea, la sarcoidosis, las reacciones secundarias a medicamentos y el cáncer. Se ha identificado una asociación paraneoplásica en 54% de los pacientes.³¹ Las enfermedades malignas hematológicas o premalignas (paraproteinemia) constituyen los procesos neoplásicos más frecuentes asociados al síndrome de Sweet (**FIGURA 2**). Las neoplasias malignas de órganos sólidos se identifican en menos de 10% de los casos.

Clásicamente, se observa edema, pápulas y placas pseudovesiculares eritematosas, que preferencialmente comprometen las extremidades, pero que pueden estar presentes en cualquier tejido mucocutáneo. Otros signos que podemos observar incluyen artritis, compromiso ocular y lesiones orales. Las variaciones clínicas del síndrome de Sweet incluyen la forma ampollar, la forma atípica y la variante subcutánea. Las variantes atípicas incluyen lesiones que se presentan en localizaciones atípicas y lesiones que tienden a desarrollar úlceras necróticas o demuestran una superposición clínica e histopatológica importante con el pioderma gangrenoso.

Comúnmente se presenta asociada con leucemia mielocítica aguda, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple y linfomas. Otras asociaciones menos frecuentes se han observado en el caso de tumores sólidos, como cáncer procedente del sistema genitourinario, carcinoma embrionario de testículo y adenocarcinoma de mama, de próstata y de recto.

Pioderma gangrenoso

Desde la descripción de pioderma gangrenoso por Brunsting, Goeckerman y O'Leary en 1930,³² se han reportado numerosas enfermedades (inflamatorias y



FIGURA 2. Síndrome de Sweet localizado en el pene de un paciente con leucemia mieloide aguda. Se descartó infiltración leucémica.

neoplásicas) en asociación con esta dermatosis con neutrófilia. La paraproteinemia IgA es uno de los trastornos hematológicos más asociados a pioderma gangrenoso.

Típicamente, se inicia como una pústula violácea, de consistencia blanda, que rápidamente progresa hacia una úlcera supurativa, necrótica y dolorosa. El diagnóstico de pioderma gangrenoso es de exclusión y muchos trastornos pueden producir ulceraciones cutáneas similares. Se requieren investigaciones clínicas y de laboratorio apropiadas para descartar otras enfermedades. En los pacientes que presentan formas atípicas, aumenta la posibilidad de asociación con cáncer; por ejemplo, ampollas hemorrágicas y compromiso superficial y rápido de las extremidades superiores con cicatriz residual.

La neoplasia más frecuentemente asociada es de origen hematológico, como leucemia mieloide aguda, y en segundo lugar está el mieloma múltiple. La paraproteinemia Ig A se encuentra frecuentemente asociada, y aunque no constituye un proceso maligno *per se*, presenta un riesgo elevado de transformación maligna.

Eritema elevatum diutinum

Se define como una vasculitis crónica mediada por neutrófilos, la cual puede considerarse como parte de la familia de las dermatosis con neutrófilia. Fue descrita inicialmente por Hutchinson en 1888 y, posteriormente, por Bury, en 1889. El término eritema elevatum diutinum fue usado inicialmente por Radcliff-Crocker y Williams³³, quienes lo separaron en dos grupos: el tipo Bury, que tiende a ocurrir de forma más frecuente en mujeres jóvenes con enfermedad reumatológica de base, y el tipo Hutchinson, que se presenta en hombres de edad avanzada. Es una enfermedad rara, cuya incidencia se desconoce. Se presenta con predominio en hombres, entre la cuarta y la sexta décadas de la vida.

Los pacientes presentan pápulas, nódulos y placas múl-

tiples, persistentes, simétricas y de coloración eritemato-violácea, en la superficie extensora de las manos, codos, muñecas, tobillos, rodillas, tendón de Aquiles, dedos, pies, glúteos, cara, orejas, piernas y genitales. Sin embargo, usualmente el tronco está respetado en la mayoría de los casos. A medida que avanza la enfermedad, las lesiones pueden adquirir un color de xantomma.

Generalmente, se presenta asociado a linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica, síndrome mielodisplásico y mieloma múltiple. La gammapatía monoclonal IgA representa la alteración más frecuentemente asociada.

Trastornos paraneoplásicos de la dermis y del tejido subcutáneo asociados a fibroblastos

Una gran variedad de enfermedades producen alteraciones de los fibroblastos (fibropatías), que traen como resultado hiperplasia del fibroblasto (fibrosis), excesivo depósito de colágeno (esclerosis), producción de mucina (mucinosis) o la combinación de estas alteraciones.

Escleromixedema

El liquen mixedematoso fue descrito por Montgomery y Underwood en 1953 y en el siguiente año, Gottron describió el escleromixedema.^{29,34} Constituye la forma generalizada de la mucinosis papular y, generalmente, se presenta en la cara, los brazos y las manos. El compromiso sistémico es frecuente y en la mayoría de los pacientes está asociado a gammapatía monoclonal de cadena ligera IgG.

Los pacientes pueden presentar pápulas liquenoides discretas o placas induradas confluyentes. Compromete la cara, el tronco y las extremidades, lo que puede de-

sencadenar desfiguración facial y disminución de la flexibilidad de las articulaciones comprometidas. Puede presentarse debilidad muscular, contracción de los flexores, enfermedad pulmonar restrictiva, compromiso del aparato respiratorio superior y del esófago, hipertensión pulmonar y alteraciones neurológicas en el curso de la enfermedad.

Se presenta asociada a gammaglobulina monoclonal (IgG k) en la mayoría de los casos. Entre las neoplasias asociadas podemos encontrar la macroglobulinemia de Waldenström, la leucemia, la enfermedad de Hodgkin y los linfomas.

Escleredema

Es un trastorno con esclerosis poco frecuente que Bushke^{29,35} describió originalmente en 1902. Se reconocen tres variantes clínicas: escleredema postinfectioso juvenil, escleredema del adulto asociado a diabetes mellitus y escleredema asociado a paraproteinemia. Se presenta un incremento de los depósitos de colágeno con un leve aumento de la mucina dérmica en las tres variantes. Su etiopatogenia no se encuentra esclarecida.

Los pacientes se presentan con edema indurado, firme, en la región del cuello, los hombros y la región de la columna dorsal. Se ha reportado compromiso del esófago, la médula ósea, los nervios, el hígado y las glándulas salivares. Los síntomas extracutáneos son poco usuales.

Se asocia principalmente a gammaglobulinas monoclonales, las cuales presentan riesgo moderado de transformación maligna.

Infiltrados paraneoplásicos de histiocitos en la dermis y el tejido subcutáneo

Reticulohistiocitosis multicéntrica (dermatoartritis lipoide)

Los reticulohistiocitomas pueden presentarse como lesiones solitarias o múltiples, como una condición sistémica (reticulohistiocitosis multicéntrica) o asociados a artritis destructiva y fiebre periódica. El curso natural de la enfermedad es la regresión espontánea después de años de actividad lítica en las articulaciones. Las mujeres se afectan tres veces más que los hombres y la edad promedio de inicio es a los 43 años.^{29,36}

Característicamente, se desarrollan pápulas y nódulos de color marrón rojizo-amarillento en la mucosa oral y en la cara. La artritis destructiva de las pequeñas articulaciones es frecuente pero, también, pueden comprometerse las articulaciones grandes de las extremidades y el esqueleto axial. Los órganos como el pulmón y el corazón, el sistema gastrointestinal, los tejidos blandos

profundos, los músculos o el hueso, pueden desarrollar infiltrados reticulohistocitarios.

Se observa una asociación paraneoplásica en 25% de los casos, que incluye leucemia y tumores sólidos (mama, cuello uterino, colon, pulmón, páncreas, estómago y piel).

Xantogranuloma necrobiótico

Kossard y Winkelmann³⁷ lo describieron como un infiltrado de histiocitos, que se presenta como pápulas induradas rojo-amarillentas, nódulos y placas que tienden a ulcerarse. La piel es el primer órgano comprometido, aunque pueden verse involucrados otros órganos. La región periorbitaria está afectada predominantemente.

En la mayoría de los pacientes se identifica una proteína monoclonal. Algunos desarrollan discrasias de células plasmáticas, linfomas o mielomas.

Xantoma plano normolipémico

Se caracteriza por presentar placas amarillentas de tamaño variable que presentan una predilección específica según el tipo de enfermedad asociada. Por ejemplo, el caso de disbetaipoproteinemía se relaciona con presentación palmar, y los xantomas planos difusos normolipémicos se asocian a gammaglobulinas monoclonales, mieloma, leucemia o linfoma. Cuando los xantomas difusos se presentan en las gammaglobulinas monoclonales, usualmente la proteína M es la inmunoglobulina G.

Los xantomas se producen como resultado de un complejo entre la paraproteína y la lipoproteína. Se observan lesiones maculares o placas de color amarillo a anaranjado, que se presentan en los párpados, el cuello y el tronco.

Todo paciente que presente estudios complementarios negativos, debe observarse para descartar la aparición a largo plazo de paraproteinemias que pueden evolucionar a mieloma múltiple. Otras neoplasias malignas asociadas son la leucemia y el linfoma.

Xantogranuloma

Estas lesiones son proliferaciones asintomáticas de histiocitos que se presentan como lesiones solitarias o múltiples, de color eritematoso o amarillento. Generalmente, su inicio es temprano y frecuentemente se les denomina "xantogranuloma juvenil". Las lesiones que se presentan en personas jóvenes tienden a desaparecer espontáneamente, mientras que en los adultos persisten.

Son lesiones papulares o nodulares en forma de domo, de color eritematoso a marrón, que se presentan con predominio en la piel de la cabeza y el cuello, las mucosas y la región ocular. Pueden presentarse lesiones viscerales en raras ocasiones. Los órganos más afectados son el cerebro, el hígado, el pulmón y el bazo. Las alteraciones

de lípidos no son más frecuentes en los pacientes con xantogranuloma.

La presencia de xantogranulomas en asociación con neurofibromatosis tipo I, aumenta el riesgo de desarrollar leucemia mielomonocítica juvenil de 20 a 30 veces. Sin embargo, la ausencia de neurofibromatosis no elimina el riesgo de leucemia.

Proliferaciones paraneoplásicas dérmicas y paniculares

Síndrome POEMS

En 1980, Bardwick y colaboradores³⁸ acuñaron el acrónimo POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes*) para describir un síndrome multisistémico, paraneoplásico con características clínicas específicas. El acrónimo POEMS se refiere a polineuropatía simétrica progresiva sensorimotora, organomegalia (aumento de hígado, bazo y ganglios linfáticos), endocrinopatía (suprarrenal, gonadal, pancréatica, paratiroides, pituitaria, tiroidea), edema (ascitis, edema de miembros inferiores), gammaglobulina monoclonal (osteoesclerosis más frecuente que osteólisis e IgA más que IgG o IgM) y cambios cutáneos. Síndrome de Crow-Fukase, enfermedad de Takatsuki, síndrome de Shimpó y síndrome PEP, son otras denominaciones que recibe esta enfermedad.

Las manifestaciones cutáneas son múltiples. La hiperpigmentación difusa es el hallazgo cutáneo más sensible (presente en 71% a 93% de los pacientes), seguido por engrosamiento cutáneo tipo esclerodermia (56% a 94%) e hipertricosis (50% a 87%). El angiomata cutáneo que se presenta de una forma rápida y progresiva, es menos frecuente (26% a 32%).^{39,40}

Muchos reportes de síndrome POEMS se han asociado a hiperplasia linfoide angiofolicular (enfermedad de Castleman), aunque la distinción entre estas dos entidades frecuentemente es difícil y arbitraria. La enfermedad de Castleman se asocia más frecuentemente a gammaglobulina monoclonal y presenta alteraciones histológicas linfáticas características, a diferencia del síndrome de POEMS, que debe cumplir con las características antes mencionadas. Todavía algunos definen POEMS como una variante de mieloma osteoesclerótico acompañado de una polineuropatía desmielinizante.⁴¹⁻⁴³

Urticaria paraneoplásica o síndrome de Schnitzler

Es un trastorno poco frecuente, caracterizado por urticaria, fiebre recurrente, dolor óseo, artralgias, mialgias y paraproteinemia. La paraproteína está compuesta de IgM, que se piensa que forma complejos inmunes y activa

la cascada del complemento. Un pequeño porcentaje de los pacientes con este síndrome desarrollan alteraciones linfoproliferativas (linfoma linfoplasmocítico y macroglobulinemia de Waldenström).

Vasculitis paraneoplásica y alteraciones de oclusión de vasos

Crioglobulinemias

Las crioglobulinemias representan un grupo de trastornos caracterizados por la presencia de inmunoglobulina dentro del suero, que se precipita a temperaturas frías. Las crioglobulinemias en las que la crioproteína es una proteína monoclonal (tipo I y tipo II), deben considerarse enfermedades paraneoplásicas. La crioglobulina monoclonal se precipita dentro de la luz vascular y frecuentemente produce oclusión vascular e isquemia cutánea.²⁹ En estas enfermedades se observa mayor compromiso de las áreas distales (orejas, nariz, manos y pies), pero también, se puede presentar en las regiones proximales. La cianosis distal y los parches purpúricos son típicos de la crioglobulinemia tipo 1. Las crioglobulinemias mixtas (tipo II y III) se relacionan más con formación de complejos inmunes y activación del complemento, lo que resulta en púrpura palpable y vasculitis leucocitoclástica, histológicamente.

Pueden encontrarse relacionadas con linfoma, mieloma múltiple, leucemia linfoblástica y macroglobulinemia de Waldenström. La crioglobulinemia tipo III no se relaciona con neoplasias (TABLA 3).²⁹

Cambios ungulares	Cáncer asociado
Dedos en palillo de tambor	Cárcinoma broncogénico primario, mesotelioma, carcinoma gastrointestinal, metástasis pulmonares
Síndrome de uñas amarillas	Cáncer de mama, endometrio, vesícula, laringe y pulmón. Melanoma metastásico, sarcoma metastásico, enfermedad de Hodgkin, tumores carcinoides
Líneas de Mee	Enfermedad de Hodgkin, tumores carcinoides
Melanoniquia	Cáncer de mama, melanoma metastásico, síndrome de Peutz Jeghers
Paroniquia	Cárcinoma broncogénico, cáncer metastásico

TABLA 3. Alteraciones vasculares asociadas a neoplasia maligna. Modificado de: Hinds G, Thomas V. Dermatol Clin. 2008;26:59-68.

Enfermedades del colágeno

Dermatomiositis

La dermatomiositis, con miosis o sin ella, se ha reconocido como un síndrome paraneoplásico potencial, relacionado con cáncer en 15% a 34% de los casos.⁴⁴ Se presenta como una erupción descamativa eritematosa o violácea, que compromete las áreas expuestas a la luz de la cara, la V del cuello, los párpados superiores (eritema en heliotropo o signo de Gottron), con edema periorbitario o sin él, las superficies extensoras de los miembros superiores, así como lesiones papulares en las áreas interfalangicas de los dedos (pápulas de Gottron).

Se pueden presentar telangiectasias periungulares, con infartos de los pliegues ungulares o sin ellos. Además, el paciente puede manifestar astenia y debilidad proximal, y presentar elevación de las enzimas musculares. El cáncer de mama y del aparato genitourinario son los más frecuentes en mujeres. Los tumores de colon, recto, faringe, laringe y pulmón, son los más asociados en hombres.⁴⁵

Enfermedades ampollares

Pénfigo paraneoplásico

Es una rara entidad descrita por primera vez por Anhalt y colaboradores⁴⁴, asociada a trastornos linfoproliferativos, de células B casi exclusivamente. Los linfomas no Hodgkin son los más frecuentes, seguidos por leucemia linfocítica crónica, timomas y macroglobulinemia de Waldenström. Según Camisa y Helm⁴⁴, se requiere de la presencia de tres criterios mayores, como son erupción cutánea polimorfa, neoplasia interna concurrente y hallazgos específicos de inmunoprecipitación sérica, o, la presencia de dos criterios mayores y dos menores, entre los que se evidencie acantólisis en, al menos, un espécimen de biopsia, inmunofluorescencia directa positiva con depósitos intracelulares y en la membrana basal o inmunofluorescencia indirecta positiva en epitelio vesical de rata.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de cáncer ya se ha establecido al momento de la presentación del síndrome paraneoplásico, pero puede preceder el diagnóstico de tumores sólidos, como timomas y la enfermedad de Castleman. Todos los grupos de edad pueden afectarse, pero es más frecuente en los hombres de 45 a 70 años. Muchos de los pacientes se presentan con erosiones hemorrágicas intratables y dolorosas, que involucran la mucosa oral y los labios. La conjuntiva puede afectarse en dos terceras partes de los pacientes, así como el área perianal y genital, lo que dificulta la diferenciación del síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.

Las lesiones cutáneas pueden presentarse como eritema difuso, similar a erupción liquenoide plano en el tronco y las extremidades, similar a eritema multiforme, similar a enfermedad injerto contra huésped, lesiones ampollares sugestivas de penfigoide ampolloso o liquen plano penfigoide.⁴⁶

Cambios del pelo y las uñas asociados a neoplasia maligna

Los trastornos paraneoplásicos del pelo y las uñas constituyen un grupo de alteraciones temporales, no asociadas a trastornos genéticos ni de síndromes. Se han descrito cambios del pelo asociados a cáncer, pero la mayoría de los cambios en las uñas no son específicos. Se han propuesto diferentes teorías para explicar la asociación existente entre el cáncer y los cambios paraneoplásicos, pero no se ha identificado la causa (**TABLA 4**).⁴⁷

Hipertricosis lanuginosa adquirida

Es una condición paraneoplásica poco frecuente, caracterizada por el desarrollo de lanugo en la cara. Estos pelos delgados, no pigmentados, se desarrollan de forma predominante en la cara, la nariz y las orejas, pero pueden extenderse hacia el tronco, las axilas y las extremidades. Se han descrito menos de 60 casos en la literatura.^{47,48} El diagnóstico diferencial debe incluir hirsutismo e hipertricosis asociadas a medicamentos o enfermedades sistémicas. Se asocia frecuentemente con carcinoma de pulmón y colorrectal. También se ha descrito asociada a linfoma, leucemia y carcinoma de mama, riñón, páncreas, útero, ovario, vejiga y vesícula biliar. Puede aparecer, aproximadamente, dos años antes del diagnóstico de la neoplasia, y hasta cinco años después.

Alopecia areata

La alopecia areata usualmente es una enfermedad benigna que se presenta como áreas de alopecia bien definidas en

Alteración del pelo	Cáncer asociado
Hipertricosis lanuginosa adquirida	Pulmón, colon, recto, mama, páncreas, útero, ovario, vejiga y vesícula
Alopecia areata	Neoplasias malignas del sistema inmune: enfermedad de Hodgkin
Alopecia cicatricial	Mieloma múltiple, disrasia de células plasmáticas, plasmocitoma

TABLA 4. Alteraciones del pelo asociadas a cáncer.

Modificado de: Hinds G, Thomas V. Dermatol Clin. 2008;26:59-68.

cualquier área pilosa del cuerpo. Aunque la patogenia se encuentra poco esclarecida, las investigaciones inmuno-lógicas han demostrado disminución de la actividad de los linfocitos CD4+ y de los linfocitos reguladores.⁴⁹

Esta enfermedad se encuentra comúnmente asociada a fenómenos autoinmunes, que incluyen tiroiditis, vitíligo y lupus eritematoso sistémico. Además, se ha observado en pacientes con neoplasias del sistema inmune, particularmente, enfermedad de Hodgkin. El curso de la enfermedad sigue la evolución del proceso neoplásico. La alopecia areata que se presenta en pacientes con neoplasias hematológicas, puede ser un signo de recurrencia, por lo que debe valorarse completamente con biopsia y estudio de hematología, si está indicado.

Alopecia cicatrizal

La alopecia cicatrizal se ha reportado en pacientes con mieloma múltiple, amiloidosis asociada a mieloma múltiple y discrasias de células plasmáticas. Es el resultado del daño inflamatorio irreversible de las células progenitoras del folículo, lo que impide la reparación y regeneración del folículo. Clínicamente, se manifiesta como áreas brillantes, atróficas en el cuero cabelludo, sin evidencia del orificio folicular. Esta pérdida permanente de pelo

puede ser discreta o difusa, y puede comprometer hasta el área de la barba.

Esta enfermedad debe distinguirse de la alopecia neoplásica, una forma de alopecia cicatrizal que resulta de la invasión de la piel por un tumor metastásico, que ocasiona obliteración de los folículos pilosos.⁵⁰

Alteraciones ungulares paraneoplásicas

No hay signos ungulares patognomónicos de neoplasia interna. Sin embargo, varios factores estresantes, sistémicos y locales, pueden dar como resultado cambios en la uña que ayudan en el diagnóstico de la enfermedad de base (**TABLA 5**).

Dedos en palillo de tambor

Esta alteración se observa como un aumento de la curvatura de la placa ungual, secundaria al aumento de los tejidos blandos en el extremo del dedo. El ángulo entre el pliegue proximal y la placa ungual puede ser mayor de 180°. El aumento del tejido conjuntivo y el edema subungular son los responsables del engrosamiento del

Etiología	Alteración vascular	Cáncer asociado
Vasodilatación	Enrojecimiento	Tumor carcinoide Carcinoma medular de tiroides Mastocitosis sistémica Feocromocitoma Carcinoma de células renales Tumores pancreáticos Tumor de Pancoast Neurinoma del mediastino superior Mieloma (síndrome POEMS)
Vasodilatacion	Telangiectasias	Carcinoma de mama, carcinoma broncogénico, tumor carcinoide, adenocarcinoma del conducto hepático
Inflamación vascular	Vasculitis	Con mayor frecuencia, neoplasias hematológicas
Oclusión	Trousseau	Asociado a diferentes tumores malignos: páncreas, pulmón, próstata, estómago y colon
Oclusión	Enfermedad de Mondor	Carcinoma de mama
Oclusión	Trombosis venosa profunda	Neoplasias en estadios avanzados
Oclusión	Púrpuras	En la mayoría de los casos, neoplasias hematopoyéticas Púrpura trombocitopénica idiopática asociada a linfomas principalmente Púrpura trombocitopénica trombótica asociada a tumores gástricos y de mama, principalmente
Oclusión	Isquemia cutánea	Carcinoma de páncreas, estómago, intestino delgado, ovario, riñón, linfoma, leucemia. En el caso de crioglobulinemias, se asocia a mieloma múltiple y linfomas.

TABLA 5. Alteraciones ungulares asociadas a tumores malignos
Modificado de: El Tal A, Tannous Z. Dermatol Clin. 2008;26:45-57.

lecho ungular y, como consecuencia, de la proliferación perióstica.

Frecuentemente, se observa en casos de carcinoma broncogénico primario y mesotelioma. También, se ha asociado a tumores gastrointestinales y tumores pulmonares metastásicos.

Síndrome de uñas amarillas

Constituye un trastorno raro caracterizado por crecimiento lento, coloración amarillenta y engrosamiento de la placa ungular. En la mayoría de los casos compromete las veinte uñas, con exageración de la curvatura transversal y longitudinal de la placa ungular, y ausencia de cutículas y uñas. Existen casos congénitos y adquiridos, y estos últimos pueden estar relacionados con enfermedades sistémicas. Se han reportado varios casos asociados a carcinomas de mama, endometrio, vesícula, laringe y pulmón, melanoma metastásico, sarcoma metastásico, enfermedad de Hodgkin y micosis fungoide.

Alteraciones de la placa ungular

Los procesos que interfieren con la actividad de la matriz ungular dan como resultado anormalidades de la placa ungular. Entre estos cambios se encuentran las líneas de Mee y la melanoniquia.

Las líneas de Mee son bandas de leuconiquia transversal, únicas o múltiples, que usualmente son paralelas al contorno de la lúnula. Se han asociado a enfermedad de Hodgkin y tumores carcinoides. El desarrollo del pigmento melanina en la placa ungular se conoce como melanoniquia. Esta condición puede ser normal en individuos de raza negra, pero en algunos casos se ha relacionado con la presencia de tumores. La melanoniquia estriada se ha observado en casos de melanoma metastásico y cáncer de mama.²

Conclusiones

La identificación temprana de la neoplasia maligna y el manejo de las enfermedades sistémicas, constituye la base de la intervención precisa que puede contribuir a mejorar la morbilidad de la enfermedad. La mayoría de las manifestaciones cutáneas de los tumores malignos son inespecíficas; sin embargo, su identificación y valoración adecuadas pueden contribuir a la detección temprana del cáncer.

Agradecimientos

A Álvaro Acosta por las figuras.

Referencias

- Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma. En: Andrade R, Gumpert SL, Popkin GL, Rees D, editors. *Cancer of the skin: biology-diagnosis-management*. Philadelphia: Saunders; 1976. p.1308-41. Incompleto
- Schwartz RA. Cutaneous markers of internal malignancy. En: Schwartz RA, editor. *Skin cancer recognition and management*. New York: Springer Verlag; 1988. p.194-225.
- Hall TC. Paraneoplastic syndromes: mechanism. *Semin Oncol*. 1997;24:269-76.
- Finn OJ. Molecular origins of cancer immunology. *N Engl J Med*. 2008;358:2704-15.
- Sedano HO, Gorlin RJ. Acanthosis nigricans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987;63:462-7.
- Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine*. 1968;47:33-51.
- Curth HO. Cancer associated with acanthosis nigricans. *Arch Surg*. 1943;47:517-52.
- Braverman IM. Skin manifestations of internal malignancy. *Clin Geriatr Med*. 2002;1:1-19.
- Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: An overview. *Dermatol Clin*. 2008;26:1-15.
- Moore RL, Devere TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*. 2008;26:17-29.
- Breathnach SM, Wells GC. Acanthosis palmaris: tripe palms. A distinctive pattern of palmar keratoderma frequently associated with internal malignancy. *Clin Exp Dermatol*. 1980;5:181-9.
- Clarke J. Malignant acanthosis nigricans. *Clin Exp Dermatol*. 1977;2:167-70.
- Dantzig PI. Sign of Leser-Trélat. *Arch Dermatol*. 1973;108:700-1.
- Yaniv R, Servadio Y, Feinstein A, Trau H. The sign of Leser-Trélat associated with transitional cell carcinoma of the urinary bladder - a case report and short review. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:142-5.
- Ellis DL, Yates RA. Sign of Leser-Trélat. *Clin Dermatol*. 1993;11:1-19.
- Ellis DL, Kafka SP, Chow JC, Nanney LB, Inman WH, McCadden ME, et al. Melanoma growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat and multiple acrochordons. A possible role for alpha growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1987;317:1582-7.
- Chosidow O, Becherel PA, Piette JC, Arock M, Debré P, Frances C. Tripe palms associated with systemic mastocytosis: The role of transforming growth factor -alpha and efficacy of interferon-alpha. *Br J Dermatol*. 1998;138:698-703.
- Howell-Evans W, McConnell RB, Clarke CA, Sheppard PM. Carcinoma of the esophagus with keratosis palmaris et plantaris (tylosis): a study of two families. *Q J Med*. 1958;27:413-29.
- Stevens HP, Kelskill DP, Leigh IM, Ostlere LS, Macdermot KD, Rustin MH. Punctate palmoplantar keratoderma and

- malignancy in a four generation family. Br J Dermatol. 1996;134:720-6.
20. Basex A, Griffiths A. Acrokeratosis paraneoplastica- a new cutaneous marker of malignancy. Br J Dermatol. 1980;103:301-6.
 21. Gougerot H, Rupp C. Dermatose érythémato-squameuse avec hyperkératose palmo-plantaire, parestasies digitales et cancer de la langue latent. Contribution à l'étude des dermatoses monitrices de cancer. Paris Med. 1922;43:234-7.
 22. Karabulut AA, Ayse A, Sahin S, Sahin M, Eksioglu M, Üstün H. Paraneoplastic acrokeratosis of Bazex (Bazex's syndrome): report of a female case associated with cholangiocarcinoma and review of the published work. J Dermatol. 2006;33:850-4.
 23. Bologna JL, Brewer YP, Cooper DL. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. Medicine (Baltimore). 1991;70:269-80.
 24. Sarkar B, Knecht R, Sarkar C, Weidauer H. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). Eur Arch Otorhinolaryngol. 1998;255:205-10.
 25. Ronchese, F. Ichthyosiform atrophy of the skin in Hodgkin's disease. Arch Dermatol Syphilol. 1943;47:778-81.
 26. Sneddon IB. Adquired ichthyosis in Hodgkin's disease. Br Med J. 1955;26:763.
 27. Majekodumni AE, Femi-Pearse D. Ichthyosis: early manifestation of intestinal leiomyosarcoma. Br Med J. 1974;3:724.
 28. Santos-Juanes J, Palomo C, Galache C, Costas C, Curto JR, Sánchez del Río J, *et al*. Linfoma anaplásico de células grandes asociadas a ictiosis adquirida. Med Cutan Iber Lat Am. 2003;31:187-91.
 29. Weenig RH, Mehrany K. Dermal and pannicular manifestations of internal malignancy. Dermatol Clin. 2008;26:31-43.
 30. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol. 1964;76:349-56.
 31. Fett DL, Gibson LE, Su WP. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. Mayo Clin Proc. 1995;70:234-40.
 32. Brunsting LA, Goeckerman WH, O' Leary PA. Pyoderma (ecthyma) gangrenosum: clinical and experimental observation in five cases occurring in adults. Arch Dermatol. 1930;20:655-80.
 33. Gibson LE, El-Azhary R. Erythema elevatum diutinum. Clin Dermatol. 2000;18:295.
 34. Gottron HA. Skleromyxodem (eine eigenartige euscheinungsform von myxothesaurodermie). Arch Klin Exp Dermatol. 1954;199:71-9.
 35. Bushke A. Ueber Scleroedem. Berlin Klinische Wochenschrift. 1902;39:955-6.
 36. Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. A review of 33 patients. Medicine (Baltimore). 1969;48:287-305.
 37. Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. Arch Dermatol. 1992;128:94-100.
 38. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway DL, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore). 1980;59:311-22.
 39. Soubrier MJ, Jean-Jacques D, Sauvezie BJM. POEMS syndrome: a study of 25 cases and review of the literature. Am J Med. 1994;97:543-53.
 40. Zea-Mendoza A, Alonso-Ruiz A, García-Vadillo A, *et al*. POEMS syndrome with neuroarthropathy and nodular regenerative hyperplasia of the liver. Arthritis Rheum. 1984; 27:1053-7.
 41. El Tal AK, Tannous Z. Cutaneous vascular disorders associated with internal malignancy. Dermatol Clin. 2008;26:45-57.
 42. Tang L, His M, Rye S, Minauchi Y. Syndrome of polyneuropathy, skin hyperpigmentation, edema and hepatosplenomegaly. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1983; 46: 1108-14.
 43. El Tal AK, Tannous Z. Cutaneous vascular disorders associated with internal malignancy. Dermatol Clin. 2008;26:45-57.
 44. Thomas I, Schwartz R. Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations. Clin Dermatol. 2005;23:593-600.
 45. Tan E, Tan S, RCPath D, Ng SK. Cutaneous mucinosis in dermatomyositis associated with a malignant tumor. J Am Acad Dermatol. 2003;48:S41-2.
 46. Ahmed AR, Avram MM, Duncan LM. A 79 year old woman with gastric lymphoma and erosive and cutaneous lesions. N Engl J Med. 2003;349:382-91.
 47. Hinds G, Thomas V. Malignancy and cancer treatment-related hair and nail changes. Dermatol Clin. 2008;26:59-68.
 48. Vulink AJ, Bokkel DT, Huimink D. Acquired hypertrichosis lanuginosa: a rare cutaneous paraneoplastic syndrome. J Clin Oncol. 2007;25:1625-6.
 49. Mlczoich L, Attarbaschi A, Dworzak M, Gadner H, Mann G. Alopecia areata and multifocal bone involvement in a young adult with Hodgkin's disease. Leuk Lymphoma. 2005;46: 623-7.
 50. Crotty K, McCarthy W, Quinn M, McCarthy S. Alopecia neoplastica caused by desmoplastic melanoma. Aust J Dermatol. 2003; 44: 295-8.

FILTROS SOLARES

Línea de protección solar
con emolientes y filtros UV
para todo tipo de piel



HELIOLESS

- Protector de amplio espectro UVA/UVB
- Con filtros Tinosorb M y S

SUNSTOP PLUS

- Protector de amplio espectro UVA/UVB
- Con filtros Tinosorb M y S
- Contiene fitoleche de soya

SUNSTOP GEL

- Para piel grasa
- Filtros con 2 pantalla solares
- Uso diario

SUNSTOP LOCIÓN

- Ideal para la playa
- Aplicable en spray

SUNSTOP TOTAL

- Para piel seca y clara
- Ideal para deportes al aire libre

SUNSTOP BASE

- Maquillaje en 4 tonos
- No comedogénico
- Con protección solar

SUNSTOP BARRA

- Emoliente
- Humectante
- Protector solar

SUNSTOP POLVOS

- Base de maquillaje en 3 tonos
- No comedogénico
- Con protección solar



PHARMADERM

MÁS INFORMACIÓN

PBX 670 2056 • Bogotá, D.C. • www.pharmaderm.com.co

HUMIRA®

adalimumab

La evolución que sus pacientes quieren vivir



HUMIRA®. Solución Inyectable. Cada 0.3 ml. contiene 40 mg de adalimumab. **Acción Terapéutica:** Inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF- α). **Indicaciones:** HUMIRA® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antiinflamatorios modificadores de enfermedad (ARM). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes ARM. Artritis hipertrófica y Artritis Psoriática. Espondilitis Anquilosante. Pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta a los inmunosupresores alcohólicos. Tratamiento de la Psoriasis en Placa Crónica moderada a severa. **Contraindicaciones y Advertencias:** No deberá administrarse a pacientes con conocida hipersensibilidad a adalimumab o a alguno de los componentes de la formulación. Con el empleo de antagonistas del TNF se ha informado de infecciones serias de severidad, incluyendo casos fatales. El tratamiento no deberá iniciarse en pacientes con infecciones activas, tales como infecciones óseas o óculares, hasta que las mismas estén controladas. La administración deberá suspenderse si los pacientes presentan un nuevo proceso infeccioso hasta que el mismo esté controlado. Se deberá acceder a los mujeres en etapa fetal, evitar el amamantamiento el tratamiento. Durante la lactancia, se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia de la medicación para la madre. **Presentación Comercial:** HUMIRA® 40 mg (0.8 ml. solución inyectable) en jeringas monodosis (para uso por parte del paciente). Envase conteniendo 2 jeringas, cada una con una jeringa prefijada y 1 apóstole encapado en polietileno. **CONSERVACIÓN:** Conservar a una temperatura entre 2 y 8°C (en nevera) y en el envase original. **No cocinar.** No emplear después de su fecha de vencimiento. Registro Sanitario No. INVIMA 2003M-002993.



Línea Gratuita Nacional:

01 8000 960022

abbottassistanceco@abbott.com

Abbott
A Promise for Life

Reporte de un caso de tiña negra en Medellín

Report a case of tinea nigra in Medellín

Santiago Atehortúa Muñoz,¹ Juan Guillermo Hoyos Gaviria,² María Teresa Ceballos.³

1. Médico, estudiante de maestría de Microbiología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médico dermatólogo, Congregación Mariana, Grupo de Investigaciones Dermatológicas, GRID; profesor de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
3. Bacterióloga, Sección de Micología, Laboratorio de la Congregación Mariana, Medellín, Colombia

Resumen

Presentamos el caso de un paciente que consultó por una “mancha oscura” en la palma derecha. El examen microbiológico determinó que la infección había sido producida por el hongo pigmentado, *Hortaea werneckii*, agente etiológico de la tiña negra.

Esta es una infección benigna que tiene tratamiento eficaz cuando se hace el diagnóstico adecuado. Mediante una técnica no invasiva es posible establecer un diagnóstico etiológico y descartar otras enfermedades más graves que se pueden confundir en el examen clínico.

PALABRAS CLAVE: Tiña negra palmar, *tinea nigra*, *Hortaea werneckii*.

Summary

We review a case of a patient who presented with a dark stain on the right palm. The microbiological examination found that the infection was caused by a pigmented fungus, *Hortaea werneckii*, etiological agent of tinea nigra.

This is a benign infection with an effective treatment when appropriate diagnosis is made. Through a non-invasive technique it is possible to establish its diagnosis and to rule out easily other more severe diseases in the clinical examination.

KEY WORDS: Tinea nigra, *Hortaea werneckii*.

Introducción

La tiña negra (*tinea nigra*) es una dermatomicosis que usualmente afecta el estrato córneo palmar y es causada por *Hortaea werneckii* (anteriormente llamada *Phaeoannellomyces werneckii* y *Exophiala werneckii*).¹

Es una micosis poco frecuente que afecta preferentemente las palmas, aunque pueden verse otras localizaciones, como plantas (donde se llega a confundir con nevus, lentigo o melanoma),¹⁻⁶ brazos, espacios interdigitales, piernas, tronco y cuello.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 20 años

Correspondencia:

Santiago Atehortúa Muñoz
Email: satehortuam@gmail.com

Recibido: Febrero 6 de 2009.

Aceptado: Abril 2 de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

de edad, residente en el área urbana de Medellín, estudiante, quien consultó por una mancha en la palma derecha, asintomática, de dos meses de evolución, sin tratamiento previo.

En el examen físico se observó una mácula hiperpigmentada, gris oscura, sin descamación, de 2 cm x 1 cm, única. A la dermatoscopia, no había red de pigmento (**FIGURA 1**).

Con la sospecha clínica de tiña negra palmar, se envió al Servicio de Microbiología del Laboratorio Clínico de la Congregación Mariana, donde se realizó raspado de las escamas para examen directo con hidróxido de potasio (KOH) al 10%, el cual mostró hifas gruesas, tabicadas, ramificadas, oliváceas, algunas con terminaciones hialinas, indicativas de hongos dematiáceos.



FIGURA 2. Cultivo inicial, se observan colonias negras de aspecto céreo.

FIGURA 1. Mácula hiperpigmentada en la palma.

Los cultivos se realizaron en agar Sabouraud con glucosa y cloranfenicol y agar selectivo para el desarrollo de dermatofitos, agar Mycosel, con suplemento de rojo de fenol en solución al 5%. Los cultivos se incubaron a 28°C durante 30 días. En la segunda semana, el cultivo en agar Sabouraud mostró crecimiento de colonias negras de aspecto céreo sin micelio aéreo, mientras que en el agar Mycosel, no se obtuvo crecimiento (FIGURA 2). Se hizo un nuevo cultivo para aislar mejor las colonias, por contaminación con moho en la parte inferior del cultivo inicial (FIGURA 3). Del cultivo inicial se realizó un examen directo con azul de lactofenol en el cual se observaron las hifas antes descritas (FIGURA 4).



FIGURA 3. Nuevo cultivo a partir del cultivo inicial, se observan colonias negras.

Discusión

En el caso que se describe, el paciente acudió a la consulta especializada por presentar una mancha oscura en la palma derecha, sin mostrar ningún otro síntoma, como tampoco factores de aparente predisposición. En el estudio micológico se identificó *H. werneckii* como agente causal de la infección.

H. werneckii es un hongo dematiáceo con gran pleomorfismo, tanto en su presentación parasitaria como en los aspectos macroscópico y microscópico de las colonias, razón por la cual se ha ubicado en diferentes géneros. En un principio fue denominado, por Werneck Parreira

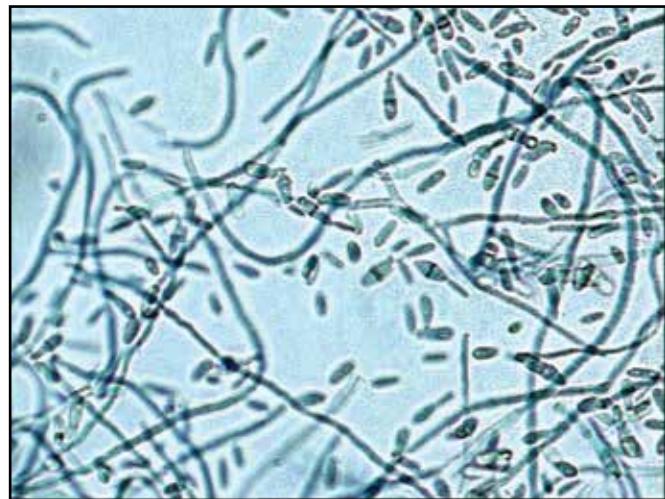


FIGURA 4. Examen directo del cultivo; se observan hifas gruesas, tabicadas, ramificadas y oliváceas, 40X.

Horta, como *Cladosporium werneckii* (1921); en 1970, von Arx, basado en el hecho de que presenta aneloconidias, lo transfirió al género *Exophiala*, como *Exophiala werneckii*. Posteriormente, en 1984 Nishimura y Miyaji propusieron un nuevo género, *Hortaea*, y en 1985, McGinnis *et al.* propusieron el género *Phaeoannellomyces*. Actualmente, los estudios taxonómicos, morfológicos y de secuenciación molecular realizados por De Hoog *et al.*, definen al género y especie como *Hortaea werneckii*.⁷

El diagnóstico se realiza de manera sencilla, mediante examen directo de un raspado de la lesión, con KOH al 10%. En el examen microscópico, se observan hifas de color pardo a oliváceo. Las hifas están tabicadas, tienen ramificaciones libres y alcanzan de 1,5 a 5 µm de diámetro; también se pueden observar clamidoconidios, células hinchadas, células levaduriformes e hifas fragmentadas. El cultivo puede hacerse en medio simple de Sabouraud con glucosa, o adicionado con un antibiótico (cloranfenicol), en el cual el crecimiento es como el de una levadura y de color pardo o negro brillante.⁸

Responden fácilmente al tratamiento con aplicación tópica de queratolíticos (loción de Whithfield, ácido salicílico al 2%), tintura de yodo o antimicóticos azólicos. El más usado es el ketoconazol en crema, por 2 a 4 semanas.¹ También responden a la simple remoción por medio de cinta adhesiva transparente aplicada en múltiples ocasiones, técnica que se utilizó con éxito en nuestro paciente.

Esta micosis se presenta más comúnmente en países de clima tropical y subtropical, y es una entidad poco frecuente. En 1966, H. Gómez *et al.* describieron el primer caso en Colombia.²

Dado que ésta es una infección benigna, es importante poder establecer el diagnóstico diferencial con enfermedades malignas o con mayor morbilidad y de presentación similar, como melanoma maligno, nevus melanocítico, sífilis, pigmentación por enfermedad de Addison o eritema de origen tóxico.³

Agradecimientos

A Santiago Estrada, jefe del Laboratorio Clínico de la Congregación Mariana de Medellín.

Referencias

1. Vernna S, Hefferman M. Superficial Fungal Infection En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K *et al* (eds) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 7 ed. Mc Graw Hill 2008. p. 1807-21.
2. Gómez H, Cárdenas V, Rendón I. Tinea nigra. Micopatología. 1968;34:11-6.
3. Bernuy J, Bravo F. Hallazgos dermatoscópicos de tiña nigra: reporte de un caso. Folia Dermatol. 2004;15:23-5.
4. Durán C, Carbajosa J. Tiña negra plantar. Estudio de tres casos en México. Dermatología Rev Mex. 1992;36:170-1.
5. Van VH, Singletary H. Tinea nigra palmaris. Arch Dermatol. 1964;90:59-61.
6. Tilles CJ. Tinea nigra palmaris. J Am Med Assoc. 1962;182:1038-40.
7. Maldonado I, Fernández L, Leitner R, Vitale R. Tinea nigra palmaris: presentación de un caso en la República Argentina. Revista Argentina de Microbiología. 2007;39:218-20.
8. Padilla M, Medina D, Argelia E, Alonso L. Tiña negra palmar: presentación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua. 2002;11:139-41.

¿Granuloma anular o nódulo pseudoreumatoideo?

Annular granuloma or pseudorheumatoid nodule

Silvia Margarita García,¹ Viviana Leticia Arias,² Gerzaín Rodríguez.³

1. Médica, residente de III año de Patología Anatómica y Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Profesora asistente de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
3. Profesor titular y Maestro universitario, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia; catedrático, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca.

Correspondencia:

Silvia Margarita García
Email: smgarciaa@unal.edu.co

Recibido: Febrero 6 de 2009.

Aceptado: Abril 2 de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

Una mujer de 45 años de edad consultó por presentar placas anulares y nódulos confluentes en los codos. Se tomaron dos biopsias, una mostró un granuloma anular típico y la otra un pseudonódulo reumatoideo, el cual es una variedad de granuloma anular localizado sobre superficies óseas. La asociación aquí descrita apoya esta interpretación.

PALABRAS CLAVE: Granuloma anular, alteraciones necrobióticas, granuloma.

Summary

A 45 year old woman, consulted for presenting confluent annular plaques and nodules on elbows. Two biopsies were taken, one showed a typical granuloma annulare and another pseudorheumatoid nodule, which is a variety of granuloma annulare located on bone surfaces. The association here supports this diagnosis.

KEY WORDS: Granuloma annulare, necrobiotic disorders, granuloma.

Caso clínico-patológico

Una mujer de 45 años de edad consultó por presentar placas anulares de bordes bien definidos, elevados, sin cambios epidérmicos, situadas en los codos, acompañadas de pocos nódulos confluentes y cauchosos vecinos, de tres años de evolución.

Se tomó biopsia de piel de una placa y un nódulo. En el fragmento correspondiente a la placa, se observaron granulomas de histiocitos con algunas células epiteloides, situados en la dermis media, dispuestos en empalizada, que rodeaban áreas de colágeno edematoso, en flecos, con impregnación mucinosa (**FIGURAS 1 Y 2**). En el fragmento correspondiente al nódulo, se identificaron algunos infiltrados semejantes a los descritos, que rodeaban al colágeno con impregnación fibrinoide, situados en la periferia de la lesión, así como focos de degeneración del colágeno intersticial con histiocitos y moderado infiltrado perivasculares de linfocitos (**FIGURAS 3 Y 4**). La masa nodular correspondía principalmente a colágeno denso, hialino, con infiltrado linfohistiocitario

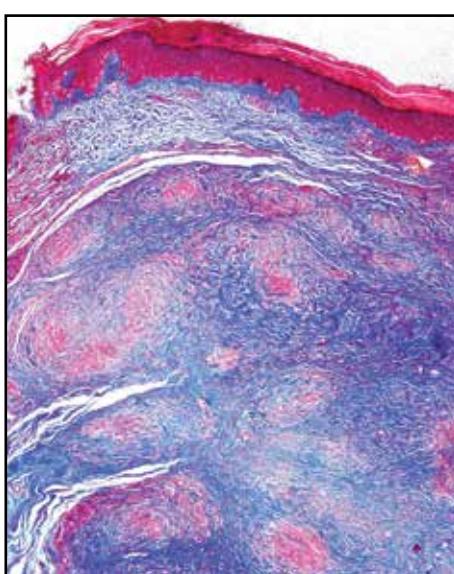
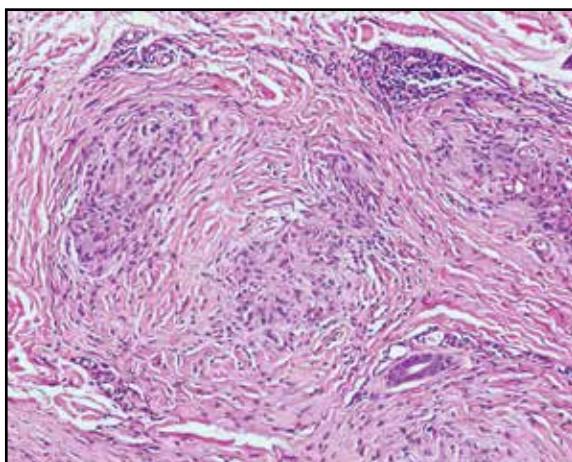
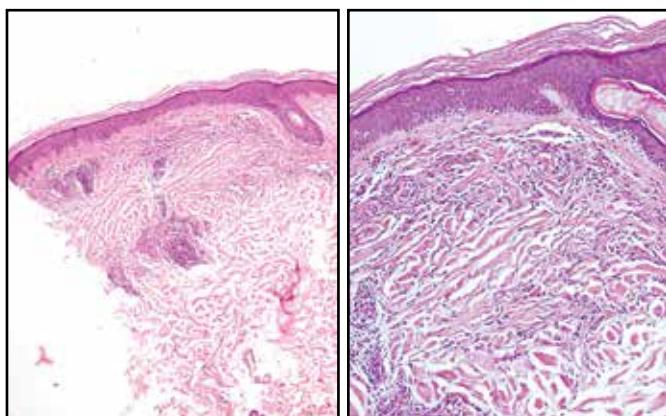
intersticial, cambios resaltados por la coloración tricrómica de Masson (**FIGURA 5**). La coloración de azul alciano fue negativa para depósitos de mucinas.

Discusión

El granuloma anular es una dermatitis de etiología desconocida que clínicamente puede presentarse de manera localizada, generalizada, perforante, subcutánea o papular. Se ha asociado a daño por vasculitis, reacciones de hipersensibilidad retardada, daño del colágeno por enzimas hidrolíticas lisosómicas, diabetes mellitus y a la presencia del antígeno HLA-B8.¹⁻²

Los patrones histológicos clásicos son granuloma anular necrobiótico, intersticial o incompleto, y sarcoidal o tuberculoide. Formas menos frecuentes incluyen los pseudonódulos reumatoideos y la forma perforante.³

Las características histológicas comunes son un infiltrado de histiocitos dispuestos en empalizadas que rodean áreas de colágeno edematoso, degenerado, con impregnación prominente de mucina, pero ésta puede



faltar, especialmente en aquellos casos en los que no hay histiocitos en empalizada.^{2,4} Hay también infiltrado perivascular de linfocitos vecino a los granulomas en empalizada. Las placas de la paciente presentada tienen, pues, aspecto típico de granuloma anular.

Una dificultad diagnóstica importante es la imagen de los nódulos del codo que acompañan las placas (**FIGURAS 3 A 5**). Corresponden a los llamados pseudonódulos reumatoideos, término usado para describir nódulos cutáneos o subcutáneos que en la histopatología son muy similares a los nódulos reumatoideos, pero que se desarrollan en ausencia de artritis reumatoidea o lupus eritematoso, las entidades en las cuales aparecen los nódulos reumatoideos.

Los pseudonódulos ocurren principalmente en niños y se localizan en la cara anterior de la pierna, el dorso del pie y el cuero cabelludo. En el adulto se presentan raramente, usualmente en mujeres, afectan las manos y los codos, y se ha propuesto que constituyen una entidad anatomoclínica diferente denominada granuloma anular nodular yuxtaarticular,⁵ tal como ocurrió con la paciente presentada. Esta idea se apoya mejor con la presencia de infiltrados dentro de la gran masa dérmica con características de granuloma anular (**FIGURAS 3 Y 4**) y con la presencia vecina de lesiones típicas de granuloma anular por clínica e histopatología (**FIGURAS 1 Y 2**). Es posible que los nódulos resulten de la repetición y con-

fluencia de granulomas anulares usuales que se acompañan de fibrosis, con fibras colágenas de mayor grosor que el usual, con impregnación fibrinoide y con mucina escasa o ausente⁵, cambios que resaltan con la tinción tricrómica de Masson. Pueden tener localización dérmica o subcutánea.

Conclusión

El pseudonódulo reumatoideo es una forma de granuloma anular, cutáneo o subcutáneo. Sus características histológicas únicas podrían reflejar un estadio tardío en su evolución, la confluencia de granulomas anulares usuales, o ser un efecto de su localización sobre prominencias óseas, sujetas a trauma, o a influencia hormonal, porque las lesiones se han descrito en mujeres.

Referencias

1. Weedon D. The granulomatous reaction patterns. En: Weedon D, editor. Skin pathology. London; Churchill Livingstone; 2002. p. 200-4.
 2. Ko CJ, Glusac EJ, Shapiro PE. Noninfectious granulomas. En: Elder D, editor. Lever's histopathology of the skin. Tenth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 361.
 3. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Granulomatous, necrobiotic and perforant dermatitis. En: McKee PH, Calonje E, Granter SR, editores. Pathology of the skin with clinical correlations. Third edition. Philadelphia : Elsevier Mosby; 2005. p. 299-304.
 4. Lynch JM, Barret TL. Collagenolytic (necrobiotic) granulomas. Part 1: The 'blue' granulomas. J Cutan Pathol. 2004;31:353-61.
 5. Barzilai A, Huszar M, Shaphiro D, Nass D, Trau H. Pseudorheumatoid nodules in adults. A juxta-articular form of nodular granuloma annulare. Am J Dermatopathol. 2005;27:1-5.
-
-



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

¿QUIÉN DICE QUE UN
ANTICONCEPTIVO ORAL
NO PUEDE BRINDAR
BIENESTAR GENERAL?⁽¹⁾

www.yasmin.com.co

El anticonceptivo que ofrece beneficios
más allá de la anticoncepción:

- Reduce los síntomas premenstruales⁽²⁾
- Previene el aumento de peso^(3,4)
- Cuida la piel⁽⁵⁾

Yasmin® Anticonceptivo oral.
Composición: Una compresa mestrua contiene 3 mg de drospirenoide y 0,03 mg de etinodiol. Indicaciones: Anticonceptivo oral, con efectos antihisteróticos y antiandrógenos también beneficios para mujeres que presentan retención de líquidos, véjase al reverso. Horadado y los síntomas resultantes y para mujeres con acné y seborrea. Presentación: Envase – calendario que contiene 28 comprimidos revestidos.

Para más información, consulte nuestro informe más detallado.

AVISO: No es un tratamiento para la obesidad.

Línea gratuita de servicio **018000 910858**

Bienestar en Cada Píldora



yasmín[®]
3mg drospirenoide / 30µgEE

REGISTRO SANITARIO INVIMA M-015030

Referencias: 1. Mansouri D. Experiences with Yasmin: the acceptability of a novel oral contraceptive and its effect on well-being. Eur J of Contraceptives and Reprod Health Care 2001; 7 Suppl 1:S1-S4. 2. Freeman EM, Knoll R, Kaplan A, Pearlstein T, Brown C, Parner K, Zhang P, Patel H, Roegn M. RMS-9000 Research group. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoria. Glanden J Women's Health Genit Biased Med 2001;10:591-9. 3. Mansouri D. A new oral contraceptive: the reason why. Eur J of Contraceptives and Reprod Health Care 2000; 5 Suppl 1:S1-S6. 4. Ellegaard W, Seier S, Petrow N, Gorfeld R, Qiang Shi S, Hirsch A. Conception and gynaecodynamic profile of drospirenone. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:905. 5. Willems A, van Vliet WA, van Hoesel CJW, van Zonneveld E, Terpstra C, Witthoeven E. The effect of two combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. Gynaecol Endocrinol 2002;16:2-9.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Nuevo

Más Beneficios de drsp
con Baja Dosis de EE



El Primer AO que Entiende
la Anatomía del SPM

- YASMINIQ® es anticoncepción oral efectiva en baja dosis con drsp original de Bayer Schering Pharma.^{1,2}
- YASMINIQ® es el primer y único AO que ha probado eficacia clínicamente significativa en el tratamiento de síntomas emocionales y físicos asociados con el ciclo menstrual.^{3,4}
- YASMINIQ® provee más beneficios para disfrutar una vida feliz y activa cada mes.^{5,6}



REGISTRO SANITARIO INVIMA 2006M-0006365

Referencias: 1. Efficacy of a low-dose combined oral contraceptive containing 20 µg ethynodiol diacetate and 3 mg drospirenone. Contraception 2004; 70(1-10):29 Klippling C, et al. 2. Efficacy of a low-dose combined oral contraceptive containing 20 µg ethynodiol diacetate and 3 mg drospirenone. Contraception 2004; 70(1-10):30 Bachmann G, et al. 3. YASMINIQ® (drospirenone/ethynodiol diacetate) tablets. Prescribing Information. Schering AG, Berlin, Germany. 4. YASMINIQ® (drospirenone/ethynodiol diacetate) tablets. Prescribing Information. Schering AG, Berlin, Germany. 5. YASMINIQ® (drospirenone/ethynodiol diacetate) tablets. Prescribing Information. Schering AG, Berlin, Germany. 6. YASMINIQ® (drospirenone/ethynodiol diacetate) tablets. Prescribing Information. Schering AG, Berlin, Germany.

YASMINIQ® Anticonceptivo hormonal. Componentes: Un contraceptivo oral que contiene 3 mg de drospirenone y 0,02 mg de etinodiol diacetato como clorato sodio, seguidos de 4 comprimidos inertes. **Indicaciones:** Tratamiento del síndrome premenstrual (SPM). **Presentación:** Envase blíster que contiene 28 comprimidos. Para una sola toma diaria, recomendada en el mismo momento cada día.

Línea gratuita de consulta 018000 910858

Síndrome de Sweet

Sweet' syndrome

Paola Andrea Londoño,¹ Luis Hernando Moreno,² Ricardo Rueda.³

1. Médico, residente I de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

2. Médico dermatólogo, docente, Escuela de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

3. Médico dermatopatólogo, docente, Escuela de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Resumen

El síndrome de Sweet es el epónimo de la dermatosis por neutrófilos, aguda y febril. Esta entidad se caracteriza por infiltrado de neutrófilos, fiebre y lesiones eritematosas en la piel, como pápulas, nódulos o placas. Clásicamente se ha asociado a malignidad pero actualmente se considera que hay una variedad inducida por medicamentos.

Presentamos el caso de una mujer con lesiones eritematosas cutáneas (placas) de curso subagudo, que cumple los criterios de ambas clasificaciones del síndrome de Sweet.

PALABRAS CLAVE: dermatosis, neutrófilos, histopatología.

Summary

Sweet' syndrome is the eponym for acute febrile neutrophilic dermatosis. This disorder is characterized by neutrophilic infiltration, fever and erythematous skin lesions (papules, nodules and plaques); it is commonly associated with malignancy, but a new variety of drugs may also induce Sweet' syndrome.

We report the case of a woman with subacute cutaneous lesions (plaques); this patient fulfills the criteria for malignancy associated and drug induced Sweet' syndrome.

KEY WORDS: Neutrophilic, dermatosis, histopathology.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 60 años que consultó por la aparición de placas eritematosas e induradas en las palmas y los talones, asociadas a descamación y prurito, de un mes de evolución. Se acompañaron de más de una semana de fiebre, malestar general, edema y dolor en las manos (**FIGURAS 1 Y 2**).

Como antecedentes, tuvo un cáncer de mama que requirió mastectomía radical un año antes y para el cual recibió tratamiento con poliquimioterapia (5-fluoracilo, ciclofosfamida y doxorrubicina); la última dosis se la suministraron cinco semanas antes de la hospitalización.

En el examen físico se encontró edema y eritema en las palmas, asociadas a descamación y prurito. Por los antecedentes y la presentación clínica, se hizo el diagnóstico de eritema de las extremidades grado II, también llamado eritrodisestesia palmo-plantar o síndrome

mano-pie. Se inició tratamiento con antihistamínicos y compresas secantes.

La paciente reingresó tres días después por presentar importante aumento del edema con compromiso del dorso de ambas manos y aparición de nuevas lesiones consistentes en placas infiltradas con tendencia a formar ampollas en brazos, cuello, región dorsal y cara. Estas lesiones, evidentes al examen físico, se asociaron a una mayor limitación funcional por dolor. Las nuevas impresiones diagnósticas fueron: 1) síndrome de Sweet, 2) eritema de las extremidades, y 3) dermatosis neutrofílica del dorso de las manos (**FIGURAS 3 Y 4**).

Se ordenaron exámenes paraclínicos que mostraron una discreta neutrofilia (6.823 células por mm³: 73% de los leucocitos) y una ligera elevación de la LDH, 163 UI/L (valores normales: 114-120 UI/L).

Se tomó biopsia de piel que reportó: edema acentuado de la dermis papilar, que muestra ensanchamiento y am-

Correspondencia:

Luis Hernando Moreno

Email: luis.moreno@imbanaco.com.co

Recibido: Febrero 6 de 2009.

Aceptado: Abril 2 de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

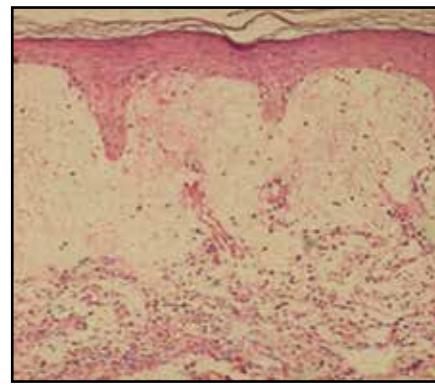


FIGURA 1 Y 2. Acentuado eritema y edema en las palmas.

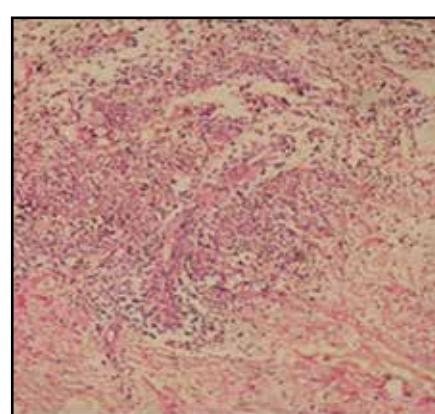


FIGURA 3 Y 4. Placas eritematosas infiltradas con tendencia al ampollamiento.

FIGURA 5 Y 6. Acentuado edema de dermis papilar, e infiltrado de numerosos polimorfonucleares neutrófilos.



FIGURA 7 Y 8. Resolución casi completa de las lesiones a las 2 semanas de tratamiento.

pollas subepiteliales; presencia de infiltrado inflamatorio perivascular y en el intersticio, numerosos polimorfonucleares neutrófilos con leucocitoclasis, sin vasculitis evidente; también se observaron algunos histiocitos. Esto confirmó el diagnóstico de síndrome de Sweet (FIGURAS 5 Y 6).

Se inició tratamiento con 1 mg/kg de prednisolona al día, 800 mg de pentoxifilina cada 8 horas y compresas secantes, con lo cual se obtuvo una importante mejoría a partir de las primeras 48 horas, hasta la resolución completa (FIGURAS 7 Y 8).

Discusión

El síndrome de Sweet es el epónimo de la dermatosis por neutrófilos, aguda y febril, entidad de distribución mundial que fue descrita, en 1964, por Robert Douglas Sweet.¹ No presenta predilección racial, aunque predomina en el sexo femenino, con una relación de 4:1. La edad de presentación está entre los 30 y 60 años.²

La patogenia es desconocida. Sin embargo, su asociación con infecciones, enfermedades autoinmunes, malignidad o medicamentos, sugiere una reacción de hipersensibilidad.^{1,3,4}

Las manifestaciones clínicas son fiebre, malestar ge-

Clásico	Inducido por medicamentos
1. Inicio abrupto de placas o nódulos eritematosos dolorosos.	A. Inicio abrupto de placas o nódulos eritematosos dolorosos.
2. Evidencia histopatológica de infiltrado neutrofílico denso, sin evidencia de vasculitis leucocitoclástica.	B. Evidencia histopatológica de infiltrado neutrofílico denso, sin evidencia de vasculitis leucocitoclástica.
3. Fiebre: temperatura >38°C	C. Fiebre: temperatura >38°C
4. Asociación con malignidad hematológica o visceral, enfermedad inflamatoria o embarazo, o presentación previa de infección respiratoria o gastrointestinal, o vacunación.	D. Relación temporal entre la ingestión o suministro del medicamento y el inicio del cuadro clínico.
5. Excelente respuesta al tratamiento con esteroides.	E. Mejoría acentuada al descontinuar el medicamento o al iniciar tratamiento con esteroides.
6. Valores anormales en exámenes de laboratorio (3 de 4): velocidad de sedimentación >20 mm por hora, proteína C reactiva positiva, leucocitos >8.000 mm ³ , neutrófilos >70%	

TABLA 1. Síndrome de Sweet

neral y lesiones eritematosas en la piel, ya sea pápulas, placas o nódulos, no pruriginosos, que presentan característicamente una superficie mamelonada, debido al importante edema de la dermis subyacente.^{3,5}

Las lesiones se presentan preferentemente en el cuello, la cabeza y las extremidades superiores. Algunos pacientes desarrollan vesículas, ampollas o pústulas y, frecuentemente, la aparición del cuadro está precedida por infecciones de las vías respiratorias superiores.^{2,3}

La histopatología corresponde a importante edema en la dermis superior con un denso infiltrado inflamatorio en el que predominan los polimorfonucleares neutrófilos. Puede cursar con edema endotelial y leucocitoclasis, pero sin vasculitis evidente.²

Su y Liu propusieron los primeros criterios diagnósticos en 1986.² Para hacer el diagnóstico, se requieren dos criterios mayores acompañados de dos menores. Los criterios mayores son: inicio abrupto de las lesiones correspondientes e histopatología indicativa de la enfermedad. Los criterios menores son: que las lesiones estén precedidas por infecciones, embarazo, malignidad o alteraciones inflamatorias, fiebre o síntomas constitucionales, leucocitosis, y la excelente respuesta al tratamiento con esteroides.

En 1996, D. C. Walker y P. R. Cohen adoptaron estos criterios diagnósticos para definir el síndrome de Sweet clásico (o asociado a malignidad) e introdujeron, además, los criterios diagnósticos del síndrome de Sweet inducido por medicamentos¹, los que deben cumplirse en su totalidad (TABLA 1).¹

El diagnóstico diferencial del síndrome Sweet incluye una larga lista de enfermedades, de las cuales, en este caso, era importante descartar el eritema de las extremidades.

Éste es una reacción de citotoxicidad cutánea directa, debida a grandes concentraciones de medicamentos de quimioterapia que ocasionan una dermatitis de interfaz, con queratinocitos necróticos y sin infiltrado inflamatorio en el estudio de histopatología; esta entidad no responde en forma adecuada al tratamiento con esteroides, según lo reportado en la literatura. En nuestra paciente, podría hacerse otro diagnóstico diferencial con la dermatosis neutrofílica del dorso de las manos; desde el 2000 se ha planteado que esta dermatosis puede ser una variante localizada del síndrome de Sweet, pero su histopatología muestra una evidente vasculitis leucocitoclástica.^{6,7}

Conclusiones

Se presenta el caso de una paciente que, por sus manifestaciones clínicas y sus antecedentes, podría corresponder a varias entidades nosológicas, en el cual la histopatología fue clave para establecer el diagnóstico.

El síndrome de Sweet puede ser inducido por un gran número de medicamentos y debe tenerse como opción diagnóstica en casos como el aquí presentado.

Por la presentación subaguda del cuadro clínico de la paciente, consideramos que pudiese haber estado cursando con la fase histiocítica de la enfermedad, que se ha descrito en la literatura aunque no se encuentra globalmente aceptada.

Referencias

1. Cohen P. Sweet syndrome: A comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007;2:34.

2. Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R. Sweet syndrome. Dermatology. 2008; Volumen 1:380-3.
 3. Gheorghe L. Drug induced Sweet's syndrome to hepatitis C antiviral therapy. Int J Dermatol. 2008;47:957-9.
 4. Cohen P. Neutrophilic dermatoses occurring in oncology patients. Int J Dermatol. 2007;46:106-11.
 5. Guhl G, García-Diez A. Subcutaneous Sweet syndrome. Dermatol Clin. 2008;26:541-51.
 6. Duquia R, Almeida H, Vettorato G, Souza P, Schwartz J. Neutrophilic dermatoses of the dorsal of the hands: Acral sweet syndrome? Int J Dermatol. 2006;45:51-2.
 7. Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena B, Llombart B, *et al.* Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos. Actas Dermosifilografía. 2008;99:281-90.
-
-

Angioqueratoma nevoide circunscrito: reporte de un caso

Angiokeratoma circumscriptum naeviforme: case report

Helberth José Cuchía,¹ Elkin Peñaranda,² Carlos Alberto Ojeda.³

1. Médico, residente de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médico dermatólogo oncólogo, Hospital Universitario de La Samaritana; docente, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
3. Médico dermatólogo, Hospital Universitario de La Samaritana; docente, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

Resumen

El angioqueratoma nevoide circunscrito es el más raro de los cinco tipos de angioqueratomas descritos en la literatura. Estas lesiones usualmente están presentes al nacimiento y no se relacionan con enfermedad sistémica.

Presentamos el caso de un hombre de 32 años con cuadro clínico de angioqueratoma nevoide circunscrito tratado con crioterapia, con buena respuesta inicial.

PALABRAS CLAVE: angiokeratoma, enfermedad de Fabry, terapéutica.

Summary

Angiokeratoma circumscriptum naeviforme is the least frequent among the five types of the angiokeratomas described in the literature. These lesions are usually present at birth and are not related with systemic diseases. We reported a case of 32 year-old man with circumscribed angiokeratoma managed with cryotherapy and good initial response.

KEY WORDS: Angiokeratoma, Fabry disease, therapy.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 32 años que refiere desde hace ocho años la aparición de lesiones rojo-violáceas múltiples en el muslo derecho, que han ido incrementando en número y que sangran después de traumas menores. Niega otra sintomatología concomitante durante el curso de su enfermedad. Como antecedentes, sólo manifiesta ser fumador de medio paquete de cigarrillos al día desde hace 10 años. Es un paciente obeso, con un índice de masa corporal de 31, frecuencia cardíaca de 80 por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto y tensión arterial de 160/90 mm Hg.

El examen dermatológico reveló en el muslo derecho, y siguiendo una distribución parecida al herpes zóster, la presencia de múltiples pápulas rojo violáceas, de superficie verrugosa de 5 a 10 mm de diámetro, compresibles a la palpación, no pulsátiles y con diascopia negativa

(FIGURA 1). No se encontró linfadenopatía regional palpable. El resto del examen físico fue normal.

Con los anteriores hallazgos clínicos, se hicieron diagnósticos presuntivos de: 1) angiokeratomas múltiples, 2) hipertensión arterial sistémica y 3) probable enfermedad de Fabry. Se solicitaron estudios de función renal, valoración conjunta por los servicios de Nefrología y Oftalmología para descartar un posible compromiso sistémico, teniendo en cuenta el hallazgo de hipertensión arterial, y por último, se ordenó la biopsia de una de las lesiones en el muslo.

Los exámenes paraclínicos fueron informados como normales. El Servicio de Nefrología nuevamente encontró cifras elevadas de tensión arterial y solicitó determinación de niveles de la enzima α -galactosidasa de los leucocitos, los cuales demostraron una actividad normal, y el de Oftalmología determinó que el paciente no presentaba alteraciones oculares. En la biopsia cutánea se



FIGURA 1. Pápulas violáceas de base eritematosa y superficie verrugosa en el muslo derecho.

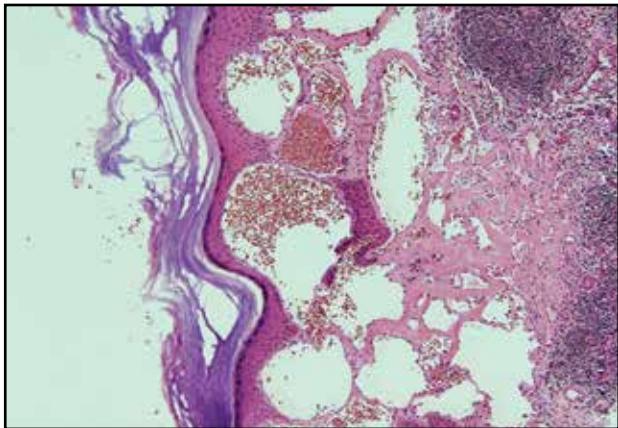


FIGURA 2. Hiperqueratosis ortoqueratósica y gran cantidad de capilares gravemente dilatados en dermis superficial. Hematoxilina eosina, 40X.

describió una epidermis con presencia de hiperqueratosis ortoqueratósica, acantosis y papilomatosis, con ectasia de los vasos en la dermis superficial, con endotelio sin alteraciones y con la presencia de eritrocitos en su interior que, en determinadas localizaciones, se organizaban para formar pequeños trombos (FIGURA 2). Se hizo un diagnóstico anatomopatológico de angioqueratoma.

Con base en los hallazgos clínicos y paraclínicos, sumados a los conceptos de las interconsultas, se hizo un diagnóstico definitivo de angioqueratomas nevoideos circunscritos o enfermedad de Fabry tipo II sin compromiso sistémico. Previa explicación de las posibilidades de tratamiento existentes y sopesando preferencias, costos, riesgos y beneficios, se decidió un tratamiento inicial con la realización de dos sesiones de criocirugía cada seis semanas. Los resultados iniciales han sido favorables; se obtuvo la resolución de las lesiones tratadas, con un área hipopigmentada residual inicial (FIGURA 3), por lo cual se intentará ahora un segundo tratamiento de prueba en otras lesiones mediante fulguración por radiofrecuencia.



FIGURA 3. Áreas cicatriciales con hipopigmentación central y periferia hiperpigmentada después de tratamiento con crioterapia.

Discusión

El término angioqueratoma se deriva de tres palabras griegas que significan vasos, cuerno y tumor, respectivamente.¹ Es un grupo de malformaciones vasculares que se caracterizan por la presencia de capilares ectásicos en la dermis superficial, cubiertos por una epidermis hiperqueratósica.^{2,3} Tienen una prevalencia en la población general de 0,16% y, en la actualidad, se clasifican en cinco tipos clínicamente diferentes según su localización y morfología, ya que su histología es similar^{1,2,4}; así:

- a. Angioqueratoma corporal difuso o enfermedad de Fabry tipo I, asociado a enfermedades de depósito lisosómico.³
- b. Angioqueratoma de Mibelli, lesiones bilaterales en las extremidades relacionadas con el frío.²
- c. Angioqueratoma de Fordyce, localizado en el escroto o en el periné femenino.
- d. Angioqueratoma solitario o múltiple, el más común.²
- e. Angioqueratoma nevoide circunscrito o enfermedad de Fabry tipo II.

El angioqueratoma nevoide circunscrito es el más raro de los angioqueratomas con 100 casos reportados, aproximadamente, desde su descripción inicial como entidad propia por Fabry, en 1915.⁴ Es más frecuente en mujeres, con una relación 3 a 1.^{1,2,5} Normalmente, son evidentes al nacer o se constituyen en los primeros años de vida; es raro su desarrollo en la adolescencia o durante la edad adulta. Se caracteriza por la presencia de numerosas pápulas o nódulos violáceos, compresibles, llenos de sangre, que gradualmente se hacen verrugosos y evolucionan a placas de distribución lineal o como el zóster, unilaterales, localizadas más frecuentemente en la parte inferior de las piernas, muslos, glúteos u, ocasionalmente (10%),

en otros lugares.^{2,4} Generalmente, los angioqueratomas son asintomáticos, pero pueden causar dolor en algunas oportunidades y pueden presentar sangrado esporádico hasta en 25% de los pacientes.⁵

En la histopatología, el angioqueratoma circunscrito muestra hiperqueratosis, papilomatosis, acantosis irregular y espacios capilares dilatados en la dermis reticular y papilar. Se asocia con el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, el síndrome de Cobb, linfangiomas, angiomas planos, etc.^{2,4} El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con el hemangioma verrugoso y el melanoma maligno, y se debe descartar la enfermedad de Fabry tipo I.^{2,3} Teniendo en cuenta la similitud de los hallazgos clínicos entre el angioqueratoma nevoide circunscrito, el melanoma maligno y el hemangioma verrugoso, la distinción entre los tres sólo puede hacerse mediante el estudio histológico.² El hemangioma verrugoso se considera una malformación vascular verdadera con compromiso de la dermis profunda y la hipodermis, a diferencia del angioqueratoma circunscrito, el cual representa telangiectasias superficiales secundarias a daño previo.⁴

El angioqueratoma corporal difuso comúnmente se asocia con enfermedades por depósito lisosómico; la más frecuente es la enfermedad de Fabry-Anderson, una afección hereditaria rara que se transmite en forma recesiva ligada al cromosoma X.³ Es un error del metabolismo de los glucoesfingolípidos debido a la actividad deficiente de la enzima alfa-galactosidasa.

Los angioqueratomas tienen un inicio temprano, antes de la pubertad o al finalizar la adolescencia, y se localizan preferentemente en la zona comprendida entre el ombligo y las rodillas.^{1,3} Se manifiestan clínicamente por episodios de fiebre, hipohidrosis, acroparestesias, cianosis, compromiso ocular y falla renal, cardiaca o ambas, que pueden ocasionar la muerte. El diagnóstico de la enfermedad se confirma por la dosificación de la actividad de la alfa-galactosidasa, la cual se encuentra parcial o francamente disminuida, y el estudio ultraestructural de las células que muestra inclusiones intracitoplasmáticas. Como tratamiento, algunos consideran la reposición de la enzima deficiente mediante transfusión.³

La fisiopatología del angioqueratoma circunscrito todavía no está perfectamente determinada. Se ha afirmado que, posiblemente, responda a la manifestación cutánea de una fistula arteriovenosa o que sea el resultado de la alteración de vérulas y vasos linfáticos locales secundaria a minitraumatismos a repetición o a procesos de hipertensión venosa, lo cual motivaría la proliferación epitelial responsable de la acantosis y la hiperqueratosis, como medio para prevenir una dilatación adicional y posible ruptura.^{1,4,5} Se ha encontrado un aumento de la expresión de la metaloproteinasa 9 (MMP-9) en la membrana basal

o la unión dermoepidérmica, especialmente en las áreas con mayor predominio de hiperqueratosis.⁴ Como no hay tendencia a la regresión espontánea, se recomienda un tratamiento quirúrgico que combine técnicas de crioterapia, electrocirugía, láser e, incluso, cirugía convencional, según el tamaño, la profundidad, la localización y la extensión de las lesiones.^{1,5,6} Las lesiones pequeñas o de poca extensión pueden tratarse con cualquiera de los métodos anteriores, con la salvedad de que la crioterapia y la electrocirugía sólo han mostrado efectividad en lesiones superficiales, pero con el riesgo de obtener malos resultados estéticos y recurrencias.^{5,7} Las lesiones grandes pueden requerir ablación por láser, debido a que su gran extensión impide una escisión quirúrgica.⁷

Conclusión

Los angioqueratomas son tumores benignos de origen vascular que en su mayoría no se encuentran asociados con enfermedades sistémicas. Sin embargo, su hallazgo siempre obliga al dermatólogo a tener en mente los diagnósticos diferenciales y la posibilidad de una enfermedad de base subyacente. Por lo tanto, deben descartarse enfermedades que, de pasarse por alto, pueden tener un gran impacto en la morbilidad de los pacientes en que se presentan.

Agradecimientos

A Samuel David Morales Naranjo, patólogo del Hospital Universitario de La Samaritana, por la foto de histología.

Referencias

- Mittal R, Aggarwal A, Srivastava G. Angiokeratoma circumscriptum: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2005;44:1031-4.
- Ozdemir R, Karaaslan O, Tiftikcioglu YO, Kocer U. Angiokeratoma circumscriptum. *Dermatol Surg.* 2004;30:1364-6.
- Della PS. Del angioqueratoma a la enfermedad de Fabry. *Dermatol Argent.* 2004;10:263-8.
- Bechara FG, Happle R, Altmeyer P, Grabbe S, Jansen T. Angiokeratoma circumscriptum arranged in a systematized band-like pattern suggesting mosaicism. *J Dermatol.* 2006;33:489-91.
- Magee NS, Freed J, Wirges M, Smith J. Multiple bleeding papules in a teenager. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:192-3.
- Campbell T, Dimitropoulos VA, Brown C Jr. Successful treatment of eruptive unilateral angiokeratomas. *Arch Dermatol.* 2008;144:1663-4.
- del Pozo J, Fonseca E. Angiokeratoma circumscriptum naeviforme: successful treatment with carbon-dioxide laser vaporization. *Dermatol Surg.* 2005;31:232-6.

Dermatosis perforante adquirida: tratamiento con allopurinol

Acquired perforating dermatosis. Treatment with allopurinol

Helberth José Cuchía,¹ Andrea del Pilar Salamanca,² Elkin Peñaranda.³

1. Médico, residente de segundo año de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médica, residente de tercer año de Dermatología, Facultad de medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
3. Médico dermatólogo oncólogo, Hospital Universitario de La Samaritana; docente, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombiacatedrático, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca.

Correspondencia:

Helbert José Cuchía

Email: hosecu@yahoo.ca

Recibido: Febrero 6 de 2009.

Aceptado: Abril 2 de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

Las enfermedades perforantes abarcan una variedad de trastornos caracterizados por el fenómeno de eliminación transepidermica de diversos componentes dérmicos. Se conocen clásicamente cuatro dermatosis y en los últimos años se agregó la dermatosis perforante adquirida, para denominar cualquier dermatosis perforante clásica que se presente en asociación con diabetes, insuficiencia renal o ambas.

Reportamos un caso de dermatosis perforante adquirida con mejoría clínica después del tratamiento con allopurinol.

PALABRAS CLAVE: Dermatosis, terapéutica, allopurinol.

Summary

Perforating diseases include a variety of dermatoses characterized by the presence of transepidermal elimination. There are four classic perforating disorders and in the last years, the concept of acquired perforating dermatosis was introduced for any classic perforating dermatosis in association with diabetes and/or renal failure. We reported a case of acquired perforating dermatosis which showed clinical improvement after treatment with allopurinol.

KEY WORDS: Dermatoses, therapy, allopurinol.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 73 años, que consultó por la presencia de lesiones pigmentadas muy pruriginosas de ocho meses de evolución, que se iniciaron en los miembros inferiores y, posteriormente, se generalizaron. Con la impresión diagnóstica de prurigo nodular, había recibido tratamiento con loción de acetato de aluminio sin mejoría, motivo por el cual se hizo la interconsulta.

Como antecedentes, presentaba hipertensión arterial diagnosticada 25 años atrás, insuficiencia renal crónica en hemodiálisis desde hacía dos años y cáncer de próstata. Había recibido tratamientos farmacológicos con car-

bonato de calcio, lovastatina, omeprazol y ácido fólico.

Su examen evidenció una xerodermia generalizada con presencia de múltiples pápulas parduscas de 2 a 5 mm; algunas eran umbilicadas con un tapón queratósico central y se localizaban en todo el cuerpo, con predominio en el rostro y las superficies extensoras. Presentaba el fenómeno de Köebner por rascado (**FIGURAS 1 Y 2**).

Los exámenes paraclínicos informaron creatinina de 6,22 mg/dl y BUN de 80,72 mg/dl, y el resto fueron normales. En la biopsia cutánea de una de las lesiones en rodilla se encontraron hallazgos indicativos de collagenosis perforante reactiva (**FIGURA 3**).

Con los anteriores hallazgos clínicos y paraclínicos, y de



FIGURA 1. Pápulas hiperpigmentadas queratósicas múltiples en la cara.



FIGURA 2. Pápulas hiperpigmentadas con un tapón que-ratósico central, localizadas en la pierna izquierda.

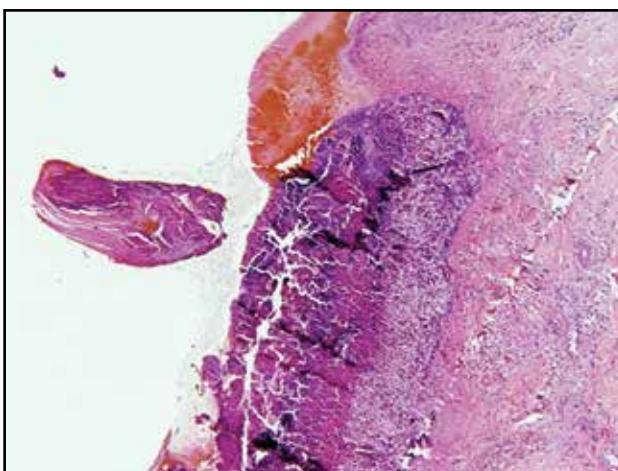


FIGURA 3. Depresión crateriforme con ruptura de la epidermis en zona inferior y haces de colágeno de disposición oblicua que ascienden a través del defecto. Hematoxilina eosina, 10X.



FIGURA 4. Ocho semanas después del tratamiento: cicatrices hiperpigmentadas y atróficas residuales en la pierna izquierda.

acuerdo con la actual terminología de la enfermedad, se hizo un diagnóstico de dermatosis perforante adquirida.

Se formularon antihistamínicos por vía oral y ungüento emoliente, y se inició manejo con 100 mg de alopurinol diarios por vía oral. Después de ocho semanas de tratamiento, hubo una evidente disminución del prurito y resolución de las lesiones previas, con hiperpigmentación residual (**FIGURA 4**).

Discusión

Las dermatosis perforantes se caracterizan por la presencia de puntos de disruptión de la epidermis, por donde se eliminan distintos componentes de la dermis superior. La presencia de sustancias extrañas en la dermis, células inflamatorias, fibras elásticas y colágenas

modificadas, y hasta alteraciones del folículo piloso, serían desencadenantes para el inicio de la enfermedad. Este mecanismo fue descrito por Mehregan, en 1968, como fenómeno de eliminación transepidérmica.¹⁻³ Las enfermedades en las cuales puede observarse el anterior fenómeno tradicionalmente se han clasificado en formas clásicas y no clásicas, dependiendo de si la eliminación transepidérmica es atribuible a un defecto primario de los queratinocitos, folículo piloso, fibras colágenas o elásticas, o si es un hallazgo accidental en una enfermedad subyacente, como el granuloma anular, el pseudoxantomato elástico o la condrodermatitis nodular de la hélice de la oreja, entre otras.²

Entre las formas clásicas o primarias se incluyen:

1. Enfermedad de Kyrle (1916)
2. Foliculitis perforante (Mehregan y Coskey, 1968)

3. Elastosis perforante serpiginosa (Lutz, 1953)
4. Colagenosis perforante reactiva (Mehregan, 1967)

Con respecto a la última, inicialmente se consideraron dos variantes: una poco frecuente, de comienzo en la infancia, con antecedentes familiares positivos en dos tercios de los casos, y una forma adquirida descrita en adultos, sin antecedentes familiares de insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus.^{2,5}

Actualmente, la mayoría de los autores sólo llaman colagenosis perforante reactiva a la primera y se prefiere el término propuesto por Rapini *et al.*, de dermatosis perforante adquirida, para la forma del adulto y para cualquier afección perforante clásica que se presente asociada con una enfermedad sistémica.^{2,3}

La dermatosis perforante adquirida es una enfermedad poco frecuente o poco diagnosticada. La incidencia comunicada en los pacientes con enfermedad renal crónica es de 72%. Sin embargo, sólo 11% de la población en diálisis la presenta y, en los diabéticos, los reportes son de alrededor de 50%.²⁻⁴ Otras enfermedades asociadas incluyen linfoma de Hodgkin, sida, hipotiroidismo, hepatopatías crónicas y síndrome de Down, entidades que tienen al prurito como síntoma predominante.^{2,4}

Con respecto a la etiología y la patogenia, se postulan distintas hipótesis. Para algunos, la anormalidad primaria se encontraría en la epidermis y, para otros, la alteración reside en la dermis. En pacientes susceptibles, el trauma superficial conduce a necrobiosis del colágeno en la dermis y su consecuente eliminación transepidermica. En el caso de los diabéticos, un aumento del estrés por oxidación y la acumulación de productos finales de la glucosilación no enzimática, formaría puentes cruzados con el colágeno, alterándolo. El trauma generado por el rascado, asociado a la vasculopatía diabética, podría también contribuir al daño del colágeno.^{2,5} También, se ha postulado que el infiltrado de leucocitos visto en las lesiones, liberaría citocinas (IL-1 o TGF-beta) que modificarían la activación de las metaloproteínasas, las cuales, a su vez, contribuirían a la formación de las lesiones mediante la digestión de los componentes de la matriz extracelular.^{2,6}

Clínicamente, se trata de una dermatosis autolimitada, recurrente, muy pruriginosa, caracterizada por la aparición progresiva de pápulas queratósicas umbilicadas de 2 a 8 mm, habitualmente de color piel normal, que al remitir dejan como secuela una hiperpigmentación residual. Se localizan con mayor frecuencia en las superficies extensoras de las extremidades y en la cara. Cabe destacar la ausencia de lesiones en sitios que no son accesibles fácilmente al rascado, lo que apoya la teoría del prurito (trauma) como iniciador de las lesiones y que se encuentra en 70% de los pacientes.

La presencia de lesiones de distribución lineal sugiere

un fenómeno de Köebner presente en 31% de los casos.^{1,4,6} En la histopatología es posible encontrar imágenes semejantes a las descripciones de cualquiera de las cuatro enfermedades perforantes clásicas y, también, hallar en un mismo paciente más de un patrón.^{2,4} En nuestro paciente, se demostró una depresión central epidérmica con un tapón paraqueratósico, agregados de neutrófilos y estrías de colágeno degenerado. La eliminación de fibras colágenas se evidenció perpendicular a la base de la perforación (**FIGURA 3**).

Entre los diagnósticos diferenciales, debe tenerse en cuenta el prurigo nodular y el liquen plano hipertrófico.⁶

Aunque la enfermedad es autolimitada, algunos pacientes requieren tratamiento, el cual es difícil e insatisfactorio y está dirigido, principalmente, a mejorar el prurito. Se le debe informar al paciente de la importancia de no rascarse. Las opciones son escasas y con resultados clínicos variados. Se han utilizado antibióticos (tópicos y sistémicos), queratolíticos, retinoides (tópicos y sistémicos), talidomida y fototerapia.^{1,5,6}

Varias publicaciones recientes comunican resultados satisfactorios con allopurinol por vía oral en dosis de 100 mg diarios en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, con niveles de ácido úrico normales o elevados. La mejoría se evidencia entre las dos semanas y los cuatro meses de tratamiento, con resolución de la sintomatología y las lesiones, que dejan una hiperpigmentación residual.^{2,7,8}

La efectividad del allopurinol se cree que es secundaria a:

1. La inhibición de la enzima xantino-oxidasa, que reduce la síntesis de radicales libres de oxígeno que causan daño del colágeno.^{7,8}
2. La inhibición de la formación de puentes cruzados entre el colágeno y los productos tardíos de glucosilación no enzimática, causados por la hiperglucemia.^{7,8}

Se han descrito también remisiones, aunque en una minoría de casos, después del trasplante renal, de la finalización de la diálisis y en forma espontánea.^{4,8}

Conclusión

La dermatosis perforante adquirida es una enfermedad de difícil manejo que se presenta asociada con una enfermedad sistémica. Las publicaciones sobre su tratamiento son escasas, con resultados clínicos variados y son, fundamentalmente, reportes de casos.

En pacientes resistentes al tratamiento que no responden al manejo tópico inicial, se considera el uso de medicamentos sistémicos, entre los cuales el allopurinol parece ser efectivo en el control de la enfermedad.

Referencias

1. Otero M, Gómez ML, Cabrera HN, García S. Colagenosis perforante reactiva. Tratamiento con allopurinol. Act Terap Dermatol. 2007;30:246-9.
 2. Arias M, La Forgia M, Buonsante ME, Portaluppi M, Kien MC, Pellerano G. Dermatosis perforante adquirida en pacientes con insuficiencia renal crónica. Comunicación de tres casos y revisión de la literatura. Dermatol Argent. 2007;13:184-9.
 3. Arredondo MI, Londoño A, Restrepo R. Enfermedades con eliminación transepidermica. Rev Asoc Col Dermatol. 2008;16:185-95.
 4. Saray Y, Seckin D, Bilezikci B. Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. J Eur Acad Dermatol. 2006;20:679-88.
 5. Yancovitz M, Johnson H, Wang N, Pomeranz MK. Perforating collagenosis. Dermatol Online J. 2008;14:14.
 6. Tsuboi H, Katsuoka K. Characteristics of acquired reactive perforating collagenosis. J Dermatol. 2007;34:640-4.
 7. Hoque SR, Ameen M, Holden CA. Acquired reactive perforating collagenosis: four patients with a giant variant treated with allopurinol. Br J Dermatol. 2006;154:759-62.
 8. Iyoda M, Hayashi F, Kuroki A, Shibata T, Kitazawa K, Sugasaki T, et al. Acquired reactive perforating collagenosis in a nondiabetic hemodialysis patient: successful treatment with allopurinol. Am J Kidney Dis. 2003;42:E11-3.
-
-
-