

# Revista de La Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

## EDITORIA

### Margarita María Velásquez

Esp. en Dermatología, PhD en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

## ASESOR DE ÉTICA

### José María Maya

Médico, Magíster en Dirección Universitaria, Magíster en Salud Pública. Universidad CES, Medellín, Colombia.

## COMITÉ CIENTÍFICO

### Carlos Serrano

Esp. en Medicina Interna, Esp. de Alergología. Fundación Valle del Lili, Santiago de Cali, Colombia.

### Lucy García

Esp. en Dermatología, MSc en Microbiología. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

### Ana Francisca Ramírez

Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia.

### Felipe Jaramillo

Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatopatología. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

## COMITÉ EDITORIAL

### Gloria Sanclemente

Esp. en Dermatología, MSc en Virología, Maestría en Ciencias Clínicas (Epidemiología Clínica) Universidad de Antioquia. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

### Anilza Bonelo

MSc en Microbiología, Ph.D. en Ciencias Biomédicas. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

### María Dulfary Sánchez

Ph.D. en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología. Universidad de Antioquia, Colombia. Investigadora en Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana State University, New Orleans, Estados Unidos.

### Paul Laissue

MSc en Genética, Ph.D. en Genética. Universidad del Rosario. Bogotá, D.C., Colombia.

### Rodrigo Restrepo

Dermatopatólogo, docente de la Universidad CES y de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

### Gerzaín Rodríguez

Esp. en Dermatopatología. Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

### Omar Lupi

MSc, PhD en Dermatología. Federal University of Rio de Janeiro, Brasil.

### Andrés Jaramillo

Ph.D. Departamento de Microbiología e Inmunología. University of Louisville, Louisville, Kentucky. Postdoctorado en Inmunología. Departamento de Investigación Médica "Banting & Best". University of Toronto, Toronto, Canada.

### María Isabel Barona

Esp. en Dermatología. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

### Luis Antonio Castro

Esp. en Dermatología, Esp. en inmunodermatología. Hospital Militar Central. Universidad Militar nueva Granada, Bogotá DC.

### María Teresa Ochoa

Esp. en Dermatología, MSc en Inmunología. UCLA, USA.

### Ángela María Londoño

Esp. en Dermatología. MSc Epidemiología. Docente en Dermatología. Universidad CES. Medellín, Colombia.

## CORRECTOR DE ESTILO

### Carlos Arturo Hernández

Especialista en Salud Pública,  
Bogotá, D.C., Colombia.

## ASISTENTE EDITORIAL

### Mónica Velásquez

Diseñadora, Universidad Pontificia  
Bolivariana, Medellín, Colombia.

## DISEÑO EDITORIAL

### Valentina Vergara

Diseñadora, Universidad Pontificia  
Bolivariana, Medellín, Colombia.

## DIRECTORES COMERCIALES

### Mónica Elena Rivera

Esp. en Dermatología,  
Universidad El Bosque, Bogotá  
D.C., Colombia.

### Elkin Omar Peñaranda

Esp. en Dermatología  
Oncológica, Universidad  
Nacional de Colombia, Bogotá  
D.C., Colombia.

## DIRECTIVAS DE ASOCOLDERMA 2016-2018

### PRESIDENTE:

Dra. Natalia Hernández

### VICEPRESIDENTE:

Dr Juan Esteban Arroyave

### SECRETARIA:

Dra. Claudia Arenas

### PRESIDENTE HONORARIO:

Dr. Juan Guillermo Chalela

### PRESIDENTE DEL CONGRESO:

Dra. Evelyne Halpert

### TESORERA:

Dra. Mónica Elena Rivera

### Vocal principal:

Dra. Carolina Ivette Cortes

### Vocal principal:

Dra. Claudia Juliana Díaz

### Vocal principal:

Dra. Esperanza Meléndez

### Vocal suplente:

Dra. Julia Inés Mesa

### Vocal suplente:

Dra. Adriana Motta

### Vocal suplente:

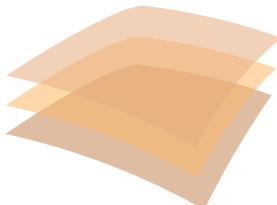
Dra. Martha Susana Ramírez

### Fiscal Honorario:

Dra. Adriana Arrunátegui

### Revisor fiscal:

Manuel Zabala



# AsoColDerma

Asociación Colombiana de Dermatología  
y Cirugía Dermatológica

La Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica está indexada en:

IMBIOMED // EBSCO // PUBLINDEX

Esta revista está disponible en formato digital en la dirección electrónica [www.revistasocolderma.org](http://www.revistasocolderma.org)

**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 propias de ellos

y no necesariamente compartidas por los editores o la Asociación 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.

©2012 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

**EDITORIAL**

112

**Enfermedades ampollosas autoinmunitarias: pasado, presente y futuro**

Margarita María Velasquez

**Carta al editor**

Natalia Hernández

115

**ÉTICA. PARTE 1.**

116

**Calidad de vida**

José María Maya Mejía

**ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN**

118

**Estudio retrospectivo clínico-epidemiológico de los pacientes con pénfigo y penigoide ampolloso del Hospital Universitario San Vicente Fundación**

Diana Cristina Zuluaga, Delsy Yurledy del Río, Yuri Alexander Úsuga, Daniel Camilo Aguirre-Acevedo, Margarita María Velásquez

**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

130

**Psoriasis pustulosa generalizada: de la inmunopatogénesis a la clínica**

Andrea Castaño, Margarita María Velásquez

**DERMATOLOGÍA EN IMÁGENES**

144

**Carcinoma basocelular macronodular adenoideo y pigmentado en vulva**

Catalina Jaramillo, Juan Pablo Ospina

**REPORTES DE CASO**

150

**Psoriasis inversa en un paciente pediátrico**

Sneider Torres, Verónica Molina, Ana Cristina Ruiz

150

**Síndrome de Sweet: reporte de un caso y revisión de la literatura**

Laura Carolina Camacho, Delsy Del Río, Ana Cristina Ruiz

154

**Enfermedad de injerto contra huésped, una presentación inusual**

Luz Adriana Vásquez, Andrés Mazo, Ana Cristina Ruiz

162

**Elastorrexis papulosa: una forma particular de nevo conjuntivo**

Hugo Néstor Cabrera, María Daniela Hermida, Elba María Griffa, María Fernanda Carriquiri, Graciela Sánchez

169

**ÉTICA. PARTE 2.**

174

**Calidad de vida**

José María Maya Mejía

111

# Enfermedades ampollosas autoinmunitarias: pasado, presente y futuro

Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias, según el sitio donde se pierde la cohesión, se pueden dividir en intraepidérmicas, como el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo, y subepidérmicas, como el penigoide ampolloso, la epidermolisis ampollosa y el lupus ampolloso, entre otras. Estas son enfermedades graves, dada la pérdida de la barrera cutánea, lo que conlleva riesgos de infección sobreagregada, desequilibrio hidroelectrolítico, pérdida de proteínas y muerte.

Antes del advenimiento de los esteroides en los años 50, las enfermedades como el pénfigo vulgar en sus formas graves y generalizadas, eran esencialmente mortales. Con el uso de los esteroides sistémicos, la mortalidad ha disminuido alrededor del 10 %, y el objetivo terapéutico se dirigió a disminuir los efectos secundarios relacionados con los esteroides, por lo cual los protocolos de tratamiento en diferentes centros en el mundo, incluyeron los agentes inmunomoduladores, como la azatioprina, el micofenolato de mofetilo y la ciclofósfamida, por su efecto ahorrador de esteroides.

Las formas moderadas y graves de las enfermedades ampollosas requieren manejo hospitalario, con un equipo multidisciplinario que

incluye profesionales de Medicina Interna, Terapia Física, Nutrición, Infectología, Medicina del Dolor y Trabajo Social.

En este número de la revista, se publica la experiencia de la Universidad de Antioquia, en una serie de 99 casos de pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo y penigoide ampolloso, manejados hospitalariamente entre 1995 y 2011. A la mayoría de pacientes se les administraron esteroides sistémicos y azatioprina. Se requirió un tiempo largo de hospitalización, de 31 a 60 días, lo que significa que son enfermedades que afectan notoriamente la calidad de vida y la dinámica de la vida familiar, siendo más

grave para aquellos pacientes que provienen de municipios lejanos al área metropolitana de Medellín y el valle del Aburrá. Algunos requirieron más de una hospitalización, una de cuyas principales causas fue la suspensión de los tratamientos y, en algunos, se debió a dificultades en el despacho de los medicamentos. Además de padecer una enfermedad tan grave, es inaudito que el paciente tenga que pasar por el calvario de la negación o el retraso en la entrega de los medicamentos.

**"En el país, Lucy García y Carolina Concha de la Universidad del Valle publicaron en el 2010 el primer reporte sobre el uso exitoso de rituximab en un paciente con pénfigo vulgar, en quien había fracasado el tratamiento con esteroides, azatioprina y gammaglobulina."**

En la actualidad, en el Servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, la mayoría de los pacientes siguen el esquema de un esteroide sistémico y un segundo inmunomodulador, bien sea azatioprina o micofenolato de mofetilo, y en casos asociados a sepsis u otras contraindicaciones de esteroides, se administra gammaglobulina intravenosa; el rituximab se ha empleado en algunos casos resistentes al tratamiento con estos medicamentos y, a la fecha, todavía no es un tratamiento de primera línea.

El rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20, se emplea en las formas graves, resistentes al tratamiento convencional. Su uso sigue estando por fuera de la etiqueta de este medicamento; sin embargo, ya se cuenta con resultados favorables en ensayos clínicos de asignación aleatoria.

En el país, Lucy García y Carolina Concha de la Universidad del Valle publicaron en el 2010 el primer reporte sobre el uso exitoso de rituximab en un paciente con pénfigo vulgar, en quien había fracasado el tratamiento con esteroides, azatioprina y gammaglobulina. Con el rituximab, se logró disminuir la dosis de los esteroides de mantenimiento, 20 mg/día, y el paciente no presentó recaídas ni efectos secundarios durante 9 nueve meses de seguimiento<sup>1</sup>. En el momento actual, en las principales ciudades del país se cuenta con experiencia en el uso del rituximab, con excelentes resultados.

Actualmente, existen barreras para que los pacientes continúen con sus tratamientos después del egreso hospitalario, lo que genera recaídas y reingresos; esta situación se evidencia en la serie de

casos de la Universidad de Antioquia, y exige mejoras en los servicios de salud y medidas de soporte para los pacientes y sus familias.

La comprensión de algunos mecanismos moleculares de los pénfigos ha permitido la identificación de blancos terapéuticos. Los autoanticuerpos contra las proteínas de adhesión intracelular desmogleína 1 y 3, tienen un papel patogénico principal, mientras que los autoanticuerpos contra las mitocondrias y la penfaxina, son secundarios. Los autoanticuerpos anti-descomolina-3 se han relacionado con las formas atípicas de pénfigos. Más recientemente, el papel de las citocinas IL-1 alfa y TNF-alfa han cobrado relevancia. En casos seleccionados, se han usado los anti-TNFα, sin embargo, la evidencia es controversial<sup>2</sup>.

En el futuro del tratamiento de las enfermedades ampollosas autoinmunitarias están los nuevos medicamentos biológicos anti-CD20.

En general, los anti-CD20 se dividen, según el tipo de reacción celular, en tipo I y en tipo II. Los de tipo I (rituximab, ofatumumab, veltuzumab y ocrelizumab) son activadores del complemento y la muerte celular dependiente del complemento. Los de tipo II (tositumomab, obinutuzumab/GA101) inducen la muerte celular directamente, con mínima activación de los mecanismos de muerte celular inducida por el complemento. Entre los productos biológicos anti-CD20, es de especial interés el veltuzumab por su administración subcutánea<sup>2</sup>.

En el penfigoide ampolloso, los autoanticuerpos contra los antígenos BP180 y BP230 de la membrana basal, inducen la formación de ampollas; en su mayoría, estos

son de tipo IgG, aunque también se han reportado autoanticuerpos de tipo IgE contra el antígeno BP180. Por esta razón, en casos seleccionados, pudiera ser de utilidad el bloqueo de la IgE con anticuerpos monoclonales contra la IgE, como el omalizumab<sup>2,3</sup>.

Nuevos descubrimientos y desarrollo de medicamentos estarán por venir, y deben ir de la mano con políticas de salud fortalecidas y con el compromiso renovado de los dermatólogos en el cuidado de estos pacientes. El tratamiento de las enfermedades ampollosas autoinmunitarias requiere, por parte del equipo de profesionales, un cuidado minucioso día tras día, reafirmar el juramento hipocrático frente al que sufre, pasar ronda los fines de semana, y lidiar con la administración hospitalaria y las empresas prestadoras de salud (EPS). Estos pacientes están en una situación muy frágil y la padecen en medio del drama humano que representa estar cubierto de ampollas, lejos de casa, adoloridos, luchando por la vida y con la incertidumbre la continuidad del tratamiento.

Es el amor por los pacientes, por la Dermatología, lo que impulsa al profesional a estar al pie de ellos; es ver que, con todas las batallas, la mayoría logran el control de su enfermedad y volver a su tierra. Para el futuro, el país necesita, no solo garantizar el acceso a los tratamientos, sino que requiere, sobre todo, más dermatólogos comprometidos con la dermatología clínica, dispuestos a salir de la zona de confort de la consulta externa programada. Preocupa que cada vez seamos menos y que enfermedades como estas se vayan quedando huérfanas.

**REFERENCIAS**

1. Concha C, García L. Uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) en paciente con pénfigo vulgar grave. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2010; 18: 25-30.
2. Abhishek D, Ansari A, Sharma N, Sarda A. Shifting focus in the therapeutics of immuno-bullous disease. Indian J Dermatol. 2017; 62: 282-90.
3. Balakirski G, Alkhateeb A, Merk HF, Leverkus M, Megahed M. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: Report of two cases and review of literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30:1778-82.

Margarita María Velásquez  
EDITORIA

Bogotá, D.C., 24 de junio de 2017

Doctora Margarita:

El presente año se ha presentado con nuevos retos a nuestro ejercicio dermatológico. Los médicos, en general, estamos viendo un deterioro de las condiciones de nuestro ejercicio profesional, la creciente oferta médica en relación con una demanda muy elástica, que se relaciona con el deterioro de nuestros honorarios, la llegada de gran cantidad de colegas del extranjero, y el irrespeto de parte de nuestros contratistas y, no excepcionalmente, de nuestros pacientes; a todo esto se suma la percepción de nuestra vulnerabilidad, al observar casos de injusticia como la cometida con el doctor Edgar Duque, patólogo del Valle.

De manera más optimista, debemos considerar esta situación como una crisis que puede generar oportunidades, debemos ser lo más competentes posible para poder afrontar estas exigencias y retos progresivos.

Desde el seno de nuestra Asociación, es nuestro propósito facilitar el proceso de la recertificación voluntaria de nuestros asociados. Queremos presentar el CeDermV (proceso de certificación voluntaria en Dermatología); hemos creado un comité para la adaptación de los puntajes establecidos por el Consejo Colombiano De de Acreditación Y y Recertificación Médica, de especialidades y profesiones afines (CAMEC), al cual pertenecemos desde hace un año, al igual que 27 asociaciones más.) y Ya se destinaron los recursos para implementar la plataforma SICRA, que servirá para tomar los datos y certificados de los interesados, y esperamos que este año entre en funcionamiento. Esta inscripción y el proceso es totalmente voluntario; sin embargo, creemos que será un importante factor en el momento de la elección del dermatólogo por parte de los pacientes.

También, invito a mis colegas a engrosar el número de afiliados al sindicato Uniderma, pues debemos recordar que solo la unión hace la fuerza.

Natalia Hernández

Presidente, Asociación Colombiana de Dermatología

y Cirugía Dermatológica, 2016-2018

# Calidad de vida

*Quality of life*

**José María Maya Mejía<sup>1</sup>**

1. Médico, magíster en Salud Pública y en Dirección Universitaria; profesor titular de Ética y Salud Pública; ex rector, Universidad CES, Medellín, Colombia.

## RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un paciente con una lesión accidental que produjo una extensa quemadura, con pérdida de un ojo y de varios dedos y grandes limitaciones funcionales posteriores al tratamiento. A partir del principio de respeto por la autonomía, se analiza la actuación de los médicos que ignoraron las decisiones autónomas del paciente –que era competente mentalmente– y decidieron insistir para salvarle la vida.

**PALABRAS CLAVE:** ética, autonomía, calidad de vida, competencia mental

## SUMMARY

A clinical case of a patient with an accidental injury that produced extensive burns with the loss of one eye and several fingers and large functional limitations after treatment is presented. We analyze the actions of the physicians according to the principle of respect for autonomy; they ignored the autonomous decisions of the patient, who was mentally competent, and decided to insist on saving the life of the patient.

**KEY WORDS:** Ethics, autonomy, quality of life, mental competence

## CASO N°2 DE ÉTICA

Se trata de un paciente de 26 años de edad, ingeniero civil, soltero. En su tiempo libre, realizaba muchas actividades deportivas, algunas de riesgo. Además, era un líder cívico con gran capacidad de entrega a causas comunitarias.

Un día, al regresar de su finca, encontró un accidente de tránsito. Detuvo su carro y trató de ayudar a los heridos. En el momento de sacar a uno de ellos, el carro explotó y sufrió quemaduras múltiples.

Fue llevado al hospital local donde encontraron que presentaba quemaduras de segundo y tercer grado que cubrían el 60 % de su cuerpo. Las orejas estaban destruidas y había perdido la visión en un ojo. Tras brindarle las medidas de atención básica, fue remitido al hospital universitario, donde iniciaron un tratamiento dirigido por

**Correspondencia:**

José María Maya Mejía

**Email:**

josemariamayamejia@gmail.com

Recibido: 13/03/2017

Aceptado: 13/04/2017

**Conflictos de interés:**

No se reportan conflictos de interés.

un equipo multidisciplinario. Fue necesario amputarle los dedos de la mano izquierda; el ojo derecho fue enucleado y, en el izquierdo, se inició el tratamiento para evitar cicatrices corneales. Asimismo, fue sometido a injertos cutáneos y a baños diarios. Antes de cada uno de estos, se le aplicaban analgésicos opiáceos, los cuales no lograban aliviar completamente el intenso dolor de las curaciones.

En el curso del tratamiento sufrió una infección, lo que obligó a ser más rigurosos en los baños diarios y a prohibir totalmente las visitas de sus seres queridos. En una ocasión, el paciente intentó suicidarse tirándose por la ventana. A lo largo del tratamiento siempre estuvo lúcido y consciente, y manifestó reiteradamente que quería que se suspendiera todo tratamiento, ya que consideraba que la calidad de vida que le esperaba era inaceptable para él. Los médicos nunca aceptaron sus peticiones y continuaron con todo el tratamiento, aduciendo que había posibilidades de supervivencia y que su obligación era insistir mientras hubiera alguna luz de esperanza.

Por solicitud de uno de los médicos que estaba inquieto por el proceder de sus colegas, se solicitó una evaluación por un psiquiatra. Este encontró al paciente informado, coherente, lógico en su razonamiento y racional, es decir, mentalmente competente. Intentó convencer al paciente de que aceptase continuar el tratamiento; sin embargo, este mantenía inflexiblemente su decisión de negarse a él y de morir. Insistía en que tenía derecho a tomar las decisiones que en lo concerniente a su vida.

Los médicos hicieron caso omiso del concepto del psiquiatra y le plantearon al paciente que debía colaborar o, de lo contrario, su estadía en el hospital sería más prolongada. El paciente, sin capacidad para valerse por sí mismo, terminó resignándose al tratamiento que sus médicos consideraban indicado.

Fue dado de alta al cabo de tres meses, en buenas condiciones generales, pero con múltiples limitaciones que le obligaban a la compañía y apoyo permanente de personal auxiliar.

## CUESTIONAMIENTOS ÉTICOS

1. ¿Debe ser tratado todo paciente, independientemente de la futura calidad de vida?
2. ¿Quién determina qué es una ‘vida de calidad’?
3. ¿Eran autónomas las decisiones de este paciente? ¿Deberían haber sido respetadas?
4. ¿Hay formas válidas de prolongar la autonomía?

**Ética continua en la página 174.**

# Estudio retrospectivo clínico-epidemiológico de los pacientes con pénfigo y penfigoide ampolloso del Hospital Universitario San Vicente Fundación

*Retrospective clinical-epidemiological study of patients with pemphigus and bullous pemphigoid University Hospital San Vicente Foundation*

**Diana Cristina Zuluaga<sup>1</sup>, Delsy Yurley del Río<sup>2</sup>, Yuri Alexander Úsuga<sup>3</sup>, Daniel Camilo Aguirre-Acevedo<sup>4</sup>, Margarita María Velásquez<sup>5</sup>**

1. Médica dermatóloga, Hospital Universitario de San Vicente Fundación; docente de cátedra, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
3. Médico dermatólogo, Hospital Universitario San Vicente Fundación, sede Rionegro, Rionegro, Colombia
4. Estadístico, Ph.D. en Epidemiología; docente, Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
5. Médica dermatóloga, Ph.D. en Ciencias Básicas Biomédicas; docente de Dermatología, Universidad de Antioquia; Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM, Medellín, Colombia.

## RESUMEN

El objetivo de este estudio fue describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes hospitalizados por pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo o penfigoide ampolloso, atendidos por la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia en el Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Se incluyeron 99 casos; la enfermedad más frecuente fue el pénfigo foliáceo. La mayoría de los casos se clasificaron como moderados a graves, y el tratamiento se basó en esteroides sistémicos y azatioprina como ahorrador de esteroides. El promedio de hospitalización fue de 50,8 días para pénfigo vulgar, de 48,4 días para pénfigo foliáceo y de 39,3 días para penfigoide ampolloso. Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciones.

Estas enfermedades requieren un abordaje cuidadoso por las complicaciones inherentes a la enfermedad o a su tratamiento. Conllevan hospitalizaciones prolongadas y un apoyo terapéutico a largo plazo para evitar las recaídas y reingresos hospitalarios.

**PALABRAS CLAVE:** pénfigo, penfigoide ampolloso, epidemiología, tratamiento.

## SUMMARY

In autoimmune diseases, there is loss of intercellular adhesion and alteration of the skin barrier, so that moderate to severe forms require hospital management. There are no reports on the characteristics of the patients hospitalized by these entities in the Colombian population.

### Correspondencia:

Margarita María Velásquez

### Email:

mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 16/11/2015

Aceptado: 13/08/2016

### Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

The objective of this study was to describe the epidemiological and clinical characteristics of patients hospitalized for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus or bullous pemphigoid treated by the Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia at the Hospital Universitario San Vicente Fundación.

We included 99 cases, the most frequent disease being pemphigus foliaceus. Most cases were classified as moderate to severe and treatment was based on systemic steroids and azathioprine as a steroid saver. The mean hospitalization was 50.8 days for pemphigus vulgaris, 48.4 days for pemphigus foliaceus, and 39.3 days for pemphigoid blisters. The most frequent complications were infections.

These diseases require a careful approach to the complications inherent to the pathology or its treatment. They entail prolonged hospitalizations and long-term therapeutic support to avoid relapses and hospital readmissions.

**KEY WORDS:** Pemphigus; bullous pemphigoid; epidemiology; therapy.

**"Antes del advenimiento del tratamiento con esteroides sistémicos en 1950, los pénfigos se consideraban mortales, por lo que el objetivo principal del tratamiento era preservar la vida.."**

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias se caracterizan por la presencia de ampollas y erosiones en piel, en mucosas o en ambas. Se dividen en enfermedades intraepidérmicas o pénfigos, y subepidérmicas como el penfigoide ampolloso y la epidermolisis ampollosa adquirida. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunológicos<sup>1,2</sup>.

Los pénfigos tienen una distribución mundial<sup>1,2</sup> y su incidencia varía, de acuerdo con las poblaciones estudiadas, de 1:1'000.000 a 1:100.000. En judíos del Mediterráneo y sus descendientes, la incidencia es mayor que en otros grupos étnicos. En general, se describe una frecuencia de 0,1 a 0,5 casos por 100.000 habitantes por año, con variaciones que dependen del área geográfica y de la etnia; afecta a hombres y mujeres entre los 40 y los 60 años<sup>3</sup>.

Existen dos formas de pénfigo foliáceo, la esporádica y la endémica. De esta última se han descrito focos en Túnez, Brasil, Colombia y Perú, los cuales comparten algunas características clínicas, histológicas e inmunológicas, pero varían en su epidemiología<sup>3</sup>. El pénfigo foliáceo endémico del Brasil (fogo selvagem) afecta a niños y jóvenes de las zonas rurales; la mayoría vive cerca de los ríos y a una distancia no mayor de 10 a 15 km de donde habitan las moscas negras (*Simulium pruinatum*). En Colombia se han descrito varios focos, uno de ellos en el municipio de El Bagre, en el Bajo Cauca antioqueño, donde afecta al 2,3 % de la pobla-

ción rural; el 95% de los afectados son hombres mayores de 40 años, mineros, agricultores o indígenas de la región<sup>3</sup>. Otros focos están en la Amazonia y la Orinoquia<sup>4</sup>. No obstante, se desconoce la incidencia exacta del pénfigo foliáceo endémico y de otras formas de pénfigo y penfigoide ampolloso en Colombia<sup>3</sup>.

Antes del advenimiento del tratamiento con esteroides sistémicos en 1950, los pénfigos se consideraban mortales, por lo que el objetivo principal del tratamiento era preservar la vida. Con la introducción de los esteroides sistémicos, la mortalidad ha disminuido notablemente, alrededor del 10%, y el objetivo terapéutico actual es mantener el control de la enfermedad con menos complicaciones y secuelas debidas a los inmunosupresores<sup>5</sup>.

Se cuenta con algunas herramientas para valorar la actividad de las enfermedades ampollosas autoinmunitarias; sin embargo, ninguna está completamente aceptada y, como consecuencia, la evaluación de los resultados del tratamiento, en la mayoría de publicaciones, se centra en el análisis de la mortalidad y de la remisión<sup>6</sup>.

El penfigoide ampolloso es la enfermedad ampollosa subepidérmica autoinmunitaria más frecuente<sup>7</sup>, tiene una distribución mundial y es más común en los ancianos, aparece entre los 60 y los 80 años de edad. La incidencia anual se ha estimado en 6 a 7 por millón, con un incremento rápido directamente proporcional a la edad<sup>7</sup>. En las formas moderadas y graves, la mortalidad puede ir desde 11 hasta 40 % y es difícil establecer

si es a causa de la enfermedad o de las enfermedades concomitantes. Aproximadamente, la mitad de los pacientes alcanza la remisión entre los 2,5 y los 6 años de tratamiento, especialmente, si son menores de 65 años o cuentan con un buen estado de salud<sup>8</sup>. El tipo de tratamiento es similar al de los pénfigos en cuanto al uso de esteroides sistémicos, pero se recomiendan dosis menores. También, se emplea doxiciclina por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador.

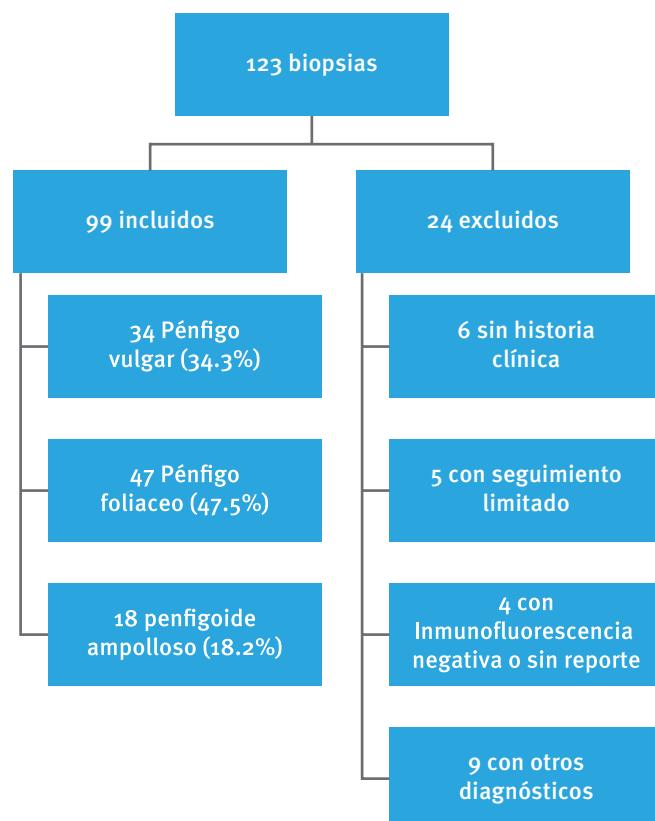
En el departamento de Antioquia (Colombia), se conoce muy poco sobre el comportamiento de este grupo de enfermedades ampollosas, a pesar de hacer parte de las afecciones dermatológicas de mayor complejidad y que acarrean riesgos para la vida del paciente.

Con el propósito de documentar el comportamiento local de este grupo de enfermedades y obtener información que permita mejorar la atención de los pacientes, se llevó a cabo un estudio descriptivo para evaluar las principales características demográficas y clínicas, y el abordaje terapéutico del pénfigo vulgar, el pénfigo foliáceo y el penfígoide ampolloso, en un hospital de cuarto nivel.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo, de pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo o penfígoide ampolloso hospitalizados en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, en el periodo comprendido entre enero de 1995 y enero de 2011. Los datos de los estudios de histopatología e inmunofluorescencia fueron tomados del archivo del Laboratorio de Dermatopatología de la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia y, los datos clínicos, de las historias del hospital. El estudio fue aprobado por el comité de investigaciones del Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Para el análisis estadístico, y dada la naturaleza cualitativa de las variables, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Se utilizó el software estadístico SPSS®, versión 19.0. Los pacientes se agruparon según el diagnóstico (pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo o penfígoide ampolloso) y se describieron las variables de sexo, edad, lugar de procedencia, antecedentes personales, manifestaciones clínicas, me-



**Figura 1.** Distribución de pacientes incluidos en el estudio

|                                   | PÉNFIGO VULGAR<br>(n = 34) |      | PÉNFIGO FOLIÁCEO<br>(n = 47) |      | PENFIGOIDE AMPOLLOSO<br>(n = 18) |      |
|-----------------------------------|----------------------------|------|------------------------------|------|----------------------------------|------|
| SEXO                              | n                          | %    | n                            | %    | n                                | %    |
| Masculino                         | 15                         | 41.1 | 29                           | 61.7 | 6                                | 33.3 |
| Femenino                          | 19                         | 55.9 | 18                           | 38.3 | 12                               | 66.7 |
| <b>EDAD (años)</b>                |                            |      |                              |      |                                  |      |
| <17                               | 0                          | 0    | 3                            | 6.4  | 0                                | 0    |
| 18 a 40                           | 9                          | 26.5 | 10                           | 21.3 | 1                                | 5.6  |
| 41 a 70                           | 22                         | 64.7 | 28                           | 59.6 | 5                                | 27.8 |
| >70                               | 3                          | 8.8  | 6                            | 12.8 | 12                               | 66.7 |
| <b>PROCEDENCIA</b>                |                            |      |                              |      |                                  |      |
| Valle de aburrá                   | 14                         | 41.2 | 13                           | 27.7 | 10                               | 55.6 |
| Urabá                             | 0                          | 0    | 6                            | 12.8 | 1                                | 5.6  |
| Bajo cauca                        | 3                          | 8.8  | 8                            | 17   | 1                                | 5.6  |
| Otras zonas                       | 17                         | 50   | 20                           | 42.6 | 6                                | 33.3 |
| <b>ENFERMEDADES CONCOMITANTES</b> |                            |      |                              |      |                                  |      |
| Diabetes                          | 8                          | 23.5 | 6                            | 12.8 | 1                                | 5.6  |
| Hipertensión                      | 13                         | 38.2 | 20                           | 42.6 | 12                               | 66.7 |
| Inmunosupresión farmacológica     | 0                          | 0    | 0                            | 0    | 1                                | 5.6  |
| Infección por HIV                 | 0                          | 0    | 0                            | 0    | 0                                | 0    |
| Quimioterapia                     | 0                          | 0    | 0                            | 0    | 0                                | 0    |
| Cáncer                            | 0                          | 0    | 1                            | 2.1  | 1                                | 5.6  |
| Enfermedad reumatólogica          | 1                          | 2.9  | 0                            | 0    | 3                                | 16.7 |

**Tabla 1.** Características demográficas de pacientes con pénfigo o penfigoide ampolloso, Hospital Universitario San Vicente Fundación, 1995-2011

dicamentos utilizados al inicio de la hospitalización, medicamentos de mantenimiento (una vez obtenido el control de la enfermedad, definido como la ausencia de ampollas nuevas), medicamentos formulados al egreso hospitalario y las complicaciones.

## RESULTADOS

Entre enero de 1995 y enero de 2011, se detectaron 123 pacientes con pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo o penfigoide ampolloso. Se excluyeron 24 por falta de historia clínica, datos incompletos de seguimiento, falta de inmunofluorescencia o cambio del diagnóstico durante la hospitalización. Los 99 casos incluidos se dividieron en tres grupos según el diagnóstico: pénfigo vulgar (n=34), pénfigo foliáceo (n=47) y penfigoide ampolloso (n=18) (**figura 1**).

## Características demográficas

En el grupo de pénfigo vulgar (n=34), había 15 (41,1%) hombres y 19 (55,9%) mujeres; en el grupo de pénfigo foliáceo (n=47), 29 (61,7%) hombres y 18 (38,3%) mujeres, y en el grupo de penfigoide ampolloso (n=18), 6 (33,3%) hombres y 12 (66,7%) mujeres (**tabla 1**).

Los pacientes se agruparon en cuatro grupos etarios: menores de 17 años, de 18 a 40, de 41 a 70 y mayores de 70 años. Entre los mayores de 70 años, predominó el penfigoide ampolloso. Solo 3 (6,4%) pacientes eran menores de 18 años, todos con pénfigo foliáceo. Con edad entre 18 y 40 años, hubo 9 (26,5%) con pénfigo vulgar, 10 (21,3%) con pénfigo foliáceo y 1 (5,6%) con penfigoide ampolloso. Entre 41 y 70 años, hubo 22 (64,7 %) con pénfigo vulgar, 28 (59,6 %) con pénfigo foliáceo y 5 (27,8 %) con penfigoide ampolloso. Con más de 70 años, hubo 3 (8,8 %) con pénfigo vulgar, 6 (12,8 %) con

pénfigo foliáceo y 12 (66,7%) con penfígoide ampolloso (**tabla 1**).

Se discriminaron, también, según los antecedentes clínicos y las enfermedades concomitantes. Las variantes clínicas de los pénfigos fueron muy poco frecuentes, solo un paciente tenía pénfigo vulgar vegetante y, dos, pénfigo foliáceo eritematoso.

## Hallazgos histopatológicos e inmunohistológicos

En las biopsias de los 34 casos de pénfigo vulgar, se observó acantólisis intraepidérmica suprabasal; en 33 (97,1%), el diagnóstico se confirmó mediante inmunofluorescencia directa, la cual demostró depósitos de IgG en el estrato de Malpighi, y en dos (5,8%), depósitos de IgG y C3 en la epidermis.

En los 47 casos de pénfigo foliáceo, las biopsias mostraron acantólisis subcórnea. La inmunofluorescencia

|                                       | PÉNFIGO VULGAR<br>(n = 34) |      | PÉNFIGO FOLIÁCEO<br>(n = 47) |      | PENFÍGOIDE AMPOLLOSO<br>(n = 18) |      |
|---------------------------------------|----------------------------|------|------------------------------|------|----------------------------------|------|
|                                       | n                          | %    | n                            | %    | n                                | %    |
| <b>COMPROMISO DE MUCOSAS</b>          | 17                         | 50   | 3                            | 6.4  | 3                                | 16.7 |
| Oral                                  | 15                         | 44.1 | 1                            | 2.1  | 3                                | 16.7 |
| Conjuntival                           | 1                          | 2.9  | 2                            | 4.3  | 0                                | 0    |
| Nasal                                 | 1                          | 2.9  | 0                            | 0    | 0                                | 0    |
| Genital                               | 1                          | 2.9  | 0                            | 0    | 0                                | 0    |
| <b>COMPROMISO CUTÁNEO</b>             | 34                         | 100  | 47                           | 100  | 18                               | 100  |
| <b>SEGMENTO CORPORAL COMPROMETIDO</b> |                            |      |                              |      |                                  |      |
| Cabeza                                | 24                         | 70.6 | 33                           | 70.2 | 11                               | 61.1 |
| Tronco                                | 34                         | 100  | 47                           | 100  | 18                               | 100  |
| Extremidades superiores               | 33                         | 97.1 | 44                           | 93.6 | 18                               | 100  |
| Extremidades inferiores               | 29                         | 85.3 | 39                           | 83   | 17                               | 94.4 |
| <b>HOSPITALIZACIÓN (días)</b>         |                            |      |                              |      |                                  |      |
| 1 a 30                                | 6                          | 17.6 | 13                           | 27.6 | 8                                | 44.4 |
| 31 a 60                               | 20                         | 58.8 | 25                           | 53.2 | 8                                | 44.4 |
| 61 a 90                               | 6                          | 17.6 | 5                            | 10.6 | 1                                | 5.6  |
| 91 a 120                              | 1                          | 2.9  | 2                            | 4.3  | 1                                | 5.6  |
| Más de 120                            | 1                          | 2.9  | 2                            | 4.3  | 0                                | 0    |
| <b>MEJORÍA CLÍNICA</b>                |                            |      |                              |      |                                  |      |
| Buena                                 | 18                         | 52.9 | 27                           | 57.4 | 12                               | 66.7 |
| Regular                               | 10                         | 29.4 | 13                           | 27.7 | 4                                | 22.2 |
| Mala                                  | 6                          | 17.6 | 7                            | 14.9 | 2                                | 11.1 |
| <b>INTENSIDAD</b>                     |                            |      |                              |      |                                  |      |
| Leve                                  | 0                          | 0    | 7                            | 14.9 | 2                                | 11.1 |
| Moderada                              | 28                         | 82.4 | 31                           | 66   | 14                               | 77.8 |
| Grave                                 | 6                          | 17.6 | 9                            | 19.1 | 2                                | 11.1 |

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas de los pacientes con pénfigo o penfígoide ampolloso, Hospital Universitario San Vicente Fundación, 1995-2011

directa, practicada en todos, demostró depósitos de IgG en el estrato de Malpighi en 38 (80,8%), depósitos de IgG y C<sub>3</sub> en 5 (10,6%), depósitos de IgG e IgM en 2 (4,2%), depósitos de IgG, IgM y C<sub>3</sub> en 1 (2,1%).

A todos los 18 pacientes con penfigoide ampolloso se les practicó inmunofluorescencia directa, la cual demostró depósitos lineales de IgG y C<sub>3</sub> en la membrana basal epidérmica en 11 (61,1%), depósitos de C<sub>3</sub> en 5 (27,7%) y depósitos de IgG en 2 (11,1%).

## Manifestaciones clínicas y gravedad de la enfermedad

La gravedad de la enfermedad se estableció según el porcentaje de superficie corporal comprometida, mediante la regla de los 9 utilizada en las quemaduras, la presencia de enfermedades concomitantes que atentaran contra la vida (sepsis, desequilibrio hidroelectrolítico, diabetes descompensada, hipertensión arterial sistémica descompensada o afectación de mucosas) y el número de segmentos anatómicos comprometidos. Se consideró leve a moderada, con menos de tres segmentos afectados, y grave, con tres o más segmentos (**tabla 2**).

El compromiso mucoso en los casos de pénfigo vulgar se limitó a la mucosa oral en 13 (76,5%) y a la conjuntival en 1 (5,9%); en uno hubo compromiso nasal y oral, y en otro, genital y oral. En un caso se describió compromiso mucoso, pero en la historia clínica no se registró de cuál mucosa. Solo 3 (16,7%) pacientes con penfigoide ampolloso presentaron compromiso de la mucosa oral.

Todos los pacientes con pénfigo vulgar presentaron compromiso cutáneo, pero solo se documentó el porcentaje de la superficie corporal comprometida en 8, distribuidos de la siguiente manera: 2 (5,9%) con el 30% o menos, 4 (11,8%) entre el 31 y el 60 %, y 2 (5,9%) con más del 61%. En 26 (76,5%) casos no se registró esta información, pero sí los segmentos corporales comprometidos.

Todos los pacientes con pénfigo foliáceo presentaron afectación cutánea, pero solo se documentó el porcentaje de superficie corporal comprometida en 13, distribuidos de la siguiente manera: 5 (10,7%) con 30% o menos, 4 (8,6%) con 31 a 60%, y 4 (8,6%) con más del 61%. En 34 (72,3%) no se registró el porcentaje de superficie corporal afectada. Sin embargo, en todos se documentaron los segmentos corporales comprometidos.

El porcentaje de compromiso cutáneo por penfigoide ampolloso solo se documentó en dos casos, 30% y

70%, sin embargo, sí se documentaron los segmentos corporales afectados.

## Manejo hospitalario y respuesta terapéutica

Se cuantificaron los días de hospitalización en períodos de 30 días, como se muestra en la tabla 2.

El promedio de la hospitalización por pénfigo vulgar fue de 50,8 días, por pénfigo foliáceo, de 48,4 días, y por penfigoide ampolloso, de 39,3 días. Los casos de menor estancia hospitalaria fueron los que fallecieron. Del grupo de pacientes con pénfigo vulgar, 26 (76,5%) requirieron una única hospitalización, 7 (20,6%) fueron hospitalizados en dos ocasiones y en uno no se registró el número total de hospitalizaciones. De los 8 reingresos, 6 se debieron a suspensión de la medicación, uno, a infección secundaria, y en otro no se registró la causa. El tiempo libre de recaída fue de 1 a 6 meses en tres (37,5%) casos y, de más de 6 meses, en otros 5 (62,5%).

De los pacientes con pénfigo foliáceo, 39 (83%) requirieron una única hospitalización, 6 (12,8%) fueron hospitalizados en dos ocasiones, uno (2,1%) requirió cuatro hospitalizaciones y en otro (2,1%) no se documentó el número total de hospitalizaciones. De los 8 (87,5%) reingresos, 7 se debieron a suspensión de la medicación y en otro caso, con dos hospitalizaciones, no se supo la causa. El tiempo libre de recaída entre la primera y la segunda hospitalización fue menor de un mes en un (12,5%) caso, de 1 a 6 meses en 4 (50%) y de más de 6 meses en 3 (37,5%).

De los pacientes con penfigoide ampolloso, 17 (94,4%) requirieron una única hospitalización y uno (5,6%) fue hospitalizado en dos ocasiones, con un intervalo de más de seis meses; el motivo del reingreso fue la suspensión del tratamiento.

La mejoría clínica se evaluó según la aparición de lesiones nuevas, considerándola: buena, si se controlaba la enfermedad y no aparecían lesiones nuevas en los primeros 14 días de tratamiento; regular, cuando dejaban de aparecer lesiones nuevas entre los 15 y los 30 días de iniciado el tratamiento, y mala, si aparecían lesiones nuevas después de 31 días de tratamiento o si el paciente fallecía. Después de iniciado el tratamiento, el tiempo promedio en el que dejaron de aparecer ampollas nuevas fue de 14,2 días en el pénfigo vulgar, de 11,5 días en el pénfigo foliáceo y de 8 días en el penfigoide ampolloso (**tabla 2**).

|                                     | PÉNFIGO VULGAR<br>(n = 34) |      | PÉNFIGO FOLIÁCEO<br>(n = 47) |      | PENFIGOIDE AMPOLLOSO<br>(n = 18) |      |
|-------------------------------------|----------------------------|------|------------------------------|------|----------------------------------|------|
|                                     | n                          | %    | n                            | %    | n                                | %    |
| <b>TRATAMIENTO INICIAL</b>          |                            |      |                              |      |                                  |      |
| Esteroides tópicos                  | 5                          | 14.7 | 12                           | 25.5 | 10                               | 55.6 |
| Esteroides orales                   | 33                         | 97.1 | 46                           | 97.9 | 18                               | 100  |
| Esteroides en bolos                 | 1                          | 2.9  | 4 <sup>a</sup>               | 8.5  | 0                                | 0    |
| Azatioprina                         | 28                         | 82.4 | 23                           | 48.9 | 5                                | 27.8 |
| Micofenolato                        | 0                          | 0    | 2                            | 4.3  | 0                                | 0    |
| Ciclofosfamida                      | 2                          | 5.9  | 1                            | 2.1  | 0                                | 0    |
| Doxiciclina                         | 0                          | 0    | 3                            | 6.4  | 3                                | 16.7 |
| Inmunoglobulina intravenosa         | 1                          | 2.9  | 0                            | 0    | 0                                | 0    |
| Más de dos medicamentos             | 1                          | 2.9  | 2                            | 4.3  | 0                                | 0    |
| <b>TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO</b> |                            |      |                              |      |                                  |      |
| Esteroides tópicos                  | 6                          | 17.6 | 12                           | 25.5 | 10                               | 55.6 |
| Esteroides orales                   | 32                         | 94.1 | 45                           | 95.7 | 17                               | 94.4 |
| Azatioprina                         | 28                         | 82.4 | 24                           | 51.1 | 5                                | 27.8 |
| Micofenolato                        | 0                          | 0    | 2                            | 4.3  | 0                                | 0    |
| Ciclofosfamida                      | 2                          | 5.9  | 3                            | 6.4  | 0                                | 0    |
| Doxiciclina                         | 0                          | 0    | 4                            | 8.5  | 3                                | 16.7 |
| Más de dos medicamentos             | 0                          | 0    | 0                            | 0    | 0                                | 0    |
| <b>TRATAMIENTO AL EGRESO</b>        |                            |      |                              |      |                                  |      |
| Esteroides tópicos                  | 5                          | 14.7 | 11                           | 23.4 | 8                                | 44.4 |
| Esteroides orales                   | 30                         | 88.2 | 43                           | 91.5 | 16                               | 88.9 |
| Azatioprina                         | 26                         | 76.5 | 25                           | 53.2 | 5                                | 27.8 |
| Micofenolato                        | 0                          | 0    | 2                            | 4.3  | 0                                | 0    |
| Ciclofosfamida                      | 2                          | 5.9  | 2                            | 4.3  | 0                                | 0    |
| Doxiciclina                         | 0                          | 0    | 4                            | 8.5  | 3                                | 16.7 |
| Más de dos medicamentos             | 0                          | 0    | 0                            | 0    | 0                                | 0    |

**Tabla 3.** Medicamentos orales y tópicos utilizados en el tratamiento de pacientes con pénfigo o penfígoide ampolloso, Hospital Universitario San Vicente Fundación, 1995-2011

## Tratamiento inicial

En la tabla 3 se muestra el tratamiento inicial y el número de pacientes que lo recibieron en cada uno de los grupos.

En todos los grupos el esteroide oral administrado fue prednisolona. En los casos de pénfigo vulgar, la dosis total promedio fue de 80,3mg diarios. La azatioprina fue el principal agente ahorrador de esteroides, fue

bien tolerado y no fue necesario suspenderlo en ningún caso. Solo un paciente con pénfigo vulgar grave recibió gammaglobulina y falleció a causa de la actividad de la enfermedad.

Los bolos de metilprednisolona se emplearon en 4 pacientes con pénfigo foliáceo grave, tres de ellos luego de usar prednisolona oral, y uno los recibió como monoterapia al inicio del tratamiento. La dosis pro-

medio de esteroides orales en el pénfigo foliáceo fue de 72,8mg diarios.

Todos los pacientes con penfigoide ampolloso recibieron esteroides orales, a una dosis promedio de 55,5mg diarios.

### Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento, con disminución de la dosis de prednisolona, se inició al controlarse la enfermedad, dos a cuatro semanas después de dejaran de aparecer lesiones nuevas.

En el pénfigo vulgar, la prednisolona oral se disminuyó a una dosis diaria promedio de 53,7mg, usando un esteroide tópico en forma complementaria. En el pénfigo foliáceo, la dosis promedio fue de 48,2mg/día y, en el penfigoide ampolloso, de 38,8mg diarios (**tabla 3**).

### Tratamiento al egreso

En el pénfigo vulgar, se administró prednisolona oral a una dosis diaria promedio de 34,6 mg, especialmente, en combinación con azatioprina. En el penfigoide ampolloso, la dosis diaria promedio de prednisolona oral fue de 26,8 mg.

### Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciosas. También se presentaron complicaciones hematológicas, como anemia, trombocitopenia, neutropenia y linfopenia, y alteraciones psiquiátricas, como depresión y psicosis. Fallecieron 10 pacientes con enfermedad grave, 4 de estos con pénfigo vulgar, 4 con pénfigo foliáceo y 2 con penfigoide ampolloso.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias atentan contra la vida de los pacientes, dado que afectan la barrera cutánea y predisponen a complicaciones infecciosas y al desequilibrio hidroelectrolítico, entre otras. Los esteroides sistémicos han sido el pilar del tratamiento, solos o asociados con otros inmunosupresores con efecto ahorrador de esteroides<sup>9</sup>. Los casos moderados a graves deben manejarse hospitalariamente por un grupo de profesionales que incluya Dermatología, Medicina Interna, Rehabilitación Física, Nutrición, Psiquiatría, Dolor y Cuidado Paliativo.

En la mayoría de los países, el pénfigo vulgar es más común que el pénfigo foliáceo, con excepción de Finlandia, Túnez, Brasil y Perú<sup>10-12</sup>. Los datos epidemiológicos en países en desarrollo, son limitados. En este estudio, al igual que en China, Malasia y Túnez, es mayor la frecuencia de los pénfigos, mientras que en Estados Unidos, Francia, Alemania y Singapur, es el penfigoide ampolloso<sup>11</sup>. Se ha propuesto que la diferencia se debe a la presencia o ausencia de factores ambientales o infecciosos inductores de la autoinmunidad. Otra posible explicación es que el penfigoide ampolloso, al ser una enfermedad de adultos mayores, puede ser más prevalente en los países con mayor expectativa de vida<sup>11</sup>.

En este estudio, en un periodo de 16 años, se encontraron 81 casos de pénfigo, 34 de pénfigo vulgar y 47 de pénfigo foliáceo, incluyendo casos de pénfigo foliáceo esporádico y epidémico. En el pénfigo foliáceo, la mayoría fueron casos esporádicos y solo 17% provenían de la subregión del Bajo Cauca, donde se ha descrito un foco de pénfigo foliáceo endémico. En esta zona, muchos pacientes presentan formas limitadas a algunas lesiones en la piel de la cara y el tronco, que son atendidas en la unidad local de salud.

**"En este estudio, en un periodo de 16 años, se encontraron 81 casos de pénfigo, 34 de pénfigo vulgar y 47 de pénfigo foliáceo, incluyendo casos de pénfigo foliáceo esporádico y epidémico"**

| COMPLICACIONES                        | PÉNFIGO VULGAR<br>(n = 34) |      | PÉNFIGO FOLIÁCEO<br>(n = 47) |      | PENFÍGOIDE AMPOLLOSO<br>(n = 18) |      |
|---------------------------------------|----------------------------|------|------------------------------|------|----------------------------------|------|
|                                       | n                          | %    | n                            | %    | n                                | %    |
| Infecciones de piel y tejidos blandos | 17                         | 50   | 16                           | 34   | 6                                | 33.3 |
| Herpes simple                         | 8                          | 23.5 | 10                           | 21.3 | 0                                | 0    |
| Neumonía                              | 2                          | 5.9  | 4                            | 8.5  | 1                                | 5.6  |
| Infección urinaria                    | 11                         | 32.4 | 9                            | 19.1 | 6                                | 33.3 |
| Bacteriemia                           | 6                          | 17.6 | 6                            | 12.8 | 1                                | 5.6  |
| Sepsis                                | 4                          | 11.8 | 7                            | 14.9 | 0                                | 0    |
| Alteraciones hidroelectrolíticas      | 9                          | 26.5 | 11                           | 23.4 | 4                                | 22.2 |
| Alteraciones hepáticas                | 4                          | 11.8 | 4                            | 8.5  | 1                                | 5.6  |
| Alteraciones hematológicas            | 6                          | 17.6 | 9                            | 19.1 | 6                                | 33.3 |
| Anemia                                | 6                          | 17.6 | 8                            | 17   | 6                                | 33.3 |
| Trombocitopenia                       | 4                          | 11.8 | 4                            | 8.5  | 6                                | 33.3 |
| Neutropenia                           | 4                          | 11.8 | 5                            | 10.6 | 2                                | 11.1 |
| Linfopenia                            | 0                          | 0    | 2                            | 4.3  | 2                                | 11.1 |
| Fenómenos tromboembólicos             | 1                          | 2.9  | 0                            | 0    | 0                                | 0    |
| Arritmias                             | 0                          | 0    | 0                            | 0    | 1                                | 5.6  |
| Miopatía                              | 0                          | 0    | 1                            | 2.1  | 0                                | 0    |
| Alteraciones psiquiátricas            | 4                          | 11.8 | 5                            | 10.6 | 3                                | 16.6 |
| Depresión                             | 3                          | 5.9  | 1                            | 2.1  | 2                                | 11.1 |
| Psicosis                              | 1                          | 2.9  | 4                            | 6.4  | 1                                | 5.6  |
| Muerte                                | 4                          | 11.8 | 4                            | 8.5  | 2                                | 11.1 |

**Tabla 4.** Principales complicaciones de pacientes con pénfigo o penfígoide ampolloso, Hospital Universitario San Vicente Fundación, 1995-2011

La distribución por sexos en el pénfigo vulgar y el foliáceo es similar, según la literatura revisada; sin embargo, en el Perú hay un ligero predominio masculino con una relación de 3 a 1 para el pénfigo vulgar y de 3 a 2 para el pénfigo foliáceo<sup>13</sup>. En el presente estudio, hay un ligero predominio de las mujeres en el pénfigo vulgar, con una relación de 1,2 a 1, y un ligero predominio de los hombres en el pénfigo foliáceo, con una relación de 1,7 a 1.

La media de la edad de aparición de la enfermedad es de 50 a 60 años. En Perú, en adultos jóvenes se ha reportado una mayor incidencia de pénfigo foliáceo y, en adultos mayores, de pénfigo vulgar<sup>14</sup>. En el presente estudio, el 64,7% de los pacientes con pénfigo vulgar y el 59,6% de aquellos con pénfigo foliáceo tenían entre 40 y 70 años, cifras que concuerdan con los datos internacionales.

En este estudio se encontró que en el 50% de los casos de pénfigo vulgar, había compromiso de las mucosas; la más afectada fue la oral (44,1%) y, en menor proporción, la conjuntival, la nasal y la genital. La afectación de mucosas altera la calidad de vida y, en el caso de la mucosa oral, impide la adecuada alimentación. Los cuidados de la mucosa oral y los ajustes de la alimentación con dieta blanda e hiperproteica son primordiales para mantener una adecuada concentración de albúmina que ayude a la epitelización de las lesiones en piel y a la biodisponibilidad de los medicamentos. Estrategias tales como los enjuagues orales con agua bicarbonatada después de ingerir alimentos, y las soluciones combinadas con esteroides, protectores de mucosa y analgésicos, contribuyen al cuidado oral.

De los casos de pénfigo foliáceo, en tres se encontró compromiso discreto de las mucosas, uno de ellos con

afectación oral y los otros dos, conjuntival. Aunque clásicamente el pénfigo foliáceo no presenta ampollas en las mucosas, explicado por la compensación de la adhesión dada por la distribución de la desmogleína<sup>3</sup>, las manifestaciones en mucosas podrían deberse al depósito de autoanticuerpos, a infecciones concomitantes, a la superposición de diferentes tipos de pénfigo o al posible viraje del pénfigo foliáceo al vulgar.

La asociación de penfigoide ampolloso con neoplasias malignas se ha reportado hasta en 5,8% de los casos, bien sea como un síndrome paraneoplásico debido a que ambas condiciones se presenten por la edad de los pacientes, generalmente mayores de 60 años. Se describe aumento de la frecuencia de neoplasias malignas del tubo digestivo, el pulmón, la vejiga y la mama; sin embargo, la asociación de cáncer y penfigoide es controversial<sup>15</sup>.

El penfigoide ampolloso también se ha descrito en pacientes con HIV y otras enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vitíligo, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, dermatomiositis, polimiositis, neutropenia y trombocitopenia, glomerulonefritis por complejos inmunitarios, miastenia gravis y diabetes mellitus. Sin embargo, en un estudio de casos y controles no se encontró aumento en el riesgo de enfermedades autoinmunitarias; es probable que haya una relación fortuita o una predisposición genética al desarrollo de dichas condiciones<sup>15</sup>.

Los pacientes con pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo o penfigoide ampolloso del presente estudio, presentaron condiciones asociadas, principalmente diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. En el grupo de penfigoide ampolloso, se encontraron tres casos de enfermedades reumatológicas. En cuanto a las neoplasias, hubo un caso de cáncer de cuello uterino en una paciente con pénfigo foliáceo y uno de leucemia linfocítica crónica en un paciente con penfigoide ampolloso.

Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias moderadas a graves, requieren hospitalizaciones largas; en nuestro estudio, la mayoría de los casos estuvieron hospitalizados más de un mes; en pénfigo vulgar, el promedio fue de 50,8 días, en pénfigo foliáceo, de 48,4 días, y en penfigoide ampolloso, de 39,3 días. En la revisión bibliográfica no se encontró el promedio de días de la estancia hospitalaria para poder comparar los datos. Algunos de estos pacientes debieron ser hospitalizados en varias oportunidades, en su mayoría, por recaídas relacionadas con la suspensión del tratamiento, lo que se traduce en hospitalizaciones prolongadas que aumentan el riesgo de infecciones hospitalarias,

trombosis venosa profunda y desacondicionamiento físico; además, generan una gran carga económica para el sistema de seguridad social en salud. La discontinuación de la terapia, más que por indicación médica, se debe en su mayoría a decisión del paciente o a dificultades en la adquisición o despacho oportuno de los medicamentos.

El pilar del tratamiento de estas enfermedades han sido los esteroides sistémicos y otros inmunosupresores, los cuales han cambiado el curso clínico y han disminuido la mortalidad; sin embargo, el tratamiento basado en la ‘evidencia’ continúa siendo un problema, porque los estudios prospectivos y controlados son limitados<sup>9</sup>. Los esteroides se han usado como piedra angular del tratamiento del pénfigo desde los años 50. Aunque su eficacia, en comparación con no realizar ninguna intervención, no tiene discusión, el esquema óptimo no está establecido<sup>16-19</sup>.

En el estudio controlado y de asignación aleatoria de Ratnam, et al., se compararon dosis altas de prednisona (120-180 mg/día) con dosis bajas (40-60 mg/día) en pénfigo, y no se demostraron diferencias en ningún resultado, incluyendo el tiempo del control de la enfermedad y las tasas de recaída. Todos los pacientes alcanzaron la remisión de la enfermedad. Los expertos sugieren una dosis inicial de prednisolona de 1mg/kg/día<sup>16,17,20</sup>.

En el presente estudio se encontró que, en el manejo inicial de los pacientes con pénfigo vulgar, la dosis total promedio de esteroides orales administrados fue de 80,3mg diarios que, en un paciente colombiano promedio de 70 kg, correspondería a 1,1mg/kg diarios, dosis muy cercana a la recomendada en la literatura científica.

En los casos de pénfigo foliáceo, la dosis inicial promedio de prednisolona fue de 72,8mg diarios que, en un paciente colombiano promedio equivale a 1 mg/kg/día, dosis, que también está en concordancia con lo reportado en la literatura científica. Infortunadamente, en varias historias clínicas no se consignó la dosis por kilogramo ni el peso del paciente.

La monoterapia con esteroides orales aumenta los efectos secundarios, incluyendo infecciones sistémicas (70%), de las cuales el 25% son letales, diabetes mellitus (45%), osteoporosis (30%), trombosis (15%) y úlceras gastrointestinales (15%)<sup>16</sup>. Por lo tanto, los esteroides se utilizan casi siempre en combinación con otro agente inmunosupresor con efecto ahorrador de esteroides; el más utilizado en los tres grupos de este estudio fue la azatioprina.

En general, la elección del segundo inmunosupresor debe hacerse teniendo en cuenta las comorbilidades

## "Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias moderadas a graves, requieren hospitalizaciones largas; en nuestro estudio, la mayoría de los casos estuvieron hospitalizados más de un mes; en pénfigo vulgar, el promedio fue de 50,8 días, en pénfigo foliáceo, de 48,4 días, y en penfigoide ampolloso, de 39,3 días."

del paciente y la cuantificación de la enzima tiopurina-metiltransferasa (TPMT), cuando se considera el uso de azatioprina<sup>9,18</sup>. La medición de TPMT no estuvo disponible para la prescripción de azatiopina; en lugar de esto, se inició con dosis bajas del medicamento, aumentándola según los resultados de los exámenes de laboratorio; en ninguno de los pacientes del presente estudio se observaron reacciones de toxicidad hepática o hematológica que contraindicaran su uso. La dosis recomendada es 1 a 3 mg/kg/día<sup>21</sup>.

En el presente estudio, a la mayoría de los pacientes con pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo se les administró azatioprina desde el inicio del tratamiento. Se usó en combinación en 84,4% de los casos de pénfigo vulgar y en 48,3% de los de pénfigo foliáceo. Esto está en concordancia con los estudios previos, en los cuales se prefiere la azatioprina por sus resultados clínicos, perfil de seguridad y costos.

Una vez se obtuvo el control de la enfermedad, se disminuyó la dosis de los corticoesteroides. En 32 (94,1%) de los casos de pénfigo vulgar, el esteroide oral se continuó como mantenimiento a una dosis menor de la inicial; algunos de estos pacientes recibieron tratamiento combinado con otros inmunosupresores. Al momento del egreso hospitalario, también se disminuyó la dosis de los esteroides orales, llegando a un promedio de 34,6 mg/día de prednisolona. En las pautas de manejo de la Sección de Dermatología, se procura que los pacientes con pénfigo egresen con 40 mg/día de prednisolona o menos.

En el presente estudio se registró el uso de la gammaglobulina intravenosa en un paciente con pénfigo vulgar grave, que falleció durante la hospitalización. En estudios clínicos controlados y de asignación aleatoria, la gammaglobulina ha demostrado ser eficaz para el pénfigo vulgar y el foliáceo rápidamente progresivos, con sepsis, resistentes a esteroides o cuando están contraindicados los esteroides<sup>3</sup>. Ninguno de los pacientes del estudio recibió rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, dado que, en el periodo de estudio, los datos sobre su uso en enfermedades ampollosas eran pocos<sup>3</sup>.

En este estudio, a todos los pacientes con penfigoide ampolloso se les administraron esteroides orales a una dosis promedio de 55,5 mg/día de prednisolona y a cerca de la mitad de los pacientes, se les adicionó esteroide tópico. Se usaron dosis totales de esteroides sistémicos menores que en los casos de pénfigo y más esteroides tópicos. El segundo inmunosupresor más empleado fue azatioprina y, en segundo lugar, doxiclicina.

Las principales complicaciones hospitalarias en los pacientes con penfigoide ampolloso fueron las infecciones de tejidos blandos y las urinarias, y alteraciones hidroelectrolíticas, hematológicas y psiquiátricas. Se documentó un caso de neumonía y uno de bacteriemia. En comparación con los casos de pénfigo, hubo menos complicaciones infecciosas, posiblemente, debido a que la dosis total de esteroides en este grupo fue menor.

La gravedad de los pénfigos puede determinarse según el porcentaje de superficie corporal afectada, el compromiso de las mucosas, el número de segmentos corporales afectados, las comorbilidades y los desenlaces fatales. En los últimos años, se han descrito herramientas como el Pemphigus Disease Area Index (PDAI) y el Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS), que parecen ser promisorias para valorar la actividad de la enfermedad<sup>22</sup>; no obstante, se requieren más estudios para validarlas.

La mortalidad puede considerarse una indicación de la gravedad del pénfigo vulgar y el foliáceo, no así del penfigoide ampolloso, debido a la dificultad para establecer si la causa de la muerte es la enfermedad ampollosa o las enfermedades concomitantes relacionadas con la edad.

La evaluación objetiva de la actividad de las enfermedades es importante para el enfoque clínico de los pacientes y para evaluar los resultados en los ensayos clínicos.

## CONCLUSIONES

Se presenta una serie de 99 pacientes con enfermedades ampollosas autoinmunitarias, hospitalizados entre 1995 y 2011, cuyo manejo hospitalario se hizo especialmente con prednisolona y azatioprina como segundo inmunosupresor. El promedio de estancia hospitalaria fue mayor de 30 días. Durante la hospitalización, se encontraron diferentes complicaciones, siendo las más frecuentes las de tipo infeccioso. Se presentaron 10 muertes. El manejo de estas enfermedades sigue siendo un reto terapéutico, que requiere de seguimiento médico y soporte administrativo para mantener el acceso a los medicamentos, dado que se presentaron reingresos hospitalarios relacionados con la suspensión de los tratamientos por causas ajenas a la indicación médica.

## Lineamientos del estudio

Los datos fueron obtenidos de forma retrospectiva de las historias clínicas, electrónicas o en papel.

El estudio se llevó a cabo en pacientes hospitalizados y los datos no deben extrapolarse a los pacientes ambulatorios.

## Agradecimientos

A Jesús Alberto Plata Contreras, Fisiatra, magíster en Epidemiología y Ciencias Clínicas, y a Rafael Manotas, pediatra, ambos docentes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

## REFERENCIAS

1. Amagat M. Pénfigo. En: Bolognia, J. Dermatología. Primera edición. Madrid, España: Elsevier; 2004. p. 449-62.
2. Monshi B, Marker M, Feichtinger H, Schmid G, Kriehuber E, Födinger D, et al. Pemphigus vegetans--immunopathological findings in a rare variant of pemphigus vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:179-83.
3. Valencia OJ, Velásquez MM. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. *Iatreia.* 2011;24:272-86.
4. Abreu AM. Pénfigo foliáceo endémico. Situación en Colombia. *Acta Med Colomb.* 1996;21:27-34.
5. Diab M, Bechtel M, Coloe J, Kurtz E, Ranalli M. Treatment of refractory pemphigus erythematosus with rituximab. *Int J Dermatol.* 2008;47:1317-8.
6. Bystryn JC, Habib N. Treatment options in pemphigus. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009;144:351-61.
7. Patricio P, Ferreira C, Gomez MM, Filipe P. Autoimmune bullous dermatoses: A review. *Ann NY Acad Sci.* 2009;173:203-10.
8. Rojas-Plasencia P, Vásquez-Núñez K. Características epidemiológicas, clínicas y supervivencia de pacientes con diagnóstico de pénfigo atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo. Período 1994-2006. *Revista de la Sociedad Peruana de Dermatología.* 2011; 21: 48-53.
9. Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:399-405.
10. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris – incidence and mortality in the UK: Population based cohort study. *BMJ.* 2008;337:151-63.
11. Zaraa I, Kerkeni N, Ishak F, Zribi H, El Euch D, Mokni M, et al. Spectrum of autoimmune blistering dermatoses in Tunisia: An 11-year study and a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2011;50:939-44.
12. Groves RW. Pemphigus: A brief review. *Clin Med.* 2009;9:371-5.
13. Markopoulos AK, Antoniades DZ, Zaraboukas T. Pemphigus vegetans of the oral cavity. *Int J Dermatol.* 2006;45:425-8.
14. Torpoco D, Ramos W, Galarza C, Gutiérrez E, González S, Cerriollo G. Pénfigo en un hospital general de Lima: experiencia de 10 años (1998-2007). *Dermatol Perú.* 2008;18:332-9.
15. Ljubojevic S, Lipozenčić J. Autoimmune bullous diseases associations. *Clin Dermatol.* 2012;30:17-33.
16. Frew JW, Martin LK, Murrell DF. Evidence-based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011;29:599-606.
17. Singh S. Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77:456-69.
18. Kasperkiewicz M, Schmidt E. Current treatment of autoimmune blistering diseases. *Curr Drug Discov Technol* 2009;6:270-80.
19. Martin LK, Agero AL, Werth V. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD006263.
20. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol.* 1990;29:363-7.
21. Schiavo AL, Puca RV, Ruocco V, Ruocco E. Adjuvant drugs in autoimmune bullous diseases, efficacy versus safety: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:337-43.
22. Sebaratnam DF, Murrell DF. Objective scoring systems for disease activity in autoimmune bullous disease. *Dermatol Clin.* 2011;29:515-20.

# Psoriasis pustulosa generalizada: de la inmunopatogénesis a la clínica

Andrea Castaño<sup>1</sup>, Margarita María Velásquez<sup>2</sup>

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, Ph.D. en Ciencias Básicas Biomédicas; docente de Dermatología, Universidad de Antioquia; Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM, Medellín, Colombia.

## RESUMEN

El síndrome DITRA (Interleukin-36-Receptor Antagonist Deficiency) es una enfermedad autoinflamatoria debida a mutaciones del gen IL36RN que producen deficiencia del antagonista del receptor de la IL-36, lo que induce una cascada inflamatoria que lleva a un cuadro clínico grave de psoriasis pustulosa generalizada. Ante desencadenantes externos, como los componentes de agentes infecciosos que son activadores de los receptores de inmunidad innata, denominados PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns), o los asociados a estrés celular, llamados DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns), se activa el receptor con gran homología a los TLR (Toll-Like Receptors) y se amplifica a través del receptor de la IL-36, que en ausencia de su antagonista, conlleva a mayor activación celular en el principal órgano blanco, que es la piel.

El síndrome DITRA debe sospecharse en todo paciente con psoriasis pustulosa generalizada grave, para enfocar apropiadamente su tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 36; interleucina 36; receptor de interleucina 36; proteína IL-36Ra; proteína L-36<sup>a</sup>; proteína IL-36B; psoriasis pustulosa, IL36RN; enfermedades autoinflamatorias hereditarias.

## SUMMARY

The DITRA syndrome is an autoinflammatory disease due to mutations in the IL36RN gene causing deficiency of receptor's antagonist of IL-36, leading to an inflammatory cascade that causes clinical symptoms of generalized pustular psoriasis. External triggers such as components of infectious agents, which are activators of innate immune receptors, called PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns) or associated with cellular stress (DAMP: Damage-Associated Molecular Patterns), activate the receptor highly homologous to the TLR (toll-like receptors) (1), and amplified through the receptor to IL-36, in the absence of its antagonist leads to increased cell activation in the main target organ, which is the skin.

The DITRA syndrome should be suspected in any patient with severe generalized pustular psoriasis, to properly focus their treatment.

**KEY WORDS:** Deficiency of interleukin-36 receptor antagonist, interleukin 36,

### Correspondencia:

Andrea Castaño  
Margarita María Velásquez

### Email:

andreacv29@gmail.com y  
mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 28/07/2015

Aceptado: 21/02/2017

### Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

interleukin-36 receptor, IL-36RN protein, IL-36A protein, IL-36B protein, pustulosis psoriasis, IL36RN, hereditary autoinflammatory diseases.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias son un nuevo grupo de enfermedades raras, caracterizadas por una reacción inflamatoria anormalmente aumentada, mediada por la activación del sistema inmunitario innato, que conduce a síntomas inflamatorios devastadores en varios sistemas<sup>(1-3)</sup>. Aunque comparten algunos rasgos con las enfermedades autoinmunitarias, muestran características únicas como la periodicidad, la falta de participación de la inmunidad adaptativa, la proclividad a ser hereditarias y la etiología monogénica en la mayoría de ellas, lo que brinda la posibilidad de identificar el gen causante<sup>(1)</sup>.

Con el desarrollo de las tecnologías innovadoras, se ha incrementado el conocimiento de las moléculas del sistema inmunitario innato involucradas en las mutaciones que causan las inmunodeficiencias primarias; en consecuencia, varias interleucinas se han identificado y caracterizado en los últimos años. La familia de citocinas IL-1 está conformada por 11 citocinas que controlan una compleja red de señales proinflamatorias que reaccionan a las infecciones. De estas, la subfamilia IL-36 es la más diversa y la menos caracterizada<sup>(4)</sup>. Su disfunción se relaciona con la psoriasis pustulosa generalizada conocida como síndrome DITRA, causado por la mutación del gen del antagonista del receptor de la IL-36 (IL36RN), que aumenta la activación celular. Las mutaciones de este gen fueron originalmente descritas en familias de Túnez e Inglaterra<sup>(5-7)</sup>.

Los síndromes autoinflamatorios hacen parte de las inmunodeficiencias primarias y, según la clasificación más reciente, se dividen en dos grandes grupos: los relacionados con el inflamósoma y los no relacionados con él; en este último grupo, se encuentra el síndrome DITRA (Interleukin-36-Receptor Antagonist Deficiency)<sup>(8,9)</sup>. Según la fisiopatogenia, las enfermedades autoinflamatorias pueden tener múltiples etiologías. Pueden deberse a mutaciones en el antagonismo de las citocinas o a alteraciones en la señalización de sus receptores. Otras se definen por su efecto y modo de acción en el sistema inmunitario innato como, por ejemplo, la activación del NFkB (Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); en otras, se implican trastornos en el plegamiento de las proteínas, en la señalización de citocinas, y en la activación del

macrófago; y aún hay un grupo de origen desconocido<sup>(3)</sup>.

Esta revisión se enfoca en los aspectos inmunopatogénicos y clínicos del síndrome DITRA, presentando los fundamentos de las citocinas IL-36, su producción y regulación.

## Biología de las citocinas IL-36 y sus antagonistas

Hace casi dos décadas se descubrieron nuevos miembros de la familia de la IL-1, los cuales ejercen roles importantes en la inmunidad innata<sup>(10-12)</sup> y, también, tienen la capacidad de estimular la inmunidad adaptativa<sup>(4)</sup>. Según su función biológica, se les dio una designación individual en la cual los ligandos son IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  e IL-36 $\gamma$ , agonistas del receptor heterodimérico IL-36R, identificado en 1996 como una proteína de 561 aminoácidos<sup>(13)</sup> y originalmente descrito en el cerebro; por su parte, el antagonista de este receptor es IL-36Ra. Estas moléculas son de aproximadamente 18 kDa y se diferencian sólo por unos pocos aminoácidos en el extremo N-terminal, lo que explica las diferencias en la afinidad por el receptor<sup>(6,14)</sup>; tienen potente actividad inflamatoria y reclutan células a la piel, tales como linfocitos T, neutrófilos y células dendríticas mieloídes<sup>(10)</sup>. Los genes que codifican estas citocinas están localizados en el brazo largo del cromosoma 2 (2q), muy cerca de los genes de la IL-1 $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y la IL-1Ra, lo que sugiere un gen ancestral común<sup>(15,16)</sup>. Además, al receptor IL-36R también se unen la IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ <sup>(17)</sup>, y dos nuevas citocinas, la IL-1 $\delta$  y la IL-1 $\epsilon$ ; esta última activa el complejo proteico NF-kB, mientras que la IL-1 $\delta$ , con homología notable con el antagonista de los receptores de IL-1, inhibe específica y potentemente la reacción de la IL-1 $\epsilon$ , mediante el mismo receptor. La expresión de IL-1 $\delta$ , IL-1 $\epsilon$  y del receptor IL-36R es mayor en la piel con psoriasis que en la piel sana; esto podría sugerir que las tres constituyen un sistema de activación independiente en las barreras epiteliales, que participa en la reacción inflamatoria local<sup>(18)</sup>.

Por otro lado, el IL-36Ra es un antagonista del IL-36R que bloquea su activación y señalización<sup>(15,16,19)</sup>; comparte 52 % de homología con el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra)<sup>(10,20)</sup>, pero su actividad biológica es diferente. La IL-36 $\beta$  y la IL-36 $\gamma$  comparten las características clásicas de los miembros de la familia IL-1, pero comparten 27% y 20 % de homología con el antagonista IL-1Ra, respectivamente<sup>(15)</sup>. A pesar de los avances en el conocimiento de estas nuevas citocinas y de las mutaciones del antagonista IL-36Ra, su regulación y función aún son poco entendidas<sup>(21)</sup>.

## IL-38

La IL-38 es otra citocina de la familia IL-1 recientemente descubierta, se ha descrito que comparte 41 % de homología con el antagonista IL-36Ra y 37 % con el IL-1Ra, y que actúa como un antagonista contra el receptor IL-36R<sup>(4,22)</sup>. También, se sugiere que tanto la IL-38 como el IL-36Ra tienen actividad similar, porque

ambos comparten tres características: incrementan al doble la IL-6 y la IL-4<sup>(7)</sup> inducidas por lipopolisacáridos en células dendríticas derivadas de monocitos, son antagonistas parciales del receptor IL-36R y se unen únicamente a este<sup>(22)</sup>.

En la tabla 1 se resumen las principales características de las citocinas IL-36 y sus antagonistas.

| Citocinas IL-36, antagonistas y receptor                                                                                                                                                   | Funciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Células que la producen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IL-36 $\alpha$<br>IL-36 $\beta$<br>IL-36 $\gamma$<br><br>Se diferencian por unos pocos aminoácidos en el extremo N-terminal, lo que explica las diferencias en la afinidad por el receptor | <ul style="list-style-type: none"> <li>Potente actividad inflamatoria: reclutan células como linfocitos T (LT), neutrófilos y células dendríticas mieloídes.</li> <li>Activan MAPK, ERK1/2 y JNK</li> <li>Pueden inducir la activación de NF<math>\kappa</math>B.</li> <li>Aumentan la expresión de moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 y del MHC II</li> <li>Aumentan la producción de citocinas como IL-17A, IL-23, TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, IL-12, IL-1<math>\beta</math>, IL-8 y de sí misma</li> <li>Regulan el reclutamiento de células inflamatorias y la expansión de células T y d<math>\delta</math> dérmicas productoras de IL-17A</li> <li>Propagan la inflamación de la piel a través de la activación de queratinocitos, células presentadoras de抗原s y células T.</li> <li>IL-36<math>\alpha</math> regula al alza agentes quimiotácticos de neutrófilos</li> <li>IL-36<math>\beta</math> induce la producción de IL-12 e IL-18</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Queratinocitos</li> <li>LT en piel producen IL-36<math>\alpha</math> y IL-36<math>\beta</math></li> <li>LT en circulación producen IL-36<math>\gamma</math></li> <li>Tráquea</li> <li>Bronquios</li> <li>Esófago</li> <li>Cerebro</li> <li>Monocitos/macrófagos</li> <li>Intestino</li> <li>Riñones</li> </ul> |
| IL-36R                                                                                                                                                                                     | Receptor heterodímero que une a las citocinas IL-36, IL-1 $\alpha$ y IL-1 $\beta$ , IL-1 $\delta$ e IL-1 $\varepsilon$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Piel</li> <li>Tráquea</li> <li>Bronquios</li> <li>Esófago</li> <li>Cerebro</li> <li>Monocitos/macrófagos</li> <li>Intestino</li> <li>Riñones</li> <li>Células T CD4 vírgenes</li> <li>MDCs</li> <li>PDCs</li> <li>BMDCs</li> </ul>                                                                             |
| IL-36Ra                                                                                                                                                                                    | Antagonista de IL-36R que bloquea su activación y señalización                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Queratinocitos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IL-38                                                                                                                                                                                      | comparte 41% de homología con IL-36Ra y 37% con IL-1Ra, se ha descrito que actúa como un antagonista para IL-36R                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Queratinocitos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

**Tabla 1.** Citocinas IL-36, sus antagonistas y su receptor. MDCs (células dendríticas derivadas de monocitos), PDCs (células dendríticas plasmocitoides), BMDCs (células dendríticas derivadas de la médula ósea)

## Expresión de las citocinas IL-36 y su receptor

El receptor IL-36R, su antagonista IL-36Ra y sus ligandos se expresan principalmente en los queratinocitos de la piel con alteración de la barrera cutánea, y en otros epitelios expuestos a patógenos, tales como tráquea, bronquios y esófago; también, se expresan en cerebro, monocitos/macrófagos, intestino y riñones<sup>(14,17,23)</sup>. Además, los linfocitos T pueden expresar IL-36 $\alpha$  e IL-36 $\beta$ , y en sangre periférica, IL-36 $\gamma$ <sup>(15-17)</sup>. Asimismo, la proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL-1RAcP) es ampliamente expresada en la piel.

## Estructura de las citocinas IL-36 y su receptor

La estructura de IL-36 $\gamma$  exhibe el pliegue típico  $\beta$ -trébol, consistente en 12 cadenas  $\beta$  conectadas por 11 asas<sup>(4,24)</sup>. Este modelo muestra grandes diferencias de conformación entre la IL-36 $\gamma$  y el antagonista IL-36Ra, y es probable que las asas  $\beta4/5$  y  $\beta11/12$  interactúen directamente con la proteína IL-1RAcP<sup>(4)</sup>.

La información disponible en humanos es limitada, pero Dunn, et al., describieron la estructura del antagonista IL-36Ra en ratón y, al compararla con la de la IL-1 $\beta$  y la IL-1Ra, encontraron el mismo pliegue trébol  $\beta$ . Sin embargo, el IL-36Ra posee dos estructuras helicoidales no encontradas en las otras, lo cual sugiere que son conformaciones nativas y que median en la unión específica al receptor. Además, existen grandes diferencias en cuanto a la longitud y la estructura en las asas que conectan las cadenas  $\beta$ , siendo ellas las que le confieren a la IL-1 $\beta$  y el IL-1Ra la especificidad de unión al receptor<sup>(25,26)</sup>.

Todos los receptores de la familia IL-1, incluyendo la subfamilia IL-36, comparten una estructura común con tres dominios extracelulares de inmunoglobulina, que tienen la capacidad de reconocer señales exógenas o endógenas de daño<sup>(13)</sup>. La dimerización del receptor de la IL-36 con la proteína accesoria, conduce a la señalización a través de los dominios intracitoplásmicos TIR (dominios homólogos al receptor toll-like)<sup>(13)</sup>; debido a esto, el receptor IL-36R es homólogo a los receptores de tipo toll (TLR) y desencadena una cascada de señalización intracelular similar a como lo hacen estos<sup>(26)</sup>.

## Procesamiento y secreción

Las citocinas de la familia IL-1 requieren un procesamiento para ser plenamente activas, que consiste en la escisión de la metionina N-terminal; esto hace que

sean 1.000 a 10.000 veces más afines al receptor y, por lo tanto, más activas. Sin embargo, las proteasas responsables de esto se desconocen<sup>(15,19)</sup>.

Debido a que la IL-36 $\alpha$ , la IL-36 $\beta$  y la IL-36 $\gamma$  carecen de una secuencia de señal convencional, no pueden ser dirigidas al retículo endoplásmico y, por lo tanto, requieren mecanismos alternativos que les permitan ser secretadas. Aunque se presume que actúan extracelularmente, no es claro cómo son secretadas<sup>(14)</sup>; se sugiere que son externalizadas en forma dependiente de un estímulo comparable a IL-1 $\beta$ , tal como el LPS/ATP (lipopolisacárido/trifosfato de adenosina), el cual es usado como un patrón molecular asociado al patógeno (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMP) o al daño (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMP)<sup>(15,19)</sup>.

## Señalización

Debido a que las citocinas de la familia IL-36 deben reclutar la proteína IL-1RAcP en un complejo ternario de citocina más proteína del receptor más proteína accesoria para la señalización funcional, se ha especulado que los modos de activación y señalización inhibidora a través del receptor IL-36R son similares a la inhibición y activación bien caracterizada del IL-1R por la IL-1 $\beta$  y el antagonista IL-1Ra, respectivamente<sup>(4)</sup>.

Para la inhibición del IL-36R se requiere que el IL-36Ra se une a su porción extracelular, bloquee el reclutamiento del segundo receptor de la IL-1RAcP y evite la formación de un complejo de señalización funcional<sup>(19)</sup>. La ausencia del IL-36Ra amplifica la producción de citocinas como reacción a eventos activadores, y puede llevar a un síndrome de reacción inflamatoria sistémica y muerte, reportada en cinco casos de septicemia<sup>(27)</sup>.

Las vías principales de transducción de señales que los receptores TLR emplean para activar las células, son la llamada vía del NF- $\kappa$ B y la proteína de activación 1 (AP-1), las cuales estimulan la expresión de genes de citocinas inflamatorias (TNF e IL-1), quimiocinas (CCL2 y CXCL8) y moléculas de adhesión endotelial (selectina E)<sup>(26)</sup>.

Después de una estrecha asociación espacial, los dominios intracitoplasmáticos TIR sirven de andamio para una serie de interacciones entre proteínas que activan la señalización<sup>(28)</sup>. El complejo receptor terciario recluta moléculas adaptadoras intracelulares, lo cual conduce a la activación y la translocación al núcleo del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, y a la activación de las vías de señalización mediadas por cinasas proteínicas activadas por mitógeno, MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase), como la p38, las JNK (c-Jun N-terminal

Kinases) y las ERK (Extracellular Signal–Regulated Kinases) (4,24,29,30).

## Efectos inmunológicos de la IL-36

Las IL-36 aumentan la expresión de las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 (b7.1, b7.2), del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (31), de citocinas proinflamatorias, como IL-17A, IL-23, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-1 $\beta$  e IL-8, y de ellas mismas (21,32), actuando de forma autocrina o paracrina, similar a como lo hace la IL-1. Johnston, et al., demostraron que la IL-17 y el TNF actúan de forma sinérgica favorecida por la IL-22, lo que puede inducir la expresión de IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  e IL-36 $\gamma$  en los queratinocitos, constituyendo un aza de retroalimentación positiva. Tortola, et al., en un experimento con ratones tratados con imiquimod tópico, un agonista de TLR7 inductor de psoriasis en pacientes vulnerables, encontraron que la IL-36 $\alpha$  regula el reclutamiento de células inflamatorias y la expansión de células T  $\gamma\delta$  dérmicas productoras de IL-17a (32,33).

El receptor IL-36R es expresado abundantemente en células T CD4 vírgenes, a las cuales dirige, en sinergia con la IL-12, hacia reacciones Th1 (4,14,15). Dicho receptor también se expresa en las células dendríticas derivadas de monocitos, células dendríticas plasmocitoides (15), macrófagos y células dendríticas derivadas de la médula ósea (Bone Marrow-Derived Dendritic Cells, BMDC), a las cuales estimula en su maduración y función (6).

Las células dendríticas humanas derivadas de monocitos reaccionan a las IL-36 $\beta$  e IL-36 $\gamma$  aumentando su expresión de HLA-DR y del marcador de maduración CD83. Además, la IL-36 $\beta$  induce la producción de IL-12 e IL-18, lo cual resulta en la proliferación de linfocitos T productores de IFN $\gamma$ , y estimuladas con IL-36 $\alpha$ , regulan al alza agentes quimiotácticos de neutrófilos, como CXCL1, CXCL2, CXCL8, CCL3, CCL5, y CCL20, el TNF $\alpha$  y la expresión de CD40 (15,17,21).

En sangre periférica humana, las células mononucleares estimuladas con *Candida albicans*, un potente

inductor de la reacción Th17, producen menos IL-17 e IL-22 en presencia del antagonista IL-36Ra y de la IL-38 (22). Se encontró que el receptor IL-36R juega un rol en la regulación de las reacciones Th1 y Th17 inducidas por *Aspergillus fumigatus*, y que la neutralización del IL-36Ra endógeno podría amplificar la reacción Th17 a *Aspergillus* (15,23). En un modelo de inmunización en ratones, usando seroalbúmina bovina (Bovine Serum Albumin, BSA), se observó que la IL-36 $\beta$  puede actuar como un adyuvante de reacciones Th1 in vivo, completamente dependiente de la señalización del receptor IL-36R (15). La inyección intradérmica de IL-36 $\alpha$  resulta en la expresión de quimiocinas, infiltración de leucocitos y acantosis en piel de ratones, pero no hay una reacción directa de linfocitos T CD8+, ya que estos no poseen el IL-36R (15,17,21).

Estos datos indican que las citocinas IL-36 propagan la inflamación de la piel mediante la activación de queratinocitos, células presentadoras de antígenos y células T. Los queratinocitos no son pasivos y pueden iniciar cascadas inflamatorias después de exponerse a estrés físico, radiación ultravioleta o infección (21). Aunque la expresión del antagonista IL-36Ra por los queratinocitos estimulados por la IL-17 en pacientes con psoriasis no difiere de la que se presenta en los controles sanos, hay correlación de la expresión génica de IL-36 con la reacción Th17 y el aumento de la activación de MAPK y NFkB, en lesiones de piel psoriática en humanos (17,34).

## Mutaciones en IL36RN

Recientemente se ha demostrado que algunas mutaciones compuestas, homocigotas y heterocigotas, en el gen IL36RN causan una enfermedad que amenaza la vida, llamada psoriasis pustulosa generalizada (Generalized Pustular Psoriasis, GPP), las cuales fueron identificadas en casos familiares y esporádicos de varias etnias (36). Dichas mutaciones llevan a la introducción de un codón de parada prematuro, a una mutación o a sustitución de aminoácidos, lo cual resulta en una proteína mal plegada, menos estable y mal expresada, con

**“Los queratinocitos no son pasivos y pueden iniciar cascadas inflamatorias después de exponerse a estrés físico, radiación ultravioleta o infección.”**

menos afinidad por el receptor y, por lo tanto, incapaz de atenuar la inflamación mediada por el receptor IL-36R<sup>(15,23)</sup>, lo cual incrementa la expresión de IL-8 y el reclutamiento de neutrófilos en la piel<sup>(3)</sup>.

Un siglo después del primer caso de psoriasis pustulosa generalizada descrito por von Zumbusch, la causa de la enfermedad permanecía desconocida, hasta que Marrakchi, et al., reportaron el gen causante de la psoriasis pustulosa generalizada familiar en 2011<sup>(29)</sup>. Ellos obtuvieron la secuenciación génica de nueve familias tunecinas y hallaron una mutación sin sentido en IL36RN, en el cromosoma 2q13-q14.1, con un cambio de posición de prolina por leucina en la posición 27 (L27P)<sup>(12)</sup>. El gen IL36RN tiene nueve residuos diferentes donde ocurren las mutaciones; los que están expuestos en la superficie afectan las interacciones entre el receptor IL-36R y su antagonista IL-36Ra, y los que están ocultos resultan en un plegamiento incorrecto del IL-36Ra con reducción en su estabilidad<sup>(4)</sup>.

Actualmente, se cree que tres genes (IL36RN, AP1S3 y CARD14) que codifican proteínas secretadas por los queratinocitos, son los causantes de la propensión genética en la psoriasis pustulosa generalizada<sup>(29,37)</sup>. Esto coincide con lo hallado por Keerman, et al., quienes secuenciaron el ARN de la piel de pacientes con psoriasis con lesiones y sin ellas, y de la piel de pacientes control, y encontraron que todos los genes que codifican las citocinas IL-36 presentaban sobreexpresión en la piel con lesiones psoriáticas, lo que indica una condición para el desarrollo de la erupción psoriática<sup>(32)</sup>.

Además, Onoufriadiis, et al., mediante la secuenciación del exoma de cinco pacientes con psoriasis pustulosa generalizada, en un modelo de herencia autosómica recesiva, reportaron que algunas mutaciones del IL36RN pueden causar psoriasis pustulosa generalizada esporádica. Este estudio demostró que dichas mutaciones y, por lo tanto, la deficiencia del antagonista del receptor de IL-36 (DITRA), precedieron a la psoriasis pustulosa generalizada esporádica en cinco pacientes europeos sin historia familiar, un hombre adulto japonés y una psoriasis pustulosa generalizada en una familiar tunecina<sup>(27,29)</sup>.

Posteriormente, los investigadores se centraron en la frecuencia de las mutaciones de IL36RN en los pacientes con psoriasis pustulosa generalizada. Sugiura, et al., buscaron mutaciones en dos grupos de pacientes con psoriasis pustulosa generalizada en la población japonesa: en uno, no asociada con psoriasis vulgar y, en otro, precedida por psoriasis vulgar. Se analizaron 11 casos del primer grupo y 20 casos del segundo<sup>(29,38)</sup>. Los resultados demostraron que 9 de los 11 casos no

asociados con psoriasis vulgar (82 %) tenían mutaciones en el IL36RN; mientras que solo 2 de los 20 casos asociados con psoriasis vulgar (10 %) las tenían<sup>(29)</sup>. Una tendencia similar fue observada en un estudio de Korber, et al., quienes reportaron mutaciones recesivas en el IL36RN en 6 de 13 pacientes con psoriasis pustulosa generalizada sin psoriasis vulgar (46 %), pero solo en 1 de 6 pacientes con psoriasis pustulosa generalizada y psoriasis vulgar (17 %). Asimismo, Li, et al., reportaron que 18 de 30 casos de psoriasis pustulosa generalizada de inicio pediátrico tenían mutación en c.115 + 6T>C (p.Arg10ArgfsX1), y 9 de 38 casos de inicio en la adultez tenían la misma mutación homocigota<sup>(39)</sup>. Esto indica que la mayoría de los casos de psoriasis pustulosa generalizada no asociada con psoriasis vulgar son causados por mutaciones en el IL36RN y la mayoría, según el estudio epidemiológico de Ohkawara, et al., se inician en la niñez<sup>(29,40)</sup>.

El mecanismo patogénico de cómo los individuos con mutaciones heterocigotas en IL36RN son afectados por la psoriasis pustulosa generalizada es incierto. La frecuencia del alelo c.115 + 6 T>C en la población china es de 2,05 %, lo que predice que aproximadamente uno de cada 2.400 individuos serán homocigotos para este cambio. Esto excede la prevalencia en Asia, la cual es aproximadamente de uno por 100.000 individuos, por lo que se requerirán estudios futuros para identificar individuos asintomáticos con un genotipo c.115 + 6C/c.115 + 6C<sup>(41)</sup>. En la tabla 2 se resumen las mutaciones más frecuentes y las poblaciones en las que se han encontrado.

Sin embargo, Capon sugirió que algunas mutaciones en un segundo locus génico podría explicar el inicio de la enfermedad, debido a la baja tasa de presentación de la psoriasis pustulosa generalizada en los hermanos que podrían tener la mutación heterocigota de IL36RN<sup>(29,41)</sup>. Además, los genes relacionados con el estrés y los factores que controlan su expresión en cada paciente, pueden afectar la gravedad del fenotipo de la enfermedad; una mayor capacidad individual de regular al alza un gen antioxidante, protegería contra el estrés oxidativo. Del mismo modo, la capacidad genética de sistemas de degradación más potentes evitaría la acumulación de productos de desecho y elevaría el umbral para la inflamación, incluso, en presencia de actividad metabólica excesiva, o proteínas mutadas o mal plegadas<sup>(1)</sup>.

Hussain, et al., demostraron un efecto de dosis genética, mediante el cual el inicio de la psoriasis pustulosa generalizada se retrasa significativamente en sujetos con mutaciones monoalélicas, aunque estos tengan un gran riesgo de inflamación sistémica. Por lo tanto, los

pacientes heterocigotos pueden requerir una exposición más prolongada o más intensa a los desencadenantes ambientales, para manifestar la enfermedad<sup>(42)</sup>. En pacientes de Puerto Rico, se encontró una mutación poco frecuente, con delección en el cromosoma 2, tanto de IL1RN como de cinco genes adyacentes: IL36RN, IL36α, IL36β, IL36γ y IL1F10 o IL-38. La frecuencia estimada del alelo encontrado en esta delección es de 1,3 %; como esta mutación engloba los tres agonistas del receptor IL-36R, probablemente elimina el efecto deletero de la pérdida de IL-36RN<sup>(43)</sup>.

## IL-36 y enfermedad

Dado que se cree que las citocinas IL-36 actúan de forma autocrina en las células de la piel, como los queratinocitos y fibroblastos<sup>(33)</sup>, y que además juegan un rol fundamental en la inducción y regulación de la inflamación<sup>(43)</sup>, no es sorprendente que en las enfermedades cutáneas se hayan explorado las asociaciones con estas citocinas<sup>(15)</sup>.

A pesar de que las citocinas IL-36 se encuentran en varios tejidos, hasta el momento solo se han descrito manifestaciones patológicas en la piel y los pulmones. En el tejido sinovial de pacientes con artritis, se encontraron IL-36α, IL-36R e IL-36Ra<sup>(17)</sup>; pero, en un estudio de ratones con artritis inducida experimentalmente, no se encontró que sus niveles tuvieran correlación con la seriedad de la enfermedad. La inyección de un anticuerpo anti-IL-36R no tuvo ningún efecto en el desarrollo y la gravedad de la artritis inducida por colágeno, ni en el daño estructural o la gravedad de la inducida por antígeno; la gravedad fue similar, tanto en ratones silvestres como en aquellos con deficiencia de IL-36R<sup>(14)</sup>. Además, la IL-36β sérica de sujetos sanos, comparada con la hallada en casos de artritis reumatoide, no presentó diferencias<sup>(23)</sup>.

Por otra parte, en un estudio de Ramadas, et al., en ratones, para determinar el efecto que ejerce la IL-36α en los pulmones, se encontró que actúa induciendo la expresión de moléculas coestimuladoras CD80, CD86 y CD40 en las células dendríticas, lo que incrementa la activación y proliferación de las células T, y de esta manera, actúa como una citocina proinflamatoria en enfermedades pulmonares<sup>(45)</sup>.

En cuanto a las enfermedades cutáneas, en 1910, von Zumbusch describió el primer caso de psoriasis pustulosa generalizada, que puede aparecer con historia de una psoriasis vulgar previa o sin ella y se caracteriza por una erupción generalizada, con pústulas estériles y edema, ocasionalmente lengua geográfica y distrofia ungual, dolor en la piel, ardor, sudoración y prurito

(figura 1), fiebre repentina alta de 40 a 42 °C, malestar general, fatiga, anorexia, elevación de la PCR, leucocitosis, y alteraciones circulatorias, respiratorias o septicemia que pueden amenazar la vida. En un tercio de los pacientes, se desarrolla artritis, principalmente en las articulaciones interfalangicas distales, pero también en las sacroilíacas<sup>(5,7,27,46)</sup>.

También se encuentra disminución del calcio sérico como resultado de la hipoalbuminemia, disfunción hepática e hipovolemia que conduce a una azoemia prerrenal. Esta psoriasis es episódica, sus síntomas pueden requerir tratamiento prolongado o remitir espontáneamente, y suelen recurrir después de la exposición a factores precipitantes. En los niños, el pronóstico es generalmente muy bueno, a pesar de la morbilidad asociada con los episodios agudos<sup>(27)</sup>. Más del 70% de los pacientes desarrollan la enfermedad durante la niñez, aunque puede presentarse a cualquier edad<sup>(2,46)</sup>.

Los factores desencadenantes incluyen infección, embarazo, hipocalcemia asociada con hipotiroidismo y medicamentos<sup>(29,37)</sup>. En casi todos los afectados de nueve familias tunecinas, se desencadenó por infecciones (n=14), suspensión del tratamiento con retinoides (n=7), menstruación (n=6) o embarazo (n=4)<sup>(7)</sup>. En 85 % de los pacientes, la psoriasis de placas típicas precede la aparición de la psoriasis pustulosa generalizada, pero no de los casos de síndrome DITRA. El 25% de los niños con psoriasis pustulosa tienen historia familiar de psoriasis, lo que sugiere un fuerte componente genético. En adultos, esta enfermedad es mucho menos común que la psoriasis en placas y tiene una prevalencia estimada de 0,1 % en la población general. La psoriasis pustulosa y la psoriasis en placas tienen locus de propensión HLA muy distintos, lo que sugiere que son dos categorías de enfermedad genéticamente diferentes<sup>(27)</sup>.

Los fenotipos de DITRA podrían incluir psoriasis pustulosa generalizada, psoriasis pustulosa palmo-plantar (Palmar Plantar Pustulosis, PPP), acrodermatitis continua de Hallopeau (Acrodermatitis Continua of Hallopeau, ACH) y una erupción por medicamentos similar a la psoriasis pustulosa generalizada, llamada pustulosis exantemática generalizada aguda (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)<sup>(47)</sup>, ya que las mismas mutaciones en el gen IL36RN se detectaron en pacientes con estos trastornos. No obstante, como no hay diferencia fenotípica entre los que tienen y los que no tienen la mutación, el análisis genético de estos casos es importante para el establecimiento y la aplicación de tratamientos específicos dirigidos a la señalización de la IL-36<sup>(36)</sup>.



**Figura 1.** Hallazgos clínicos de psoriasis pustular generalizada. Piel intensamente inflamada con placas extensas de eritema y pústulas superpuestas, con abundante descamación generalizada, localizadas en tórax y extremidades. Fotos Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Con respecto a un fenotipo específico, la acrodermatitis continua de Hallopeau es una erupción pustulosa, estéril y crónica, que afecta las yemas de los dedos y compromete las uñas; se han reportado casos que progresan a psoriasis pustulosa generalizada. Abbas, et al., realizaron una secuencia del exón 5 del gen IL36RN de un paciente masculino con acrodermatitis continua de Hallopeau y de su hermana que tenía historia de psoriasis pustulosa generalizada, e identificaron una mutación homocigota con sentido errado c.338C>T (p.Ser113Leu) en ambos pacientes. Según estos estudios, se evidenció que la acrodermatitis continua de Hallopeau y la psoriasis pustulosa generalizada se encuentran en el mismo espectro<sup>(10)</sup>. Además, uno de los pacientes del estudio de Marrakchi, et al., además de psoriasis pustulosa generalizada, presentaba signos de acrodermatitis continua de Hallopeau, lo que también apoya estos hallazgos<sup>(11)</sup>.

## Evidencias del papel de la IL-36 en el síndrome DITRA

La relación de la IL-36 con el síndrome DITRA ha sido estudiada de manera amplia. En la **tabla 3** se resume la evidencia experimental del papel de la IL-36, en especial, la mutación del antagonista del receptor que lleva al incremento en la función de esta citocina.

## TRATAMIENTO

La mayoría de casos que presentan solo psoriasis pustulosa generalizada están asociados con el síndrome DITRA. Estos pacientes pueden ser tratados con esteroides tópicos, análogos de la vitamina D3 por vía tópica, ciclosporina A, acitretín, metotrexato, corticoides sistémicos, fotoquimioterapia PUVA, UVB de banda angosta, aféresis de granulocitos y monocitos (Granulocyte-Monocyte Apheresis, GMA) y terapias biológicas anti-TNF $\alpha$ , como adalimumab, etanercept e infliximab<sup>(29,37,46)</sup>.

Se ha investigado la eficacia de la aféresis de granulocitos y monocitos en la psoriasis pustulosa generalizada y fue indicada en el Japón, en 2012; además, Kazumitsu, et al., la reportaron como muy efectiva en un caso de DITRA<sup>(29)</sup>. Puede usarse como tratamiento alternativo o adyuvante en algunos casos de psoriasis pustulosa generalizada, cuando los tratamientos anteriores no fueron efectivos o aplicables, en casos pediátricos o ancianos, en embarazadas, en infectados por el virus de la hepatitis B u en otras condiciones que limiten el uso de productos biológicos o inmunosupresores<sup>(37)</sup>. Chiharu, et al., reportaron una paciente de 78 años con DITRA, que fue tratada exitosamente con aféresis de granulocitos y monocitos. Inicialmente, fue tratada con prednisolona oral y ciclosporina, sin éxito terapéutico. Una biopsia reveló infiltrados inflamatorios en la piel, con una pústula espongiforme de Kogoj, indicativa de psoriasis pustulosa generalizada. Se encontró

| MUTACIÓN       | TIPO DE MUTACIÓN  | POBLACIONES DONDE SE HA ENCONTRADO |
|----------------|-------------------|------------------------------------|
| p.Arg10x       | Sin sentido       | Japón, Palestina                   |
| p.Arg10ArgfsX1 | Sin sentido       | Japón, China y Malasia             |
| p.Leu27pro     | En sentido errado | África                             |
| p.Lys35Arg     | En sentido errado | Europa                             |
| p.Arg48Trp     | En sentido errado | Europa                             |
| p.Arg102Trp    | En sentido errado | Europa                             |
| p.Ser113Leu    | En sentido errado | Europa                             |
| p.Thr123Arg    | En sentido errado | El más frecuente en Europa         |
| Thr123.Met     | En sentido errado | Sin dato                           |
| Val57Ile       | Sin dato          | Japón                              |
| p.Pro82Leu     | Sin dato          | China                              |
| p.E112K        | Sin sentido       | China                              |

**Tabla 2.** Mutaciones conocidas en IL-36RN y las poblaciones donde se han encontrado.

| Evidencias del IL-36 y enfermedad                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Autor           | Referencia |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|
| La expresión de IL-36R, IL-36Ra y IL-36 $\alpha$ está aumentada en piel psoriática humana                                                                                                                                                                                                                                 | Blumberg et al. | 14         |
| Expresión transgénica de IL-36 $\alpha$ en queratinocitos basales murinos resulta en alteraciones en la dermis y la epidermis                                                                                                                                                                                             | Blumberg et al. | 14         |
| La gravedad de las anormalidades de la piel se incrementó en los ratones deficientes de IL-36Ra (hiperqueratosis, acantosis, reclutamiento de neutrófilos y expansión de células T productoras de IL-17).                                                                                                                 | Blumberg et al. | 14         |
| El IL-36R es fundamental en la inflamación de la piel psoriática humana trasplantada a ratones inmunodeficientes.                                                                                                                                                                                                         | Blumberg et al. | 14         |
| Los ratones deficientes de IL-36R no desarrollaron la patología; demostrando que el balance endógeno entre ligandos del IL-36R y el IL-36Ra, juega un rol esencial para la salud de la piel                                                                                                                               | Tortola et al.  | 33         |
| En nueve ratones transgénicos se expresó IL-36 $\alpha$ en queratinocitos basales, el que tenía la más alta expresión presentó anormalidades severas en piel y murió.                                                                                                                                                     | Blumberg et al. | 14         |
| La histología demostró acantosis, hiperqueratosis y un infiltrado de células inflamatorias en la dermis como neutrófilos, macrófagos y linfocitos.                                                                                                                                                                        | Blumberg et al. | 14         |
| Se demostró in vivo que IL-1RAcP y IL-36R son requeridos para la señalización de las tres citocinas IL-36, ya que anticuerpos dirigidos contra IL-1RAcP y la deficiencia de IL-36R, bloquean la activación de la vía que conduce a NF- $\kappa$ B y evitan las lesiones en piel.                                          | Towne et al.    | 30         |
| Para determinar el papel de TNF- $\alpha$ , usaron un anticuerpo neutralizante contra TNF- $\alpha$ murino, demostrando una disminución significativa en el espesor epidérmico y en la cantidad de infiltrado inmune dérmico, comparado con las crías tratadas con un anticuerpo control.                                 | Blumberg et al. | 14         |
| Para entender la función de los neutrófilos, usaron en las crías el anticuerpo anti-Gr1 para la depleción de neutrófilos; la mayoría fueron extinguidos, lo cual disminuyó la severidad de la inflamación.                                                                                                                | Blumberg et al. | 14         |
| La combinación de un promotor como K14 con IL-36 $\alpha$ en un ambiente deficiente de IL-36RN, aumenta la severidad del fenotipo de piel y la letalidad neonatal                                                                                                                                                         | Blumberg et al. | 14         |
| Se detectó elevado el IL-36R en la epidermis de 9 pacientes con placas, pero no en piel sana. La IL-36 $\alpha$ se encontró fuertemente en la epidermis en las placas de los 10 pacientes, pero no en la piel lesionada. El IL-36Ra es expresado tanto en placas psoriáticas como en la piel sana de todos los pacientes. | Blumberg et al. | 14         |
| Se realizó RT-PCR a IL-36R, IL-36 $\alpha$ y IL-36Ra en 7 muestras de piel psoriática y no lesional; la mayor expresión de RNAm de las tres se encontró en las muestras psoriáticas                                                                                                                                       | Tortola et al.  | 33         |

**Tabla 3.** Evidencia experimental del papel de IL-36 en el síndrome DITRA

mutación homocigota de c. [28C>T] en IL36RN, la cual causó p.[Arg10Ter]. Se procedió a la aféresis de granulocitos y monocitos, la cual fue efectiva, mejorando los síntomas de psoriasis pustulosa generalizada y disminuyendo los niveles séricos de IL-6 y de IL-8<sup>(37)</sup>.

El tratamiento anti-TNFα en pacientes con psoriasis resulta en la disminución de la expresión de agonistas de la IL-36, lo cual también se asocia con mejoría en los resultados clínicos<sup>(15)</sup>. Hay un reporte de una familia de tres hermanos y su madre, a quienes se les diagnosticó psoriasis pustulosa generalizada causada por DITRA, los cuales no tuvieron resultados satisfactorios con varios medicamentos, incluyendo la ciclosporina. Por esta razón, se decidió administrar infliximab en tres de los cuatro pacientes, así: 5 mg/kg el primer día, dos semanas y cuatro semanas después, y posteriormente, una vez cada ocho semanas como tratamiento de mantenimiento. Las lesiones se resolvieron rápidamente y no hubo recaída después de tres años de seguimiento; además, no se presentaron efectos secundarios aparentes<sup>(48)</sup>. También, se encontró el caso de un niño chino de ocho años con psoriasis pustulosa generalizada, a quien se le encontró mutación en el gen IL36RN y presentó falla terapéutica con la ciclosporina y que mejoró con infliximab<sup>(49)</sup>.

Recientemente, Arakawa inició estudios de cuatro pacientes con psoriasis pustulosa generalizada y mutaciones en el IL36RN, suministrándoles ustekinumab. Unos habían recibido previamente un tratamiento convencional para la psoriasis, anti-TNFα o ambos, sin resultados satisfactorios o con pérdida de la eficacia; otros no lo recibieron porque tenían contraindicaciones. Se obtuvieron remisiones sostenidas en los 44 meses de tratamiento y aún se encuentran bajo seguimiento<sup>(50)</sup>.

Hay hallazgos paradójicos en cuanto al anakinra, un antagonista recombinante del receptor de IL-1. Por un lado, en reportes de casos anecdóticos fue usado para el tratamiento de la psoriasis pustulosa generalizada o la acrodermatitis continua de Hallopeau, sin que resultara óptimo, posiblemente, por la evidencia experimental de que las vías de IL-1 e IL-36 contribuyen independientemente a la inflamación de la piel. Por otro lado, Hüffmeier, et al., y Rossi-Semerano, et al., reportaron que el anakinra fue efectivo en un caso de DITRA<sup>(51,52)</sup>. También, existe un reporte de un paciente de 54 años con historia de psoriasis pustulosa, que había sido tratado con acitretín y ciclosporina sin mejoría. Posteriormente, se le inició infliximab con metotrexato, con lo que desarrolló neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; después de esto, descubrieron una mutación heterocigota en el gen IL36RN, sugestiva de

DITRA, por lo que decidieron iniciar el tratamiento con 100 mg/diarios de anakinra, lo que resultó en una rápida mejoría de las lesiones, permaneciendo asintomático hasta después de doce meses de seguimiento<sup>(53)</sup>. Por lo tanto, actualmente, un tratamiento recomendable requiere agentes cuyo blanco específico sea la IL-36, las vías comunes de señalización entre IL-1 y IL-36<sup>(11,16)</sup>, o la proteína recombinante IL-36RN<sup>(29)</sup>. Por ahora, se ha propuesto recientemente un anticuerpo contra el receptor IL-36R, como una terapia potencial para la psoriasis causada por deficiencia del antagonista de dicho receptor.

Este tratamiento aún se encuentra en etapa experimental, pero, con base en los datos obtenidos en ratones e in vitro, parece ser prometedor para la psoriasis, especialmente, para la psoriasis pustulosa generalizada<sup>(54)</sup>.

## CONCLUSIONES

Los avances en la comprensión de la inmunopatogénesis de las enfermedades cutáneas han permitido esclarecer las bases genéticas de enfermedades cutáneas graves, como la psoriasis pustulosa generalizada. El síndrome DITRA se debe a mutación del gen IL36RN y debe sospecharse en los pacientes con psoriasis pustulosa generalizada no asociada con placas de psoriasis vulgar. El tratamiento se enfoca en el uso de anti-TNF-α, anti-IL-1 y, en el futuro, los antagonistas de IL-36 o de su receptor.

## REFERENCIAS

1. Rubartelli A. Autoinflammatory diseases. Immunol Lett. 2014;161:226-30.
2. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. Annu Rev Immunol. 2009;27:621-68.
3. Moll M, Kuemmerle-Deschner JB. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. Clin Immunol. 2013;147:242-75.
4. Günther S, Sundberg EJ. Molecular determinants of agonist and antagonist signaling through the IL-36 receptor. J Immunol. 2014;193:921-30.
5. Moghaddas F, Masters SL. Monogenic autoinflammatory diseases: Cytokinopathies. Cytokine. 2015;74:237-46.
6. Clavel G, Thiolat A, Boissier MC. Interleukin newcomers creating new numbers in rheumatology: IL-34 to IL-38. Joint Bone Spine. 2013;80:449-

- 53.
7. Sánchez GA, de Jesús AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:701-34.
  8. Gurung P, Kanneganti TD. Autoinflammatory skin disorders: The inflammasomme in focus. *Trends Mol Med.* 2016;22:545-64.
  9. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35:696-726.
  10. Abbas O, Itani S, Ghosn S, Kibbi AG, Fidawi G, Farooq M, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau is a clinical phenotype of DITRA: Evidence that it is a variant of pustular psoriasis. *Dermatology.* 2013;226:28-31.
  11. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;365:620-8.
  12. Dinarello CA. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. *Semin Immunol.* 2013;25:389-93.
  13. Boraschi D, Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Semin Immunol.* 2013;25:394-407.
  14. Lamacchia C, Palmer G, Rodríguez E, Martin P, Vigne S, Seemayer CA, et al. The severity of experimental arthritis is independent of IL-36 receptor signaling. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R38.
  15. Gresnigt MS, van de Veerdonk FL. Biology of IL-36 cytokines and their role in disease. *Semin Immunol.* 2013;25:458-65.
  16. Blumberg H, Dinh H, Trueblood ES, Pretorius J, Kugler D, Weng N, et al. Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *J Exp Med.* 2007;204:2603-14.
  17. Derer A, Groetsch B, Harre U, Böhm C, Towne J, Schett G, et al. Blockade of IL-36 receptor signaling does not prevent from TNF-induced arthritis. *PLoS One.* 2014;9:e101954.
  18. Debets R, Timans JC, Homey B, Zurawski S, Sana TR, Lo S, et al. Two novel IL-1 family members, IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF-kappa B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2. *J Immunol.* 2001;167:1440-6.
  19. Towne JE, Renshaw BR, Douangpanya J, Lipsky BP, Shen M, Gabel CA, et al. Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , and IL-36 $\gamma$ ) or antagonist (IL-36Ra) activity. *J Biol Chem.* 2011;286:42594-602.
  20. Farooq M, Nakai H, Fujimoto A, Fujikawa H, Matsuyama A, Kariya N, et al. Mutation analysis of the IL36RN gene in 14 Japanese patients with generalized pustular psoriasis. *Hum Mutat.* 2013;34:176-83.
  21. Foster AM, Baliwag J, Chen CS, Guzmán AM, Stoll SW, Gudjonsson JE, et al. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. *J Immunol.* 2014;192:6053-61.
  22. van de Veerdonk FL, Stoeckman AK, Wu G, Boekermann AN, Azam T, Netea MG, et al. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:3001-5.
  23. van de Veerdonk FL, Netea MG. New Insights in the immunobiology of IL-1 family members. *Front Immunol.* 2013;4:167.
  24. Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G, Gabay C. The interleukin (IL)-1 cytokine family - Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. *Cytokine.* 2015;76:25-37.
  25. Dunn EF, Gay NJ, Bristow AF, Gearing DP, O'Neill LA, Pei XY. High-resolution structure of murine interleukin 1 homologue IL-1F5 reveals unique loop conformations for receptor binding specificity. *Biochemistry.* 2003;42:10938-44.
  26. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Octava edición. Barcelona: Elsevier España; 2015. p. 545
  27. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin.* 2013;31:405-25.
  28. Martin MU, Wesche H. Summary and comparison of the signaling mechanisms of the Toll/interleukin-1 receptor family. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1592:265-80.
  29. Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci.* 2014;74:187-92.
  30. Towne JE, Garka KE, Renshaw BR, Virca GD, Sims JE. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF-kappaB and MAPKs. *J Biol Chem.* 2004;279:13677-88.
  31. Vigne S, Palmer G, Lamacchia C, Martin P, Talabot-Ayer D, Rodríguez E, et al. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood.* 2011;118:5813-23.
  32. Keermann M, Köks S, Reimann E, Abram K, Erm T,

- Silm H, et al. Expression of IL-36 family cytokines and IL-37 but not IL-38 is altered in psoriatic skin. *J Dermatol Sci.* 2015;80:150-2.
33. Tortola L, Rosenwald E, Abel B, Blumberg H, Schäfer M, Coyle AJ, et al. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk. *J Clin Invest.* 2012;122:3965-76.
34. Carrier Y, Ma HL, Ramon HE, Napierata L, Small C, O'Toole M, et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in vivo: Implications in psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2011;131:2428-37.
35. Gabay C, Towne JE. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions 2015; 97.
36. Kanazawa N, Nakamura T, Mikita N, Furukawa F. Novel IL36RN mutation in a Japanese case of early onset generalized pustular psoriasis. *J Dermatol.* 2013;40:749-51.
37. Tominaga C, Yamamoto M, Imai Y, Yamanishi K. A case of old age-onset generalized pustular psoriasis with a deficiency of IL-36RN (DIRA) treated by granulocyte and monocyte apheresis. *Case Rep Dermatol.* 2015;7:29-35.
38. Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, Takahashi H, Shoda Y, Mitsuma T, et al. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2514-21.
39. Li M, Han J, Lu Z, Li H, Zhu K, Cheng R, et al. Prevalent and rare mutations in IL-36RN gene in Chinese patients with generalized pustular psoriasis and psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2637-9.
40. Li X, Chen M, Fu X, Zhang Q, Wang Z, Yu G, et al. Mutation analysis of the IL36RN gene in Chinese patients with generalized pustular psoriasis with/without psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2014;76:132-8.
41. Capon F. IL36RN mutations in generalized pustular psoriasis: Just the tip of the iceberg? *J Invest Dermatol.* 2013;133:2503-4.
42. Hussain S, Berki DM, Choon SE, Burden AD, Allen MH, Arostegui JI, et al. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1067-70.e9.
43. Cowen EW, Goldbach-Mansky R. DIRA, DITRA, and new insights into pathways of skin inflammation: What's in a name? *Arch Dermatol.* 2012;148:381-4.
44. Johnston A, Xing X, Guzmán AM, Riblett M, Loyd CM, Ward NL, et al. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: A novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression. *J Immunol.* 2011;186:2613-22.
45. Ramadas RA, Ewart SL, Iwakura Y, Medoff BD, Levine AM. IL-36 $\alpha$  exerts pro-inflammatory effects in the lungs of mice. *PLoS One.* 2012;7:e45784.
46. Almeida de Jesús A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol.* 2013;147:155-74.
47. Setta-Kaffetzi N, Navarini AA, Patel VM, Pullabhatala V, Pink AE, Choon SE, et al. Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1366-9.
48. Sugiura K, Endo K, Akasaka T, Akiyama M. Successful treatment with infliximab of sibling cases with generalized pustular psoriasis caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2054-6.
49. Pan J, Qiu L, Xiao T, Chen HD. Juvenile generalized pustular psoriasis with IL36RN mutation treated with short-term infliximab. *Dermatol Ther.* 2016;29:164-7.
50. Arakawa A, Ruzicka T, Prinz JC. Therapeutic efficacy of interleukin 1 $\alpha$ /interleukin 2 $\beta$  blockade in generalized pustular psoriasis regardless of IL36RN mutation status. *JAMA Dermatol.* 2016;152:825-8.
51. Hüffmeier U, Wätzold M, Mohr J, Schön MP, Mössner R. Successful therapy with anakinra in a patient with generalized pustular psoriasis carrying IL36RN mutations. *Br J Dermatol.* 2014;170:202-4.
52. Rossi-Semerano L, Piram M, Chiaverini C, De Ricaud D, Smahi A, Koné-Paut I. First clinical description of an infant with interleukin-36-receptor antagonist deficiency successfully treated with anakinra. *Pediatrics.* 2013;132:e1043-7.
53. Podlipnik S, de la Mora L, Alsina M, Mascaró JM Jr. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a patient with pustular psoriasis with an IL-36RN deficiency treated with infliximab: Case report and review of the literature. *Australas J Dermatol.* 2017;58:e44-7.
54. Wolf J, Ferris LK. Anti-IL-36R antibodies, potentially useful for the treatment of psoriasis: A patent evaluation of WO2013074569. 2014;24:477-9.

# 3 Retises y Ses Retinal: líneas con retinoides adaptadas a las necesidades de cada piel

**Mediderma** presenta las líneas 3 Retises y Ses Retinal, soluciones profesionales formuladas con retinoides para combatir los principales efectos del paso del tiempo (arrugas, flacidez, aclarar las pigmentaciones y mejorar el aspecto de las pieles grasas con tendencia acneica) con la máxima efectividad y tolerancia con la piel.

Uno de los inconvenientes de estos ingredientes activos era su inestabilidad y la irritación que causaba en las pieles más sensibles, problemas que Mediderma ha resuelto a través de la nanotecnología y su combinación con otros activos como el zinc o el ácido hialurónico que potencian su efecto en la piel minimizando los efectos adversos.

**3 Retises** está integrado por **3-Retises CT** y **3 Retises Nanopeel 1% gel**. Ambos incorporan **3-Retinol System**:

Tres moléculas con diferentes velocidades de acción (inmediata, continuada y retardada) que aportan a la piel la cantidad necesaria de vitamina A en todo momento. Con este sistema, no solo hay un aporte constante de activo, sino que se consigue aumentar su tolerancia, mejorar la función barrera de la piel y reducir los efectos secundarios como la sequedad y exfoliación. Estos nuevos tratamientos de uso profesional activan el mecanismo CIT (Corneal Induction Therapy & Collagen Induction Therapy). Los liposomas (base de la nanotecnología) ayudan a restaurar el estrato córneo, mejoran su función barrera y reducen los efectos secundarios.

- **3Retises CT** es un sistema en dos pasos que combina 3-vitC System y 3-retinol System para aportar una actividad antioxidante, despigmentante y antienvejecimiento. Se presenta en dos formatos: ampollas, formuladas con 3-vitC System (ascorbil glucósido más Ethil vitC y sodium ascorbate) además de liposomas de retinal, ácido hialurónico y zinc, y un sobre que contiene retinol libre, liposomas de retinal y retinil, ácido hialurónico y zinc. El aporte de zinc favorece y acelera la conversión a ácido retinoico. A su vez, la combinación de retinoides y ácido hialurónico de muy bajo peso molecular potencia la formación de nuevo ácido hialurónico.

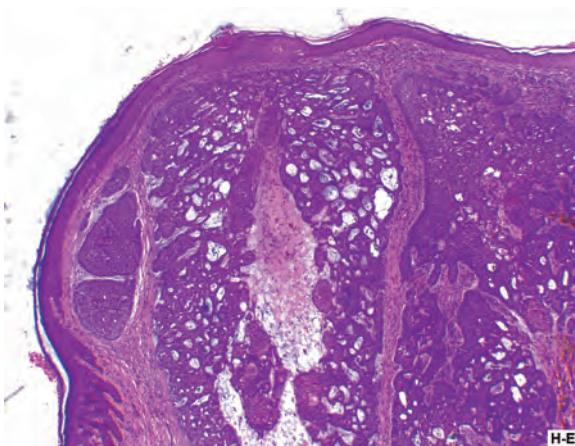
- **3Retises Nanopeel 1%** es un gel de sellado formulado con 1% de 3-retinol System (retinol, retinal y retinil). Por su formulación, está indicado para pieles sensibles.



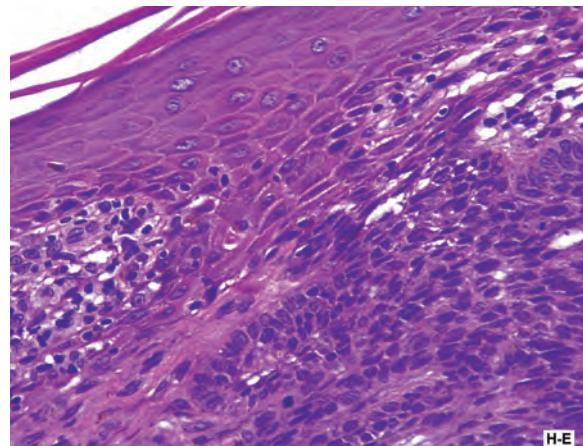
**La línea Ses Retinal Peels** está compuesta por dos productos: **Ses Retinal Mist y Sealing Gel**, un sistema en dos pasos (mist + gel de sellado) formulado con 0,75% de retinal liposomado. El retinaldehído es el primer precursor del ácido retinoico, lo que convierte a este sistema en uno de los más potentes. Se trata de un agente tópico eficaz en el crono y fotoenvejecimiento, al incrementar el espesor de la epidermis y la elasticidad cutánea. Posee propiedades antiinflamatorias, reduce los niveles de protaglandinas e interleucinas y, a diferencia de otros retinoides como el retinol o el retinil, tiene propiedades antibacterianas frente a bacterias gram-positivo como el P. Acnes lo que lo hace muy útil en tratamientos contra el acné.



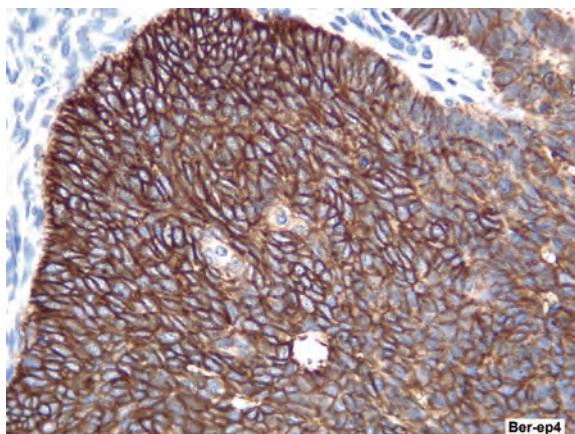
**FIGURA 1.** Pápula perlada del color de la mucosa, de 5mm de diámetro, en el labio mayor izquierdo



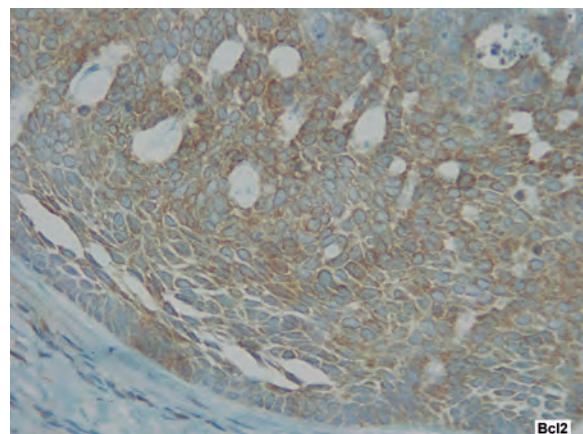
**FIGURA 2.** En el corion cutáneo se observa proliferación de células basaloïdes malignas que se distribuyen en macrónódulos con cambios seudoglandulares, que presentan empalizada periférica y escasa retracción del estroma, acompañadas de un estroma fibromixóide y de pigmento melánico. Hematoxilina y eosina, 4X.



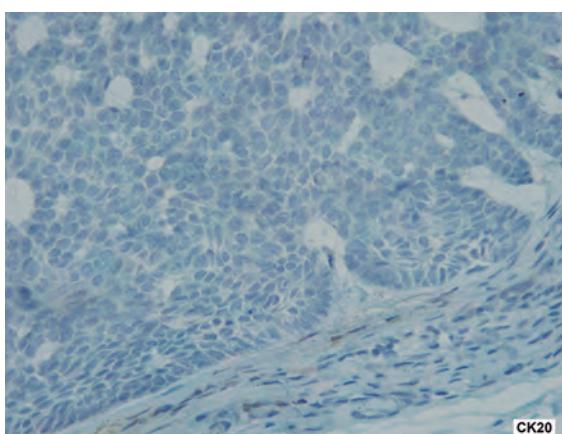
**FIGURA 3.** Se observa la unión de la neoplasia con la epidermis. Hematoxilina y eosina, 40X.



**FIGURA 4.** Reacción positiva fuerte y difusa de las células tumorales. Inmunohistoquímica, Ber-ep4, 40X.



**FIGURA 5.** Reacción positiva moderada y difusa de las células tumorales. Inmunohistoquímica, Bcl2, 40X.



**FIGURA 6.** R Reacción negativa, no hay células de Merkel. Inmunohistoquímica, CK20, 40X.

# Carcinoma basocelular macronodular adenoideo y pigmentado en vulva

**Catalina Jaramillo<sup>1</sup>, Juan Pablo Ospina<sup>2</sup>**

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

2. Médico patólogo, docente de Dermatopatología, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

## INTRODUCCIÓN

En los Estados Unidos, el cáncer no melanoma de piel representa anualmente más de un millón de nuevos casos de cáncer, el 75% de los cuales son carcinomas basocelulares, por lo que es la neoplasia maligna humana más común. Aunque el carcinoma basocelular se observa con frecuencia en los sitios expuestos al sol de pacientes blancos, este tipo de cáncer puede surgir en sitios que no están expuestos al sol, incluso en las regiones perianal y genital.

El carcinoma basocelular de la vulva representa menos del 1% de todos los carcinomas basocelulares y menos del 5% de todos los cánceres de la vulva. Es un tumor raro con solo 250 casos, aproximadamente, reportados en la literatura científica. Se ha informado que las edades de presentación están entre los 34 y los 96 años. En su fisiopatología, la mayoría de los autores coincide en que la inmunosupresión causada por la edad, los antecedentes de vulvovaginitis crónica, la radioterapia y los cambios hormonales son los factores que influyen de forma decisiva en la degeneración de las células basales que llevan la formación del carcinoma. Clínicamente, puede presentarse como una placa con descamación mal definida con telangiectasias, una pápula o un nódulo circunscrito, una placa ulcerada, un área indurada, una lesión pigmentada o cualquier combinación de las anteriores. Las lesiones más avanzadas pueden estar profundamente ulceradas.

La apariencia histológica del carcinoma basocelular de la vulva es similar a la encontrada en áreas expuestas a la luz, y se pueden usar tinciones de inmunohistoquímica, como la Bcl-2, la Ber-ep4 y la CK20, entre otras, para diferenciarlo de otros tumores de células basaloïdes, como el tricoepitelioma, o de formas de carcinoma escamocelular asociadas con tipos del virus del papiloma humano de alto riesgo.

**" El carcinoma basocelular de la vulva representa menos del 1% de todos los carcinomas basocelulares y menos del 5% de todos los cánceres de la vulva."**

**Correspondencia:**

Juan Pablo Ospina

**Email:**

juanpaos@yahoo.com

*Recibido: 6 de marzo de 2017*

*Aceptado: 13 de junio de 2017*

**Conflictos de interés:**

No se reportan conflictos de interés.

**"En la vulva, al igual que en otras localizaciones, el carcinoma basocelular presenta un gran poder de infiltración y destrucción local, con un alto índice de recidivas (20 %), según su estirpe histológica, tamaño y tratamiento."**

En la vulva, al igual que en otras localizaciones, el carcinoma basocelular presenta un gran poder de infiltración y destrucción local, con un alto índice de recidivas (20 %), según su estirpe histológica, tamaño y tratamiento. El índice de metástasis es raro, aproximadamente, 0,0028 % de los casos y la gran mayoría se presenta en los ganglios regionales.

El tratamiento ideal consiste en la resección quirúrgica con márgenes o la terapia destructiva local cuando la cirugía no se puede realizar.

El pronóstico del carcinoma basocelular de vulva es muy bueno; sin embargo, dada su alta tasa de recurrencia, es necesario hacer un seguimiento estricto de forma periódica.

## REFERENCIAS

1. Barcia JB, Minaudo C, González V, Allevato M, Marini M. Carcinoma basocelular y tricoepitelioma. Arch Argent Dermatol. 2014;64:101-6.
2. Bordel-Gómez MT, Sánchez-Estella J, Cardeñoso-Álvarez E, Santos-Durán JC, Román-Curto C. Carcinoma basocelular vulvar: una rara localización del cáncer de piel más frecuente. Actas Dermosifiliogr. 2006;97:415-6.
3. De Giorgi V, Salvini C, Massi D, Raspollini MR, Carli P. Vulvar basal cell carcinoma: Retrospective study and review of literature. Gynecol Oncol. 2005;97:192-4.
4. Escribano-Montesdeoca G, García-Grandal T, Mora-Hervas I, Ratia-García E, Mateu-Pruñonosa JC, Brescó I, et al. Carcinoma basocelular de vulva. Progr Obstet Ginecol. 2014;57:169-71.
5. Fleury AC, Junkins-Hopkins JM, Díaz-Montes T. Vulvar basal cell carcinoma in a 20-year-old: Case report and review of the literature. Gynecol Oncol Case Rep. 2012;2:26-7.
6. Mulvany NJ, Rayoo M, Allen DG. Basal cell carcinoma of the vulva: A case series. Pathology. 2012;44:528-33.
7. Sánchez-Venegas JC, Castelán-Maldonado EE, Peña-Ruelas CI, Vázquez-Martínez CA. Marcadores de inmunohistoquímica para el diagnóstico diferencial entre el carcinoma basocelular y el tricoepitelioma. Piel. 2014;29:266-71.



# Eryfotona® AK-NMSC

*Da a tu piel una  
nueva oportunidad*



## Previene y favorece la reparación del daño actínico

Crea sobre la piel un film protector de ADN Repairsomes®

- Protección muy alta  
(Crema SPF 100, UVA 49 y Fluido SPF 100, UVA 30)
- Enzima Fotoliasa reparadora: encapsulada en liposomas para asegurar una mejor penetración
- Antioxidantes

### El uso de la textura Fluid favorece el uso diario

- Aplicar dos veces al día, por la mañana y al mediodía
- La fotoliasa se activa con la luz visible

# EXIMIA

## CIENCIA ANTIEDAD

*para cada mujer*



EXIMIA, tratamientos preventivos, restauradores, protectores y purificantes para el cuidado de la piel.

Los activos Eximia son biocompatibles que actúan induciendo y activando los propios bio-mecanismos celulares originales de la piel.  
Están clínica, dermatológica y oftalmológicamente testeados.  
Hipoalergénicos. 100% libres de fragancia. 100% libres de colorantes.

---

### ENCUÉNTRANOS EN:

BOGOTÁ Dermapiel, Piel y Vida | MEDELLÍN Dermalife, Punto Clave  
BARRANQUILLA Drogas Habib, Dra. Luisa Fernanda Obregón, Dra. Jeniffer Díaz  
VALLEDUPAR Dermis, Farmacia Mundial | MANIZALES La Tienda de la Piel (condrogas)  
PEREIRA Botica de la Piel

---



# Psoriasis inversa en un paciente pediátrico

*Inverse psoriasis in a pediatric patient*

**Sneider Torres<sup>1</sup>, Verónica Molina<sup>2</sup>, Ana Cristina Ruiz<sup>3</sup>**

- 1. Médico, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
- 2. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
- 3. Médica dermatopatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

## RESUMEN

La psoriasis inversa posee un patrón clínico poco frecuente que puede comprometer de 2 a 6% de los pacientes con psoriasis. El compromiso de los pliegues hace complejo su diagnóstico oportuno, por su similitud con una infección fungica, que siempre debe descartarse. Existen pocos datos epidemiológicos y reportes de caso de este subtipo de psoriasis en la población pediátrica.

Se presenta el caso de una niña de cuatro años de edad con diagnóstico de psoriasis inversa.

**PALABRAS CLAVE:** psoriasis; preescolar; betametasona; vitamina D.

## SUMMARY

Reverse psoriasis is an unusual clinical pattern that affects 2 to 6% of psoriatic patients. The skinfold compromise makes difficult to reach a timely diagnosis due to its similarity to a fungal infection which should always be ruled out. There is little epidemiological data and few case reports about this psoriasis subtype in pediatric population.

We report the case of a 4-year-old girl with reverse psoriasis.

**KEY WORDS:** Psoriasis; children, preschool; betamethasone, vitamin D.

## Correspondencia:

Sneider Alexander Torres

## Email:

sneidertorres07@gmail.com

Recibido: 16/09/2016

Aceptado: 23/03/2017

## Fuentes de financiación:

Ninguna.

## Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica mediada inmunológicamente, que afecta la piel, las uñas y las articulaciones. Se presenta en niños y adultos, con predominio en estos últimos, con una prevalencia estimada de 2,5 a 3 %, en comparación con una de 0,12 a 1,2% en la población infantil<sup>(1,2)</sup>. En un tercio de los pacientes se manifiestan lesiones características de psoriasis antes de los 16,1 años<sup>(3,4)</sup> y el 15% de todos los casos afectan a menores de 10 años<sup>(5)</sup>.

La psoriasis inversa, también llamada intertriginosa o psoriasis de las flexuras o pliegues, es una forma de la enfermedad que se presenta como placas eritematosas con poca o ninguna descamación<sup>(6)</sup> y afecta a 3 a 7 % de todos los casos de psoriasis<sup>(7)</sup>.

## REPORTE DE CASO

Se trata de una paciente de cuatro años de edad, sin antecedentes de importancia, que presentaba un cuadro clínico de ocho meses de evolución caracterizado por lesiones eritematosas con descamación que se iniciaron en la región posterior del muslo izquierdo. Recibió inicialmente dos ciclos de tratamiento tópico diario de mometasona en crema al 0,1 % en la noche, asociada a una de tacrolimus en crema al 1 %; cada ciclo fue de 20 días continuos separados por 10 días libres de medicación. Durante el periodo terapéutico se observó un adecuado control de las lesiones, con notable mejoría.

Una semana después de la culminación de este tratamiento, la paciente presentó reagudización de las lesiones previas, con extensión a los glúteos, la región interglútea y los pliegues glúteos.

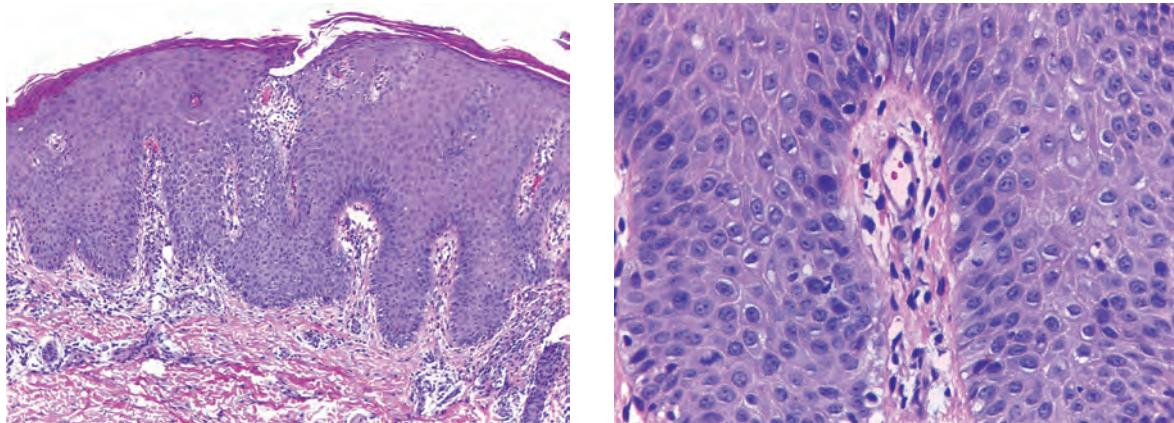
La paciente consultó nuevamente seis meses después debido a inconvenientes con el sistema de salud. En esta ocasión, se observaron placas eritematosas con descamación en los glúteos, la región interglútea y los pliegues glúteos, sin compromiso del área genital ni de otras estructuras corporales (**figuras 1 y 2**).

Ante estas lesiones, se decidió descartar inicialmente una infección fúngica y el examen directo con hidróxido de potasio (KOH) fue negativo. Entonces, se enfocó el diagnóstico en una posible psoriasis inversa y se practicó una biopsia de piel del glúteo izquierdo. En el estudio de histopatología se informó hiperqueratosis y paraqueratosis confluyente, con algunos agregados de polimorfonucleares neutrófilos intracárneos y capa granular atenuada. En la epidermis había hiperplasia importante con zonas irregulares y otras psoriasiformes, con algunos neutrófilos en el estrato espinoso, y en la dermis, leve infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial. Estos hallazgos correspondían a una psoriasis (**figuras 3 y 4**).

Con este resultado, se inició el tratamiento tópico con un análogo de la vitamina D más betametasona dos veces al día durante un mes y emulsión humectante corporal a base de urea dos veces al día. Hubo una



**Figuras 1 y 2.** Placas eritematosas con descamación en glúteos, región interglútea y pliegues glúteos



**Figuras 3 y 4.** Hiperqueratosis y paraqueratosis confluente con agregados de neutrófilos intracórneos , epidermis con hiperplasia importante y dermis con infiltrado linfocitario perivascular. Hematoxilina y eosina,10X y 40X.

buenas reacciones terapéuticas y se logró la resolución de las lesiones.

## DISCUSIÓN

La incidencia de psoriasis en la población pediátrica es de 33,2 por 100.000, aproximadamente. Se ha observado un incremento ostensible en el número de casos en los últimos años: en el periodo de 1970 a 1974, la incidencia fue de 29,6 por 100.000, y en el de 1995 a 1999, fue de 62,7 por 100.000<sup>(7)</sup>.

La presentación clínica de la psoriasis en niños muestra varios subtipos similares a los del adulto; se diferencian, especialmente, por ser lesiones más delgadas, de consistencia más suave, con menos escamas y más pruriginosas<sup>(8)</sup>. Los patrones clínicos en su orden, de más frecuentes a menos frecuentes, son: psoriasis en placas, de cuero cabelludo, en gotas (guttata), de los pliegues (flexural), eritrodérmica pustular y ungual<sup>(9)</sup>. La psoriasis inversa es una presentación clínica rara reportada en 2 a 6 % de los pacientes con psoriasis<sup>(10)</sup>. Se encuentra con mayor frecuencia en la población infantil que en los adultos, y se caracteriza por el compromiso circunscrito en sitios de flexión<sup>(11,12)</sup>, con predominio en el área perianal hasta en 44 % de los casos<sup>(13)</sup>.

Tollefson evaluó la incidencia de la psoriasis en niños y encontró que el compromiso interglúteo y perianal sólo se presentó en 6 % de todos los pacientes<sup>(7)</sup>. Lysell, en un estudio para caracterizar clínicamente la psoriasis en menores de 16 años, encontró la mayor proporción de casos de psoriasis inversa antes de la pubertad<sup>(14)</sup>. Este tipo de psoriasis es difícil de diagnosticar; siempre debe sospecharse ante un caso de dermatitis inflamatoria crónica, de tipo intertrigo candidásico o tiña, que no mejore con el tratamiento antifúngico o cuando la prueba para hongos sea negativa<sup>(15,16)</sup>.

La psoriasis inversa también es difícil de tratar y representa todo un reto debido a que no mejora con el tratamiento convencional<sup>(17)</sup>. La recomendación terapéutica de la American Academy of Dermatology es, como primera línea, corticoesteroides de baja a mediana potencia durante un curso corto (2 a 4 semanas) y, como tratamiento a largo plazo, análogos de la vitamina D (calcipotriol) o inmunomoduladores tópicos (tacrolimus, pimecrolimus), con el fin de minimizar los efectos adversos del uso prolongado de esteroides<sup>(18)</sup>. La seguridad de estos medicamentos ha sido probada en varios estudios<sup>(19,20)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Psoriasis in children and adolescents: Diagnosis, management and comorbidities. *Paediatr Drugs.* 2015;17:373-84.
2. Moustou AE, Kakourou T, Masouri S, Alexopoulos A, Sachlas A, Antoniou C. Childhood and adolescent psoriasis in Greece a retrospective analysis of 842 patients. *Int J Dermatol.* 2014;53:1447-53..
3. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162:633-6.
4. Pootrakul L, Kalb RE. The management of psoriasis in children and adolescents. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010;145:259-68.
5. Beylot C, Puissant A, Bioulac P, Saurat JH, Pringuet R, Doutre MS. Particular clinical features of psoriasis in infants and children. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1979;87:95-7.
6. Joham E, James E. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AM, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* New York: McGraw Hill Medicine; 2007. p. 169-94.
7. Wang G, Li C, Gao T, Liu Y. Clinical analysis of 48 cases of inverse psoriasis: A hospital-based study. *Eur J Dermatol.* 2005;15:176-8.
8. Dogra S, Kaur I. Childhood psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:357-65.
9. Stefanaki C, Lagogianni E, Kontochristopoulos G, Verra P, Barkas G, Katsambas A, et al. Psoriasis in children: A retrospective analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:417-21.
10. Duweb GA, Eldebani S, Alhaddar J. Calcipotriol cream in the treatment of flexural psoriasis. *Int J Tissue React.* 2003;25:127-30.
11. Wang G, Li C, Gao T, Liu Y. Clinical analysis of 48 cases of inverse psoriasis: A hospital-based study. *Eur J Dermatol.* 2005;15:176-8.
12. Benoit S, Henning H. Childhood psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:555-62.
13. Farber EL, Nall MA. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica.* 1974;148:1-18.
14. Lysell J, Tessma M, Nikamo P, Wahlgren CF, Stahle M. Clinical characterisation at onset of childhood psoriasis - a cross sectional study in Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:457-61.
15. Zampetti A, Tiberi S. Inverse psoriasis. *Clin Med.* 2015;15:311.
16. Wilmer EN, Hatch RL. Resistant 'candidal intertrigo': Could inverse psoriasis be the true culprit? *J Am Board Fam Med.* 2013;26:211-4.
17. Syed ZU, Khachemoune A. Inverse psoriasis: Case presentation and review. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12:143-6.
18. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Horn EJ, et al. Treatment of intertriginous psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:120-4.
19. Kreuter, Sommer A, Hyun J, Bräutigam M, Brockmeyer NH, Altmeyer P, et al. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: A double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol.* 2006;142:1138-43.
20. Travis LB, Silverberg NB. Psoriasis in infancy: therapy with calcipotriene ointment. *Cutis.* 2001;68:341-4.

# Síndrome de Sweet: reporte de un caso y revisión de la literatura

*Sweet syndrome: a case report and literature review*

**Laura Carolina Camacho<sup>1</sup>, Delsy Del Río<sup>2</sup>, Ana Cristina Ruiz<sup>3</sup>**

1. Médica general, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
3. Médica dermatopatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

## RESUMEN

El síndrome histiocitoide de Sweet es una variante poco frecuente de la dermatosis neutrofílica febril (síndrome clásico de Sweet), que fue descrita por primera vez en el 2005 por Requena, et al., la cual se caracteriza por presentar un infiltrado inflamatorio conformado por células mieloides inmaduras similares a los histiocitos. Clínicamente, se manifiesta de forma parecida a la variante clásica y, al igual que esta, se asocia con enfermedades de base como algunas autoinmunitarias y neoplasias hematológicas.

Se reconoce su asociación con el uso de ciertos medicamentos, principalmente el factor estimulante de colonias de granulocitos, y antimicrobianos, como el trimetoprim-sulfametoxazol. Tiene una adecuada reacción terapéutica a los corticoides y, generalmente, su curso es benigno, con bajo riesgo de recidivas.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Sweet, factor estimulante de colonias de granulocitos, histiocitos.

**Correspondencia:**

Laura Carolina Camacho

**Email:**

lccamacho29@gmail.com.

*Recibido: 03/06/2016*

*Aceptado: 15/03/2017*

**Título corto:** Síndrome histiocitoide de Sweet

**Conflictos de interés:**

No se reportan conflictos de interés.

## SUMMARY

Histiocytoid Sweet syndrome is a rare variant of the acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome) which was first described in 2005 by Requena, et al., and is characterized by inflammatory infiltrate composed of immature myeloid cells similar to histiocytes.

Clinically it is similar to the classical variant and is associated with underlying conditions such as autoimmune diseases and hematological malignancies.

It has shown a relationship with the consumption of certain drugs, mainly granulocyte colony-stimulating factor and some antimicrobial drugs such as trimethoprim-sulfamethoxazole. It has an adequate therapeutic response to corticosteroids and has a generally benign course with low risk of recurrence.

**KEY WORDS:** Sweet's syndrome, granulocyte colony-stimulating factor, histiocytes.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de una paciente de siete años de edad, residente en Medellín, hospitalizada en el Servicio de Pediatría del Hospital Pablo Tobón Uribe, con antecedentes de síndrome de Kostman (neutropenia congénita) en tratamiento con 450 µg diarios de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) (Filgrastim®).

Fue evaluada por el Servicio de Dermatología por un cuadro clínico de cuatro días de evolución de aparición en el flanco derecho de una placa eritematosa de 10 x 8 cm, aproximadamente, con vesículas y pseudovesículas en la superficie (**figura 1**), sin ninguna otra sintomatología, siendo este el primer episodio.

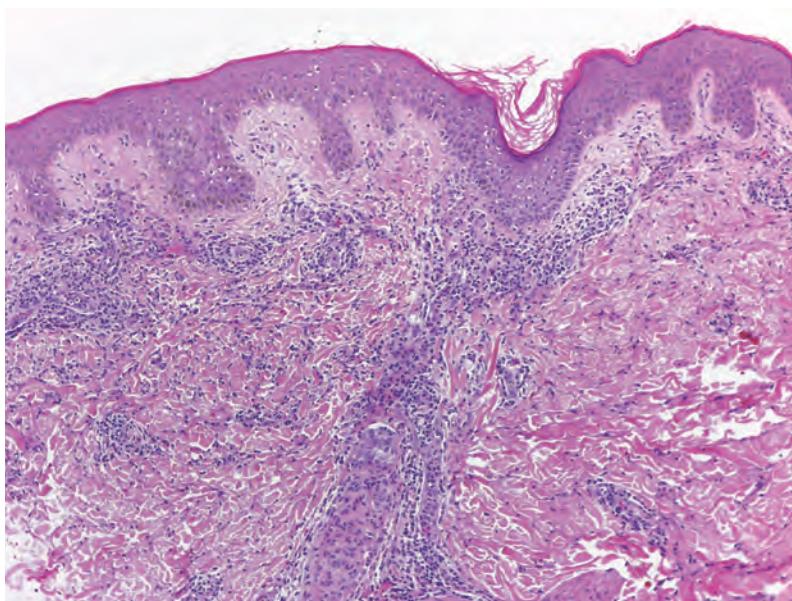
Inicialmente, se hizo la impresión diagnóstica de herpes simple y se solicitó la prueba de Tzanck para confirmar el diagnóstico; sin embargo, no fue posible la realización de la misma por lo que se decidió iniciar la administración de aciclovir intravenoso de forma empírica, dado los antecedentes de inmunosupresión

de la paciente. Tres días después se evidenció la persistencia y extensión de la lesión, por lo cual se decidió practicar una biopsia de piel para el estudio histológico y hacer cultivos para aerobios, micobacterias y hongos. En la histopatología, se observó la epidermis sin cambios, la dermis con infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial compuesto por linfocitos, células mononucleares de aspecto histiocitoide y algunos eosinófilos, sin apreciarse claramente polimorfonucleares neutrófilos, polvillo nuclear ni vasculitis. No se observaron vesículas ni cambios citopáticos virales que sugirieran infección por herpes simple, varicela zoster o citomegalovirus. Esta imagen histológica recuerda entidades tales como el granuloma anular intersticial, la dermatitis granulomatosa intersticial y el síndrome histiocitoide de Sweet (**figura 2**).

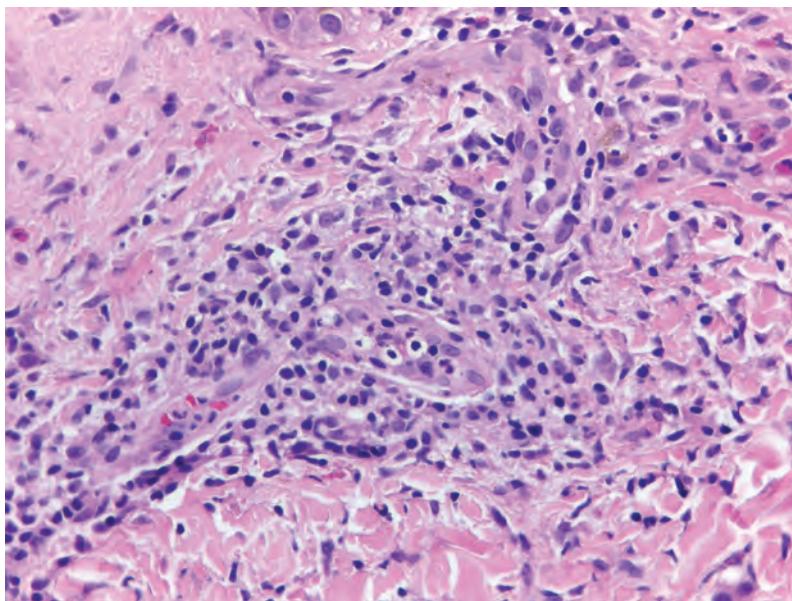
En el estudio de inmunohistoquímica para los marcadores de mieloperoxidasa, CD68 KP-1, CD68 PGM-1, CD3 y CD20, se observó que las células mononucleares del infiltrado dérmico correspondían a linfocitos, histiocitos y células mieloídes inmaduras (**figuras 4-6**).



**Figura 1.** Hiperqueratosis y paraqueratosis confluente con agregados de neutrófilos Placa eritematosa en el flanco derecho con pseudovesículas en el interior y presencia de costra central con descamación.



**Figura 2.** En la epidermis no observan cambios y, en la dermis, infiltrado inflamatorio intersticial. Hematoxilina y eosina, 100X.



**Figura 3.** El infiltrado está compuesto principalmente por células mononucleares histiocitoides y eosinófilos ocasionales. Hematoxilina y eosina, 400X.

Con este resultado, las características clínicas y el antecedente de administración de Filgrastim® como tratamiento para el síndrome de Kostman, se diagnosticó un síndrome histiocitoide de Sweet y se decidió iniciar clobetasol en crema una vez al día, con lo cual, a los cuatro días, se obtuvo mejoría de la lesión con hiperpigmentación residual y costras escasas, por lo que se continuó igual tratamiento durante siete días más.

Dada la ausencia de síntomas sistémicos y el compromiso muy localizado en piel, no se suspendió el uso de Filgrastim® en este caso.

## DISCUSIÓN

El síndrome clásico de Sweet, también conocido como dermatosis neutrofílica febril aguda, fue descrito por primera vez por Robert Douglas Sweet en 1964, quien lo llamó inicialmente “enfermedad de Gomm-Button” en honor a sus dos primeras pacientes. Se trata de una dermatosis neutrofílica que clínicamente se caracteriza por fiebre asociada a leucocitosis, neutrofilia, malestar general y elevación de reactantes de fase aguda <sup>1-5</sup>, acompañada de lesiones cutáneas que se manifiestan como pápulas, nódulos eritemato-violáceos dolorosos o ambos, de 2 a 10 cm de diámetro, aproximadamente, con pseudovesículas y pústulas que pueden ser coalescentes y, en ocasiones, formar placas. Generalmente, su distribución es asimétrica y comprometen predominantemente las extremidades superiores, la cara y el cuello <sup>1,3,4</sup>.

Sin embargo, en los últimos años se han encontrado algunos casos de pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Sweet de características histológicas atípicas, con infiltrado dérmico de linfocitos y células de aspecto histiocitoide <sup>2,6-8</sup>.

Esta variante fue descrita originalmente en el estudio de Requena, et al., en el 2005, en el cual se incluyeron 41 pacientes con síndrome de Sweet; se encontró un grupo que presentaba un infiltrado compuesto principalmente por células que simulaban histiocitos, interpretadas como células mononucleares, pero se concluyó que se trataba de neutrófilos inmaduros <sup>1,2,6-8</sup>.

El síndrome histiocitoide de Sweet presenta un patrón similar en la edad de inicio, las características y distribución de las lesiones cutáneas, la frecuencia y el tipo de enfermedades asociadas al Sweet clásico, pero la diferencia radica en el tipo de infiltrado encontrado en la histopatología <sup>2</sup>.

En la valoración microscópica, se aprecia edema en la dermis papilar que puede variar de moderado a intenso, asociado a un infiltrado inflamatorio que compromete la dermis superficial y media, compuesto por células que simulan histiocitos, positivas para CD68, CD15, CD43, CD45, lisozima y mieloperoxidasa, lo cual corresponde a un inmunofenotipo de linaje mieloide. A su vez, otras células encontradas en la biopsia incluyen linfocitos, en 20 a 50 % de los casos, y una minoría presenta células B y neutrófilos <sup>1,2,7-9</sup>. Por el contrario, en el síndrome clásico de Sweet, el estudio microscópico evidencia un infiltrado difuso en la dermis superior, compuesto principalmente por neutrófilos maduros, el cual, en algunas ocasiones, se puede extender hasta el tejido celular subcutáneo <sup>1,3,4</sup>.

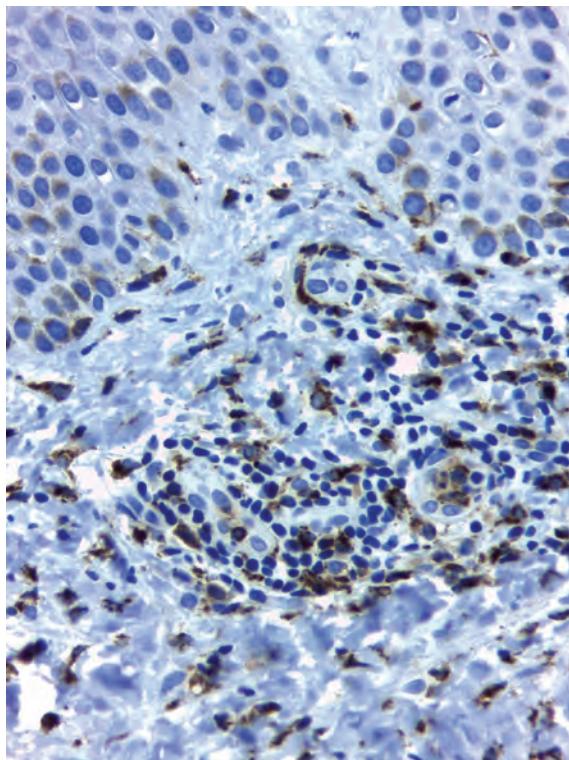
En la serie de Requena se propuso que el síndrome

histiocitoide de Sweet corresponde a una etapa temprana de la variante clásica, que evidencia la liberación de precursores neutrófilicos inmaduros por parte de la médula ósea en etapas iniciales de la enfermedad y que, posteriormente, será reemplazado por el típico infiltrado con neutrófilos segmentados maduros característico del Sweet clásico <sup>1,6-8</sup>.

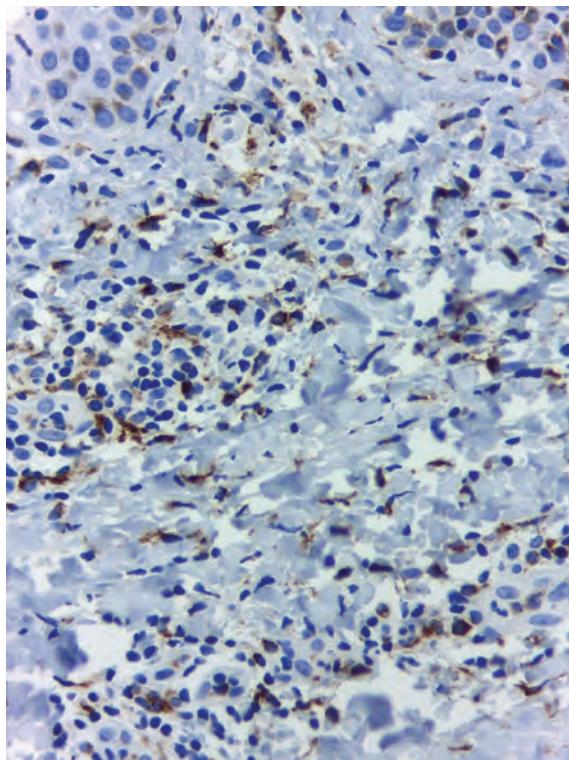
Con respecto a las manifestaciones sistémicas, el síndrome histiocitoide de Sweet raramente presenta neutrófilia y esta solo se ha encontrado en el 20 % de los pacientes <sup>2</sup>, a diferencia de la variante clásica, en la cual se considera dentro de los criterios diagnósticos <sup>3-5</sup>. El compromiso extracutáneo, a excepción del tejido subcutáneo, no se ha reportado en el Sweet histiocitoide <sup>2-7</sup>, mientras que, en la forma clásica, se han encontrado casos con síntomas musculoesqueléticos y renales, y en menor proporción, puede hallarse afeción ocular, pulmonar, digestiva, pancreática, esplénica y del sistema nervioso central, y en niños, puede presentarse con osteomielitis aséptica <sup>3-5</sup>.

Ambos síndromes pueden estar asociados a enfermedades de base; entre las principales condiciones se encuentran: infecciones de las vías respiratorias altas, enfermedades autoinmunitarias, como la enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), trasplante de medula ósea y neoplasias malignas hematológicas, como leucemia mieloide crónica, linfomas, gammaglobulina monoclonal y leucemia linfocítica B <sup>2-7</sup>.

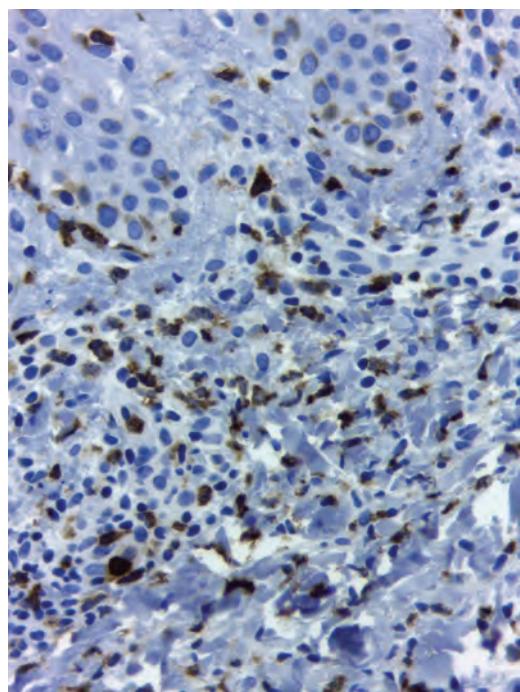
Ambas entidades se han asociado al uso de medicamentos; el principal es el G-CSF, que es una citocina con una función importante en la movilización, expansión, diferenciación y supervivencia de los neutrófilos. En los individuos sanos, los bajos niveles de G-CSF mantienen la homeostasis neutrofílica, pero sus niveles aumentan durante los episodios de estrés o neutropenia y, por lo tanto, se cree que juega un papel clave en la recuperación medular. Tanto el G-CSF endógeno como el exógeno se han relacionado con el síndrome clásico de Sweet y el histiocitoide, y en algunos estudios se han demostrado altos niveles en pacientes con el síndrome activo, en comparación con los que no activos <sup>1,3-5,8</sup>. El mecanismo por el que este medicamento induce la aparición del síndrome de Sweet es aún desconocido, pero se cree que se debe a que estimula la liberación de neutrófilos inmaduros durante las etapas de recuperación medular secundaria a alguna lesión <sup>1</sup>. Otros agentes relacionados con esta enfermedad que han sido descritos en la literatura científica son el trimetoprim-sulfametoxazol y agentes quimioterapéuticos como el bortezomib <sup>1</sup>. Por su parte, el síndrome clásico de Sweet se ha relacionado con una cantidad



**Figura 4.** Se observa marcación de la población de linaje monocito-macrófago y granulocitos neutrófilos maduros e inamaduros Inmunohistoquímica CD68 (KP-1), 400X.



**Figura 5.** Se observa marcación únicamente de la población de histiocitos. Inmunohistoquímica CD68 (PGM-1), 400X.



**Figura 6.** Se observa tinción de las células mononucleares, lo cual favorece un linaje mieloide inmaduro. Inmunohistoquímica para mieloperoxidasa, 400X.

mayor de grupos farmacológicos, como son el ácido transretinoico, la hidralazina, la azatriopina, los anti-retrovirales, el diclofenaco, la nitrofurantoína, etc.<sup>3</sup>. Cabe aclarar que el síndrome histiocitoide de Sweet es una entidad relativamente nueva, por lo que todas las condiciones que pueden estar asociadas al mismo no han sido completamente dilucidadas<sup>7</sup>.

Los principales diagnósticos diferenciales del síndrome histiocitoide de Sweet incluyen el granuloma anular intersticial, la picadura de insectos, los procesos infecciosos, las pápulas reumatoideas inducidas por metrotexato, la leucemia cutis y la dermatitis granulomatosa intersticial; en esta última, también se ve un patrón inflamatorio intersticial compuesto principalmente por histiocitos<sup>3</sup>, pero es común el antecedente de artritis reumatoide y sus características clínicas difieren<sup>1,2,7-9</sup>. El manejo se ha llevado a cabo de forma similar al de la variante clásica, en la cual los esteroides son la primera opción terapéutica y se han obtenido adecuadas respuestas terapéuticas con la administración tópica y con la sistémica. Asimismo, se han informado reacciones terapéuticas satisfactorias con medicamentos coadyuvantes, como la dapsona, la doxiciclina, la talidomida y la ciclosporina, que se han utilizado en casos resistentes a los esteroides cuando son usados como única opción terapéutica<sup>4-7</sup>. Se han reportado recaídas de las lesiones cutáneas durante el curso del tratamiento con esteroides en cerca del 6 % de los pacientes, mientras que, después de la remisión completa de las lesiones, se han reportado en el 10 % de los casos<sup>2</sup>.

Aunque es limitada la información sobre esta variante del síndrome de Sweet, hasta el momento, la presencia de células mieloides inmaduras no cambia el comportamiento ni el pronóstico de la enfermedad, los cuales, generalmente, son benignos, con una adecuada reacción a los agentes terapéuticos antes mencionados<sup>2-6</sup>. En resumen, se puede decir que el síndrome histiocitoide de Sweet es una variante relativamente nueva de la dermatosis neutrofílica febril aguda y que ambas presentan características clínicas similares, siendo su principal diferencia los hallazgos microscópicos, dado que en la variante histiocitoide se encuentra un infiltrado inflamatorio donde predominan las células mieloides inmaduras, que posteriormente se trasformarán en neutrófilos maduros, mientras que estos últimos son los que predominan en el síndrome clásico de Sweet. A pesar de la presencia de células mieloides inmaduras, el curso de la enfermedad tiende a ser benigno con una adecuada respuesta terapéutica y con baja tasa de recurrencia.

## REFERENCIAS

1. Wu A, Rodgers T, Fullen D. Drug-associated histiocytoid Sweet's syndrome: a true neutrophilic maturation arrest variant. *J Cutan Pathol.* 2008; 35: 220-224.
2. Peroni A, Colato C, Schena D, Rongioletti F, Gironi G. Histiocytoid Sweet syndrome is infiltrated predominantly by M2-like macrophages. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 131-138.
3. Rodríguez L, Di Martino – Ortiz B, Lezcano L, Rodríguez – Masi M, Knopfelmacher O, Bolla – de Lezcano L. Síndrome de Sweet descripción de un caso idiopático. *Dermatología Peruana.* 2012; vol 23 (2): 113-116.
4. Cohen P. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 1- 28.
5. Franco M, Guisti C, Malieni D, Ferrairo D, Galimberti G, Hidalgo I, Kowalcuk A, Galimberti R. Síndrome de Sweet asociado a neoplasias. *An Bras Dermatol.* 2006; 81 (5): 473-482.
6. Apalla Z, Kanati L, Sortiriou E, Manousari A, Papagariplou I, Calonje E. Histiocytoid Sweet syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36: 562-563.
7. Serap B, Ayse K, Omer C, Gulay B. Histiocytoid Sweet syndrome. *Int J Dermatol.* 2014; 53: 80- 82.
8. Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Pascual M, Fernandez-Herrera J, Fraga J, et al. Histiocytoid Sweet syndrome: a dermal infiltration of immature neutrophilic granulocytes. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 834-842.
9. Llamas-Velasco M, Concha- Garzón M, Fraga J, Argüés M. Histiocytoid Sweet syndrome related to bortezomib: A mimicker of cutaneous infiltration by myeloma. *Indian Dermatol Online J.* 2015; 81: 305- 306.E.



**RESTORADERM**

## Triple Acción

para el cuidado de la piel sensible  
y extremadamente seca.



- **Ayuda a que los niños**  
vuelvan a jugar tranquilos.
- **Restaura**  
la barrera cutánea.
- **Refuerza**  
el sistema natural de la piel.
- **Restablece**  
el equilibrio del microbioma.

REFUERZA · RESTABLECE · RESTAURA

Cuidado superior desarrollado  
por especialistas en pieles alérgicas.

# Farmacia magistral

Fórmula Magistral elaborada bajo las instrucciones de su médico con materias primas certificadas



Fax: 236 8097

☎ 236 8065 / 236 8096

Cel: 313 207 1626 / 310 243 8406

✉ mdfarmaciamastral@gmail.com

Cra 48 No 91 - 46, Barrio La Castellana - Bogotá, Colombia

[www.farmaciamagistral.com.co](http://www.farmaciamagistral.com.co)

# Enfermedad de injerto contra huésped, una presentación inusual

Luz Adriana Vásquez<sup>1</sup>, Andrés Mazo<sup>2</sup>, Ana Cristina Ruiz<sup>3</sup>

1. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
2. Médico interno, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
3. Médica dermatopatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

## RESUMEN

La enfermedad aguda de injerto contra huésped es una complicación común de los trasplantes alogénicos, con impacto en la morbimortalidad. Usualmente, las manifestaciones dermatológicas junto con las gastrointestinales son las más frecuentes y la presentación clásica es el cuadro clínico por afección de estos dos sistemas; sin embargo, las primeras suelen ser las de más rápida aparición, lo cual es importante para hacer un diagnóstico oportuno. Entre las dermatológicas, el brote máculo-papular es la manifestación más frecuente, aunque se han descrito otras como las placas liquenoides o alopecicas o, simplemente, la dishidrosis.

Se presenta el caso de un paciente con máculas hiperpigmentadas en la cara, una forma clínica atípica de esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad de injerto contra huésped; trasplante.

## SUMMARY

The acute graft-versus-host disease is a common complication of allogeneic transplants with impact in morbidity and mortality. The dermatological and gastrointestinal manifestations are usually the most frequent and classical presentation; however, the dermatological signs are usually the earliest which is important for a timely diagnosis; the maculopapular rash is the most common dermatological manifestation. They have been described in the literature as lichenoid or alopecic plaques or just dyshidrosis.

A case of hyperpigmented macules on the face is presented and it represents an atypical clinical form of this disease.

**KEY WORDS:** Graft-versus-host, transplants.

## INTRODUCCIÓN

Se trata de un paciente de sexo masculino de 60 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus de tipo 2 y de linfoma difuso de células B, para el cual recibió trasplante alogénico de intensidad reducida. La histocompatibilidad del donante se estableció mediante HLA de primera línea.

Antes del trasplante, había iniciado tratamiento con ciclosporina a la cual presentó

### Correspondencia:

Andrés Mazo

### Email:

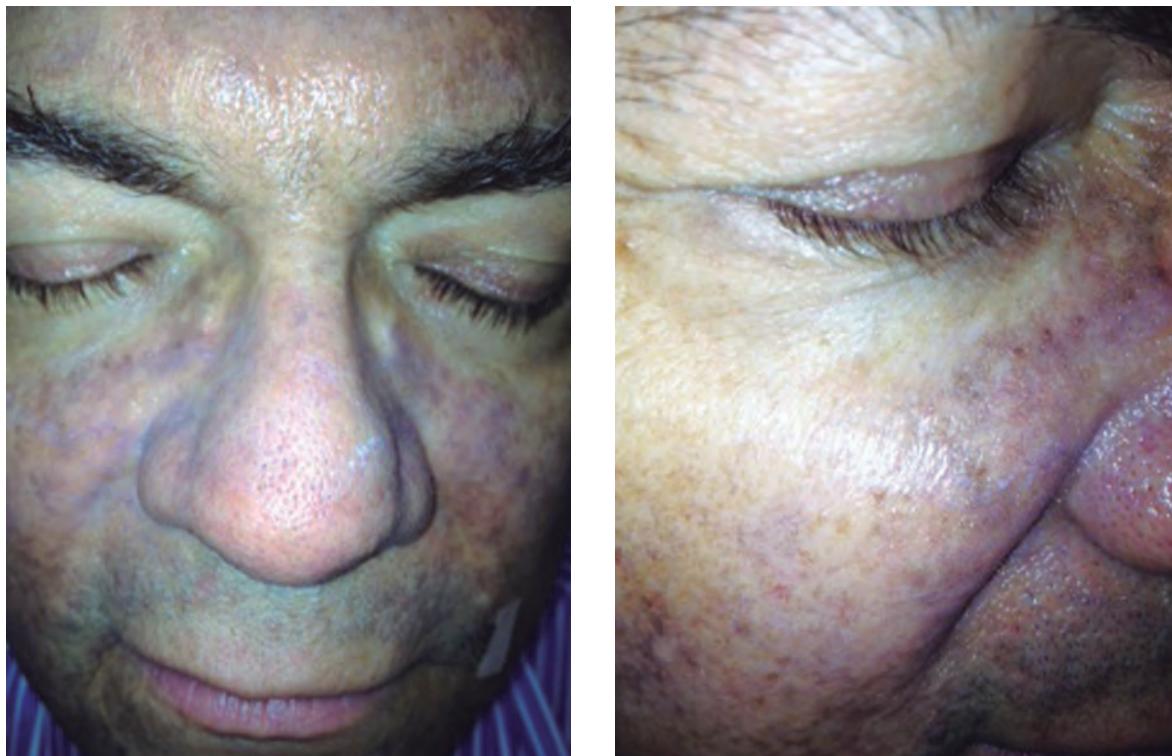
andresmed426@hotmail.com

Recibido: 04/05/2017

Aceptado: 14/01/2017

### Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.



**FIGURA 1 Y 2.** Foto Paciente con maculas café y placas eritemato violáceas distribuidas en mejillas con bordes irregulares simétricas .

intolerancia, por lo cual se inició un esquema con 1 g diario de micofenolato de mofetilo durante ocho semanas. Después del trasplante, se continuó el tratamiento con un gramo diario de micofenolato de mofetilo (con un tiempo programado de seis meses), aciclovir, fluconazol, metformina y gabapentina. Última quimioterapia recibida 8 meses antes del trasplante.

Cuatro meses después del trasplante (día 119), consultó por un cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en deposiciones diarreicas y lesiones eritemato-violáceas asintomáticas localizadas en las mejillas.

En el examen físico se observaron máculas de color café y placas eritemato-violáceas (**figura 1**), algunas de ellas con descamación, en las mejillas, los surcos nasogenianos y la región interciliar. Las mucosas estaban semi-secas debido a la deshidratación por la diarrea. No había adenopatías ni hepatomegalia.

En los exámenes de laboratorio, se encontró: 1.100 leucocitos por  $\mu\text{l}$ , 41 % de linfocitos, 11,8 g/dl de hemoglobina y 149.000 plaquetas por  $\text{mm}^3$ ; la pruebas de función hepática fueron normales.

En el estudio de histopatología de la biopsia de piel, se informó: leve acantosis, ortokeratosis compacta y queratinocitos en la capa basal (**figura 2**); se interpretó

como concluyente para enfermedad aguda de injerto contra huésped, de grado II.

Recibió tratamiento con glucocorticoides sistémicos por vía oral: 12 mg diarios de flazacort durante cinco días y, después, 6 mg diarios durante 10 días. El tratamiento tópico consistió en la aplicación de aceponato de metilprednisolona en crema dos veces al día durante seis días. Se obtuvo resolución de las lesiones. El esquema de inmunosupresores no se cambió.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de injerto contra huésped es una reacción inmunitaria de las células del donante contra los tejidos del huésped que ocurre, generalmente, después de trasplantes hematopoyéticos alogénicos<sup>(1)</sup>.

Los sistemas más afectados son la piel (81 %), el gastrointestinal (54 %) y el hígado (50 %)<sup>(2)</sup>; y la presentación clínica clásica comprende la sintomatología de estos dos primeros sistemas, como en el caso presentado.

Los criterios del 2005 de los National Institutes of Health (NIH) permiten diferenciar entre la variante aguda y la

crónica, y hacen énfasis en que el diagnóstico depende de los hallazgos clínicos más que del tiempo de evolución<sup>(3)</sup>. Esta complicación ocurre en 20 a 65 % de los casos y es responsable del 50 % de las muertes no atribuibles a la recidiva tumoral<sup>(4)</sup>.

Clásicamente, se ha considerado que la forma aguda ocurre en las primeras seis semanas después del trasplante y, la crónica, a partir de los 100 días. Sin embargo, además de las nuevas recomendaciones de los NIH, se agregaron otras categorías, entre las cuales se incluyen la forma aguda de comienzo tardío y el síndrome de superposición como variante de la forma crónica. No obstante, aún no está claro si estos dos nuevos grupos implican diferencias en la mortalidad o en otros resultados importantes<sup>(5)</sup>.

El principal factor de riesgo es la disparidad del HLA, la cual ha sido ampliamente estudiada. La incidencia de la enfermedad aguda entre hermanos con HLA idéntico es de alrededor del 20 %, en donantes no relacionados con HLA idéntico, de 30 %, y en casos de disparidad en uno de los dos alelos, de 40 %<sup>(2)</sup>. Otros factores de riesgo son la diferencia del sexo entre donantes, específicamente en casos de donante femenino con recipiente masculino<sup>(5)</sup>, y la intensidad del esquema inmunosupresor posterior al trasplante. En este paciente, se trataba de un donante sin relación de parentesco, con HLA concor-

dante y se desconocía el sexo del donante; asimismo, la tamización para citomegalovirus había sido negativa. Las manifestaciones clínicas más comunes de la forma aguda son un exantema maculopapular que suele iniciarse en las palmas y las plantas, pero que puede afectar cualquier parte del cuerpo; en las formas más graves, se observa una reacción similar a la necrosis epidérmica toxica y debe tenerse en cuenta en los diagnósticos diferenciales<sup>(6)</sup>.

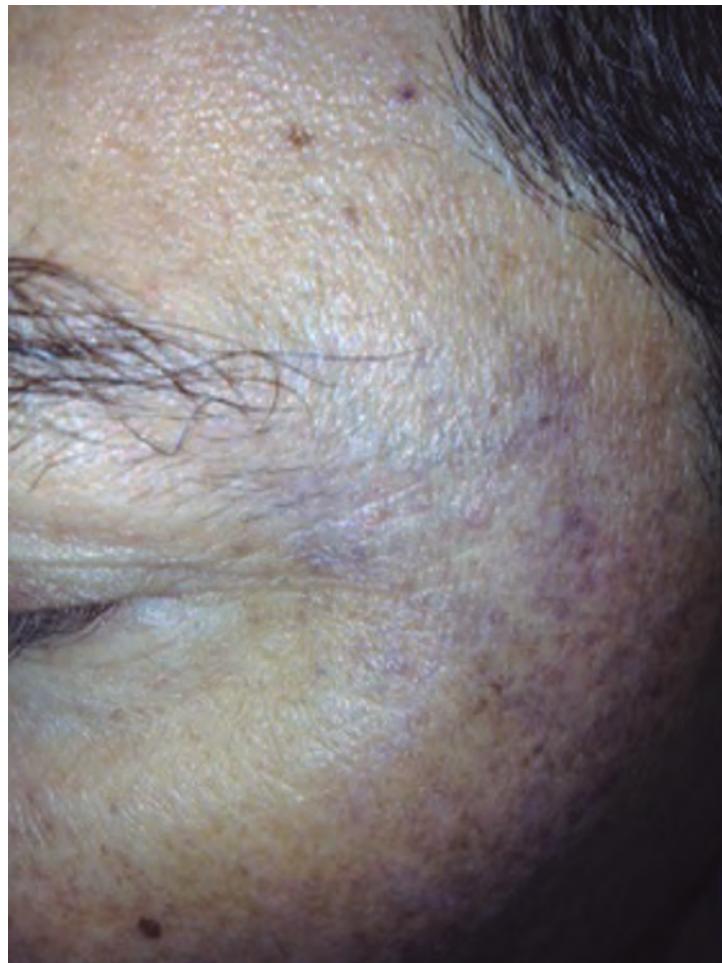
Dicho exantema tiene predilección por las áreas distales (acral) y presenta un aspecto hemorrágico en los pacientes con trombocitopenia, en quienes su pico de aparición es a las seis semanas después del trasplante<sup>(7)</sup>. La forma crónica se presenta en 40 % de los casos y se caracteriza por la ausencia de las manifestaciones clínicas clásicas de la forma aguda. La enfermedad crónica puede clasificarse como progresiva o de novo. La primera se caracteriza por evolucionar desde una fase aguda, estática, en la cual hay un periodo libre de enfermedad; en la segunda, no existe el antecedente de enfermedad aguda previa. La forma progresiva es de peor pronóstico. Las manifestaciones cutáneas de la forma crónica, que permiten hacer el diagnóstico en el contexto adecuado, son poiquilodermia, queratosis parécida al liquen plano, o lesiones escleróticas o morfeiformes<sup>(5)</sup>.

En la literatura científica se han reportado presentaciones atípicas de esta enfermedad, tanto en la forma aguda como en la crónica<sup>(8)</sup>. Se han descrito manifestaciones como hiperpigmentación, lesiones psoriasisiformes<sup>(9,10)</sup> y placas liquenoides foliculares<sup>(11)</sup> o del tipo de la dermatitis de contacto<sup>(12)</sup>.

En el presente caso, la afectación de la piel y del sistema gastrointestinal (diarrea hipersecretora) es clásica de la enfermedad; sin embargo, es atípica la afección cutánea, por la hiperpigmentación de las mejillas y la nariz. En el caso de un paciente con trasplante, debe sospecharse la enfermedad de injerto contra huésped ante cualquier lesión en la piel, la cual puede ser su primera manifestación.

Entre los medicamentos de primera línea de tratamiento están los corticoides y los inhibidores de la calcineurina. En cuanto a los corticoides, la vía tópica es de elección para las manifestaciones cutáneas. Su potencia y tiempo de administración dependen del área corporal afectada y el grado de la lesión, teniendo siempre en cuenta que se deben evitar los esteroides muy potentes en la cara. El valerato de betametasona puede usarse dos veces al día durante 4 a 12 semanas. Si se disminuye la potencia del corticoide (por ejemplo, en esquemas con butirato de clobetazol), se recomienda aumentar el tiempo de tratamiento hasta los 12 meses. En las palmas y en las

**"Las manifestaciones clínicas más comunes de la forma aguda son un exantema maculopapular que suele iniciarse en las palmas y las plantas, pero que puede afectar cualquier parte del cuerpo; en las formas más graves, se observa una reacción similar a la necrosis epidérmica toxica y debe tenerse en cuenta en los diagnósticos diferenciales"**



**FIGURA 3.** Paciente con placas eritemato violaceas paraciliares.

plantas, se recomienda el propionato de clobetazol durante 4 a 12 semanas. En menores de 15 años, se recomienda el tracolimus. En el tratamiento sistémico puede usarse la prednisolona, 1 mg/kg durante 14 días, con la cual se han logrado tasas de remisión completa en 35 % de los casos; y, para la enfermedad de grado III a IV, se puede escalar la terapia a 2 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa.

Cuando falla el tratamiento con esteroides, específicamente con metilprednisolona después de cinco días, se recomiendan los de segunda línea, entre los cuales se encuentran: la fotoforesis extracorpórea, los anticuerpos anti-TNF, la rapamicina y el micofenolato. Entre los de tercera línea, se encuentran el uso de células madres mesenquimales (en estudio) y medicamentos como el alemtuzumab.

## REFERENCIAS

1. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:35.
2. Montoya C, Sierra M, Vidal A. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev Colomb Dermatol.* 2016;24:90-100.
3. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem H-P, et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood.* 2009;114:702-8.
4. Lowsky R, Takahashi T, Liu YP, Dejbakhsh-Jones S, Grumet FC, Shizuru JA, et al. Protective conditioning for acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2005;353:1321-31.
5. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-

- versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:945-56.
- 6. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mihndra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2012;158:30-45.
  - 7. Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, Biggs JC, Dicke KA, Gluckman E, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 1987;67:397-406.
  - 8. Cornejo CM, Kim EJ, Rosenbach M, Micheletti RG. Atypical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:690-5.
  - 9. Taguchi S, Kawachi Y, Fujisawa Y, Nakamura Y, Furuta J, Otsuka F. Psoriasiform eruption associated with graft-versus-host disease. *Cutis.* 2013;92:151-3.
  - 10. Matsushita T, Hasegawa M, Shirasaki F, Fujimoto M, Yamazaki H, Sato S, et al. A case of acute cutaneous graft-versus-host disease mimicking psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2008;216:64-7.
  - 11. Goiriz R, Delgado-Jiménez Y, Fernández-Peñas P, Fraga J, García-Díez A, Fernández-Herrera J. Atypical early follicular graft-vs-host disease. *Arch Dermatol.* 2006;142:1237-8.
  - 12. Kuskonmaz B, Güçer S, Boztepe G, Cetin M, Uckan D. Atypical skin graft-vs.-host disease following bone marrow transplantation in an infant. *Pediatr Transplant.* 2007;11:214-6.

# TriAcnéal NUEVO EXPERT

Imperfecciones persistentes - Marcas residuales



**Para pieles con tendencia acneica,  
ya sea persistente o de aparición tardía**

**ATÉNUA LAS  
MARCAS RESIDUALES**  
Retinaldehído 0,1%

**ACCIÓN  
QUERATOLÍTICA**  
X-Pressin™ 1%

**PREVIENE Y TRATA LAS  
LESIONES DEL ACNÉ**  
Diolenyl® 1%

**ALIVIA LAS  
IRRITACIONES**  
Agua termal de Avène 60%

**99.9%**  
Alta tolerancia, sin AHA

Eficacia demostrada  
clínicamente<sup>(1)</sup>



EN LAS CICATRICES DEL ACNÉ

Eficaz a muy eficaz en el **75%** de personas

distribuido por:  
**percoss.com**  
018000 912 246 Nai.

(1) Estudio efectuado con 20 personas – 1 aplicación vespertina al día durante 6 semanas.  
Este producto cuenta con notificación sanitaria aprobada por el INVIMA.

EAU THERMALE  
**Avène**

# éclarifie

clair la peau

Línea despigmentante con sinergia de activos que regulan la melanogénesis con efecto “soft focus”



UVA/UVB

Melanina

Radicales Libres

Inflamación

- ◆ Efecto despigmentante progresivo
- ◆ Atenúa manchas
- ◆ Antiinflamatorio
- ◆ Antioxidante
- ◆ Matificante
- ◆ Eficacia comprobada en Laboratoire BIO-EC, Francia.
- ◆ Testeado dermatológicamente No irritante en IEC, Francia.



# Elastorrexis papulosa: una forma particular de nevo conjuntivo

*Papular elastorrhexis: A specific form of connective tissue nevus*

**Hugo Néstor Cabrera<sup>1</sup>, María Daniela Hermida<sup>2</sup>, Elba María Griffa<sup>3</sup>, María Fernanda Carriquiri<sup>3</sup>, Graciela Sánchez<sup>4</sup>**

1. Médico dermatólogo; profesor emérito, Cátedra de Dermatología, Universidad de Buenos Aires; director, Centro Profesor Dr. Hugo Cabrera, Buenos Aires, Argentina
2. Médica dermatóloga, Centro Profesor Dr. Hugo Cabrera; Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas “Norberto Quirno”, CEMIC, Buenos Aires, Argentina
3. Médica dermatóloga, Centro Profesor Dr. Hugo Cabrera, Buenos Aires, Argentina
4. Médica dermatopatóloga, Centro Profesor Dr. Hugo Cabrera, Buenos Aires, Argentina.

## RESUMEN

La elastorrexis papulosa es una dermatosis rara, habitualmente adquirida, caracterizada por pápulas asintomáticas, no foliculares, de color de piel normal, situada en tronco y brazos, con una histopatología que muestra intensa fragmentación de las fibras elásticas en la dermis reticular.

Se presenta un caso de elastorrexis papulosa, entidad que se clasifica entre los nevos elásticos y se hace la diferenciación diagnóstica con el síndrome de Buschke-Ollendorf.

**PALABRAS CLAVE:** elastorrexis papulosa; tejido conjuntivo; fibras elásticas; nevo.

**Correspondencia:**  
María Daniela Hermida

**Email:**  
mdhermida@gmail.com

*Recibido: 03/04/2016*  
*Aceptado: 18/12/2016*

**Conflictos de interés:**  
No se reportan conflictos de interés.

## SUMMARY

Papular elastorrhexis is a rare acquired dermatosis, characterized by asymptomatic, non-follicular, skin-colored papules localized on the trunk and arms. Histopathology shows important fragmentation of dermal elastic fibers.

We report a case of papular elastorrhexis and we classify this entity as an elastic nevus and differentiate it from the Buschke-Ollendorf syndrome. Key words: Papular elastorrhexis, connective tissue, elastic fibers, nevus

## INTRODUCCIÓN

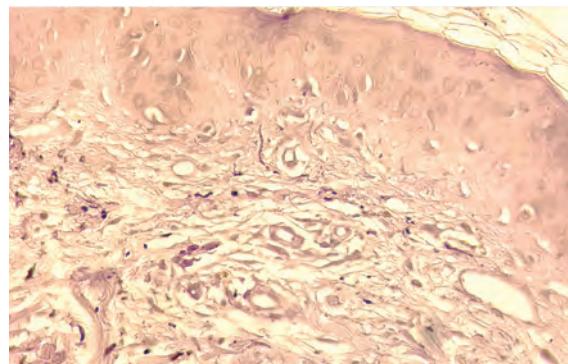
Se presenta el caso de un hombre de 16 años con lesiones papulosas asintomáticas congénitas, que proliferaron acentuadamente en los tres últimos años. Se localizan en la cara lateral y anterior del tronco, en los hombros y en los miembros superiores. Son de algunos milímetros de diámetro, del color de la piel normal, algunas hipocrómicas y de superficie plegada (**figura 1**). Algunas confluyen en elementos mayores, de varios centímetros, de aspecto verrugoso y blanquecino. En la cresta ilíaca derecha y la muñeca derecha, se observan dos lesiones de mayor tamaño, que alcanzan 1,5 cm, redondeadas, blanquecinas y rugosas (**figura 2**). En el codo derecho, hay otra lesión mayor, de 2 cm, y con superficie de aspecto atrófico. Todas las lesiones son asintomáticas.



**FIGURA 1.** Pápulas hipocrómicas o normocrómicas en el tronco



**FIGURA 2.** Se observan algunas lesiones de mayor tamaño en la mano y en la cadera izquierda.



**FIGURA 3.** Intensa fragmentación de las fibras elásticas y desaparición de las mismas por sectores. Orceína, 100X.

El examen histológico demostró elastorrexis en todo el espesor de la dermis, con desaparición total de las fibras elásticas en algunos sectores (**figura 3**). El examen clínico general, los exámenes complementarios y el estudio por imágenes no mostraron alteraciones.

## COMENTARIOS

La descripción original de la elastorrexis papulosa correspondió a Bordas, et al., en 1987<sup>1</sup>, y desde entonces se han comunicado alrededor de 20 casos<sup>2-7</sup>.

Los nevos del tejido conjuntivo son hamartomas constituidos predominantemente por alguno de los com-

**"La elastorrexis papulosa tiene una clínica particular: pápulas de 2 a 5 mm de diámetro, extrafoliculares, redondas o poligonales, bien delimitadas, levemente induradas a la palpación, con superficie lisa o arrugada, con color de piel normal o hipopigmentadas, típicamente situadas en el dorso, el abdomen, los hombros, los miembros superiores y, más raramente, los dedos, el cuello y la zona mandibular"**

ponentes de la matriz extracelular: colágeno (colagenomas), elastina o glucosaminoglucanos<sup>8-10</sup>.

Los nevos del tejido elástico fueron descritos en 1921 por Lewandovsky<sup>11</sup>. Staricco y Mehregan<sup>12</sup>, en 1961, los ubicaron entre los nevos del tejido conjuntivo. Están constituidos por alteraciones de las fibras elásticas que se fragmentan, desaparecen (nevus no elásticos) o, más raramente, se condensan (elastomas). Se ven como lesiones aisladas, papulosas o en placas, o como piel de aspecto atrófico. Pueden ser solitarios o múltiples<sup>13</sup>; en esta última circunstancia, se pueden asociar a osteopoiquilosis (enfermedad de las manchas óseas), constituyendo el síndrome de Buschke-Ollendorf (MIM166700), que se transmite con carácter autosómico dominante con expresión muy variable, y cuyas lesiones están presentes desde el nacimiento o aparecen en los primeros 10 años de vida. En general son elastomas, aunque también se han descrito colagenomas<sup>14</sup>. Se demostró que la pérdida de la función heterocigota en el gen LEMD3 ubicado en el cromosoma 12q14 puede producir osteopoiquilosis, síndrome de Buschke-Ollendorf y melorreostosis<sup>15,16</sup>. Se ha descrito una variante con craneosinostosis<sup>17</sup>.

La elastorrexis papulosa tiene una clínica particular: pápulas de 2 a 5 mm de diámetro, extrafoliculares, redondas o poligonales, bien delimitadas, levemente induradas a la palpación, con superficie lisa o arrugada, con color de piel normal o hipopigmentadas, típicamente situadas en el dorso, el abdomen, los hombros, los miembros superiores y, más raramente, los dedos, el cuello y la zona mandibular<sup>18</sup>.

En el presente caso, además de lesiones con estas características, se aprecian algunas lesiones más

grandes, blanquecinas, redondeadas y de aspecto verrugoso. La histopatología puede mostrar epidermis normal o con leve acantosis, infiltrados linfocíticos perivasculares en la dermis, leve aumento de fibras de colágeno en la dermis papilar y, con técnicas para fibras elásticas (orceína, azul victoria), se evidencia una significativa disminución y fragmentación de ellas<sup>19</sup>. Las lesiones aparecen típicamente durante la adolescencia o más tardíamente (20 años), aunque hay casos precoces (a los seis meses). El presente paciente refiere que unas pocas lesiones estaban desde el nacimiento, con una significativa aparición de nuevas lesiones a partir de los 12 años. Se afectan más frecuentemente las mujeres.

Esta entidad no tiene manifestaciones extracutáneas, de laboratorio ni radiológicas.

Se debe hacer el diagnóstico diferencial clínico con el mencionado síndrome de Buschke-Ollendorf, los colagenomas eruptivos, la dermatofibrosis lenticular diseminata, la mucinosis papulosa y el pseudoxantomma elástico, y uno histopatológico, con las anetodermias, la elastólisis de la dermis media y, también, con el pseudoxantomma elástico.

La causa es desconocida. Las lesiones son estables. Se ha informado mejoría parcial con la infiltración de corticoides<sup>6</sup>.

Se discute su ubicación nosológica, sobre si debe considerarse una entidad independiente o es una variante de los nevos elásticos. Nos inclinamos por esto último, considerando que es una presentación fenotípica diferente de nevos elásticos, como lo es la piel shagreen, entre los nevos conjuntivos<sup>20-22</sup>.

## REFERENCIAS

1. Bordas X, Ferrández C, Ribera M, Galofré E. Papular elastorrhexis: A variety of nevus anelasticus? Arch Dermatol. 1987;123:433-4.
2. Sears JK, Stone MS, Argenyi Z. Papular elastorrhexis. A variant of connective tissue nevus. Case reports and review of the literature. J Am Acad Dermatol. 1988;19:409-14.
3. Schirren H, Schirren CG, Stolz W, Kind P, Plewig G. Papular elastorrhexis: A variant of dermatofibrosis lenticularis disseminate (Buschke-Ollendorf syndrome)? Dermatology. 1994;189:368-72.
4. Buechner SA, Itin P. Papular elastorrhexis: Report of five cases. Dermatology. 2002;205:198-200.
5. Ryder HF, Antaya RJ. Nevus anelasticus, popular elastorrhexis, and eruptive collagenoma: Clinically similar entities with focal absence of elastic fibers in childhood. Pediatric Dermatol. 2005;22:153-7.
6. Lee SH, Park SH, Song KY, Yoon TJ, Kim TH. Papular elastorrhexis in childhood improved by intralesional injections of triamcinolone. J Dermatol. 2001;28:569-71.
7. Pajot C, Le Clec'h C, Houreau F, Croue A, Verret JL. Élastorrhexie papuleuse: deux cas. Ann Dermatol Venereol. 2008;135:757-61.
8. Cabrera H, García S. Nevos. Buenos Aires: Editorial Actualizaciones Médicas; 1998.
9. McClung AA, Blumberg MA, Huttenbach Y, Colome-Grimmer MI, Raimer SS. Development of collagenomas during pregnancy. J Am Acad Dermatol. 2005;53:S150-3.
10. Uitto J, Santa Cruz DJ, Eisen AZ. Connective tissue nevi of the skin. Clinical, genetic, and histopathologic classification of hamartomas of the collagen, elastin, and proteoglycan type. J Am Acad Dermatol. 1980;3:441-61.
11. Lewandowsky F. Über einem eigentümlichen nevus der brustgegend. Arch Dermatol Syphilol. 1921;131:90-4.
12. Staricco RG, Mehregan AH. Nevus elasticus and nevus elasticus vascularis. Arch Dermatol. 1961;84:943-7.
13. Crivellato E. Disseminated nevus anelasticus. Int J Dermatol. 1986;25:171-3.
14. Cabrera HN. Nevos conectivos. Su asociación con osteopoiquilosis. Arch Argent Dermatol. 1977;13:11.
15. Hellermans J, Preobrazhenska O, Willaert A, Debeer P, Verdonk PC, Costa T, et al. Loss-of-function mutations in LEMD3 result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorf syndrome and melorheostosis. Nat Genet. 2004;36:1213-8.
16. Yuste-Chaves M, Cañuelo J, Santos-Briz Á, Ciria S, González-Sarmiento R, Unamuno P. Phenotypic variation resulting from a novel c.2203C>T nonsense mutation in LEMD3. Pediatr Dermatol. 2011;28:447-50.
17. Reid EM, Baker BL, Stees MA, Stone SP. Buschke-Ollendorf syndrome: A 32-month-old boy with elastomas and craniosynostosis. Pediatr Dermatol. 2008;25:349-51.
18. Tan C, Zhu WY, Min ZS. Papular elastorrhexis located on occipito-cervical and mandibular regions. Eur J Dermatol. 2009;19:399-400.
19. Flores PB, Cuevas J, Sánchez C, De Eusebio E, Vergara A. Papular elastorrhexis: An acquired disorder of elastic tissue. Eur J Dermatol. 2010;20:525-6.
20. Del Pozo J, Martínez W, Sacristán F, Fernández-Jorge B, Fonseca E. Papular elastorrhexis, a distinctive entity? Am J Dermatopathol. 2008;30:188-90.
21. Lewis K, Bercovitch L, Dill SW, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue. Part II. Decreased elastic tissue. J Am Acad Dermatol. 2004;51:165-85.
22. Garg T, Chander R, Jain A, Nangia A, Mal J. Multiple elastomas in a 6-month-old child. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010;76:578-9.

**TODO EL PODER  
HIDRATANTE DEL  
AGUA TERMAL DE URIAGE  
AHORA EN CREMA  
Y SUERO!**

**URIAGE**  
EAU THERMALE



Crema Termal  
Uriage

Suero Termal  
Uriage

Contorno de ojos  
Termal Uriage

**HIDRATACIÓN FACIAL TERMAL**



**MEDIVELIUS**  
La piel es nuestro compromiso

[www.medivelius.com](http://www.medivelius.com)

NSOC75420-1600

NSOC75418-1600

# Calidad de vida

*Quality of life*

**José María Maya Mejía<sup>1</sup>**

1. Médico, magíster en Salud Pública y en Dirección Universitaria; profesor titular de Ética y Salud Pública; ex rector, Universidad CES, Medellín, Colombia.

## ANÁLISIS DEL CASO N° 2 DE ÉTICA

Este caso es real y generó lo que denominamos un ‘dilema ético’. Los médicos tratantes consideraron que como había posibilidades de supervivencia, debían utilizar todo el arsenal terapéutico disponible para tratar de salvar la vida del paciente y limitar la discapacidad futura. Olvidaron los colegas que la relación médico-paciente no se concibe hoy por hoy de tipo paternalista, sino que es una relación entre dos seres humanos, uno con conocimiento y experiencia en el ejercicio de la medicina y otro con una necesidad de salud, pero consciente de su derecho y capacidad para tomar decisiones sobre su propia vida.

El médico tiene la obligación de informar al paciente sobre su diagnóstico y las consecuencias del mismo; igualmente, sobre las posibilidades terapéuticas y de recuperación de su salud. No obstante, es el paciente –como ser autónomo– quien debe decidir si acepta las propuestas del médico con sus riesgos y consecuencias. Él es el único que puede definir si su vida actual, o la futura, es de calidad y, por ende, a partir de esta definición, tomar decisiones informadas.

Este caso nos lleva al importante concepto de la autonomía. La palabra ‘autonomía’ viene del griego y podría traducirse como “darse sus propias normas”. Hace referencia al derecho y a la capacidad que todo ser humano tiene de tomar las decisiones que considere más adecuadas para su vida, siempre y cuando no le haga daño a los demás ni al medio ambiente. La autonomía está ligada a la dignidad humana y se asume que todo ser humano es autónomo mientras no se demuestre lo contrario. En caso de demostrar que la autonomía del paciente está comprometida, la toma de decisiones no recae en el médico prestador del servicio, sino en sus familiares más cercanos o en la persona a quien el paciente haya subrogado la toma de decisiones.

En este caso, la evaluación psiquiátrica demostró que el paciente era competente y autónomo para tomar sus decisiones. Por lo tanto, la obligación de los médicos y profesionales tratantes iba hasta la utilización de todo su profesionalismo y su capacidad de generar confianza y empatía en el paciente, para explicarle detalladamente las propuestas terapéuticas y sus posibilidades de recuperación futura y, después de estar seguros de que el paciente había comprendido cabalmente la información, respetarle la decisión autónoma que tomara. Lo anterior implicaba darle tiempo al paciente para elaborar adecuadamente el duelo de su realidad diagnóstica y pronóstica, y para tomar la mejor decisión desde su perspectiva de calidad de vida, sin presión externa alguna.

**Correspondencia:**

José María Maya Mejía

**Email:**

josemariamayamejia@gmail.com

Recibido: 13/03/2017

Aceptado: 13/04/2017

**Conflictos de interés:**

No se reportan conflictos de interés.

En principio, todos los seres humanos somos y podemos actuar autónomamente, entendiendo que para que una actuación sea autónoma, se requiere que se realice intencionalmente, con comprensión clara y sin interferencias ni presiones externas.

El respeto por la autonomía de las personas como seres capaces de tomar decisiones informadas, es central en el desarrollo de la ética <sup>(1)</sup>. Solo el permiso informado otorgado por el otro puede legitimar una acción que lo involucra; de ahí que el consentimiento informado obtenido adecuadamente es la expresión legítima del respeto por la autonomía. En la prestación de servicios de salud, en general, es un elemento esencial.

El respeto por la autonomía exige que, además de reconocer el derecho de la persona a tener su propia visión del mundo, se respete el derecho a tomar sus propias decisiones, y obrar de conformidad con sus valores y costumbres. Igualmente, va más allá de simplemente aceptar la autonomía de los otros a actuar positivamente en favor de la autonomía ajena. El respeto exige que hagamos lo que esté a nuestro alcance para potenciar la autonomía de los seres humanos, como una característica asociada a su dignidad. Por lo tanto, en la prestación de servicios de salud, debemos no solo comunicar al paciente un diagnóstico, sino presentar opciones terapéuticas y obtener el consentimiento informado antes de proceder <sup>(2)</sup>.

Los médicos tratantes, seguramente de muy buena voluntad e impulsados por el paternalismo médico, no analizaron los argumentos del paciente en cuanto a la calidad de vida futura que tendría y, por ello, actuaron con un 'encarnizamiento terapéutico' que evidentemente llevó a que el paciente sobreviviera, pero después, al salir del hospital, tuviera tal cúmulo de limitaciones que le obligaron a vivir dependiente de terceros y con grandes limitaciones económicas, de lo cual sus médicos tratantes ni siquiera fueron conscientes.

La vida no es un bien absoluto e inalienable. La vida es relativa. Es un derecho, pero no una obligación. Todos la amamos y la luchamos por todos los medios para preservarla, siempre que su calidad tenga un nivel mínimo aceptable, que cada persona, único juez de su calidad, define.

**“El bien no está en vivir, sino en vivir bien.  
El sabio vive mientras deba vivir,  
no mientras pueda vivir...  
Y siempre calibrará la vida en cuanto a  
su calidad, nunca en cuanto a su cantidad.”**  
Séneca.

En otra ocasión hablaremos de dos formas de prolongación de la autonomía, que cada vez toman mayor importancia en el mundo contemporáneo: las directrices en caso de incompetencia (decisiones anticipadas) y la subrogación en caso de incompetencia. En este caso, el paciente era competente mentalmente y, por ende, autónomo para tomar sus decisiones, por lo tanto, estas dos figuras no son aplicables. Las explicaremos en un caso donde sí lo sean.

José M. Maya

## REFERENCIAS

1. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. Fifth edition. New York: Oxford University Press; 2001. 120-188
2. Engelhardt T. The foundations of bioethics. New York: Oxford University Press; 1996. 324 -329

# Reglamento de publicaciones

La Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, sus sociedades filiales y los capítulos regionales. Se publica de forma continua desde 1991, y desde 2003 se hace trimestralmente, previo sometimiento al arbitraje por pares científicos seleccionados por el Comité Editorial. Se encarga de divulgar artículos originales e inéditos de investigación en Dermatología, artículos de revisión y de reflexión, y reportes de casos dermatológicos. Su contenido es esencialmente de tipo científico, aun cuando eventualmente puede haber contribuciones de carácter gremial o informativo cuando sean de particular importancia. Uno de sus objetivos más claros es lograr una mejor educación dermatológica continua y, por consiguiente, son bienvenidos todos aquellos trabajos que cumplan con esta meta.

El título abreviado de la Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica es Rev Asoc Colomb Dermatol. que debe ser usado en las notas al pie de página, leyendas de figuras y referencias bibliográficas.

Los manuscritos deben ser enviados al editor de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, por medio de la página oficial de la revista, <http://revistasocolderma.org/>, o al correo electrónico [revista@asocolderma.com](mailto:revista@asocolderma.com).

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

La revista observa las normas publicadas por el International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) en sus requisitos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas y las ha incorporado en el proceso de revisión y publicación.

### Tipo de artículos publicados en la revista

#### 1. Artículo de investigación

Debe ser un trabajo original derivado de una investigación que contribuya a construir conocimiento científico al registrar información relevante sobre nuevos datos disponibles. Debe contener las siguientes secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y referencias. Debe contar con un resumen estructurado de máximo 250 palabras, en español e inglés, y se deben indicar de tres a seis palabras clave en español, que estén incluidas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), y en inglés, que aparezcan en el listado del Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Los trabajos presentados deben haber observado las normas éticas del comité encargado de supervisar los estudios de investigación de la institución en donde se realizó el estudio, además de acatar los enunciados de la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en Seúl, Corea, en 2008, <http://www.wma.net/en/3opublications/10policies/b3>, y los contenidos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y en la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. Se debe adjuntar al manuscrito la aprobación del comité institucional de ética en investigación.

#### 2. Artículo de revisión

Es un trabajo didáctico de actualización sobre un campo particular de la Dermatología; se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de, por lo menos, 50 referencias. Se sugiere no incluir más de setenta referencias y el resumen, en español y en inglés, no debe ser de más de 150 palabras. Se deben indicar de tres a seis palabras clave en español y en inglés.

#### 3. Artículo de reflexión

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

## 4. Reporte de caso

Es la sección dedicada a la comunicación de experiencias clínico-terapéuticas o histopatológicas. Su objetivo es contribuir al conocimiento médico al describir una enfermedad nueva o poco frecuente, una aplicación clínica relevante, contribuir a esclarecer la patogénesis de una enfermedad, describir alguna complicación inusual o aportar aspectos novedosos en cuanto a diagnóstico o tratamiento. El resumen, en español y en inglés, no debe ser mayor de 150 palabras. Deben indicarse de tres a seis palabras clave.

Debe contener la descripción del caso clínico, un corto comentario y una conclusión final.

Se sugiere un máximo de diez referencias, relacionadas con el tema, y tres fotografías clínicas o histológicas. Si los autores consideran que deben incluirse más fotografías, deben explicar la importancia de la inclusión de las imágenes para la comprensión del artículo.

A juicio del Comité Editorial, los autores de un reporte de caso no deben ser más de cuatro (*Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2011;19:260-1); si los autores exceden ese número, debe sustentarse con claridad la participación de cada uno en la elaboración del artículo.

## 5. Haga usted el diagnóstico

Esta modalidad de artículo de educación continua tiene el propósito de estimular la habilidad diagnóstica de los lectores. Tiene dos partes, la primera hace la presentación del caso utilizando fotografías clínicas o imágenes histológicas; la segunda aparece al final de la revista y revela el diagnóstico correcto junto con un comentario sobre la entidad correspondiente.

## 6. Revisión de tema

Es un documento que resulta de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular.

## 7. Revisión de la literatura

Son resúmenes cortos de artículos de importancia publicados en revistas internacionales.

## 8 Noticias y eventos

Esta sección publica comunicaciones de informes, obituarios, reuniones de la Asociación o eventos nacionales o extranjeros de importancia para el dermatólogo.

## 9. Cartas al editor

Son los comentarios, opiniones o informaciones relacionados con publicaciones previas e inquietudes sobre la revista o la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. La correspondencia publicada puede ser editada por razones de extensión, corrección gramatical o de estilo, y de ello se informará al autor antes de su publicación.

# EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS POR PARES CIENTÍFICOS

Cada manuscrito es presentado al Comité Editorial, que decide si el manuscrito es relevante y pertinente para la revista. Si lo es, el manuscrito es evaluado por dos árbitros que pueden ser miembros de la institución editora o no serlo; estos árbitros se seleccionan entre expertos en el tema tratado en cada manuscrito. El proceso de revisión por pares es anónimo y doble ciego; ni los revisores conocen el nombre de los autores ni los autores saben quienes aceptan o rechazan su manuscrito, con el fin de garantizar la mayor objetividad posible en la evaluación.

Los pares deciden la conveniencia de su publicación y pueden sugerir correcciones en caso de que lo estimen necesario, las cuales se transmiten a los autores por correo electrónico; si fuere necesario, el artículo se envía de nuevo a los pares revisores para que corroboren si se realizaron los ajustes solicitados.

Si existen opiniones encontradas entre los árbitros con respecto a la publicación del manuscrito, el caso se lleva a discusión por parte del Comité Editorial con el fin de tomar la decisión final sobre la publicación o no del mismo.

Esta decisión se basa en la calidad del manuscrito, su importancia y claridad y, además, del número de manuscritos aprobados para determinado número de la revista y del espacio disponible en ella. Todos los manuscritos rechazados se devuelven a los autores.

Cuando un manuscrito es aceptado para publicación, se le envía al autor la diagramación final en un archivo en formato pdf (Portable Document Format) para su revisión y aprobación; en el caso de requerirse alguna corrección, se debe informar a la revista en los siguientes tres días.

## PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

Los trabajos se deben enviar junto con una carta de presentación que incluya el título del trabajo y la sec-

ción en la que se solicita publicación, con una declaración que precise que el artículo es original e inédito. Se debe declarar que todos los autores han leído y aprobado el contenido del trabajo y que éste o parte del mismo no han sido publicados con anterioridad ni han sido enviados a otro sitio para publicarse; que fue conducido bajo las reglas éticas antes mencionadas, y que se transfieren los derechos de reproducción (copyright) del artículo a la revista. A juicio del Comité Editorial, puede haber excepciones para aceptar material que haya sido publicado previamente (tablas o figuras), en cuyo caso se debe adjuntar el permiso de la publicación que posea el derecho de reproducción. El autor debe adelantar los trámites necesarios para la obtención de tales permisos.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los autores deben declarar si tienen algún conflicto de interés relacionado con el manuscrito que están enviando. Estos conflictos de interés incluyen los apoyos económicos recibidos para la realización del trabajo, los pagos recibidos de una entidad comercial y los pagos por conducir un estudio o por ser consultor de alguna compañía farmacéutica. Igualmente, todo apoyo económico o de cualquier otro tipo para asistir a eventos sociales o académicos relacionados con la compañía farmacéutica involucrada en el estudio. La no declaración de los conflictos de interés puede llevar a sanciones como el rechazo de la publicación o, en caso de ya haber sido publicado el manuscrito, la publicación posterior del conflicto no declarado.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si la fotografía de un paciente enviada para publicación permite reconocer la identidad del sujeto, se debe obtener por escrito el consentimiento informado del paciente. La custodia del documento de aceptación es responsabilidad de los autores, quienes firmarán en el momento de enviar el artículo un certificado de que se cuenta con la autorización escrita del paciente para la publicación de su caso. No se debe incluir ningún tipo de información que permita identificar al paciente, como nombres, iniciales o números de historia clínica.

En la actualidad, debido al acceso de los pacientes a las revistas clínicas en medios electrónicos, el consentimiento a la publicación de fotografías cobra gran importancia. No se debe publicar una imagen en la que el paciente pueda reconocerse o ser reconocido, sin el consentimiento por escrito ya que constituye una vio-

lación de su privacidad. Esto incluye no solamente la cara, sino cualquier parte del cuerpo que el paciente pueda identificar como propia. En la edición de la fotografía se deben omitir datos que puedan permitir la identificación del paciente, pero esto no obvia la necesidad de obtener el consentimiento informado.

## ENVÍO DEL ARTÍCULO

Todo trabajo debe ser enviado a la dirección electrónica de la revista ([revista@asocderma.com](mailto:revista@asocderma.com)). Los manuscritos deben escribirse en hojas tamaño carta, a doble espacio, preferiblemente en letra Arial de 12 puntos; las tablas y figuras no deben incluirse dentro del texto, deben ir al final del mismo, después de las referencias. La revista tiene el español como idioma oficial, aunque puede aceptar colaboraciones en inglés.

La primera página debe incluir lo siguiente:

- Título del trabajo en español.
- Título del trabajo en inglés.
- Subtítulo, si lo amerita.
- Primer apellido 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 dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.
- Fuentes de financiación, equipo, medicamentos o todos estos.
- Conteo de palabras del texto, excluyendo el resumen, los agradecimientos, los pies de figuras y las referencias, y conteo de las palabras del resumen.
- Número de figuras y cuadros.
- Título corto para los encabezamientos de página.

En la segunda página debe aparecer el resumen en español y su traducción al inglés, y las palabras clave en los dos idiomas.

Debe evitarse el uso de abreviaturas que no sean universalmente reconocidas, sino que hayan sido acuñadas por los autores. Siempre se deben usar los nombres genéricos de los medicamentos. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá citar una vez, entre paréntesis, luego de su primera mención. Toda medida se debe expresar según el sistema internacional de unidades. Las referencias se deben identificar en

el texto con números arábigos entre paréntesis, en su orden de aparición.

La lista secuencial de referencias también debe ser escrita a doble espacio, y debe aparecer en nueva página al final del texto. La forma de citarlas debe ajustarse a lo recomendado en los requisitos uniformes para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas, o normas de Vancouver ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). La abreviatura de los títulos de las revistas debe ser tal y como aparece en la lista de revistas indexadas en el Index Medicus, que puede obtenerse en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Las comunicaciones personales no constituyen una referencia bibliográfica reconocida, como tampoco lo son los resúmenes de congresos; si se considera necesaria su inclusión, deben aparecer entre paréntesis en el texto. Por favor, asegúrese de que todas las referencias citadas en el texto hayan sido listadas en las referencias.

## Ejemplos de referencias

Se deben listar los primeros seis autores seguidos por *et al.*

- **Artículos de revistas:** Autores. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen: página inicial y final del artículo.
- **Libros:** Autores. Título del libro. Número de la edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- **Capítulos de libros:** Autores del capítulo. Título del capítulo. En: editores del libro. Título del libro. Número de la edición. Lugar de publicación: editorial; año; página inicial y final del capítulo.
- **Medio electrónico:** Autores. Título [sede web]. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación. Fecha de consulta. URL electrónica exacta.

## 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 puede llevar un número razonable de fotos; para los minicasos, el máximo es de tres. El número de fotos puede aumentarse cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del Comité Editorial.

## Fotografías

Las fotografías deben enviarse en un archivo anexo al artículo, de preferencia en formato TIFF (Tagged Image File Format); el formato JPEG (Joint Photographic Experts Group) no permite una óptima impresión dado que es un archivo comprimido en el que se han eliminado un número indeterminado de pixeles para lograr su compresión. Si la foto es a color debe enviarse en alta resolución, es decir, por lo menos a 300 dpi (dots per inch); si es en blanco y negro, la resolución óptima para impresión es de 600 dpi.

Se deben numerar con cifras arábigas, tener un título breve y ser autoexplicativas. Las fotografías de histopatología deben indicar el tipo de tinción y los aumentos a los que se fotografió la imagen enviada.

Si han sido publicadas previamente, debe anotarse la referencia completa y exacta del sitio en el que fue publicada y adjuntar el permiso por escrito de la publicación que posea el derecho de reproducción (copyright).

Los gráficos y las tablas deben enviarse en sus archivos de origen (Excel, Power Point) y no enviarlos escaneados ya que impide su corrección y diagramación apropiada. Al igual que las figuras, deben ser numeradas, aparecer citadas en el texto y deben contar con una leyenda ilustrativa y ser autoexplicativas; asimismo, deben aparecer las unidades que se hayan utilizado para las diferentes variables listadas.

# Instructions for authors

The Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica is the official publication of the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, its affiliate societies and regional chapters. It has been published continuously since 1991, and it became a quarterly journal since 2003, after scientific peer reviewing by scientists selected by the Editorial Committee. It publishes original research articles related to Dermatology, review and reflective articles, and case reports.

Its content is essentially scientific, even though there may eventually be union or informational contributions, when they are particularly relevant. One of its clearest aims is to achieve a better continuous education in Dermatology, and thus, all those papers which comply with this goal are welcome.

The abbreviated title of the Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica is Rev Asoc Colomb Dermatol. which must be used in footnotes, figure captions and bibliographical references.

Manuscripts must be sent to the Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica editor's email ([revista@asocolderma.com](mailto:revista@asocolderma.com)).

## INFORMATION FOR AUTHORS

The journal complies with the guidelines published by the International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) in its "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" and has incorporated them in the review and publication process.

### Type of articles published in the journal

#### Research article

It must be an original paper derived from an investigation which contributes to the construction of scientific knowledge by registering relevant information about new available data. It must contain the following sections: introduction, materials and methods, results, discussion and references. It must have a structured

abstract with a maximum of 250 words, in Spanish and English, and 3-6 keywords must be suggested; for Spanish, these keywords must be included in the Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>), and for English, they must be included in the Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

The presented articles must comply with the ethical guidelines of the committee in charge of supervising the investigation studies of the institution where the study was conducted in addition to complying with the 1975 World Medical Association Declaration of Helsinki (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects), modified in Seoul, South Korea, in 2008 (<http://www.wma.net/en/3opublications/1opolicies/b3>), and those in the Resolución 8430 de 1993 of the Ministerio de Salud, and the Resolución 2378 de 2008 of the Ministerio de la Protección Social. The approval of the institutional research ethics committee must be attached to the paper.

#### Review article

It is an educational paper relevant to the update of a particular area of dermatology, characterized by presenting a thorough bibliographic review of at least 50 references. We suggest not to add more than 70 references, and that the abstracts, both in Spanish and English, not to exceed 150 words. Three to six keywords in Spanish and English must be listed.

#### Reflective article

It is a paper which presents the results of an investigation from the analytical, interpretative or critical perspective of the author, regarding a specific topic, and using original sources.

#### Case report

It is the section dedicated to the communication of experiences, both clinical and therapeutic or histopathological. Its objective is to contribute to medical

knowledge by describing a new or not frequent disease, a relevant clinical application, contributing to the elucidation of the pathogenesis of a disease, describing an unusual complication or adding novel aspects regarding diagnostics and treatment.

The abstract, in Spanish and English, must be no longer than 150 words, and three to six keywords must be listed. It must contain the description of a clinical case, a short commentary, and a final conclusion maximum of ten references related to the topic, and three clinical or histological photographs are suggested. If the authors consider more photographs should be included, they have to explain the importance of their inclusion for understanding the article.

By decision of the editorial committee, the authors of a case report should not be more than four (*Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2011;19:260-1); if there are more participants, their involvement in the article must be argued clearly.

### Make your own diagnosis

The purpose of this type of continuous education article is to stimulate the diagnostic ability of the readers. It is divided in two parts: the first one presents the case by means of clinical photographs or histological images, and the second part is shown at the end of the journal and it reveals the correct diagnosis, along with a commentary about the corresponding entity.

### Topic review

It is a manuscript that results from the critical review of the literature regarding a peculiar topic.

### Literature review

They are short abstracts of important articles published in international journals.

### News and events

This section publishes reports, obituaries, association meetings or national or foreign events which may be important for the dermatologist.

### Letters to the editor

They are the comments, opinions or information related to previous issues or questions about the journal or the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. The published mail may be

edited due to length, grammar or style; the author will be informed before the publication.

## SCIENTIFIC PEER REVIEW OF THE MANUSCRIPTS

Each paper is presented before the editorial committee, which decides if the paper is relevant and pertinent to the journal. If it is, the paper is reviewed by two referees who might be members of the editing institution or not. These referees are selected among experts on the topic of the paper. The review process by the peers is anonymous and double-blinded. Neither the reviewers nor the authors know the names of each other, so the authors have no knowledge of who accepts or rejects the papers, thus guaranteeing the maximum possible objectivity in the evaluation.

The peer reviewers decide on the convenience of its publication and, if deemed necessary, may suggest corrections, which are sent via email. If it were necessary, the article is sent again to the reviewing peers to corroborate if the authors made the requested changes.

If the referees disagree on the publication of the article, the case is discussed by the Editorial Committee for the final decision regarding whether it is published or not.

This decision is based on the quality of the paper, its importance and clarity, and the number of approved papers for a specific number of the journal and the available space on it. All rejected papers are returned to the authors.

When a paper is accepted for publishing, the final layout is sent to the author in a pdf file (Portable Document Format) for its review and approval. In case a correction is necessary, this must be informed to the journal within the next three days.

## PRESENTATION OF THE PAPER

Papers must be sent along with a presentation letter including the title of the paper and the section in which they wish to be published, with a statement that specifies that the article is original and unpublished. It must specify that: all the authors have read and approved the content of the paper, and that it or any part of it has not been previously published or sent to another place for publishing; that it was conducted following the ethical rules mentioned above; and that the copyright of the article is transferred to the journal. The Editorial Committee decides if there may be exceptions to accept

material that has been previously published (tables or figures) in which case the copyright permit must be attached. The author must arrange the proceedings for obtaining the permits.

## CONFLICT OF INTEREST

All the authors must declare if they have any conflict of interest related to the paper they are submitting. These conflicts of interest include financial support for the developing of the paper, payments from a commercial entity and payments for conducting a study or being a consultant for any pharmaceutical company. Likewise, all financial support of any other kind for assisting to social or academic events related to the pharmaceutical company involved in the study. Not declaring these conflicts of interest may end up in penalties like rejection of the publishing or, in case it has already been published, the subsequent publication of the undeclared conflict of interest.

## INFORMED CONSENT

If the submitted photograph of a patient allows the recognition of the subject's identity, a written informed consent of the patient must be obtained. The custody of the document of acceptance is responsibility of the authors, who will sign a certificate stating they have the written authorization of the patient for the publication of their case the moment they send the article. No identifying information should be included, such as names, initials or medical history numbers.

Nowadays, due to the electronic access of patients to clinical journals, consent for the publication of photographs is of utmost importance. An image in which patients might recognize themselves or be recognized should not be published without their written consent because it constitutes a violation of their privacy. This includes not only the face, but any part of the body patients might recognize as theirs. In the photograph editing any data that may allow for the identification of the patient must be omitted, but this does not avoid the need to obtain the informed consent.

## MANUSCRIPT SUBMISSION

All papers must be sent to the journal's email address ([revista@asocolderma.com](mailto:revista@asocolderma.com)). The papers must be written in letter size, double line spacing, preferably using Arial size 12; the tables and figures are not to be

included inside the text, they must be at its end, after the references. The journal's official language is Spanish, but it may accept collaborations in English.

- The first page must include the following:
- Title of the paper in Spanish.
- Title of the paper in English.
- Subtitle, in case it deserves it.
- Last name and first and middle names of the authors.
- Position and category of the authors.
- Name of the institution where the paper was developed.
- Name, address, telephone number, fax and email of the corresponding author.
- Financial sources, equipment and/or drugs.
- Word count, excluding the abstract, acknowledgements, figure captions, references and the abstract word count.
- Number of figures and charts.
- Short title for the headers.

The abstract in Spanish and its translation into English, along with the keywords in both languages must be on the second page.

The use of abbreviations that are not internationally recognized, but coined by the authors must be avoided. The generic names of the drugs must be used. If a registered trademark is included, it can only be cited once in brackets after its first mention. All measurements must be expressed according to the International System of Units. References must be identified with an Arabic number in brackets, in order of appearance.

The consecutive list of references must be written using double line spacing and appear on a new page at the end of the article. Citing style must conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals or Vancouver System ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). The abbreviation of the journal titles must comply with the indexed journal list in the Index Medicus which can be found here: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Personal communications do not constitute a recognized bibliographical reference nor do congress summaries; if their inclusion is deemed necessary, they must appear in brackets in the text. Please, make sure all the cited references are listed in the references.

## Examples of references

The first six authors must be cited followed by et al.

- Journal articles: Authors. Title of the article. International abbreviation of the magazine. Year; volume: pages.
- Books: Authors. Title of the book. Number of the edition. Place of publication: publisher; year.
- Chapters in a book: Authors of the chapter. Title of the chapter. In: editors of the book. Title of the book. Number of the edition. Place of publication: publisher; year. Pages.
- Electronic media: Authors. Title [web site]. Place of publication: editor; date of publication. Date of access. Exact URL.

be self-explanatory. Similarly, the units used for the different variables must be listed.

## Figures and tables

Each one of the figures and tables must be sent in an additional file along with the article text. They are supplementing and not duplicating the text. Each article may have a reasonable number of photographs; for mini-cases, the maximum is three. The number of photographs may increase when the didactic characteristics of the article deserve it, subject to the decision of the Editorial Committee.

## Photographs

The photographs must be sent in an additional file along with the article, preferably in TIFF format (Tagged Image File Format); JPEG format (Joint Photographic Experts Group) does not allow an optimal printing due to the fact that an indeterminate number of pixels have been deleted to support compression. If it is a color photograph, it must have a high resolution of at least 300 dpi (dots per inch); if it is black and white, the optimal resolution for printing is 600 dpi.

They must be numbered using Arabic numbers, have a short title, and be self-explanatory. Histopathological photographs must include the type of stain and the amplification used.

If they have been previously published, the complete and exact reference of where it was published must be noted, and the written copyright permit attached.

Figures and tables must be sent in their original file formats (Excel, PowerPoint) not scanned because that does not allow for corrections and the appropriate diagramming. Just as figures, they must be numbered, appear cited in the text, have an illustrative caption, and

