

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

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 Toron, 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

María Fernanda Ramírez

Diseñadora Gráfica, Universidad
del Valle. Santiago de Cali,
Colombia.

DIRECTORES COMERCIALES

Monica 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 2014-2016

Presidente Nacional

Elkin Peñaranda.

Vicepresidente

Esperanza Meléndez.

Presidente Honorario

Luis Hernando Moreno.

Presidente del Congreso

Alvaro Julio Correa.

Secretaria general

Sol Beatriz Jimenez.

Tesorera

Mónica Elena Rivera.

Vocales Principales

Oscar Eduardo Mora.

Martha Susana Ramírez.

Sergio Alejandro Martínez.

Vocales Suplentes

Ramiro Quintero.

Ángela María Londoño.

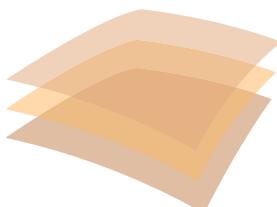
Joaquín Elier Berrío.

Fiscal Honorario

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

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.

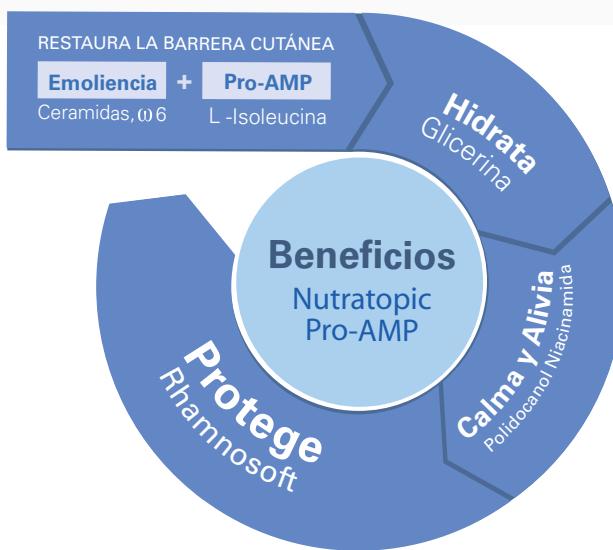
Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

NOVEDAD

Nutratopic® Pro-AMP

Piel reactiva
más tiempo bajo control

- Restaura la barrera cutánea
- Reduce los signos de la piel reactiva
- Normaliza la microflora bacteriana
- Refuerza el sistema innato de defensa de la piel
- Hidratación en profundidad





Ácido fusídico /
Acetato de hidrocortisona



Ácido fusídico/
fusidato de sodio



Ácido fusídico/
Valerato de betametasona

Eficacia, seguridad y experiencia
comprobada por generaciones¹⁻⁶



El Arte
de Restaurar
la Piel

Fucidin®
Ungüento

Tubo con 15 g

Fucidin®
Crema

Tubo con 15 g y 30 g

Fucidin®
Intertul

Gasa oclusiva

Fucicort®
Crema

Tubo con 15 g

Fucidin® H
Crema

Tubo con 15 g

Contra las cicatrices
Contractubex®



Ingredientes
naturales



Caja por 1 tubo



Caja por 3 tubos

FUCIDIN® H CREMA: Composición: Ácido Fusídico 20 mg/g. Acetato de hidrocortisona 10 mg/g. **Indicaciones:** Afecciones inflamatorias cutáneas producidas por gérmenes sensibles al ácido fusídico. **Contraindicaciones, precauciones y advertencias:** Hipersensibilidad a alguno de los componentes, lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel. **Registro Sanitario:** INVIMA 2011-M-01216-R2. **FUCIDIN® UNGUENTO:** Composición: Fusidato de sodio 2%. **Indicaciones:** Infecciones cutáneas producidas por gérmenes sensibles al fusidato de sodio. **Contraindicaciones, precauciones y advertencias:** Hipersensibilidad al ácido fusídico y sus sales. Evitar el contacto con los ojos. **Registro Sanitario:** INVIMA 2008 M-010310-R. **FUCIDIN® CREMA:** **Indicaciones:** Infecciones cutáneas producidas por gérmenes sensibles al ácido fusídico. **Contraindicaciones, precauciones y advertencias:** Hipersensibilidad al medicamento. **Registro Sanitario:** INVIMA 2006 M-008790 R2. **FUCICORT® CREMA:** Composición: Ácido Fusídico 20 mg/g. Betametasona 1 mg/g. **Indicaciones:** Dermatopatías inflamatorias causadas por gérmenes sensibles al ácido fusídico. **Contraindicaciones, precauciones y advertencias:** Hipersensibilidad a los componentes, infecciones micóticas o virales de la piel, evitese su uso durante períodos prolongados y en zonas extensas, durante el embarazo y en niños menores de 2 años. **Registro Sanitario:** INVIMA 2011-M-011593 R2. **Referencia 1:** Monografía de producto. Fucidin® Crema. **2.** Monografía de producto. Fucidin® Unguento. **3.** Sistó T: Aplicación terapéutica nelle infezioni primarie e seconde della cute. G Ital Dermatol Venereol, 149 (Suppl. 1) N. 4:17-24, 2014. **4.** Javier PR, et al., Fusic acid/betamethasone in infected dermatoses – a double-blind comparison with neomycin/betamethasone. Br J Clin Pract 1986; 40: 235-35. **5.** Strategos J, Fusic acid/betamethasone combination in infected eczema: an open, randomized comparison with gentamicin/betamethasone combination. Pharmacatherapeutica 1986; 4: 601-6. **6.** Ramsay CA, Savoie JM, Gilbert M, Kidson P. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1996;7(suppl 1):S15-S22.

CONTRACTUBEX® GEL: Composición: Cada 100 g. contienen: extracto cepae 5000 UI, alantoina 1 g. **Xipientes:** c.s.p. **Indicaciones:** Tratamiento de las escaras hipertroficas y queloides ocasionadas por accidentes, quemaduras o intervenciones quirúrgicas. **Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a los ingredientes activos extracto cepae, heparina sódica, o alantoina, al ácido sórbico o al metil-4-hidroxibenzoato (parabenos) o a cualquiera de los otros ingredientes. **Precauciones y advertencias:** Contractubex Gel contiene metil-4-hidroxibenzoato, que puede producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías). Contractubex Gel contiene ácido sórbico, que puede producir reacciones cutáneas locales, por ejemplo dermatitis de contacto. **Registro Sanitario:** INVIMA 2012M-000060-R1. **Referencia 1:** Resultados observados a los 4 meses, en un estudio realizado en 1,268 pacientes Willital G, H, et al. Inicio temprano del gel que contiene allium cepa, heparina y alantoina, para el tratamiento de cicatrices: Estudio observacional, no intervencionista. Journal drugs dermatol. 2013 Jan; 12(1):38-42. **2.** Beuth et al Safety and Efficacy of Local Administration of Contractubex® to hypertrophic scars in comparison to corticosteroid treatment. Results of a Multicenter, comparative Epidemiological Cohort Study in Germany. In vivo 2006;20:277-284.

Importado y Distribuido por Laboratorios Biopas S.A. Para mayor información, comuníquese con Laboratorios Biopas S.A. Carrera 17 No. 109A - 60, teléfono: 2136820, Bogotá - Colombia. Código: PIU-VAR-VAR-F108-2016-Vig. FEB2018-C
Material dirigido al cuerpo médico.



EDITORIAL

160

Muerte celular, implicaciones del desarrollo científico

Margarita María Velásquez.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

162

Oxidación y antioxidantes: hechos y controversias

Claudia Juliana Mariaca, Mónica Zapata, Paulina Uribe.

162

Defectos de la apoptosis en el linfoma cutáneo

María Adelaida Quijano, Margarita María Velásquez.

174

Histiocitosis, una visión práctica para el dermatólogo

Lina Vanessa Gómez, Rodrigo Restrepo, Natalia Buchely.

186

DERMATOLOGÍA GRÁFICA

204

Proceso editorial de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología**REPORTES DE CASO**

204

Eritema pigmentado fijo ampolloso generalizado

Lucía Giraldo, Joanna Cajamarca, Sandra Espinosa, Óscar Eduardo Mora.

206

Lupus eritematoso sistémico ampolloso con mejoría lenta con dapsona

Gloria Andrea Vargas, Maribel Gallego, Samuel Carmona.

211

Síndrome de Gorlin-Goltz, a propósito de dos casos

Julie Yamile Fonseca, Fredy Hernández, Santiago Guío, Andrés Linares.

216

Síndrome de Conradi-Hünermann-Happle

Alejandra Toquica, Mónica Novoa, Diana Barrera, Antonio Barrera.

223

Tiña negra palmar

Melisa Montes-Palacio, Luz Marina Gómez, Nora Cardona.

230

Síndrome de Goltz

Catherine Alba, Mónica Novoa, Ivonne Bohórquez, Antonio Barrera.

237

Muerte celular, implicaciones del desarrollo científico

La muerte celular es la forma natural para la renovación y la reparación tisular. Se reconocían dos grandes tipos de muerte, la necrosis y la apoptosis; en la actualidad, a estas se les suman la autofagia y la 'netosis'.

La necrosis está dada por el daño de la membrana celular y la liberación del contenido citoplasmático al espacio extracelular, lo que produce inflamación y daño del tejido circundante. Es causada por agentes nocivos y trauma. La apoptosis es la consecuencia de un programa de activación de las denominadas caspasas, que lleva finalmente a la condensación de la cromatina y a la fragmentación del material nuclear, teniendo como resultado la conformación de cuerpos apoptóticos que deben ser removidos por la acción de las células fagocíticas. La falla en la remoción de los cuerpos apoptóticos se ha descrito en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, con importantes efectos proinflamatorios.

En los últimos años se ha descrito la autofagia como la forma de condensar organelas y material citoplásмico en vesículas denominadas autofagosomas, las cuales se liberan al lisosoma para su proteólisis, regulando así la homeostasis, el crecimiento y el desarrollo celular, e impactando la

defensa contra agentes patógenos y la reacción al cáncer. Finalmente, la 'netosis' es un tipo de muerte celular de los neutrófilos que difiere de la apoptosis y la necrosis, en la que no hay exposición de fosfatidilserina, activación de caspasas, ni fragmentación de ADN, y se relaciona con la formación de las trampas extracelulares de los neutrófilos (*Neutrophil Extracellular Traps, NET*), que son mallas de material conformado por ADN, histonas y otros detritos. Estas trampas extracelulares ayudan a neutralizar agentes patógenos extracelulares y a limitar el daño tisular, al circunscribir el radio de acción de las enzimas de los gránulos de los neutrófilos; sin

embargo, también son fuente de antígenos que activan el sistema inmunológico, en enfermedades como la psoriasis, las vasculitis y el lupus eritematoso, entre otras.

En este número, uno de los artículos de revisión se centra en la apoptosis en los linfomas cutáneos. La apoptosis se da por la activación de la vía del receptor de muerte (*extracellular*) o de la vía mitocondrial (*intracellular*). Por la vía de los receptores de muerte, se regula la expansión de las células T activadas con la expresión de Fas y del ligando de Fas; las mutaciones en los genes que codifican para Fas se relacionan con la linfomagenésis.

"Al ampliar el conocimiento científico en la patogénesis de las enfermedades, identificar blancos terapéuticos y desarrollar terapias dirigidas, el abanico de posibilidades de detección, tratamiento y rehabilitación se hace más atractivo".

La restauración de los receptores de muerte es uno de los blancos terapéuticos en cáncer. Por otro lado, el aumento de las proteínas antiapoptóticas también participa en la génesis tumoral y se reconoce que algunos medicamentos regulan su expresión y restauran la apoptosis.

Los cambios en los procesos fisiológicos de muerte han sido bien descritos en distintas enfermedades neoplásicas, autoinmunitarias y reactivas. Por ejemplo, la resistencia a la apoptosis representa un escape tumoral y la falla de la quimioterapia en los tumores sólidos y en las neoplasias hematológicas, al mismo tiempo que participa en la permanencia de la acantosis epidérmica en la psoriasis. Esperamos a futuro más información sobre las distintas formas de muerte celular, y sus implicaciones en la patogénesis y en el tratamiento de las enfermedades cutáneas y sistémicas.

Al ampliar el conocimiento científico en la patogénesis de las enfermedades, identificar blancos terapéuticos y desarrollar terapias dirigidas, el abanico de posibilidades de detección, tratamiento y rehabilitación se hace más atractivo. Se abre la esperanza y el horizonte terapéutico, sin embargo, debemos reflexionar sobre la divergencia existente entre el avance del conocimiento científico y las dificultades de acceso que tienen los pacientes a estos desarrollos. Las limitaciones de nuestro actual sistema de salud son una barrera de acceso a los tratamientos, que genera empeoramiento, recaídas, complicaciones, hospitalizaciones frecuentes, y riesgos para la salud y la vida. Los pacientes fallecen mientras esperan una larga fila de autorizaciones, tutelas y desacatos.

Ciencia con alma y al servicio de la humanidad, desarrollo sostenible y al servicio de todos, hacia esto deberíamos dirigir los esfuerzos, porque de nada vale el avance del conocimiento si no lleva a aliviar el sufrimiento humano. Nos emociona comprender el desarrollo médico, pero es mayor el sentimiento de impotencia ante el carrusel de enfermedad y muerte de quienes esperan exámenes, procedimientos y tratamientos.

Margarita María Velásquez
EDITORIA

Oxidación y antioxidantes: hechos y controversias

Oxidation and antioxidants: facts and controversies

Claudia Juliana Mariaca¹, Mónica Zapata², Paulina Uribe³

1. Médica dermatóloga, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga, Universidad CES, Medellín, Colombia.
3. Médica dermatóloga; docente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

RESUMEN

El envejecimiento se caracteriza por cambios progresivos en los tejidos que dan lugar a la disminución de la función y, finalmente, a la muerte. A lo largo de los años se han descrito múltiples teorías tratando de explicar por qué se produce el envejecimiento. Una de las más aceptadas es la teoría de los radicales libres, la cual sugiere que las especies reactivas del oxígeno forman productos endógenos al reaccionar con otras moléculas, y que estas juegan un papel importante en el envejecimiento. Las células y los órganos del cuerpo tienen sistemas antioxidantes, los cuales pueden ser enzimáticos, no enzimáticos o proteínas de unión. Todos actúan sinérgicamente para neutralizar las diferentes especies reactivas del oxígeno, formando una red de antioxidantes que retrasan el proceso de envejecimiento.

PALABRAS CLAVE: radicales libres, envejecimiento, antioxidantes, piel.

SUMMARY

Aging is characterized by progressive changes in the tissues that give place to a decrease in their function and finally death. Over the years, many theories have tried to explain why aging is produced. One of the most accepted is the theory of free radicals that suggests that reactive oxygen species produce endogenous products when they react with other molecules, playing an important role in the aging process.

KEY WORDS: Free radicals, aging, antioxidants, skin.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento se caracteriza por cambios progresivos en los tejidos que dan lugar a disminución de la función y, finalmente, a la muerte del organismo. Se define como un proceso continuo que se inicia en la concepción y continúa hasta la muerte^{1,2}.

En los organismos aerobios, el oxígeno es esencial para la producción de energía, pero, paradójicamente, produce estrés tóxico crónico en las células. Por lo tanto, existen mecanismos protectores para remover los productos tóxicos del oxígeno.

Correspondencia:

Claudia Juliana Mariaca

Email:

julianamariaca@hotmail.com

Recibido: 14 de junio de 2015

Aceptado: 22 de mayo de 2016

No se reportan conflictos de interés.

Estos mecanismos se conocen como antioxidantes, los cuales son críticos en la supervivencia¹.

TEORÍA DE LOS RADICALES LIBRES

En los últimos años, se han propuesto cientos de teorías para explicar el envejecimiento. La mayoría han probado ser incorrectas y pocas han perdurado. Una de las más estudiadas y aceptadas ha sido la teoría de los radicales libres. Se encuentran raíces de esta teoría en el siglo XIX (1894), cuando Fenton descubrió que el hierro catalizaba la oxidación del ácido tartárico a peróxido de hidrógeno, pero, solo hasta 1956 Denhan Harman sugirió que los radicales libres de oxígeno formaban productos endógenos al reaccionar con otras moléculas y que estas jugaban un papel importante en el envejecimiento. Además, sugirió que la administración de compuestos fácilmente oxidables, como la cisteína, disminuiría el estrés oxidativo y el envejecimiento, y que aumentaría la expectativa de vida^{1,3}.

Esta teoría no ha demostrado ser completamente cierta. Se sabe que el daño oxidativo aumenta con la edad. Con los años hay un aumento de las especies reactivas del oxígeno y disminución de la capacidad antioxidante. Además, se ha comprobado que las manipulaciones que aumentan la expectativa de vida reducen el daño oxidativo. Este último punto se ha comprobado con la restricción calórica, que se define como una disminución de la disponibilidad de nutrientes en ausencia de malnutrición. Los estudios iniciales se realizaron en moscas de frutas, roedores y, más recientemente, en monos *Rhesus*. Se ha demostrado que la restricción calórica aumenta la expectativa de vida, retarda el envejecimiento y disminuye la acumulación de especies reactivas del oxígeno, de manera proporcional a la duración de la intervención. El mecanismo exacto por el cual esta intervención aumenta la expectativa de vida no ha sido completamente elucidado; sin embargo, se ha encontrado que la restricción calórica es capaz de aumentar la expresión de genes de enzimas antioxidantes. Asimismo, puede aumentar la expresión del gen de la sirtuina 1 (*SIRT-1*), implicado en el aumento de la expectativa de vida^{1,4-9}.

A pesar de que lo anterior sustenta la teoría del envejecimiento, hasta el momento, los estudios en animales son contradictorios en cuanto a si al disminuir el estrés oxidativo se aumenta la expectativa de vida. Algunos análisis con animales transgénicos han demostrado que la sobreexpresión de enzimas antioxidantes es capaz de aumentar la expectativa de vida,

sin embargo, otros no. Por lo tanto, es poco probable que el envejecimiento sea explicado solo por esta teoría. Probablemente, es consecuencia de múltiples factores, y la genética y el medio ambiente juegan un papel importante^{4,10,11}.

ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO

Un radical libre es aquella molécula que contiene uno o más electrones no pareados que buscan capturar electrones de otras sustancias para neutralizarse. Los radicales libres comprenden los radicales libres del oxígeno, el nitrógeno, el azufre y el cloro, siendo los más abundantes los radicales libres del oxígeno, también llamadas especies reactivas del oxígeno. Los radicales libres tienen una vida media corta; sin embargo, tienen la capacidad de reaccionar rápidamente con el ADN, las proteínas y los lípidos, generando daño en estos que perduran más tiempo en el organismo^{7,12-15}.

Las especies reactivas del oxígeno se pueden generar por mecanismos endógenos o por fuentes exógenas. Los procesos endógenos que las generan incluyen el metabolismo oxidativo, el ejercicio excesivo, los mediadores inflamatorios, como las prostaglandinas, y las reacciones enzimáticas, como la reacción de Fenton. Ejemplos de las fuentes exógenas incluyen la radiación ultravioleta (UV), la polución, los agentes fotosensibilizadores, los pesticidas y el cigarrillo. El estrés oxidativo resulta cuando la producción de especies reactivas del oxígeno excede la capacidad de las defensas antioxidantes^{2,7,16}.

1. Anión superóxido (O_2^-)

Es uno de los radicales libres más abundantes en las células. Su principal fuente es el escape de oxígeno en la cadena transportadora de electrones en la mitocondria. Tiene la capacidad de oxidar lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, y en ocasiones puede actuar como agente reductor al donar un electrón a un metal de transición oxidado como el hierro (Fe^{+2}) o el cobre (Cu^{+2}), como ocurre en la reacción de Fenton. Es convertido a peróxido de hidrógeno (H_2O_2 , otro radical libre) por la superóxido dismutasa^{7,12,17-20}.

2. Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)

Es uno de los radicales libres menos potentes, pero, cuando se produce en presencia de metales de transición como Fe^{+3} o Cu^+ , los puede oxidar y

**FIGURA 1.** Reacción de Fenton.

producir un anión férrico (Fe^{2+}) o cúprico (Cu^{2+}) en la reacción de Fenton, generando el radical hidroxilo^{14,18} (**FIGURA 1**).

3. Radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$)

Es muy reactivo e inestable, interacciona con la primera molécula que entre en contacto, como por ejemplo el ADN, alterando la capacidad de división de la célula y dando lugar a mutaciones. Además, puede extraer moléculas de hidrógeno (H^+) de los ácidos grasos polisaturados, creando radicales lipídicos que pueden alterar la barrera cutánea y activar mecanismos inflamatorios. Es el radical más difícil de eliminar por medio de los antioxidantes, por lo que el organismo trata de evitar su producción al bloquear la reacción de Fenton por medio de la disminución de la disponibilidad del hierro y otros metales. Se ha sugerido que las mujeres tienen mayor expectativa de vida debido a que pierden hierro cada mes con el periodo menstrual, generando menos radicales hidroxilo^{18,21-23}.

4. Oxígeno singlete (${}^1\text{O}_2$)

Es una forma energéticamente excitada de oxígeno molecular y, junto con el radical hidroxilo, son los radicales libres con vida media más corta y, por lo tanto, los más reactivos. Una vez formado, reacciona rápidamente en dos formas: 1) dona un electrón al oxígeno molecular, dando como resultado O_2^\cdot , y 2) extrae un átomo de H^+ de un ácido graso insaturado dando origen a un radical lipídico.

Debido a que el oxígeno tiene dos órbitas no pareadas, se considera un radical libre. Para el oxígeno (O_2) molecular no es diferente, por lo que se considera un birra-

dical, que tiene la tendencia de unirse a dos moléculas de H^+ para formar agua²¹⁻²³.

Una fuente significativa de especies reactivas del oxígeno proviene del metabolismo oxidativo en la mitocondria, donde el ATP es generado a partir de la glucosa en la cadena transportadora de oxígeno. Se estima que aproximadamente del 1 al 2 % del oxígeno se escapa de la cadena transportadora de electrones y es convertido en O_2^\cdot , a partir del cual se generan otros radicales libres^{18,23}.

Las especies reactivas del oxígeno por su capacidad de inducir daño en el ADN, los lípidos y las proteínas, pueden alterar la función de las estructuras biológicas, por lo que se han implicado en la enfermedad de Alzheimer, la de Parkinson, el accidente cerebrovascular, la enfermedad cardiovascular, la artritis, las cataratas y el envejecimiento^{18,23,24}.

Los radicales libres producen alteraciones en diferentes tejidos y la piel no está exenta de esto. Debido a que la piel está expuesta al oxígeno, no es sorprendente que sea vulnerable al estrés inflamatorio y, por ser el órgano del cuerpo más externo, frecuentemente está expuesta a un ambiente pro-oxidativo como la radiación UV, la radiación infrarroja y la polución. La radiación UV, especialmente en el espectro UVA, es un potente iniciador de estrés oxidativo en la piel y es la fuente más importante de radicales libres, generando daño en el ADN, las proteínas y los lípidos. La oxidación de las proteínas produce daño en estas, se acumulan y persisten principalmente en la dermis, induciendo la producción de metaloproteinasas (*matrix metalloproteinase*, MMP) con la subsecuente degradación de la matriz^{18,25,26}.

El daño de la piel por los radicales libres juega un papel muy importante en el fotoenvejecimiento. Después de la exposición a la radiación UV, las especies

| HIDROSOLUBLES | LIPOSOLUBLES |
|-----------------|--------------|
| Ácido ascórbico | Tocoferol |
| Glutatión | Ubicuinol |
| Cisteína | Retinoides |
| Ácido lipoico | Carotenos |
| Ácido úrico | |

TABLA 1. Antioxidantes no enzimáticos.

| ENZIMÁTICOS |
|----------------------|
| Superóxido dismutasa |
| Glutatión peroxidasa |
| Catalasa |
| Glutatión reductasa |

TABLA 2. Antioxidantes enzimáticos.

reactivas del oxígeno estimulan la liberación de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento, específicamente, el factor activador de proteína 1 (AP-1) y el factor nuclear B (NF-B); estos producen una regulación positiva de las MMP, como las MMP 1, 3, 8 y 9. Estas proteasas degradan el colágeno y las fibras de elastina de la matriz extracelular. Se ha confirmado, además, que los radicales libres disminuyen la expresión del factor de crecimiento beta, con lo que se reduce la producción de colágeno y aumenta su degradación²⁷⁻²⁹.

En los melanocitos, los radicales libres tienen una acción paradójica; no solo aumentan la pigmentación, sino que también pueden inducir pérdida del pigmento. Un ejemplo de la degeneración de los melanocitos inducida por el estrés oxidativo es el vitiligo. Los pacientes con vitiligo tienen mayor cantidad de superóxido dismutasa en la piel y bajos niveles de catalasa, lo que resulta en un desequilibrio, por lo que aumenta la producción de H₂O₂, que se acumula en la piel^{24-26,30}.

Es importante recalcar que, a pesar de que las especies reactivas del oxígeno pueden causar daño, también juegan un papel importante en la homeostasis celular. Por ejemplo, actúan como mensajeros intracelulares, con un papel sustancial en las señales celulares; son reguladores de la producción de citocinas, regulan el crecimiento celular, y son producidas por los macrófagos para ayudar en el proceso de eliminación de microorganismos. Por lo tanto, se necesitan pequeñas cantidades para el funcionamiento adecuado de los tejidos^{18,26,30,31}.

ANTIOXIDANTES

Por definición, un antioxidante es cualquier sustancia que retrasa o previene la oxidación de un sustrato oxidable a pesar de estar presente en concentraciones

más bajas que el sustrato. Las células y los órganos del cuerpo tienen sistemas antioxidantes, los cuales pueden ser enzimáticos, no enzimáticos o proteínas de unión. Todos actúan sinérgicamente para neutralizar las diferentes especies reactivas del oxígeno, formando una red de antioxidantes (**TABLAS 1 Y 2**)^{18,26,32}.

Igualmente, la piel está equipada con una red de antioxidantes protectores enzimáticos, que son los más importantes y son la primera barrera contra los radicales libres, como la glutatión peroxidasa, la superóxido dismutasa y la catalasa; también, con antioxidantes de bajo peso molecular no enzimáticos, como la vitamina E, la vitamina C, el glutatión, el ácido úrico y los carotenoides. En general, la epidermis contiene mayor concentración de antioxidantes que la dermis, por lo que su capacidad antioxidante es mayor. Es interesante que hay mayor concentración de antioxidantes en las capas más profundas de la epidermis; esto podría explicarse porque la presión parcial de O₂ es mayor en las capas superficiales, lo que causa estrés oxidativo y da lugar a la disminución de los antioxidantes (**FIGURA 2**)^{25,26,32-34}.

Antioxidantes no enzimáticos

Vitamina C o ácido L-ascórbico. Debido a que no se ha podido sintetizar artificialmente, se debe obtener de la dieta, principalmente de frutas cítricas, tomates y otros vegetales. Es el antioxidante predominante en la piel con base en las concentraciones molares. Es hidrosoluble, por lo cual neutraliza los radicales libres en los compartimentos acuosos de la piel. Elimina la mayoría de las especies reactivas del oxígeno por la oxidación del ascorbato a monodihidroascorbato y, posteriormente, a dihidroascorbato. Además de servir como antioxidante, es un cofactor de varias enzimas para la síntesis de colágeno y ayuda a reciclar la vitamina E. Para mantener los niveles adecuados de vitamina C re-

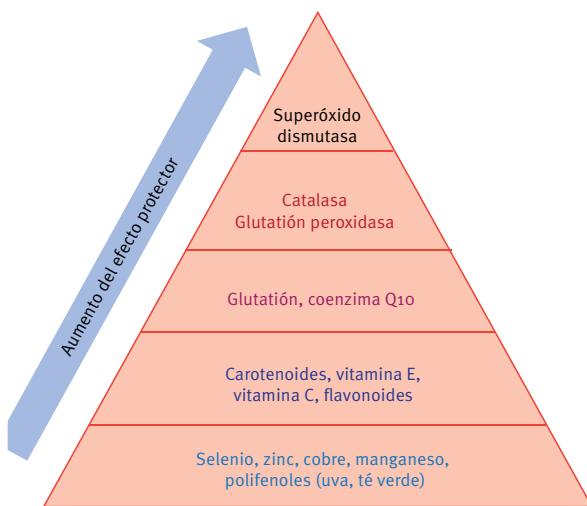


FIGURA 2. Jerarquía de los antioxidantes.

ducida, las células generan tioles como el glutatión, el cual reduce el radical semiascorbil (forma oxidada) a ascorbato (forma reducida)^{33,35}.

La vitamina C se absorbe en el intestino delgado distal cuando se ingiere una dosis de 100 mg al día; cuando las dosis son mayores, se absorbe solo una fracción.

Se ha encontrado una relación inversa entre los niveles plasmáticos de ácido ascórbico y los de isoprostano. Estos son una familia de prostaglandinas que hacen parte de la vía de la inflamación no enzimática. La medición de su concentración en orina provee información útil del daño oxidativo y representa un biomarcador excelente de la peroxidación lipídica. Se ha demostrado que la expresión aumentada de neuroprostanos está implicada en la enfermedad de Alzheimer. En un estudio doble ciego con placebo, la administración de vitamina C, 500 mg dos veces al día, disminuyó los niveles urinarios de metabolitos de peroxidación lipídica en 20 a 30 %, lo cual sustenta que el suplemento de vitamina C tiene efecto antioxidante *in vivo*. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que la administración oral de esta vitamina tiene un efecto dual que puede ser antioxidante o pro-oxidante, dependiendo de la dosis. Si se administran dosis altas (aún no establecidas), actúa como pro-oxidante y facilita la reacción de Fenton^{18,25,30,33}.

En cuanto a su aplicación tópica, cabe recalcar que el ácido ascórbico es inestable de manera innata y no se sabe si permanece intacto en la piel después de su aplicación. Por esta razón, se ha modificado químicamente

al esterificar su grupo hidroxilo para producir derivados como el palmitato de ascorbilo, el tetraisopalmitato de ascorbilo y el fosfato magnesio de ascorbilo. Un estudio reveló que el pH óptimo debe ser menor de 3,5 y que la concentración máxima para una absorción óptima es de 20 %^{36,37}.

Vitamina E. Es un antioxidante liposoluble que se obtiene de la dieta a partir de vegetales como la espinaca, de aceites vegetales, del germen de trigo y de las nueces. Existe en ocho componentes mayores, cuatro tocoferoles (alfa, beta, gamma y delta) y cuatro tocotrienoles; el alfa-tocoferol es la forma más potente y abundante^{37,38}.

Su efecto antioxidante se debe en parte a su grupo hidroxilo, el cual dona el H⁺ para neutralizar los radicales libres. Su principal función es proteger las membranas celulares del estrés oxidativo, actuando como primera barrera contra la peroxidación lipídica. Sus propiedades antioxidantes dependen de su regeneración continua por otros agentes biológicos. El ácido ascórbico y el glutatión son esenciales para mantener la acción de la vitamina E, ya que estos donan iones de H⁺ cuando se forma el radical tocoferol. Además, el selenio actúa como cofactor en la regeneración de la vitamina E, por lo que la deficiencia de selenio puede simular la deficiencia de esta vitamina³⁷. En la piel, el alfa-tocoferol se encuentra principalmente en el estrato córneo, con mayor concentración en sus capas más profundas. La radiación de la piel a dosis más

bajas que la dosis mínima de eritema reduce el alfa-tocoferol en el estrato córneo en 50 %³⁷.

En un estudio de asignación aleatoria con 400 UI de vitamina E por 14 días, se evaluó su aumento en la piel. Los niveles de alfa-tocoferol al día 21 aumentaron de 87 a 92 % en la secreción sebácea (no hubo cambio en el día 14). Este estudio sugiere que la secreción de la glándula sebácea es un mecanismo de entrega de alfa-tocoferol a la piel y que, para que haya un aumento significativo, se requiere un suplemento diario por un período mínimo de dos a tres semanas^{37,39,40}.

No se ha documentado toxicidad, pero suplementos orales a dosis mayores a 1.000 UI/día han mostrado efecto pro-oxidante, además de que pueden tener un efecto negativo en la agregación plaquetaria y pueden interactuar con el metabolismo de otros medicamentos, ya que esta vitamina es metabolizada por el sistema citocromo P-450^{25,36,37}.

Se ha demostrado que, cuando la piel es expuesta a radiación ultravioleta B (UVB) y la vitamina E es aplicada tópicamente a concentraciones de 0,1 a 1 % antes o después de la exposición, se pueden suprimir el edema, el eritema, la peroxidación de lípidos, el fotoenvejecimiento, la photocarcinogénesis y la melanogénesis. Con la combinación de ácido ascórbico al 15 % se duplica la protección; además, con la adición de agentes estabilizantes, como el ácido ferúlico al 1,5 % y la floretina, se produce un mayor beneficio. La vitamina C debe ser incluida en cualquier formulación tópica que contenga vitamina E, no solo porque contribuye a su acción al reciclarla, sino también, porque ayuda a estabilizarla para evitar su degradación por la radiación ultravioleta A (UVA). A diferencia de la vitamina E oral, la aplicación tópica de vitamina C es segura; los efectos secundarios se limitan a irritación leve^{24,26,33,41,42}.

Carotenos. Son pigmentos orgánicos que se producen naturalmente en las plantas, las algas, algunos tipos de hongos y algunas bacterias. Los carotenoides más comunes son el beta-caroteno, el alfa-caroteno y la beta-cryptoxantina. Se consideran antioxidantes porque tienen la habilidad de mitigar el $\cdot\text{O}_2$ y los radicales lipídicos. Además, se ha confirmado que pueden proteger contra el daño inducido por la radiación UV, y que ayudan a prevenir la degradación del colágeno. Su efectividad en la fotoprotección sistémica depende de la duración del tratamiento. Para que sea efectivo, se debe usar, por lo menos, durante 10 semanas^{25,37,43}.

Coenzima Q (CoQ10). Trabaja junto con el alfa-tocoferol y está presente en la mayoría de las organelas celulares. Se puede obtener de la dieta a partir del pes-

cado y de la carne o puede sintetizarse *de novo*. Se cree que juega un papel importante en la fotoprotección endógena, ya que su concentración en la piel se disminuye después de la radiación UV. Además, disminuye el daño del ADN causado por la radiación ultravioleta A (UVA), reduce las especies reactivas del oxígeno protegiendo contra el estrés oxidativo y suprime la producción de MMP-1 en los fibroblastos²⁵.

Polifenoles. Son potentes antioxidantes con la capacidad de eliminar los radicales superóxido, radicales lipídicos y $\cdot\text{O}_2$; además, son capaces de estimular la producción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa³⁴. Entre los polifenoles se encuentran el té verde y el resveratrol.

Té verde. Es la bebida más popular después del agua. Es rico en polifenoles: epicatequina (EC), epicatequina galeato (ECG), epigalocatequina (EGC) y epigalocatequina 3 galeato (EGCG). Esta última es el más abundante y ha demostrado una potencia de 25 a 100 veces mayor que las de las vitaminas C y E. El té verde ha mostrado efectos positivos contra la inflamación, el estrés oxidativo y el daño del ADN. Numerosos estudios *in vivo* e *in vitro* han probado que su suplemento oral o su aplicación tópica previenen la photocarcinogénesis, evitan la disminución de los antioxidantes en la epidermis, reparan el daño inducido por la radiación UVB y aumentan la expresión del gen supresor *p53*. Sin embargo, algunos estudios han evidenciado un efecto pro-oxidante, lo cual sugiere que tiene una acción dual dependiendo de la dosis, de la duración de la administración y de la interacción con otros componentes de la dieta. Los estudios en humanos son limitados, por lo que no se ha establecido el rango seguro de su consumo. Con base en la información obtenida de estudios animales, se puede sugerir que el consumo regular de cinco a seis tazas de té verde al día tiene un efecto antioxidante^{25,34,44,45}.

Resveratrol. Es otro polifenol encontrado en la piel y en las semillas de las uvas, las nueces, las frutas y el vino rojo. Es uno de los componentes reportados como más potentes antioxidantes. Es capaz de prevenir el envejecimiento cutáneo inducido por la radiación UV, de inhibir la tirosinasa, y tiene actividad antiinflamatoria y antiproliferativa. Se ha encontrado que reduce la concentración intracelular de H_2O_2 y elimina el radical hidroxilo.

En los últimos años se ha reportado que el resveratrol protege la piel contra el daño oxidativo al aumentar la expresión de genes antioxidantes, como el factor de transcripción Nrf2 (*NFE2-related factor 2*) y la proteína KEAP1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*), que se

"Los polifenoles son potentes antioxidantes con la capacidad de eliminar los radicales superóxido, radicales lipídicos y $\cdot\text{O}_2$; además, son capaces de estimular la producción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa"

consideran proteínas esenciales en la coordinación de la transcripción de varias enzimas antioxidantes. En condiciones fisiológicas, el Nrf2 está unido a la Keap1 y son retenidos en el citoplasma. Hay inductores que los separan, causando la traslocación del Nrf2 al núcleo y se une al elemento de reacción antioxidante (ARE), induciendo la expresión de enzimas antioxidantes. Los estudios con resveratrol han demostrado que su efecto antioxidante se debe, en parte, a que es capaz de activar el factor Nrf2 y acelerar su traslocación al núcleo. En un estudio con cultivos de queratinocitos humanos, el tratamiento con resveratrol antes de la exposición a radiación UV disminuyó la producción de especies reactivas del oxígeno en los queratinocitos^{34,44,46}. Además, se ha reportado que el resveratrol puede activar la sirtuina 1, lo cual sugiere que podría simular la restricción calórica con el consecuente incremento de la expectativa de vida, sin necesidad de someter a los pacientes a la restricción de calorías⁴⁷.

Glutatión. Es un tripeptido endógeno y es el tiol más abundante en la mayoría de los tejidos. Es una importante defensa contra el daño oxidativo. Se sintetiza en el hígado y es transportado a los tejidos. Cuando se ingiere, es degradado en el intestino delgado, por lo que los niveles celulares no están influenciados por la dieta. Tiene la capacidad de reducir la vitamina C, y junto con esta, reducen la vitamina E. Mitiga la acción de los radicales al donar un átomo de H⁺ formando disulfito de glutatión; el glutatión reducido (GSSG) es convertido nuevamente en glutatión por la glutatión reductasa, cuando el NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) dona el H⁺. El glutatión se forma por la gamma-glutamil sintetasa y uno de sus sustratos es la cisteína, por lo que los derivados de esta se pueden usar para aumentar la producción de glutatión^{18,40}.

Ácido lipoico. Es un tiol endógeno hidrosoluble y liposoluble que sirve como cofactor en complejos de deshidrogenasas en la mitocondria, por lo que juega un papel importante en el metabolismo energético. Puede ser consumido en la dieta (vegetales de hoja verde, carnes, hígado, riñón) o ser sintetizado *de novo* a partir del ácido octanoico. Es convertido a su forma reducida, el ácido dihidrolipoico (DHLA), el cual es un potente antioxidante. Debido a que la pareja ácido lipoico más ácido dihidrolipoico (AL/DHLA) posee actividad antioxidante, esto lo hace un antioxidante único, ya que su forma oxidada y la reducida poseen efectos antioxidantes.

Los suplementos en la dieta contienen entre 50 y 600 mg, y su absorción es de 20 a 40 %, la cual se disminuye con la comida. Los niveles plasmáticos son máximos en 0,5 a 2 horas después de su administración. Se metaboliza rápidamente y se excreta por la orina, por lo que su acumulación en los tejidos es escasa después de su ingestión. Por lo tanto, se cree que actúa indirectamente al aumentar la capacidad antioxidante de las células. Se ha demostrado que aumenta los niveles de glutatión al activar los genes de transcripción mediante el factor Nrf2. Además, es capaz de aumentar la captación de cisteína, un importante cofactor en la síntesis de glutatión; también, es capaz de quelar metales como el cobre, el hierro y el cinc, previniendo la reacción de Fenton y evitando la formación del radical hidroxilo. Asimismo, puede regenerar otros antioxidantes como las vitaminas C y E. No se ha documentado toxicidad con su suplemento. En algunos estudios, con la administración de 2.400 mg/día no se reportaron efectos secundarios cuando fue comparado con el placebo⁴⁸⁻⁵⁰.

La mayoría de los estudios en humanos se han realizado en pacientes con diabetes mellitus. En Alemania

se ha usado por más de 30 años en la neuropatía diabética y ha demostrado que mejora la captación de la glucosa y la tolerancia a esta; en el músculo, aumenta la expresión del GLUT4 (*glucose transporter type 4*). Además, se ha confirmado que es muy afín al tejido nervioso y se ha usado en el herpes zóster en el tratamiento y la prevención de la neuralgia posherpética⁵¹⁻⁵³.

Antioxidantes enzimáticos

Superóxido dismutasa. Junto con la glutatióperoxidasa, es una de las enzimas más activas. Son proteínas que contienen metales que catalizan la remoción de O₂⁻, generando H₂O₂ como producto final. Hay tres isoformas: la superóxido dismutasa 1, localizada a nivel intracelular que usa el cobre y el cinc como cofactores; la superóxido dismutasa 2, localizada en la mitocondria que usa el magnesio como cofactor, y la superóxido dismutasa 3, extracelular, que usa el cobre y el cinc como cofactores. La superóxido dismutasa 2 se ha encontrado en la piel y se sabe que la exposición repetitiva a la radiación UVA aumenta su producción. En la piel también es capaz de proteger contra la fragmentación del colágeno de tipo I y de inhibir la activación de colagenas; además, tiene propiedades antiinflamatorias y disminuye el daño producido por la radiación UV^{5,18,38,40}.

Catalasa. Se localiza principalmente en los peroxisomas y, en pequeñas cantidades, en la mitocondria. Es una dismutasa, por lo que no necesita cofactores. Elimina el H₂O₂ en la piel y su actividad se disminuye después de la exposición a radiación UVA y UVB^{18,43,54,55}.

Glutatióperoxidasa. Es uno de los antioxidantes celulares más abundantes y se considera la enzima antioxidante más importante en la piel. Es una reductasa que necesita NADPH para catalizar su reacción, y se localiza en el citoplasma y en la matriz mitocondrial. Al igual que la catalasa, elimina el H₂O₂ en presencia de glutatió reducido y además, limita la peroxidación de lípidos. Su síntesis *de novo* se produce principalmente en el hígado (90%). En cultivos, usando células de piel humana, se ha demostrado que la disminución de esta enzima aumenta la sensibilidad a la radiación UVA y a la UVB, y que hay una correlación directa entre su concentración y el grado de sensibilización. El selenio es un agente esencial para optimizar la actividad de la enzima, ya que sus sitios activos contienen selenio. Es por eso que, en la actualidad, se usa frecuentemente en preparaciones tópicas en la forma de L-seleniometionina y ha demostrado que puede aumentar la dosis mínima de eritema. Disminuye el eritema y la quema-

dura solar después de la exposición a la radiación UVB cuando se administra por vía oral, lo que indica un efecto fotoprotector^{18,43,54,55}.

Otros antioxidantes

- **Vitaminas:** nicotinamida, niacinamida y riboflavina.
- **Ácidos grasos:** omega 3 y 6.
- **Aminoácidos:** arginina, histidina y glicina.
- **Proteínas:** albúmina, lactoferrina, transferrina, bilirrubina y ceruloplasmina.
- **Minerales:** cinc, hierro, cobre, selenio y cromo
- **Metabolitos:** ácido úrico.
- **Otros sistemas enzimáticos:** glutatió reductasa (regenera el glutatió reducido) y sistema de la tiorredoxina.

SUPLEMENTOS ORALES EN DERMATOLOGÍA EN EL TRATAMIENTO DEL FOTOENVEJECIMIENTO

1. Retinoides orales

Según diversas evaluaciones, en contraste con los retinoides tópicos, los efectos de los retinoides orales en el fotoenvejecimiento son mínimos. En tres estudios pequeños se evaluaron los retinoides orales en el envejecimiento cutáneo. En el primero, se evaluó si la adición de 10 a 20 mg de isotretinoína oral tres veces a la semana a otras intervenciones antiedad (quirúrgicas y no quirúrgicas) tendría algún beneficio. A pesar de que los autores reportaron un beneficio, no se hizo un control con placebo. En el segundo, se encontró que, después de administrar 20 mg de isotretinoína tres veces a la semana durante tres meses, 20 de los 30 pacientes reportaron mejoría clínica con medición objetiva histológica. En el tercero, se comparó el efecto de 10 mg con el de 20 mg, diarios, de isotretinoína en dos grupos separados, cada uno de 15 pacientes. En ambos grupos se encontró un aumento estadísticamente significativo en el colágeno dérmico y hubo una mejoría subjetiva de la apariencia de la piel⁵⁶⁻⁵⁸.

2. Carotenos

No tienen un papel bien establecido en el tratamiento del fotoenvejecimiento, aunque pueden ser importantes en su prevención. En estudios *in vitro* se ha de-

"Según diversas evaluaciones, en contraste con los retinoides tópicos, los efectos de los retinoides orales en el fotoenvejecimiento son mínimos"

mostrado la habilidad de los carotenos para proteger los fibroblastos contra la radiación UV. Con múltiples estudios en humanos se ha tratado de determinar si el suplemento oral con beta-caroteno es capaz de aumentar la dosis mínima de eritema y los resultados han variado. En los estudios de corta duración (menos de ocho semanas) no se ha demostrado un aumento en la dosis mínima de eritema. En otros estudios, en los cuales se ha suministrado beta-caroteno por 12 a 24 semanas, se observó un aumento significativo de dicha dosis en el tiempo, que fue mucho mayor al administrarlo concomitantemente con vitamina E. Estos hallazgos sugieren que los niveles de carotenos aumentan en la piel si se suministran, por lo menos, por 12 semanas, por lo cual su efecto protector solo se puede observar después de alcanzar ciertas concentraciones cutáneas⁵⁹⁻⁶³.

3. Vitamina C

Existen múltiples estudios que sustentan el efecto fotoprotector de la aplicación tópica en la mañana. Sin embargo, no hay evaluaciones sobre el efecto de la administración oral de esta vitamina en el fotoenvejecimiento³⁷.

4. Vitamina E

Debido al importante papel que desempeña el ácido ascórbico en mantener la vitamina E activa, en algunos estudios se ha evaluado el efecto combinado de estas dos vitaminas. En un estudio de asignación aleatoria controlado con placebo, se evaluó el efecto de 2 g diarios de vitamina C y 1.000 UI diarios de alfa-tocoferol 1.000 UI en 20 pacientes. Diez personas recibieron las vitaminas, mientras que las otras diez recibieron placebo. La dosis mínima de eritema se midió en los días 0 y 8. En el día 8 hubo un aumento significativo

de dicha dosis en el grupo que recibió las vitaminas. En otro estudio controlado con placebo, se evaluó el efecto en la dosis mínima de eritema de 3 g diarios de vitamina C, de 2 g diarios de vitamina E y de la combinación de ambas. No hubo diferencia significativa en la dosis cuando se usaron las vitaminas como monoterapia después de 50 días; sin embargo, en el grupo que recibió ambas vitaminas hubo un aumento del 78 % en la dosis mínima de eritema^{64,65}.

5. *Polypodium leucotomos* (Fernblock)

Es un helecho tropical, disponible comercialmente para uso oral o tópico; ninguna de las dos presentaciones ha presentado efectos secundarios ni toxicidad sistémica. Su actividad fotoprotectora se debe a sus propiedades antioxidantes, ya que contiene fenoles, principalmente benzoatos cinamatos, ácido cafeico y ferúlico que tienen la capacidad de eliminar radicales libres como el O²⁻, 'O₂, 'OH, y H₂O₂, y además, es capaz de prevenir la peroxidación lipídica, inhibir la mutagenesis del ADN y aumentar la expresión de inhibidores de las MMP. La dosis oral que confiere efecto fotoprotector es de 7,5 mg/kg⁶⁶⁻⁶⁸.

6. Glisodin®.

Es una fórmula vegetal que contiene extracto de melón rico en superóxido dismutasa junto con una molécula de gliadina, una proteína extraída del trigo. Es el primer componente que se logra patentar como suplemento de superóxido dismutasa, ya que intentos anteriores fallaban debido a que la superóxido dismutasa era degradada por los ácidos del estómago. La adición de la gliadina protege la superóxido dismutasa durante su paso por el tubo digestivo, lo cual permite que se libere progresivamente sin que sea degradada.

En estudios en animales se ha demostrado que este suplemento aumenta la actividad de la catalasa y de la glutatión peroxidasa en las células, y se ha demostrado que aumenta el F2 isoprostano. En humanos también se ha comprobado su efecto antioxidante. Es capaz de aumentar otros antioxidantes endógenos y disminuir el daño del ADN inducido por el oxígeno hiperbárico. Además, tiene propiedades antiinflamatorias y fotoprotectoras, al aumentar la dosis mínima de eritema. Cabe recordar que la superóxido dismutasa es la principal enzima antioxidante, que elimina el O²⁻, produciendo H₂O₂ y agua. El aumento en H₂O₂ estimula la producción de la catalasa y la glutatión peroxidasa, por lo tanto, la administración de SOD aumenta indirectamente estas dos enzimas⁶⁹⁻⁷¹.

CONCLUSIÓN

A lo largo de los años se ha tratado de explicar el mecanismo del envejecimiento, por lo cual han surgido diferentes teorías tratando de explicarlo. Una de las más estudiadas y aceptadas hasta la fecha es la de los radicales libres. Existe evidencia suficiente de que el aumento en las concentraciones de las especies reactivas del oxígeno contribuye al envejecimiento; sin embargo, esta teoría no ha demostrado ser totalmente cierta, por lo que en la actualidad se acepta que el envejecimiento ocurre por una combinación de factores en los que se requiere tener en cuenta la genética y el ambiente en el cual se desenvuelve cada persona. No se debe olvidar que ciertos niveles de radicales libres son benéficos, por lo que no se puede pretender eliminarlos por completo.

Es importante tener presente que la radiación UV es una de las principales fuentes de especies reactivas del oxígeno en la piel, por lo que en los últimos años se han estudiado múltiples tratamientos tópicos y suplementos orales para la prevención o el tratamiento del fotoenvejecimiento. A pesar de que hasta el momento no hay muchos estudios en humanos sobre el uso de suplementos orales y que no se ha determinado la dosis óptima y segura para evitar los efectos pro-oxidantes o efectos secundarios, algunos resultados preliminares muestran efectos prometedores que, junto con una fotoprotección estricta, ayudarían en el tratamiento o en la prevención del fotoenvejecimiento.

Agradecimientos

A John Harvey Gaviria Calderón por su asesoría y acompañamiento.

REFERENCIAS

- Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A. The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Aging Dev.* 2004;125:811-26.
- Polef TG, Meyer TA, Aguin PP, Bianchini RJ. Cutaneous oxidative stress. *J Cosmet Dermatol.* 2012;11:55-64.
- Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956;11:298-300.
- Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, Richardson A, van Remmen H. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med.* 2007;43:477-503.
- Salmon AB, Richardson A, Pérez VI. Update on the oxidative stress theory of aging: Does oxidative stress play a role in aging or healthy aging? *Free Radic Biol Med.* 2010;48:642-55.
- Sohal RS, Mockett RJ, Orr WC. Mechanisms of aging: An appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Radic Biol Med.* 2002;33:575-86.
- Balcombe NR, Sinclair A. Ageing: Definitions, mechanisms and the magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15:835-49.
- Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, Johnson SC, Weindruch R, Anderson RM. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in Rhesus monkeys. *Nat Commun.* 2014;5:3557.
- Walsh ME, Shi Y, van Remmen H. The effects of dietary restriction on oxidative stress in rodents. *Free Radic Biol Med.* 2014;66:88-99.
- Zhang Y, Ikeno Y, Qi W, Chauduri A, Li Y, Bokov A, et al. Mice deficient in both Mn superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 have increased oxidative damage and a greater incidence of pathology but no reduction in longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64:1212-20.
- Sohal RS, Orr WC. The redox stress hypothesis of aging. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:539-55.
- Halliwell B. Free radicals and antioxidants: Updating a personal view. *Nutr Rev.* 2012;70:257-65.
- Cesari M, Vellas B, Gambassi G. The stress of aging. *2013;48:451-6.*
- Halliwell B. Free radicals and antioxidants: A personal view. *Nutr Rev.* 2004;52:253-65.
- Niki E. Assessment of antioxidant capacity *in vitro* and *in vivo*. *Free Radic Biol Med.* 2010;49:503-15.
- Gutteridge JMC, Halliwell B. Antioxidants: Molecules, medicines and myths. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393:561-4.
- Benzie IF. Evolution of dietary antioxidants. *Comp Bioch Physiol.* 2003;136:113-26.
- Polefka TG, Meyer TA, Aguin PP, Bianchini RJ. Cutaneous oxidative stress. *J Cosmet Dermatol.* 2012;11:55-64.
- Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem.* 1993;215:213-9.
- Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol* 2006;141:312-22.
- Lu T, Finkel T. Free radical and senescence. *Exp Cell Res.* 2008;314:1918-22.
- Sohal RS, Orr WC. The redox stress hypothesis of aging. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:539-55.
- Cornelli U. Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin Dermatol.* 2009;27:175-94.

24. Bezie IF. Evolution of dietary antioxidants. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2003;136:113-26.
25. Masaki H. Role of antioxidants in the skin: Anti-aging effects. *J Dermatol Sci.* 2010;58:85-90.
26. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1013-24.
27. Yaar M, Gilchrest BA. Photoaging: Mechanism, prevention, and therapy. *Br J Dermatol.* 2007;157:874-87.
28. Scharffetter-Kochanek K, Wlaschek M, Brenneisen P, Schauen M, Blaudschun R, Wenk J. UV-induced reactive oxygen species in photocarcinogenesis and photoaging. *Biol Chem.* 1997;378:1247-57.
29. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.* 2002;138:1462-70.
30. Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, Cesari M. Effects of antioxidants on the aging process. *Clin Interv Aging.* 2007;2:377-87.
31. Hancock JT, Desikan R, Neill SJ. Role of reactive oxygen species in cell signaling pathways. *Biochem Soc Trans.* 2001;39:(Pt.2):342-50.
32. Kaliora AC, Dedoussis GV, Schmidt H. Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis.* 2006;187:1-17.
33. Junkins-Hopkins JM. Antioxidants and their chemopreventive properties in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:663-5.
34. Lorencini M, Brohem CA, Dieamant GC, Zanchin NI, Maibach HI. Active ingredients against human epidermal aging. *Ageing Res Rev.* 2014;15:100-15.
35. Arrigoni O, De Tilio MC. Ascorbic acid: Much more than just an antioxidant. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1569:1-9.
36. Zussman J, Ahdout J, Kim J. Vitamins and photoaging: Do scientific data support their use? *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:507-25.
37. Pinnel SR, Yang H, Omar M, Monteiro-Riviere N, DeBuys HV, Walker LC, et al. Topical L-ascorbic acid: Percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg.* 2001;27:137-42.
38. Thiele JJ, Hsieh SN, Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E: Critical review of its current use in cosmetic and clinical dermatology. *Dermatol Surg.* 2005;31:805-13.
39. Limón-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutat Res.* 2009;674:137-47.
40. Chaudière J, Ferrari-lliou R. Intracellular antioxidants: From chemical to biochemical mechanisms. *Food Chem Toxicol.* 1999;37:949-62.
41. Thiele JJ, Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E in human skin: Organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology. *Mol Aspects Med.* 2007;28:646-67.
42. Traber MG, Stevens JF. Vitamin C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med.* 2011;51:1000-13.
43. Steenvoorden DP, van Henegouwen GM. The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. *J Photochem Photobiol B.* 1997;41:1-10.
44. Braicu C, Ladomery MR, Chedea VS, Irimie A, Berindan-Neagoe I. The relationship between the structure and biological actions of green tea catechins. *Food Chem.* 2013;141:3282-9.
45. Afag F, Mukhtar H. Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging. *Exp Dermatol.* 2006;15:678-84.
46. Sticozzi C, Cervellati F, Muresan XM, Cervellati C, Valacchi G. Resveratrol prevents smoke-induced keratinocytes damage. *Food Funct.* 2014;5:2348-56.
47. Timmers S, Konings E, Bilek L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 2011;14:612-22.
48. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:1149:60.
49. Ptersen Shay K, Moreau RF, Smith EJ, Hagen TM. Is alpha-lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species *in vivo*? Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity. *IUBMB Life.* 2008;60:362-7.
50. Merry BJ, Kirk AJ, Goyns MH. Dietary lipoic acid supplementation can mimic or block the effect of dietary restriction on life span. *Mech Ageing Dev.* 2008;129:341-8.
51. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6:15-28.
52. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:2721-31.
53. Gidal BE. New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care.* 2006;12(Suppl.):S269-78.
54. Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Packer L. Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J Invest Dermatol.* 1994;102:122-4.
55. Rhie G, Shin MH, Seo JY, Choi KW, Cho KH, Kim KH, et al. Aging-and photoaging dependent changes of enzymic and nonenzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin *in vivo*. *J Invest Dermatol.* 2001;117:1212-7.
56. Hernández-Pérez E, Khawaja HA, Álvarez TYM. Oral isotretinoin as part of the treatment of cutaneous aging. *Dermatol Surg.* 2000;26:649-52.
57. Rabello-Fonseca RM, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-de-Lacerda CA, Cuzzi T, Manela-Azulay M. Oral isotretinoin in photoaging: Clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:115-23.
58. Kalil CL, Fachinello FZ, Lamb FM, Comunello LN. Use of oral isotretinoin in photoaging therapy. *Skinmed.* 2008;7:10-4.
59. Anstey AV. Systemic photoprotection with α -tocopherol (vitamin E) and β -carotene. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:170-6.
60. Eicker J, Kurten V, Wild S, Riss G, Goralczyk R, Krutmann J, et al. Betacarotene supplementation protects from photoaging-associated DNA mutation. *Photochem Photobiol Sci.* 2003;2:655-9.
61. McArdle F, Rhodes LE, Parslew RA, Close GL, Jack CI, Friedmann PS, et al. Effects of oral vitamin E and β -carotene supplementation on ultraviolet radiation induced oxidative stress in human skin. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1270-5.

62. Richelle M, Sabatier M, Steiling H, Williamson G. Skin bioavailability of dietary vitamin E, carotenoids, polyphenols, vitamin C, zinc, and selenium. *Br J Nutr.* 2006;96:227-38.
63. Garmyn M, Ribaya-Mercado JD, Russel RM, Bhawan J, Gilchrist BA. Effect of beta-carotene supplementation on the human sunburn reaction. *Exp Dermatol.* 1995;4:104-11.
64. Eberlein-König B, Placzek M, Przybilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-alpha-tocopherol (vitamin E). *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:45-8.
65. Fuchs J, Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by d-a-tocopherol and L-ascorbic acid: A clinical study using solar simulated radiation. *Free Radic Biol Med.* 1998;25:1006-12.
66. González S, Gilaberte Y, Philips, Juarranz A. Fernblock, a nutriceutical with photoprotective properties and potential preventive agent for skin photoaging and photoinduced skin cancers. *Int J Mol Sci.* 2011;12:8466-75.
67. El-Haj N, Golstein N. Sun protection in a pill: The photoprotective properties of *Polypodium leucotomos* extract. *Int J Dermatol.* 2015;54:362-6.
68. González S, Gilaberte Y, Philips N. Current Trends in photoprotection - a new generation of oral photoprotectors. *The Open Dermatology Journal.* 2011;5:1-9.
69. Bafana A, Dutt S, Kumar A, Kumar S, Ahuja PS. The basic and applied aspects of superoxide dismutase. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic.* 2010;68:129-38.
70. Nakajima S, Ohsawa I, Nagata K, Ohta S, Ohno M, Ijichi T, et al. Oral supplementation with melon superoxide dismutase extract promotes antioxidant defenses in the brain and prevents stress-induced impairment of spatial memory. *Behav Brain Res.* 2009;200:15-21.
71. Skarpanska-Stejnborn A, Pilaczynska-Szczesniak L, Basta P. Effects of oral supplementation with plant superoxide dismutase extract on selected redox parameters and an inflammatory marker in a 2,000-m rowing-ergometer test. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2011;21:124-34.

Defectos de la apoptosis en el linfoma cutáneo

Defects in apoptosis in cutaneous lymphoma

María Adelaida Quijano¹, Margarita María Velásquez²

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

RESUMEN

Los linfomas cutáneos primarios se definen como linfomas no Hodgkin que se presentan en la piel, sin evidencia extracutánea de la enfermedad en el momento del diagnóstico y, como regla general, permanecen allí durante al menos seis meses. Diferentes alteraciones de las vías de la apoptosis son responsables en gran medida de la patogénesis de los linfomas cutáneos. Los enfoques terapéuticos futuros deben apuntar a restaurar la expresión del receptor de la muerte, que se deben combinar con moduladores de moléculas inhibidoras y con estimuladores de los demás mecanismos implicados en la apoptosis.

PALABRAS CLAVE: linfoma, cutáneo, células B, células T, apoptosis, vía, intrínseca, extrínseca, tratamiento.

SUMMARY

Primary cutaneous lymphomas are defined as non-Hodgkin lymphomas that occur in the skin without evidence of extracutaneous disease at diagnosis, and as a rule remain there for at least six months. Various alterations in apoptosis pathways are largely responsible for the pathogenesis of cutaneous lymphomas. Future therapeutic approaches should aim to death receptor expression, to be combined with modulators of inhibitory molecules and stimulators of other mechanisms involved in apoptosis.

KEY WORDS: Cutaneous lymphoma, B-cell, T-cell, apoptosis intrinsic pathway, extrinsic pathway, treatment.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios se definen como linfomas no Hodgkin¹ que se presentan en la piel sin evidencia extracutánea de la enfermedad en el momento del diagnóstico^{1,2} y, como regla general, permanecen allí durante al menos seis meses, mientras que los linfomas cutáneos secundarios son la manifestación cutánea de la diseminación de linfomas ganglionares o extraganglionares³. La piel es la segunda localización en frecuencia de los linfomas primarios extraganglionares, después del tubo digestivo^{1,4}.

Los linfomas cutáneos primarios tienen una incidencia anual estimada de 1 por 100.000 casos en los países occidentales¹ y son de naturaleza heterogénea, tanto clínica como histológica. En el mundo occidental, 65 a 75 % de los linfomas cutá-

Correspondencia:

Margarita María Velásquez

Email:

mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 21 de mayo de 2016

Aceptado: 29 de julio de 2016

Declaramos que el contenido de esta revisión de tema no tiene conflictos de interés. Margarita María Velásquez ha participado como consultora y conferencista de Laboratorios MSD.

| LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T Y CÉLULAS NK |
|--|
| 1. Micosis fungoide |
| 2. Variantes de la micosis fungoide |
| a. Micosis fungoide foliculotropa |
| b. Reticulosis pagetoide |
| c. Piel laxa granulomatosa |
| 3. Síndrome de Sézary |
| 4. Linfoma/leucemia de células T del adulto |
| 5. Enfermedades linfoproliferativas cutáneas primarias CD30+ |
| a. Linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo |
| b. Papulosis linfomatoide |
| 6. Linfoma T subcutáneo de tipo paniculitis |
| 7. Linfoma extraganglionar de células T/NK, de tipo nasal |
| 8. Linfoma cutáneo primario de células T, sin otra especificación |
| a. Linfoma de células T CD8+, epidermotropo agresivo, primario cutáneo |
| b. Linfoma de células T γ/δ cutáneo |
| c. Linfoma células T de pequeño/mediano tamaño CD4+ primario cutáneo |
| LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS B |
| 1. Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal (LCCB-ZM) |
| 2. Linfoma cutáneo primario del centro folicular (LCCB-CF) |
| 3. Linfoma cutáneo B de células grandes |
| a. Linfoma B de células grandes tipo pierna (LCCB-tipo pierna) |
| b. Linfoma B de células grandes intravascular |
| c. Otros tipos de linfoma B de células grandes |
| NEOPLASIAS DE PRECURSORES HEMATOLÓGICOS |
| Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma blástico de células NK) |

TABLA 1.
Clasificación de la OMS-EORTC de los linfomas cutáneos primarios⁶.

neos primarios corresponden a los linfomas cutáneos de células T, de los cuales la micosis fungoide es el tipo más común, 20 a 25 %, a linfomas cutáneos de células B^{1,3}, y el 10 % restante pueden ser de naturaleza mixta³. Sin embargo, se han observado diferentes distribuciones en otras partes del mundo. En los países del sudeste asiático, los linfomas de células T/NK asociados a infección por el virus de Epstein-Barr son mucho más comunes que en los países occidentales, mientras que los de células B son menos frecuentes¹.

Los linfomas cutáneos representan, aproximadamente, 20 distintas entidades clínico-patológicas con múltiples presentaciones clínicas, historia natural, datos histológicos, inmunofenotipos y opciones de tratamiento^{1,5-7}. En la actualidad, los linfomas cutáneos se clasifican de acuerdo con el sistema de clasificación

conjunta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)^{1,5-7} (**TABLA 1**).

Según datos del *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER) analizados de 1973 a 2002^{8,9}, la incidencia del linfoma cutáneo de células T ajustada por edad es de 6,4 por 1'000.000^{5,8,9} y para el de células B se ha informado que es aproximadamente de 3 por 1'000.000^{5,8}. En estudios epidemiológicos recientes se ha identificado un aumento constante en la incidencia de los linfomas cutáneos en los últimos decenios, en los últimos 25 años aumentó de 5 a 12,7 casos nuevos por millón de habitantes al año¹⁰, lo que podría ser resultado de un mejor diagnóstico correlacionado con un aumento real de casos, y un mejor acceso y detección por los médicos^{9,11}, aunque hay estudios que reportan

"Se postula que en los linfomas cutáneos de células T intervienen factores genéticos, ambientales e inmunológicos".

que este aumento se debe a factores asociados a mejoría del estado socioeconómico¹¹.

La tasa de incidencia del linfoma cutáneo de células T aumenta con la edad, siendo muy baja antes de los 20 años (0,3 personas por millón por año), con un gran pico en el grupo de 70 a 79 años (24,6 por millón de personas-año). La tasa de incidencia entre varones y mujeres ha disminuido de 2,5 en 1973-1982, a 1,7 en 1993-2002, lo que sugiere una tendencia a ser más similar entre hombres y mujeres. Estos linfomas tienen notables diferencias de incidencia racial, con tasas mucho más altas entre los negros que entre los blancos¹¹, quizás debido al mayor riesgo de infección por virus como el linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) en zonas de raza negra, como el Caribe, África y el sur del Japón, donde estos virus se ven implicados como agentes etiológicos en algunos de estos casos¹².

Los linfomas cutáneos de células B más comunes son: el de células B difuso (40,1 %), el centrofolicular (30,0 %) y el de células B de la zona marginal (24,8%). La tasa anual de incidencia de linfoma cutáneo de células B es casi el doble en los hombres (4,0 por 1'000.000), en comparación con las mujeres (2,3 por 1'000.000)⁹. El de células B y el de células T difieren en su distribución entre razas y grupos étnicos; los primeros se encuentran más comúnmente en los blancos no hispanos (3,5 por millón de personas al año), que en los negros (1,5 por millón de personas al año)¹¹. La edad media en el momento del diagnóstico, en los hombres, fue de 61,3 años y, en las mujeres, de 65,6 años ($p=0.0001$)⁸.

MICOSIS FUNGOIDE

La micosis fungoide es el linfoma cutáneo de células T más común, 76 %^{5,8,9}. Es un linfoma producido por la expansión clonal de células T, en la mayoría de los

casos CD4 de memoria, en la piel. Clínicamente, la micosis fungoide se presenta más comúnmente con parches indoloros que, si no se tratan, pueden progresar a placas induradas y, en última instancia, podrían llegar a tumores o a eritrodermia⁵. Tiene una tasa de incidencia de 1.400 casos por año, y 4,5 a 5 por millón de personas están afectadas^{1,2,8}; la incidencia por millón de personas según el sexo es de 5,6 para hombres y de 3,6 para mujeres⁸. Se ha reportado un aumento de la incidencia en los últimos 30 años de, al menos, 2,9 casos por millón por década⁹. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de micosis fungoide, se incluyen la edad avanzada, la raza negra y el sexo masculino^{5,9}. Los grupos raciales diferentes a los blancos presentan micosis fungoide a una edad más temprana y los afroamericanos tienen mayor riesgo de presentar la enfermedad en estadios más avanzados, tumores y eritrodermia⁹.

La edad media de diagnóstico de la micosis fungoide es mayor en hombres (58,6 años) que en mujeres (55,4) ($p=0,0005$)⁸.

ETIOPATOGÉNESIS

Se postula que en los linfomas cutáneos de células T intervienen factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Algunos hallazgos indican anomalías genéticas en algunos genes supresores de tumores, como *p53*, delecciones e inserciones, y una posible relación con algunos alelos del HLA de clase II asociados a los casos de micosis fungoide familiar, y en general, se considera que la hipótesis de estimulación antigénica persistente de antígenos aún no identificados es la más aceptada a la fecha.

Entre los factores ambientales, la exposición ocupacional a hidrocarburos aromáticos halogenados, y el trabajo en la industria del papel, el vidrio, la cerámica y la metalmecánica, entre otras, también se

han encontrado relacionados^{5,9,13}, pero esto aún no es concluyente⁷.

También, se han cuestionado agentes infecciosos como causantes de este linfoma de células T, como es la infección latente por citomegalovirus⁹, que puede desempeñar un papel en la propensión a la micosis fungoide en sujetos predisponentes a la inducción de proliferación de células T y resistencia a la apoptosis^{5,14,15}, y el síndrome de Sézary, en el cual el estado de inmunosupresión puede ser responsable de la reactivación de este virus que, a su vez, puede interferir con la evolución de la enfermedad¹⁵. Se ha encontrado seropositividad para citomegalovirus hasta en 97 % de los pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary en estadios avanzados¹⁶. Además, se ha sugerido que el HTLV-1 puede estar implicado en la transformación neoplásica de las células T CD4^{9,17,18}, sobre todo para la variante linfoma/leucemia de células T del adulto¹². En otros estudios se ha evaluado la infección por el virus de Epstein-Barr. La asociación con agentes infecciosos se ha estudiado parcialmente, pero los hallazgos no son constantes en todas las poblaciones estudiadas^{9,19}.

Se han registrado cambios en el número de un supresor de tumores y en los genes relacionados con la apoptosis en pacientes con micosis fungoide y el síndrome de Sézary, aunque aún no está claro si la mayoría de estas alteraciones afectan el comportamiento de las células T. En 50 a 85 % de los pacientes con estos trastornos, una frecuente anomalía genética parece interferir con la expresión de NAV3. Generalmente, las mutaciones en los genes *p53*, *p15*, *p16*, *JunB* y *PTEN* se encuentran en la enfermedad en etapa avanzada, lo que sugiere que son eventos genéticos secundarios y no forman parte del inicio de la enfermedad. Además, también se ha reportado pérdida de las vías de apoptosis normal de las células T, incluyendo disminución o ausencia de la expresión de Fas Ligando^{9,16,20,21}.

Aunque se han realizado avances en el conocimiento de la genética molecular de los linfomas cutáneos de células B, los mecanismos relacionados con la presencia y persistencia de células B malignas en la dermis permanecen desconocidos. En la actualidad, no se han identificado lesiones moleculares específicas en estos linfomas²², ni translocaciones cromosómicas de la activación de proto-oncogenes vistas en los linfomas no Hodgkin ganglionares y extraganglionares, como la ruptura de la doble hélice de ADN durante la recombinación V(D)^{22,23}.

En varios informes se especula sobre el papel de factores infecciosos, inmunológicos, cromosómicos y genéticos en la aparición de los linfomas cutáneos de células B²³. Algunos casos se han relacionado con

una estimulación antigenética persistente, secundaria a agentes infecciosos como algunos virus (virus del herpes humano de tipo 8 [HHV-8], virus de la inmunodeficiencia humana [HIV], virus de la hepatitis C [VHC], virus linfotrópico de células T humanas [HTLV-1]) o bacterias (*Borrelia burgdorferi*)²²⁻²⁴, aunque la asociación entre *Borrelia* y el linfoma de células B se describe en algunas poblaciones europeas, no ha sido encontrada en poblaciones americanas²³.

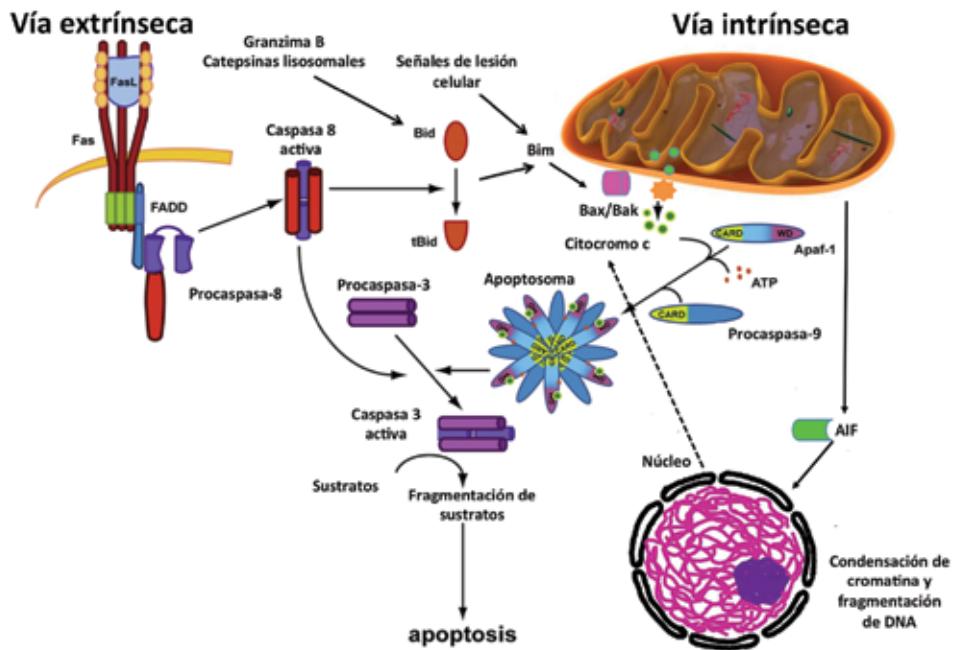
En un estudio se logró demostrar la presencia de secuencias específicas de ADN del HHV-8 en un porcentaje de pacientes con diferentes tipos de linfomas cutáneos primarios de células B, planteándose la posible implicación de este virus linfotrópico en la patogénesis de algunos de estos casos. Sin embargo, se ha demostrado el genoma del HHV-8 en el 5 a 10 % de la población sana en ciertas zonas geográficas, lo cual sugiere la posibilidad de que la positividad del HHV-8 represente un epifenómeno. Por lo tanto, son necesarios más estudios para evaluar el papel del HHV-8 en la patogénesis de las enfermedades linfoproliferativas cutáneas²⁵.

También, se ha descrito la asociación de linfomas B y enfermedades autoinmunitarias (síndrome de Sjögren, tiroiditis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico), aunque en los linfomas cutáneos de células B hay poca evidencia significativa que pueda establecer una relación de causalidad²²⁻²⁴. En otros estudios se han descrito reordenamientos de los genes *bcl-1*, *bcl-2* y *bcl-6* reguladores de la apoptosis y en algunos genes supresores tumorales²³.

APOPTOSIS

La apoptosis es un proceso activo que conduce a la muerte celular, para mantener la normalidad de proceso fisiológicos, como son la propia organización funcional en el sistema inmunitario, en el sistema nervioso central, los cambios morfogenéticos durante el desarrollo embrionario y la eliminación de células dañadas²⁶, y es necesaria para la homeostasis celular, como en el caso de los linfocitos, en el cual, después de estímulos para su proliferación, se devuelven las poblaciones de células T y B a sus concentraciones adecuadas^{27,28} mediante la muerte celular inducida por activación. En la defensa contra el cáncer, sirve como un mecanismo de protección eficiente que elimina células mutadas o infectadas por virus, que puedan tener la capacidad de desarrollar el cáncer²⁹.

La apoptosis es un proceso activo mediado por diferentes vías de señalización^{26,27}, pero en todos los casos, la muerte real de la célula implica la activación de un

**FIGURA 1.** Vía extrínseca e intrínseca de la apoptosis.

En la vía extrínseca de la apoptosis intervienen receptores de membrana, miembros de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), entre estos, Fas y su ligando, FasL. Luego de la unión Fas a FasL, se recluta la proteína adaptadora FADD y esta se asocia con la procaspasa-8. Después de esto, se forma un complejo y se activa la procaspasa-8 lo que da lugar al inicio de la apoptosis. Las caspasas activan endonucleasas que degradan material nuclear y otras proteasas que lisan proteínas nucleares y el citoesqueleto. Las caspasas 3, caspasas 6 y caspasas 7 funcionan como efectoras. La apoptosis mediada por la vía extrínseca se puede inhibir por la proteína c-FLIP.

La vía intrínseca degenera por daño en el ADN, limitación de factores de crecimiento, estrés oxidativo, aumento en el calcio del citosol o estrés celular. En este proceso se reduce el potencial de membrana mitocondrial y se libera citocromo C y Apaf-1, los cuales se unen a la procaspasa 9 para formar el apoptosoma, el cual activa a la caspasa 9 y esta a su vez activa a las caspasas 3 y 7, efectoras del daño celular.

grupo de proteasas llamadas caspasas (proteasa de cisteína con especificidad por residuos de ácido aspártico). Cada célula del cuerpo produce caspasas, por lo que cada célula tiene el potencial de inducir su propia muerte, pero, estas caspasas están en forma inactiva y se activan en la célula al recibir señales apropiadas para la muerte²⁷.

Las alteraciones en la apoptosis están involucradas en la patogénesis de varias enfermedades como el cáncer, el sida, otros trastornos del sistema inmunitario, enfermedades cardiovasculares, y muchas enfermedades

neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad cerebral isquémica y hemorrágica); también, se han descrito en los linfomas cutáneos. Por lo tanto, el estudio de la apoptosis es importante, no sólo para entender los mecanismos de regulación de los procesos fisiológicos normales, sino también, para estudiar los mecanismos fisiopatológicos de muchas enfermedades humanas^{26,29}.

Existen dos vías principales de apoptosis en varios tipos celulares y los linfocitos T utilizan ambas vías (**FIGURA 1**).

Vía del receptor mortal o extrínseca

Cuando las células T son activadas, expresan en su superficie dos proteínas relacionadas con la muerte celular, Fas/CD95 y ligando Fas (FasL)²⁹. Estas proteínas son miembros de la familia de receptores o ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF) y su ligando (TNFR); por lo tanto, el TNF también puede interactuar en la inducción de la apoptosis^{26,27}. Cuando el receptor Fas se une al FasL, hay un cambio estructural y se forma un complejo homotrimérico de los receptores de ligando entrelazados que potencia la interacción con los dominios de muerte: FADD (*Fas Associated via Death Domain*)^{26,29}. A esto le sigue la incorporación de la procaspasa 8 (forma inactiva de la caspasa 8) y esta unión de FADD con la procaspasa 8 ocasiona la escisión proteolítica de la procaspasa 8 hasta llegar a su forma activa, la caspasa 8^{26,27,30}. Esta se encarga de escindir la procaspasa 3 y así producir caspasa 3 activa, que es la que inicia la fase de ejecución de la apoptosis por proteólisis de sustratos que llevan a la célula a la muerte^{26,27,31,32}.

La caspasa 8 también se puede unir a una proteína citoplásmica llamada Bid, lo que genera un fragmento de Bid, que puede activar la vía mitocondrial (que se explica más adelante) mediante una caspasa^{27,29,31,32}. Se ha descrito que Bid también puede ser activada por la proteasa citotóxica de linfocitos granzima B y ciertas catepsinas lisosómicas³¹.

Vía mitocondrial o intrínseca

La vía mitocondrial está regulada por proteínas de la familia del Bcl2, de la cual hay tres grupos: las del grupo I (Bcl-2 y Bcl-XL) son antiapoptóticas, y las del grupo II (Bax y Bak) y las del grupo III (Bim y Bid) son proapoptóticas^{27,30,33}. Estas proteínas proapoptóticas son inducidas y activadas por señales de lesión celular (deficiencia del factor de crecimiento y señales de supervivencia, lesión del ADN, mal plegamiento de proteínas). Bim es considerado el detector de estrés celular más importante y cuando es activado se une a dos proteínas efectoras proapoptóticas, Bax y Bak, que se oligomerizan y se insertan en la membrana mitocondrial externa, lo cual aumenta su permeabilidad³⁰ y favorece la salida del citocromo c al citoplasma. Este se une al factor 1 activador de la proteasa apoptótica, APAF1 (*Apoptotic Protease Activating Factor 1*) y se genera un cambio en la conformación por oligomerización de APAF1 mediado por dATP o ATP^{26,31}. Entonces,

la procaspasa 9 se une a los oligómeros de APAF1 y se forma una molécula grande y compleja llamada apoptosoma^{27,31}. La caspasa 9 genera proteólisis de la procaspasa 3 y resulta la caspasa 3 activa, la cual conduce a la fragmentación del ADN nuclear y algunos cambios celulares que inducen la muerte celular^{30,32}.

El factor inductor de apoptosis, AIF (*Apoptosis Inducing Factor*), también es liberado por las mitocondrias durante este proceso^{27,31}; pasa al citoplasma y al núcleo, donde condensa la cromatina y fragmenta el ADN a gran escala mediante mecanismos desconocidos, aumenta la liberación de citocromo C y potencia, así, la apoptosis. Este factor induce apoptosis independiente de caspasas²⁶.

La p53 es una proteína celular supresora de tumores, implicada en la protección de la integridad del genoma, la inducción de la apoptosis, la regulación de la glucólisis y la autofagia, incluso la promoción de la diferenciación celular. La señalización mediada por la activación de la p53 se produce como reacción a una amplia gama de factores de estrés, intrínsecos y extrínsecos, de la célula³². La proteína p53 se relaciona en la activación de diferentes componentes de las vías apoptóticas. Tiene la capacidad de activar la transcripción de diversos genes proapoptóticos y, también, puede desencadenar la apoptosis por represión de los genes antiapoptóticos, promoviendo así la activación de las caspasas. En la mitocondria, forma un complejo con la ciclofilina D que conduce a la interrupción de la estructura mitocondrial, facilitando así la liberación del citocromo C. Además, está implicada en la activación del apoptosoma mediante la inducción de la expresión de APAF1^{32,35,36}.

También, la p53 puede activar la vía extrínseca de la apoptosis al estimular la transcripción del receptor Fas, y la sobreexpresión de la p53 puede mejorar los niveles de receptor Fas en la superficie celular. Además, la p53 puede regular la transcripción de la proteína Bid, que tiene la capacidad única para conectar la vía extrínseca con la intrínseca³².

DEFECTOS DE LA APOPTOSIS EN EL LINFOMA CUTÁNEO

Como se describió anteriormente, los linfomas cutáneos de células T se caracterizan por la proliferación clonal de linfocitos T maduros en la piel y, debido al bajo potencial de replicación de sus células, se sugiere que más de una proliferación celular es una acumulación y puede ser el resultado de una regula-

ción defectuosa de la apoptosis de las células T^{28,37,38}.

La resistencia a la apoptosis es un mecanismo implicado en la génesis de varios tipos de tumores, con una disminución o pérdida de la expresión del receptor Fas en la superficie celular, en comparación con la observada en las células no tumorales³⁷. Se ha evidenciado que las mutaciones del gen *Fas*³⁸ conduce a defectos de señalización en Fas/FasL que puede conducir a la eliminación incompleta de células autorreactivas y resultar en trastornos linfoproliferativos y el síndrome similar al lupus en ratón, como se observó en las cepas de ratones con mutación en el gen del receptor FAS, *lpr* y *lpr^g*^{39,40}.

La resistencia a la apoptosis también puede producirse por la expresión anormal de los inhibidores intracelulares de la apoptosis, como cFLIP, o proteína inhibidora de la enzima FLICE (FADD-like IL-1beta-converting enzyme)⁴¹, la cual es muy similar a las caspasas 8 y 10, y compite con la procaspasa 8 para su unión al dominio FADD^{28,37}. Por lo tanto, la sobreexpresión de cFLIP y las deficiencias en la señalización del receptor Fas, se asocian a la inhibición de la apoptosis en el linfoma cutáneo de células T^{28,42}. Esto se ha visto en modelos animales, en los cuales se inyectan ratones inmunocompetentes con cepas de células de linfoma B de múrido (A20) transducidas con KSHV-FLIP (proteína del virus del herpes humano de tipo 8 asociado a sarcoma de Kaposi, miembro de la familia del cFLIP), para sobreexpresar el cFLIP, lo cual implica bloqueo de la apoptosis, generando aumento de la progresión y la agresividad del tumor⁴⁰⁻⁴³.

En los linfomas cutáneos de células B, sobre todo en la variante folicular, se ha observado una sobreexpresión de la proteína antiapoptótica Bcl2, lo que genera acumulación de las células B. Algunos autores afirman que en los linfomas cutáneos de células T ya se ha analizado la Bcl2 mediante biología molecular, pero no se ha encontrado ninguna anormalidad^{39,44}. Aunque en un estudio para evaluar la expresión de la Bcl2 después de la terapia PUVA para micosis fungoide reportaron una ligera disminución en la expresión de Bcl-2 en los linfocitos del paciente, esto no es algo concluyente, ya que con los resultados se dedujo que la apoptosis inducida por PUVA no se debía a disminución de la Bcl-2, pues no hubo diferencia significativa entre sus niveles antes y después de la administración de la terapia ($p=0,3$)⁴⁵. En otro estudio se reportó una sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas como la Bcl-2, en las células del linfoma cutáneo de células T⁴⁶.

Al parecer, en el año 2000 se reportó por primera vez la disminución en la expresión del receptor Fas en los linfocitos CD4+, en un estudio en el que se compararon

20 pacientes con linfoma cutáneo de células T (16 con micosis fungoide y 4 con síndrome de Sézary) con un grupo de 25 pacientes con lesiones inflamatorias benignas, como psoriasis y eccema agudo y subagudo, y con un segundo grupo control de 15 pacientes con úlceras varicosas en los miembros inferiores, considerados como “controles sanos”. A todos se les determinó el fenotipo de linfocitos con inmunofluorescencia directa, y las poblaciones y subpoblaciones de linfocitos se analizaron por citometría de flujo⁴⁴. En este estudio se logró demostrar que la expresión del receptor Fas/CD95 en los linfocitos CD4+ circulantes fue menor en los pacientes con linfoma cutáneo de células T al compararlo con los controles (11,7 % en linfoma cutáneo de células T Vs. 16,7 % en lesiones inflamatorias benignas Vs. 13,2 % en “controles sanos”). Además, se encontró que la expresión del receptor Fas/CD95 parecía seguir la evolución clínica de los algunos pacientes, con incremento de su expresión durante la remisión seguido de una disminución durante la recaída⁴⁴. En otros estudios en el 2009 se demostró que la deficiencia del receptor FAS es un mecanismo molecular adquirido responsable de la resistencia a la apoptosis en el linfoma cutáneo de células T e indican que la regulación positiva de la expresión de este receptor puede restaurar la sensibilidad a la apoptosis⁴⁷.

En otro estudio en pacientes con linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide, LCCT CD30+ y LCCT CD30-), se encontró que la pérdida del receptor Fas se observaba en los linfomas agresivos, pero no en aquellos de progresión lenta. Por lo tanto, sugirieron que la pérdida de la expresión del receptor Fas puede ser uno de los mecanismos que permiten a las células tumorales escapar de una reacción inmunitaria efectiva y pueden contribuir al pronóstico desfavorable de algunos tipos de linfomas cutáneos de células T. Por ejemplo, en el grupo de CD30+, que incluye la papulosis linfomatoide y el LTCL CD30+ cutáneo primario, se demostró un aumento en la expresión del receptor Fas, lo que podría explicar su tendencia a desaparecer espontáneamente y rara vez tener manifestaciones extracutáneas, con un excelente pronóstico y una supervivencia del 90 % a los cinco años. Por el contrario, los linfomas de células T CD30- generalmente tiene un mal pronóstico, con una supervivencia de 25 % a los cinco años, al parecer por la baja expresión encontrada del receptor Fas, aunque los mecanismos moleculares y genéticos subyacentes a las diferencias en el comportamiento clínico entre estos grupos de linfomas cutáneos de células T son en gran parte desconocidos^{43,48}.

No obstante, la pérdida de la expresión del receptor Fas no es el único mecanismo por el cual las células

"La sobreexpresión de cFLIP y las deficiencias en la señalización del receptor Fas, se asocian a la inhibición de la apoptosis en el linfoma cutáneo de células T"

se vuelven resistentes a la muerte celular mediada por Fas; en un estudio se reporta que el 31 % de los pacientes con síndrome de Sézary eran resistentes a FasL, a pesar de la adecuada expresión del receptor Fas en su superficie celular. En estos casos, podría haber aumento de la expresión del cFLIP³⁷.

Hasta ahora no están claros los mecanismos de disminución o pérdida de la expresión del receptor Fas en las células de los linfomas cutáneos de células T, pero, en un estudio del 2010 en pacientes con síndrome de Sézary, se demostró que la disminución de la expresión del receptor Fas se atribuye a una hipermetilación en la zona CpG de Fas y no a mutaciones funcionales dentro de la región transcrita de Fas. Esto mismo fue reportado en un estudio del 2011, que no solo incluía pacientes con síndrome de Sézary, sino otras variantes de linfoma cutáneo de células T; se encontró una relación inversa entre la metilación del promotor del gen del receptor Fas y la expresión de la proteína Fas⁴⁹.

Esta misma hipermetilación del promotor del gen del receptor Fas se ha descrito en cáncer de colon y de próstata, y en el carcinoma pulmonar de células pequeñas; por esto es que los inhibidores de la histona deacetilasa (inhibidores HDAC)⁵⁰⁻⁵², como vorinostat y romidepsin, revierten algunas de las alteraciones epigenéticas asociadas con cáncer, lo que resulta en una nueva expresión de los genes silenciados que están implicados en la detención del crecimiento, la diferenciación terminal o la apoptosis en células de carcinoma⁵².

En un estudio del 2003 se demostró que las proteínas Bcl-XL, Bax y Bak se expresan en las líneas celulares del linfoma cutáneo de células T. Esto sugiere que hay un equilibrio entre los inductores de la apoptosis y los

protectores de la apoptosis, pero, en este estudio, con anticuerpos específicos de fosforilación, se demostró que la proteína Bak es inactivada, al menos parcialmente, por la fosforilación de la serina en una posición específica en el linfoma cutáneo de células T. La fosforilación de la Bak puede ocurrir en etapas posteriores de la enfermedad³³.

En un estudio de 2011, se encontró que el supresor tumoral p53 se encuentra no funcional en las células de pacientes con síndrome de Sézary, alterando así la inducción de apoptosis⁵³. En otro, del 2012, se reportó que las mutaciones de la proteína p53 en pacientes con micosis fungoide y con linfomas CD3+ son raras, de 2 % y 5 %, respectivamente. No obstante, en 75 a 80 % de los pacientes con síndrome de Sézary, se ha observado una delección focal en 17p13.3-17p13.1 que conduce a la pérdida de la expresión de la proteína p53³⁶.

Los pacientes con síndrome de Sézary presentan en sus células una deficiente expresión de la proteína SATB1 (*Special AT-rich region Binding protein 1*), reguladora clave del desarrollo de las células T y de su maduración. Este defecto en la expresión de SATB1 contribuye a la resistencia de la muerte celular inducida por activación mediante regulación de la transcripción de FASL^{54,55}. Además, se ha visto una correlación entre la expresión nuclear de STAB1 y un mejor curso clínico de la enfermedad, lo cual se refleja por una progresión más lenta o ausencia de progresión a una etapa más avanzada⁵⁵.

El NFκB (*Nuclear factor κ B*) es un factor de transcripción central para la generación de reacciones inmunitarias e inflamatorias, la regulación del ciclo celular y la protección contra apoptosis. Se ha demostrado que

la activación constitutiva del NF κ B está involucrada en la supervivencia y la resistencia a la apoptosis de las células T malignas en los linfomas cutáneos de células T, lo cual sugiere que la inhibición de la activación constitutiva de NF-kappa B induce la apoptosis en las células T^{56,57}. Por esto, se ha trabajado en fármacos inhibidores como el bortezomib, el cual ejerce efectos antitumorales *in vitro* en el linfoma cutáneo de células T⁵⁶. Sin embargo, el mecanismo molecular que subyace esta activación permanece sin resolverse hasta ahora. No obstante, se sugiere que la cinasa IKK2 (cinasa encargada de la fosforilación del inhibidor del NF- κ B, I κ B, complejo al que está unido el NF κ B inactivo) proporciona una clave para la activación constitutiva del NF κ B en el linfoma cutáneo de células T y promueve la supervivencia de estas neoplasias malignas⁵⁷.

Ku es una proteína heterodimérica de dos subunidades, Ku70 y Ku80. Ku70 es un inhibidor de la apoptosis que pertenece a la familia Bcl-2. Inhibe la apoptosis mediante el bloqueo de la translocación del proapoptótico Bax a la mitocondria y esto se produce de forma independiente de la Ku80.

Se ha demostrado que Ku70/80 es un componente crítico de la reparación del ADN de doble cadena y el inhibidor clave de la apoptosis, y que se reduce de manera significativa en las células T de las lesiones infiltrantes del linfoma cutáneo de células T, en comparación con los linfocitos normales de la piel. Además, se encontró que la disminución de la concentración de Ku70/80 en las células T no es una característica de la psoriasis y la dermatitis de contacto, lo cual sugiere que la disminución de la expresión de Ku70/80 en las lesiones del linfoma cutáneo de células T no es secundaria a un medio de citocinas inflamatorias, sino, más bien, una característica de las células T malignas o el microambiente cutáneo en el linfoma cutáneo de células T. En esto existe una paradoja, pues las células T clonales del linfoma cutáneo de células T tienen una resistencia inicial a la apoptosis, aunque son sensibles a las terapias inducadoras de apoptosis; por lo tanto, la disminución de la expresión de Ku70 puede influir de manera positiva en la reacción al tratamiento⁵⁸.

APOPTOSIS Y NUEVOS TRATAMIENTOS

Las decisiones terapéuticas para los linfomas cutáneos de células T se basan en el estadio temprano o tardío de la enfermedad: estadios IA a IIA o estadios IIB a IVB. El

tratamiento debe proteger la función inmunitaria para prevenir el colapso inmunológico, ya que inicialmente se observó que los tratamientos agresivos en etapas tempranas predisponían a recidivas rápidas y mayor morbilidad y mortalidad asociadas al tratamiento⁵⁹. No hay cura para el linfoma cutáneo de células T, por lo que el énfasis del tratamiento está en suprimir o mejorar las lesiones para producir remisión de la enfermedad. Esto tiene como objetivo mejorar la calidad de vida, y optimizar el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global⁶⁰.

Los esfuerzos de las investigaciones actuales se concentran en una mejor comprensión de la resistencia a la quimioterapia en el linfoma cutáneo de células T avanzado, y las nuevas estrategias terapéuticas están enfocadas en tratar de revertir la resistencia a la apoptosis actuando en los diferentes puntos implicados³⁶.

Entre las novedades se encuentran los inhibidores de las deacetilasas de histona (*histone deacetylases*, HDAC)⁵⁰⁻⁵², como el vorinostat y el romidepsin, que revierten algunas de las alteraciones epigenéticas asociadas con el cáncer, lo que resulta en la nueva expresión de los genes silenciados que están implicados en la detención del crecimiento, la diferenciación terminal o la apoptosis en las células del carcinoma⁵². El vorinostat (suberoilnilida del ácido hidroxámico, SAHA) ha sido aprobado para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T y actúa como un regulador negativo del cFLIP, induciendo la apoptosis en el linfoma cutáneo de células T⁶¹.

En estudio se encuentra el fármaco Nutlin-3a, que se ha destacado como una herramienta prometedora para estabilizar y activar la proteína celular supresora de tumores p53, y así, inducir la apoptosis³⁶.

El avicin D inhibe la activación del factor STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) y disminuye los antiapoptóticos Bcl-2 y survivin en el linfoma cutáneo de células T, teniendo potencial efecto terapéutico en pacientes con el síndrome de Sézary⁶².

Hay estudios que sugieren que la curcumina induce selectivamente la apoptosis en asociación con una baja regulación de las vías de señalización de STAT3 y NF κ B en las células de los linfomas cutáneos de células T. Esto fundamentaría su uso potencial como un agente terapéutico linfoma cutáneo⁶³.

La decisión sobre cuál tratamiento se debe usar para los linfomas cutáneos de células B depende en gran medida de la clasificación histológica, el número, la extensión y la localización de los infiltrados, así como de la edad y el estado funcional del paciente^{24,64}. Se consideran factores pronósticos la localización anatómica, la morfología de célula redonda y la multi-

plicidad de las lesiones, aunque este último factor no ha sido demostrado²³. Sin embargo, el pronóstico depende fundamentalmente de la presencia de afectación extracutánea²².

En linfomas cutáneos de células B con lesiones únicas o localizadas, el tratamiento de elección es la cirugía, la radioterapia o ambas^{22-24,65}, aunque se desconocen las ventajas de la radioterapia sobre la cirugía en las lesiones localizadas de pequeño tamaño²³; en tumores múltiples o recidivantes, se recurrirá a la quimioterapia, idealmente poliquimioterapia CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona, ya que ha demostrado menores recidivas en comparación con los esquemas sin antraciclinas^{23,24}.

En estudios recientes se ha propuesto la monoterapia con rituximab, anticuerpo monoclonal químérico anti-CD20, para uso intravenoso e intralesional con buenas tasas de mejoría en los linfomas B de curso lento, en los linfomas cutáneos de células B de la zona marginal (LCCB-ZM), el del centro folicular (LCCB-CF) y el de células B de las piernas. Esta sustancia reduce eficazmente el recuento de células B circulantes en pacientes con linfoma^{22-24,64-66}. El rituximab ha demostrado inducir la destrucción de las células B del linfoma, independientemente del sistema del complemento, y lo hace mediante citotoxicidad mediada por anticuerpos, activación del complemento e inducción directa de la apoptosis. También, es capaz de sensibilizar las células a los efectos citotóxicos de otros antineoplásicos^{64,65}. El 85 % de los LCCB tipo pierna tienen sobreexpresión de la proteína bcl-2 (factor de peor pronóstico), por lo que se sugiere añadir rituximab a las poliquimioterapias con antraciclinas, ya que esta actúa también por la vía de la proteína bcl-2⁶⁵. Aunque su uso no es de primera elección, es necesario considerarlo en lesiones múltiples o recidivantes, o en lesiones en localizaciones visibles donde la radioterapia o la cirugía puedan dejar secuelas y cicatrices⁶⁴⁻⁶⁶.

Se han propuesto otras modalidades de tratamiento para los casos de curso lento, como son los corticosteroides sistémicos, el interferón alfa-2a y los antibióticos sistémicos, así como la llamada “espera vigilante”⁶⁵. Aunque en los linfomas cutáneos de células B de curso lento la supervivencia a los cinco años es mayor del 90 %, en los linfomas cutáneos de células B grandes de las piernas varía entre 50 y 67 %, con recidivas en 30 a 60 % de los casos, en su mayoría cutáneas. Sin embargo, en los linfomas cutáneos de células B de las piernas las tasas de recurrencia son más altas y hay tendencia a la diseminación extracutánea; por ello, es recomendable un seguimiento periódico^{22-24,64-66}.

CONCLUSIÓN

La apoptosis participa en la patogénesis de los linfomas cutáneos y está comprometida en diferentes formas. La pérdida de la expresión del receptor Fas no es universal, pues en algunos casos permanece normal. Sin embargo, hay resistencia a la apoptosis inducida por FasL como resultado de la sobreexpresión de inhibidores intracelulares de la apoptosis; también, se ha descrito la pérdida de la expresión de receptores de muerte. Por lo tanto, la desregulación de la apoptosis se debe, no sólo a la alteración de la expresión de receptores de muerte, sino también, a una inapropiada expresión de las moléculas intracelulares que participan en el control de este proceso. Los enfoques terapéuticos futuros deben apuntar a restaurar la expresión del receptor de la muerte, y se deben combinar con moduladores de las moléculas inhibidoras como el cFLIP y la estimulación de los demás mecanismos implicados en la apoptosis, lo que resulta en una vía terapéutica que beneficia a los pacientes con linfomas cutáneos.

REFERENCIAS

- Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24:vi149-54.
- Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoïdes and Sézary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110:479-84.
- Tchernev G, Cardoso JC, Arseniev L, Okamoto H. Extrinsic apoptotic pathways: A new potential “target” for more sufficient therapy in a case of cutaneous anaplastic large cd30+ alk-T-cell lymphoma. Indian J Dermatol. 2011;56:87-91.
- Universidad de Valencia, España; 1997 Fecha de consulta: 14 de septiembre de 2013. Disponible en: <http://www.uv.es/derma/Clindex/CLlinfomas/CLlinfomas.htm>.
- Smith BD, Wilson LD. Cutaneous lymphoma. Curr Probl Cancer. 2008;32:43-87.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005;105:3768-85.
- Smith BD, Wilson LD. Cutaneous lymphomas. Semin Radiat Oncol. 2007;17:158-68.
- Wilson LD, Hinds GA, Yu JB. Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012;12:291-6.
- Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoïdes and Sézary syndrome. Lancet. 2008;371:945-57.

10. Deonizio JM, Guitart J. Current understanding of cutaneous lymphoma: Selected topics. *Dermatol Clin.* 2012;30:749-61, vii-viii.
11. Markova A, Weinstock MA. Trends in cutaneous lymphoma epidemiology. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010;10(Suppl.2):S63-S6.
12. Hinds GA, Heald P. Cutaneous T-cell lymphoma in skin of color. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:359-75.
13. Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kærlev L, Guenel P, Arveux P, et al. Occupational exposures and mycosis fungoïdes. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer Causes Control.* 2005;16:1253-9.
14. Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoïdes and Sézary syndrome. *Blood.* 2003;101:2132-6.
15. Ballanger F, Bressollette C, Volteau C, Planche L, Dreno B. Cytomegalovirus: Its potential role in the development of cutaneous T-cell lymphoma. *Exp Dermatol.* 2009;18:574-6.
16. Gemmill R. Cutaneous T-cell lymphoma. *Semin Oncol Nurs.* 2006;22:90-6.
17. Pancake BA, Wasif EH, Zucker-Franklin D. Demonstration of antibodies to human T-cell lymphotropic virus-I tax in patients with the cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoïdes, who are seronegative for antibodies to the structural proteins of the virus. *Blood.* 1996;88:3004-9.
18. Shohat M, Hodak E, Hannig H, Bodemer W, David M, Shohat B. Evidence for the cofactor role of human T-cell lymphotropic virus type 1 in mycosis fungoïdes and Sézary syndrome. *Br J Dermatol.* 1999;141:44-9.
19. Gupta RK, Ramble J, Tong CY, Whittaker S, MacMahon E. Cytomegalovirus seroprevalence is not higher in patients with mycosis fungoïdes/Sézary syndrome. *Blood.* 2006;107:1241-2.
20. van Doorn R, Dijkman R, Vermeer MH, Starink TM, Wijsenbeek R, Tensen CP. A novel splice variant of the Fas gene in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Res.* 2002;62:5389-92.
21. Dereure O, Levi E, Vonderheid EC, Kadin ME. Infrequent Fas mutations but no Bax or p53 mutations in early mycosis fungoïdes: A possible mechanism for the accumulation of malignant T lymphocytes in the skin. *J Invest Dermatol.* 2002;118:949-56.
22. Gallardo FP, Ramón M. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:537-47.
23. García A, Estrach T. Una visión de los linfomas cutáneos primarios de células B. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana.* 2004;32:187-200.
24. Barragán ZF, Pulido N, Quintal MdJ, López MM. Linfoma cutáneo primario de células grandes B: informe de un caso. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica.* 2013;11:213-6.
25. Zöchling N, Pütz B, Wolf P, Kerl H, Cerroni L. Human herpesvirus 8-specific DNA sequences in primary cutaneous B-cell lymphomas. *Arch Dermatol.* 1998;134:246-7.
26. Cho SG, Choi EJ. Apoptotic signaling pathways: Caspases and stress-activated protein kinases. *J Biochem Mol Biol.* 2002;35:24-7.
27. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Inmunología de Kuby. Sexta edición. México, D.F: McGraw Hill; 2007; 264-266
28. Stutz N, Johnson RD, Wood GS. The Fas apoptotic pathway in cutaneous T-cell lymphomas: Frequent expression of phenotypes associated with resistance to apoptosis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1327.e1-10.
29. Braun FK, Fecker LF, Schwarz C, Walden P, Assaf C, Durkop H, et al. Blockade of death receptor-mediated pathways early in the signaling cascade coincides with distinct apoptosis resistance in cutaneous T-cell lymphoma cells. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2425-37.
30. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 7^a edición. Barcelona, España: Elsevier Saunders; 2012; 255-257.
31. Kaufmann SH, Hengartner MO. Programmed cell death: Alive and well in the new millennium. *Trends Cell Biol.* 2001;11:526-34.
32. Haupt S, Berger M, Goldberg Z, Haupt Y. Apoptosis - the p53 network. *J Cell Sci.* 2003;116:4077-85.
33. Zhang CL, Kamarashev J, Qin JZ, Burg G, Dummer R, Dobbeling U. Expression of apoptosis regulators in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) cells. *J Pathol.* 2003;200:249-54.
34. Lamkanfi M, Dixit VM. Manipulation of host cell death pathways during microbial infections. *Cell Host & Microbe.* 2010;8:44-54.
35. Amaral JD, Xavier JM, Steer CJ, Rodrigues CM. The role of p53 in apoptosis. *Discov Med.* 2010;9:145-52.
36. Manfe V, Biskup E, Johansen P, Kamstrup MR, Krejsgaard TF, Morling N, et al. MDM2 inhibitor nutlin-3a induces apoptosis and senescence in cutaneous T-cell lymphoma: Role of p53. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1487-96.
37. Contassot E, French LE. Targeting apoptosis defects in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1059-61.
38. Wu J, Siddiqui J, Nihal M, Vonderheid EC, Wood GS. Structural alterations of the FAS gene in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Arch Biochem Biophys.* 2011;508:185-91.
39. Rieux-Lauzier F, Le Deist F, Hivroz C, Roberts IA, Debatin KM, Fischer A, et al. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science.* 1995;268:1347-9.
40. Contassot E, French LE. Epigenetic causes of apoptosis resistance in cutaneous T-cell lymphomas. *J Invest Dermatol.* 2010;130:922-4.
41. Djerbi M, Sclepanti V, Catrina AI, Bogen B, Biberfeld P, Grandien A. The inhibitor of death receptor signaling, FLICE-inhibitory protein defines a new class of tumor progression factors. *J Exp Med.* 1999;190:1025-32.
42. Contassot E, Kerl K, Roques S, Shane R, Gaide O, Dupuis M, et al. Resistance to FasL and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in Sézary syndrome T-cells associated with impaired death receptor and FLICE-inhibitory protein expression. *Blood.* 2008;111:4780-7.
43. Wozniak MB, Piris MA. Cutaneous T-cell lymphoma: Two faces of the same coin. *J Invest Dermatol.* 2010;130:348-51.
44. Dereure O, Portales P, Clot J, Guilhou JJ. Decreased expression of Fas (APO-1/CD95) on peripheral blood CD4+ T lymphocytes in cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2000;143:1205-10.
45. Weshayeh H, Mahgoub D, El-Eishy N, El-Tawdy AM, Bassiouny DA, Hunter N, et al. Bcl-2 expression in mycosis fungoïdes before and after PUVA therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;26:107-9.

46. Nevala H, Karenko L, Vakeva L, Ranki A. Proapoptotic and antiapoptotic markers in cutaneous T-cell lymphoma skin infiltrates and lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol.* 2001;145:928-37.
47. Wu J, Nihal M, Siddiqui J, Vonderheid EC, Wood GS. Low FAS/CD95 expression by CTCL correlates with reduced sensitivity to apoptosis that can be restored by FAS upregulation. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1165-73.
48. Zoi-Toli O, Vermeer MH, De Vries E, van Beek P, Meijer CJ, Willems R. Expression of Fas and Fas-ligand in primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): Association between lack of Fas expression and aggressive types of CTCL. *Br J Dermatol.* 2000;143:313-9.
49. Wu J, Wood GS. Reduction of Fas/CD95 promoter methylation, upregulation of Fas protein, and enhancement of sensitivity to apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2011;147:443-9.
50. Kelly-Sell MJ, Kim YH, Straus S, Benoit B, Harrison C, Sutherland K, et al. The histone deacetylase inhibitor, romidepsin, suppresses cellular immune functions of cutaneous T-cell lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2012;87:354-60.
51. Tiffon C, Adams J, van der Fits L, Wen S, Townsend P, Ganesan A, et al. The histone deacetylase inhibitors vorinostat and romidepsin downmodulate IL-10 expression in cutaneous T-cell lymphoma cells. *Br J Pharmacol.* 2011;162:1590-602.
52. Jones CL, Wain EM, Chu CC, Tosi I, Foster R, McKenzie RC, et al. Downregulation of Fas gene expression in Sézary syndrome is associated with promoter hypermethylation. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1116-25.
53. Lamprecht B, Kreher S, Mobs M, Sterry W, Dorken B, Janz M, et al. The tumour suppressor p53 is frequently nonfunctional in Sézary syndrome. *Br J Dermatol.* 2012;167:240-6.
54. Wang Y, Su M, Zhou LL, Tu P, Zhang X, Jiang X, et al. Deficiency of SATB1 expression in Sézary cells causes apoptosis resistance by regulating FasL/CD95L transcription. *Blood.* 2011;117:3826-35.
55. Grzanka A, Grzanka D, Gagat M, Tadrowski T, Sokolowska-Wojdylo M, Marszalek A, et al. Correlation of SATB1 expression with clinical course of cutaneous T-cell lymphomas. *Pol J Pathol.* 2012;63:101-5.
56. Sors A, Jean-Louis F, Pellet C, Laroche L, Dubertret L, Courtois G, et al. Down-regulating constitutive activation of the NF-kappaB canonical pathway overcomes the resistance of cutaneous T-cell lymphoma to apoptosis. *Blood.* 2006;107:2354-63.
57. Sors A, Jean-Louis F, Begue E, Parmentier L, Dubertret L, Dreano M, et al. Inhibition of IkappaB kinase subunit 2 in cutaneous T-cell lymphoma down-regulates nuclear factor-kappaB constitutive activation, induces cell death, and potentiates the apoptotic response to antineoplastic chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res.* 2008;14:901-11.
58. Ferenczi K, Ohtola J, Aubert P, Kessler M, Sugiyama H, Somani AK, et al. Malignant T cells in cutaneous T-cell lymphoma lesions contain decreased levels of the antiapoptotic protein Ku70. *Br J Dermatol.* 2010;163:564-71.
59. Wollina U. Cutaneous T cell lymphoma: Update on treatment. *Int J Dermatol.* 2012;51:1019-36.
60. Dušović C, Child F, Wain EM. Management of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Med.* 2012;12:160-4.
61. Al-Yacoub N, Fecker LF, Mobs M, Plotz M, Braun FK, Sterry W, et al. Apoptosis induction by SAHA in cutaneous T-cell lymphoma cells is related to downregulation of c-FLIP and enhanced TRAIL signaling. *J Invest Dermatol.* 2012;132:2263-74.
62. Zhang C, Li B, Gaikwad AS, Haridas V, Xu Z, Guterman JU, et al. Avicin D selectively induces apoptosis and downregulates p-STAT-3, bcl-2, and survivin in cutaneous T-cell lymphoma cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2728-35.
63. Zhang C, Li B, Zhang X, Hazarika P, Aggarwal BB, Duvic M. Curcumin selectively induces apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma cell lines and patients' PBMCs: Potential role for STAT-3 and NF-kappaB signaling. *J Invest Dermatol.* 2010;130:2110-9.
64. Fink-Puches R, Wolf IH, Zalaudek I, Kerl H, Cerroni L. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:847-53.
65. Fernández-Guarino M, Ortiz-Romero PL, Fernández-Misa R, Montalbán C. Rituximab in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma: A review. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:438-45.
66. Morales AV, Advani R, Horwitz SM, Riaz N, Reddy S, Hoppe RT, et al. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: Experience using systemic rituximab. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:953-7.

Histiocitosis, una visión práctica para el dermatólogo

Histocytosis, a practical view for the dermatologist

Lina Vanessa Gómez¹, Rodrigo Restrepo², Natalia Buchely³

1. Médica, residente de III año de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
2. Médico dermatopatólogo; jefe, Programa de Especialización en Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia; profesor de Dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
3. Médica patóloga, Universidad Militar, fellow en Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

RESUMEN

Las histiocitosis comprenden un grupo amplio de alteraciones caracterizadas por proliferación clonal anormal de histiocitos en los diferentes tejidos. Las manifestaciones clínicas pueden estar limitadas a la piel, incluso, pueden ser el primer signo de la enfermedad o pueden acompañarse de compromiso sistémico, como ocurre en la mayoría de los casos. La clasificación ha sido compleja y controversial a lo largo de la historia. La forma más sencilla de abordarlas las divide en histiocitosis de células de Langerhans y no Langerhans e histiocitosis malignas.

Se presenta una revisión de tema de las histiocitosis benignas desde un enfoque inmunohistoquímico útil y con los aspectos clínicos más relevantes para la práctica dermatológica.

PALABRAS CLAVE: histiocitos, histiocitosis de células de Langerhans, histiocitosis de células no Langerhans.

SUMMARY

Histiocytosis comprises a broad group of disorders characterized by abnormal clonal proliferation of histiocytes in different tissues. Clinical manifestations may be limited to the skin and can even be the first sign of the disease, or they may be accompanied by systemic involvement as in most cases. Classification has been complex and controversial through history, the simplest way to approach divides these in Langerhans cell and non-Langerhans cell histiocytosis and malignant histiocytosis.

A review of benign histiocytic disorders from the immunohistochemical approach with the most relevant clinical aspects useful for dermatological practice is presented.

KEY WORDS: Histiocytes, Langerhans cell histiocytosis, non-Langerhans cell histiocytosis.

INTRODUCCIÓN

Las histiocitosis comprenden un grupo de enfermedades que tienen en común la proliferación de células del sistema fagocítico mononuclear, implicadas en reac-

Correspondencia:

Lina Vanessa Gómez

Email:

lahegos@hotmail.com

Recibido: 7 de enero de 2016

Aceptado: 15 de julio de 2016

No se reportan conflictos de interés.

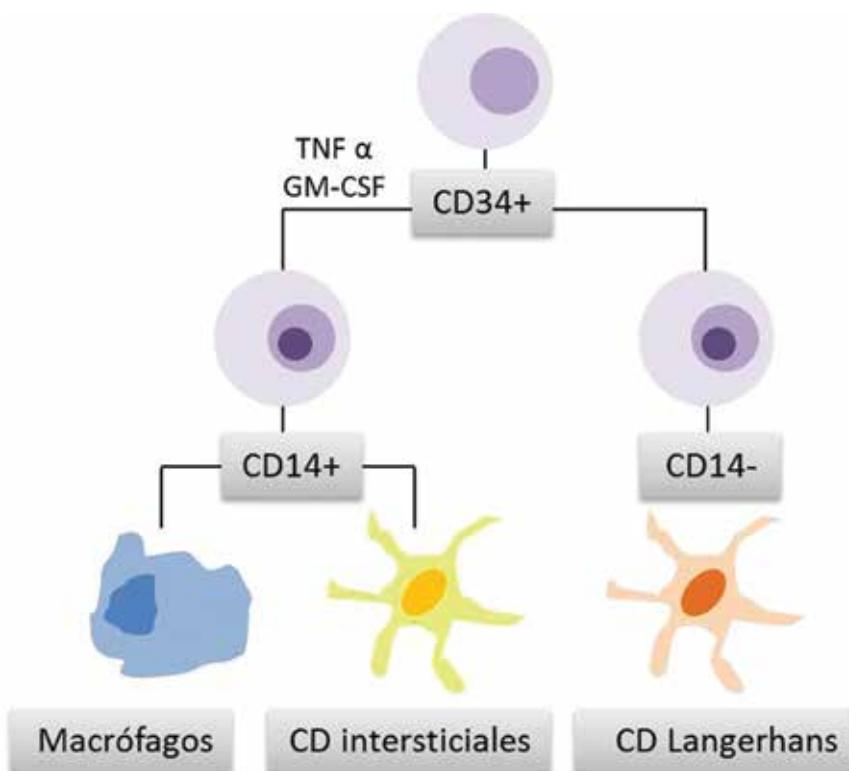


FIGURA 1. Ontogénesis de los histiocitos: diagrama esquemático del origen de los histiocitos, derivados de una célula madre hematopoyética común CD34+ en médula ósea. En presencia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y del factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), inducen la formación de dos líneas celulares principales: CD14+, que dará origen a las células dendríticas dérmicas o intersticiales y a los monocitos macrófagos, y CD14-, que dará origen a las células de Langerhans.

ciones inflamatorias inmunitarias y no inmunitarias. Se derivan de una célula progenitora común CD34+ en la médula ósea^{1,2} (**FIGURA 1**).

Desde el punto de vista funcional, existen tres tipos de histiocitos cutáneos: 1) las células de Langerhans que migran desde la epidermis y hacia ella, y funcionan como células presentadoras de antígeno; 2) las células dendríticas dérmicas de localización perivascular, las cuales pueden ser de tipo 1, dendrocitos dérmicos (intersticiales) que residen en la dermis papilar y tienen funciones de fagocitosis, presentación antigénica, reparación de tejidos e inflamación, o de tipo 2, dendrocitos foliculares de un origen no hematopoyético, que residen en la dermis reticular y cuya función es más incierta, y 3) las células macrófagos mononucleares que migran desde la dermis y hacia ella y tienen propiedades fagocíticas y de presentación antigénica³.

CLASIFICACIÓN

La disfunción de estos tipos de histiocitos comprende un grupo conocido pero pobremente entendido de alteraciones cutáneas y sistémicas⁴.

La *Histiocyte Society* propuso, en 1987, la clasificación de estas enfermedades en tres clases⁵:

- Histiocitosis de células de Langerhans.
- Histiocitosis del sistema fagocítico mononuclear.
- Histiocitosis malignas.

En 1997, la misma sociedad propuso reclasificar las histiocitosis, según su comportamiento, en enfermedades de comportamiento biológico variable relacionadas con células dendríticas o macrófagos, y en enfermedades malignas relacionadas con células dendríticas o monocitos macrófagos⁶.

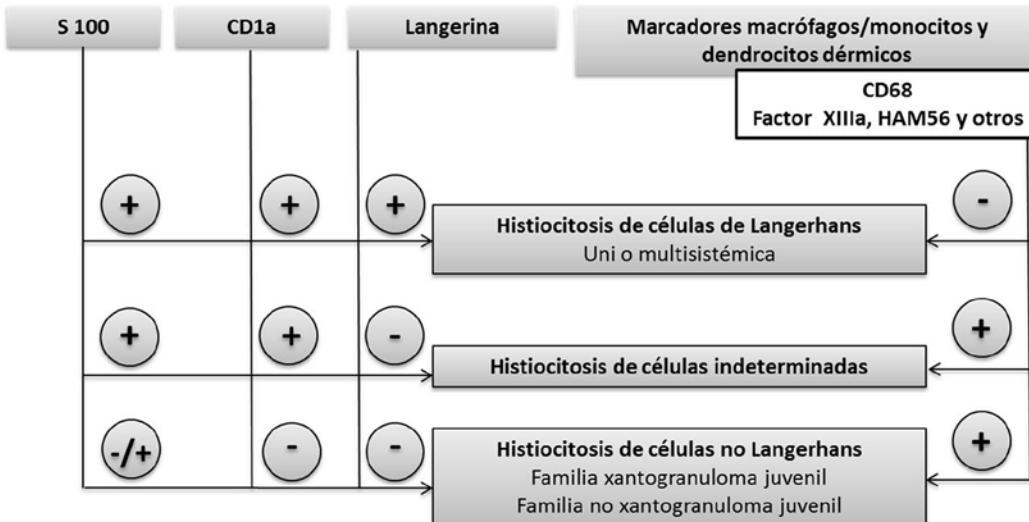


FIGURA 2. Clasificación inmunohistoquímica de las histiocitosis: algoritmo ilustrativo de los principales marcadores antigenicos de los histiocitos Langerhans y no Langerhans, y cómo se correlacionan con el tipo de histiocitosis. Estos resultados son una guía y pueden variar en casos específicos.

En esta revisión, se abordan las histiocitosis de tipo I y II con base en la clasificación de 1987, pues continúa siendo la más útil y sencilla en la práctica clínica.

VISIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE LAS HISTIOCITOSIS

Con el advenimiento de la inmunohistoquímica y de la microscopía electrónica, el panorama para entender las histiocitosis se ha aclarado un poco más. La utilización de marcadores celulares clásicos permite agrupar las histiocitosis en las de células de Langerhans y las de células no Langerhans, aunque se sabe que puede existir superposición a la hora de evaluar la positividad de estos marcadores, entre los diferentes subtipos^{3,7} (**FIGURA 2**).

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

Este grupo de histiocitosis se caracterizan por una alteración clonal proliferativa de células de Langerhans (**FIGURA 3, A Y B**) que expresan, típicamente, un in-

munofenotipo positivo para S100, CD1a y langerina (CD207) (**FIGURA 3, C Y D**), y en las que, por medio de microscopía electrónica, pueden identificarse los gránulos citoplasmáticos de Birbeck (**FIGURA 3, F**)^{3,8}.

Epidemiología

Las histiocitosis de células de Langerhans tienen distribución mundial. Los estudios epidemiológicos son escasos debidos a la rareza de la enfermedad, se ha reportado una incidencia variable de 1,5 casos por millón en adultos hasta 5 casos por millón en niños⁹⁻¹¹. Puede presentarse desde el periodo neonatal hasta la edad adulta; su pico de incidencia ocurre entre los uno y los tres años de vida y es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 2:1^{1,2}. Pese a que se describen algunos casos familiares, particularmente en gemelos, hay poca evidencia que sustente un componente genético¹².

Existen, también, algunos casos asociados a neoplasias malignas en los que se reporta un aumento de la incidencia de tumores sólidos como osteosarcomas y neoplasias malignas hematológicas, principalmente leucemias mielomonocíticas¹³. Se han descrito dos patrones: en el primero, la neoplasia maligna se de-

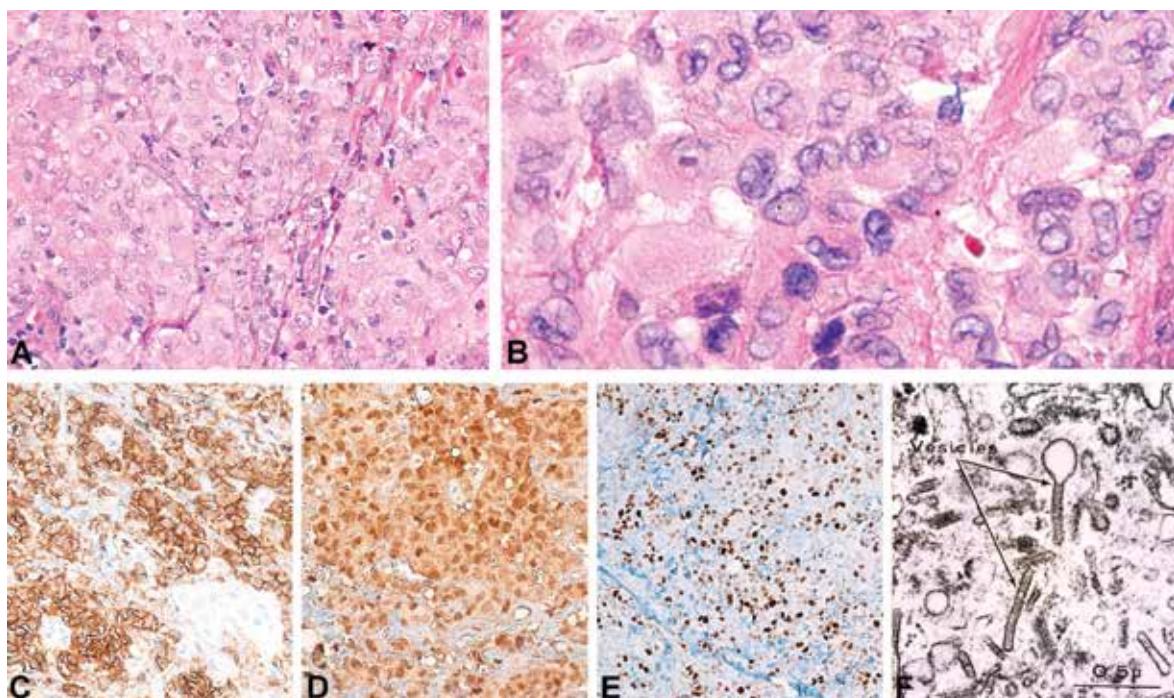


FIGURA 3. Histología de la histiocitosis de células de Langerhans. **A y B.** Células de Langerhans. Nótese el citoplasma amplio eosinófilo y el núcleo con forma de riñón. Hay algunos eosinófilos y linfocitos dispersos. Hematoxilina y eosina, A: 40X y B: 100X. **C.** Inmunohistoquímica: positiva para CD1a, 40X. **D.** Inmunohistoquímica: positiva para S100, 40X. **E.** Inmunohistoquímica: positiva para Ki67, 40X. **F.** Micrografía electrónica: múltiples gránulos de Birbeck, uno de los cuales muestra una barra con una densidad lineal central y estrías cruzadas, con una expansión bulbosa clara (vesículas) en un extremo. Su apariencia se asemeja a la de una raqueta de tenis. Fuente: Creative commons. Langerhans cell histiocytosis - Birbeck granules. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Langerhans_cell_histiocytosis_-_Birbeck_granules.jpg.

sarrolla después de la quimioterapia contra la histiocitosis de células de Langerhans, lo cual sugiere que sería inducida por dicho tratamiento; en el segundo, cuando hay antecedentes de leucemia o de tumores sólidos, existe un aumento de la posibilidad de desarrollar histiocitosis de células de Langerhans, por predisposición genética¹⁴.

En Colombia, en un estudio retrospectivo del Instituto Nacional de Cancerología, que comprendió un periodo de 10 años, se describieron 34 pacientes con histiocitosis de células de Langerhans; se encontró que la edad media para el diagnóstico eran los tres años de vida, con predominio en el sexo masculino, y hubo compromiso de la piel en 41 % de los casos¹⁵.

Patogénesis

La patogénesis de estas alteraciones se desconoce^{13,16}. Se han implicado factores genéticos con reportes en gemelos, principalmente homocigóticos, pero, en general,

los casos familiares son raros, lo cual no favorece una influencia hereditaria¹². Entre los agentes infecciosos se mencionan especialmente algunos virus (virus herpes 6, citomegalovirus, adenovirus, parvovirus) como activadores de histiocitos por mecanismos inmunológicos¹³; sin embargo, no se ha logrado demostrar su presencia en los tejidos afectados mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) u otras técnicas moleculares¹⁷. Finalmente, se ha propuesto que las disfunciones del sistema inmunológico (anormalidades de linfocitos, aumento de citocinas como IL1, IL2, IL4, IL10 e IFN α , y moléculas de adhesión celular) y las alteraciones en la división celular (los histiocitos se frenan en un estado de inmadurez y de activación parcial), alteran la función de presentación antigenica de los histiocitos, lo que lleva a una interacción aberrante con los linfocitos T^{3,16,18}.

También existe controversia acerca de la naturaleza reactiva o neoplásica de la histiocitosis de células de Langerhans^{16,19}. Los factores a favor de un proceso reactivo son: son células muy diferenciadas; en la his-

| ENFERMEDAD UNISISTÉMICA | |
|---------------------------|---|
| Sitio único (localizada) | Óseo monostótico Aislado en piel Ganglio solitario |
| Sitios múltiples | Óseo poliostótico Enfermedad ósea multifocal (dos o más huesos) Múltiples ganglios |
| ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA | |
| Grupo de bajo riesgo | Enfermedad diseminada, compromiso de dos o más órganos: piel, hueso, ganglio, hipofisis |
| Grupo de alto riesgo | Enfermedad diseminada, compromiso de dos o más órganos: médula ósea, pulmones, hígado, bazo |

TABLA 1. Clasificación de la histiocitosis de células de Langerhans según su extensión.

tología, las lesiones tienen aspecto granulomatoso, con escasas mitosis; y, hay casos de regresión espontánea. Los factores a favor de un proceso neoplásico, son: las células de Langerhans se derivan de la médula ósea y muestran expansión clonal; existen casos familiares (1 %); hay hallazgos de inestabilidad cromosómica y acortamiento de telómeros; existe aumento de la expresión de proteínas Ki67, p53, H-ras, c-myc, que corresponden a vías inhibitorias y estimuladoras de proliferación y apoptosis celular; y finalmente se ha demostrado concomitancia de esta histiocitosis con síndromes mielodisplásicos^{16,18,19}.

En 2010, Badalian-Very G, *et al.*, en un estudio que buscaba identificar nuevas vías patogénicas de estas histiocitosis, reportaron mutaciones en la vía de transducción del receptor de la tirosin-cinasa RTK/RAS-BRAF, en el 57 % de los especímenes con histiocitosis de células de Langerhans examinados, pero su expresión no se correlacionó con la gravedad de la enfermedad²⁰. Posteriormente, en estudios más recientes se ha reportado prevalencia de la mutación BRAF en 38 a 69 % de los casos; esta mutación es oncogénicamente activa, llevando a la activación continua de la vía de las cinasas MAP (*Mitogen-Activated Protein*), lo cual sugiere más que se trata de una enfermedad de naturaleza neoplásica que tiene comportamiento biológico variable²¹.

Manifestaciones clínicas

Constituyen un grupo de enfermedades con un espectro amplio de manifestaciones; pueden ser asintomáticas con curso clínico lento, hasta sistémicas y agresivas con compromiso de múltiples órganos¹⁻³.

Históricamente, las histiocitosis de células de Lan-

gerhans se distinguieron con diversos nombres, como: enfermedad de Letterer-Siwe, enfermedad de Hand-Schüller-Christian, granuloma eosinófilo y enfermedad de Hashimoto-Pritzker^{3,5,18}. En 1997, con la reclasificación de la *Histiocyte Society*⁶, se recomendó no usar más estos nombres y clasificar la enfermedad, según su extensión, en unisistémica o multisistémica. La unisistémica puede localizarse en uno o en múltiples sitios y, generalmente, tiene un curso clínico asintomático o con síntomas leves. La multisistémica (dos o más órganos) puede ser de bajo riesgo (80 % de los casos) o de alto riesgo (20 % de los casos), según el tipo de órgano comprometido, con un curso clínico más grave^{4,16,19}. En la TABLA 1 se ilustra la clasificación actual de este tipo de histiocitosis.

COMPROMISO CUTÁNEO: Las manifestaciones cutáneas son muy comunes y pueden estar presentes en 40 a 50 % de los casos¹⁸, incluso, como manifestación inicial de la enfermedad¹. La piel puede ser el único sitio comprometido; sin embargo, la enfermedad puede progresar y comprometer otros órganos^{1,2}.

Las lesiones pueden ser muy variables, como: pápulas descamativas eritematosas o de color café, erosiones, úlceras, petequias, vesículas, pústulas, nódulos y placas^{18,22}.

El cuero cabelludo es el sitio más afectado; el compromiso suele ser difuso, con parches eritematosos descamativos y escamas oleosas, muy similar al de una dermatitis seborreica¹. Además, pueden verse petequias y pequeñas erosiones con costras y, en casos graves, alopecia²²⁻²⁴ (FIGURA 4).

Los pliegues de la piel son el segundo sitio en frecuencia¹⁸, comprenden el área inguinal, la perianal,



FIGURA 4. Cuero cabelludo: descamación amarilla oleosa sobre una placa eritematosa en la región interparietal.



FIGURA 5. Compromiso de pliegues inguinales con un área de ulceración y petequias.

la inframamaria, el cuello y las axilas. Inicialmente, la erupción es máculo-papular eritematosa, pero pueden aparecer rápidamente erosiones y úlceras^{22,23} (**FIGURA 5**).

En el tronco, las lesiones se localizan en la parte media de la espalda, respetando los hombros^{22,24}. En niños, y particularmente en pacientes trombocitopénicos, esta erupción puede ser purpúrica, lo que se considera un signo de mal pronóstico¹.

Otros lugares de afectación incluyen la cara en la región paranasal y la preauricular, y las mucosas, principalmente la periodontal, con infiltración de las encías²⁵; el compromiso ungual que es más frecuente en niños, quienes desarrollan onicorrexis, hiperqueratosis subungular, paroniquia, onicolisis y distrofia^{26,27}.

COMPROMISO SISTÉMICO: Es muy variable, se ha reportado compromiso óseo, hepático, esplénico, pulmonar, ganglionar, endocrino, gastrointestinal, de médula ósea y del sistema nervioso central^{4,22,28}. Los principales hallazgos en los diferentes órganos, se resumen en la **TABLA 2**.

Diagnóstico

Dado el amplio y variable espectro clínico de las histiocitosis de células de Langerhans, se requiere confirmación histopatológica¹⁸. En 1989, la *Histiocyte Society* propuso unos criterios diagnósticos que incluían la morfología clásica al microscopio de luz, confirmada por la presencia de gránulos de Birbeck en la micro-

copía electrónica, por la demostración del CD1a en la inmunohistoquímica o por ambas (**FIGURA 3, C Y F**)²⁹. En la actualidad, la presencia de gránulos de Birbeck puede ser comprobada por la tinción inmunohistoquímica de la proteína langerina (CD207), un tipo de lectina C, específica de la membrana y del citoplasma de las células de Langerhans, que induce la formación de estos gránulos³⁰. La positividad de CD1a, de la langerina o de ambas en la lesión es la prueba estándar actual para el diagnóstico de estas histiocitosis¹⁶.

Así como existe variabilidad en la presentación clínica, puede haberla también en los hallazgos histopatológicos³. En general, se observan células histiocíticas de apariencia ovalada, con citoplasma claro moderadamente eosinofílico, núcleo reniforme o con aspecto de grano de café y nucléolo discreto (**FIGURA 3, A Y B**), correspondientes a células de Langerhans que infiltran la dermis y, en ocasiones, con el fenómeno de epidermotropismo^{8,31}. En las lesiones tempranas, el infiltrado puede acompañarse de eosinófilos (**FIGURA 3, A**), neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas; y las lesiones tardías, pueden tomar el aspecto de lesiones xantomatosas, granulomatosas y con fibrosis. La presencia de mitosis es variable, en general escasa, pero, ocasionalmente se puede documentar una actividad proliferativa relativamente alta (**FIGURA 3, E**). Las características secundarias incluyen formación de costras, pústulas, hemorragias y necrosis^{3,8}.

Una vez establecido el diagnóstico, se deben practicar exámenes paraclínicos para determinar si existe dis-

| ÓRGANO | COMPROMISO |
|--------------------------|--|
| Hueso | Principal sitio de compromiso sistémico (80 %) Más frecuente en niños y adultos jóvenes Lesiones osteolíticas. Apariencia en sacabocado a los rayos x Asintomáticas, edema, dolor o fracturas Localización: cráneo>huesos largos>huesos planos |
| Hígado y bazo | Segundo sitio de compromiso sistémico (15-50 %) Hepatoesplenomegalia, colestasis |
| Pulmón | Más frecuente en adultos fumadores Tos, dolor torácico, disnea. Patrón reticulonodular a los rayos X |
| Ganglios | Compromiso inicial en el 10 % de los niños Localización: principalmente en ganglios cervicales |
| Endocrino | Principal manifestación: diabetes insípida, más en pacientes con compromiso craneofacial Otros sitios afectados: tiroides, timo, páncreas, gónadas |
| Gastrointestinal | Forma inusual de compromiso en niños Enteropatía perdedora de proteínas y pérdida de peso |
| Médula ósea | Raro, más en el curso tardío de la enfermedad Anemia, leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia |
| Sistema nervioso central | Raro Tumores de hipófisis y lesiones degenerativas |

TABLA 2. Principales hallazgos sistémicos según el órgano afectado.

| ESTUDIOS INICIALES PARA EVALUAR EL COMPROMISO SISTÉMICO |
|--|
| Hemoleucograma y velocidad de sedimentación globular |
| Proteínas totales, albúmina |
| Pruebas de función hepática, tiempos de coagulación |
| Pruebas de función renal, uroanálisis |
| Electrolitos, glucemia |
| Radiografía de tórax y huesos |
| Ecografía abdominal |

TABLA 3. Exámenes paraclínicos iniciales para evaluar un posible compromiso sistémico.

función orgánica, en busca de citopenias, desnutrición, disfunción hepática, diabetes insípida, compromiso pulmonar y visceromegalias, entre otros¹⁸ (TABLA 3). Según la presencia de anormalidades en los anteriores, se solicitan estudios más especializados, como biopsia dirigida y aspiración de médula ósea, tomografía computadoraizada (TC) pulmonar de alta resolución, biopsia hepática y resonancia magnética cerebral²⁸.

Diagnóstico diferencial

Por la variedad morfológica de las lesiones, se incluyen muchos diagnósticos diferenciales; es útil agruparlos según el sitio de presentación¹: la afección del cuero cabelludo incluye dermatitis seborreica, tiña capitis y folliculitis decalvans; el compromiso de los pliegues cutáneos incluye dermatitis del pañal, intertrigo candidiásico, enfermedad de Darier e hidradenitis supurativa; y, finalmente, las lesiones en el tronco incluyen histiocitosis de células no Langerhans, urticaria pigmentosa, liquen nitidus, miliaria y escabiosis²⁴.

Tratamiento

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad, de la edad del paciente y de la localización de las lesiones¹. Existen diferentes guías de manejo y estudios previos o en curso, recomendados por la *Histiocyte Society* y disponibles en su página web (<http://www.histiocytesociety.org>).

Antes de iniciar el tratamiento, lo más importante es determinar o clasificar el tipo de compromiso (uno o varios sistemas) y el riesgo (bajo o alto), como se expuso anteriormente^{16,18}.

ENFERMEDAD UNISISTÉMICA. Después de practicar los estudios pertinentes, los pacientes con este tipo de afectación pueden ser remitidos a la especialidad médica indicada, dependiendo del órgano afectado²⁸.

En lo que respecta al compromiso cutáneo, en algunos casos aconseja la conducta de observación dada la posibilidad de remisión espontánea¹⁸, incluso, para algunos autores esta sería la mejor opción pues se describe que más del 50 % remiten en unos pocos meses¹⁶. Entre los tratamientos disponibles, se reportan: corticoesteroides tópicos, cuya eficacia es limitada, pues la mayoría de las lesiones se diagnostican cuando no hay mejoría con ellos²⁸, tacrolimus tópico¹⁶, imiquimod tópico¹, mostaza nitrogenada tópica³², fototerapia PUVA para adultos³³ o UVB³⁴ y láser de CO₂ para el granuloma eosinófilo periorificial como medida ablativa¹. En casos resistentes o con compromiso extenso, se describe el uso de esteroides sistémicos, como prednisolona a dosis de 1 mg/kg^{16,28}; la talidomida es otra alternativa que ha mostrado ser efectiva para inducir remisión de las lesiones cutáneas, a dosis de 100 mg/día durante un mes, seguida de 50 mg/día durante dos meses³⁵; también, la isotretinoína oral, a dosis diarias de 1,5 mg/kg³⁶ y, con menor evidencia clínica, el metotrexato³⁷ y la azatioprina³⁸.

En la serie de casos del Instituto Nacional de Cancerología, aquellos con enfermedad localizada o limitada a la piel fueron tratados con esteroides tópicos o sistémicos, radioterapia y criocirugía¹⁵.

El vemurafenib, como inhibidor de la cinasa BRAF, aparece en un reporte en la literatura, en una mujer con histiocitosis de células de Langerhans y lesiones generalizadas, pero sin compromiso visceral, que no había mejorado con esteroides y talidomida, a quien se le administraron dosis de 960 mg dos veces al día, y presentó mejoría clínica e histológica tras tres semanas de tratamiento³⁹.

Finalmente, la escisión quirúrgica solo se considera en casos de nódulos solitarios, pero nunca se justifica el uso de cirugías extensas^{16,28}.

ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA. Al paciente con esta afectación, se le debe ofrecer tratamiento sistémico; sin embargo, no existe consenso sobre cuál es el más efectivo y seguro; el objetivo primario es reducir la mortalidad, y prevenir las reactivaciones y secuelas¹⁶. Se han descrito diferentes protocolos en ensayos clínicos realizados por la *Histiocyte Society*^{4,19,28}; actualmente, se está llevando a cabo el cuarto ensayo clínico en 23 países. Se ha demostrado una mayor tasa de mejoría, menor reactivación y menor riesgo de desarrollar diabetes insípida, en pacientes tratados con poliquimioterapia; además, la falta de mejoría tras seis

semanas de tratamiento indica un pronóstico desfavorable²⁸.

La primera línea de tratamiento consiste en vinblastina intravenosa (6 mg/m²/semana) junto con prednisolona oral (40 mg/m²/día) durante seis semanas, por uno o dos ciclos, según la reacción inicial, seguido de un año con terapia de mantenimiento, en el que se disminuye la frecuencia de los ciclos a cada tres semanas. Esto ha demostrado disminuir las recaídas²⁸. La segunda línea de tratamiento incluye cladribina, citarabina, metotrexato, ciclosporina, ciclofosfamida, doxorubicina, retinoides o interferón, y el trasplante de médula ósea^{19,28,38}.

Pronóstico

El curso clínico de la enfermedad depende de la edad en que se inició, el número y tipo de órganos comprometidos, y si hay o no disfunción de estos, y de la rapidez de mejoría con el tratamiento^{28,38}. En general, a una edad de inicio más temprana (menores de dos años) es peor el pronóstico, excepto en casos congénitos, la mayoría de los cuales remiten espontáneamente².

La tasa de supervivencia con compromiso unisistémico o multisistémico de bajo riesgo, es cercana al 100 % a los cinco años, mientras que, si hay compromiso multisistémico de alto riesgo, se reduce a 84 % a los cinco años^{40,41}.

En la serie del Instituto Nacional de Cancerología, durante un periodo de seguimiento promedio de 3,48 años, el 20,5 % de los pacientes murieron en un periodo menor de tres años; de ellos, el 71,4 % tenían enfermedad multisistémica¹⁵.

A los pacientes con compromiso multisistémico debe hacérseles seguimiento cada seis meses, por lo menos, durante cinco años después del finalizado el tratamiento o cinco años después de la última reactivación de la enfermedad²⁸. Se han descrito secuelas esqueléticas, dentales, endocrinas, auditivas y del sistema nervioso central⁴.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS NO LANGERHANS

Las histiocitosis de células no Langerhans son un grupo muy heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una alteración clonal proliferativa de células dendríticas dérmicas, en su mayoría monocitos y macrófagos⁴², con apariencia espumosa típica (**FIGURA 6, A Y B**) y cuyo marcador inmunohistoquímico por

excelencia es el CD68⁸ (**FIGURA 6, C Y D**); otra característica importante es la negatividad de los marcadores para células de Langerhans, como el CD1a y la langerina (**FIGURA 6, E**).

En 2005, Weitzman, *et al.*, dividieron las histiocitosis de células no Langerhans en dos familias, según la ontogénesis de las células: la familia xantogranuloma juvenil, derivada de los dendrocitos dérmicos, y la familia no xantogranuloma juvenil, derivada de los monocitos/macrófagos (**TABLA 4**)⁴². Según el tipo enfermedad, hay expresión variable de otros marcadores, como el factor XIIIa, la HAM56, la fascina y la

CD163, encontrándose incluso en algunos casos positividad para S100^{3,8,42}.

Epidemiología

Como en las de células de Langerhans, la mayoría de los casos de histiocitosis de células no Langerhans con enfermedad diseminada o sistémica ocurren en la infancia, principalmente en los primeros diez años de vida. Las lesiones solitarias pueden aparecer a cualquier edad⁴³.

Visto de otra manera, se dice que las alteraciones de

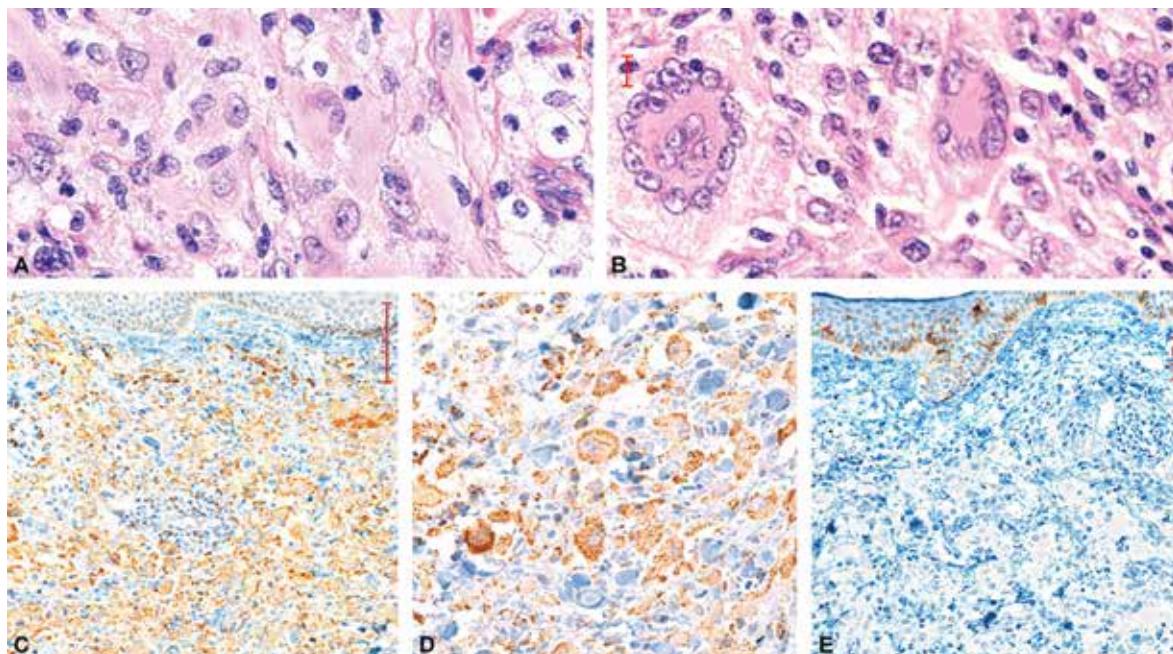


FIGURA 6. Xantogranuloma. A. Histiocitos con núcleos ovales y citoplasmas eosinófilos. Hay algunas células xantomizadas en el lado derecho. Hematoxilina y eosina, 20X. B. Células de Touton con núcleos en guirnalda completa y citoplasma periférico xantomizado. Hematoxilina y eosina, 20X. C. Inmunohistoquímica: CD68 positivo en el citoplasma de los histiocitos, 10X. D. Inmunohistoquímica: CD68 positivo en el citoplasma de los histiocitos, 20X. E. Inmunohistoquímica: CD1a negativo, 10X.

| COMPROMISO | XANTOGRANULOMA JUVENIL | NO XANTOGRANULOMA JUVENIL |
|---------------------|---|---|
| • Cutáneo | <ul style="list-style-type: none"> • Xantogranuloma juvenil • Xantoma papular • Histiocitoma eruptivo generalizado • Histiocitosis céfálica benigna • Histiocitosis nodular progresiva | <ul style="list-style-type: none"> • Reticulohistiocitoma primario |
| Cutáneo y sistémico | Xantoma diseminado | Reticulohistiocitosis multicéntrica |
| Sistémico | Enfermedad de Erdheim-Chester | Enfermedad de Rosai-Dorfman |

TABLA 4. Clasificación práctica de las histiocitosis no Langerhans con base en el tipo de compromiso cutáneo o sistémico y las características immunofenotípicas.

los histiocitos en el estado más inmaduro aparecen a una edad temprana, con un curso clínico corto y de resolución espontánea, como es el caso de la histiocitosis cefálica benigna y el xantogranuloma juvenil. A medida que se afectan histiocitos en un estado más maduro, la edad de presentación también aumenta y el curso clínico de la enfermedad es más progresivo y resistente al tratamiento, como en la reticulohistiocitosis y la histiocitosis nodular progresiva^{42,44}.

Patogénesis

Al igual que las de células de Langerhans, las histiocitosis de células no Langerhans tienen una patogénesis desconocida. La mayoría se derivan de una célula dendrítica intersticial, otras, de monocitos macrófagos⁴²⁻⁴⁴. La formación de células espumosas es la característica prominente; se cree que los lípidos se acumulan en los histiocitos como resultado de un aumento en la captación y la biosíntesis intracelular, más que un aumento en los niveles séricos, pues en los pacientes afectados los lípidos séricos son normales⁴³. Se ha sugerido que factores ambientales, como los virus, o factores físicos, como el trauma, pueden actuar como desencadenantes⁴⁵.

En un intento por unificar un concepto de las histiocitosis de células no Langerhans, se han descrito diferentes tipos morfológicos mayores de histiocitos que hacen parte de un espectro continuo de maduración celular: mononucleares que pueden ser fes toneados, vacuolizados, xantomizados, fusiformes u oncocíticos (**FIGURA 6, A**); y multinucleares, como las células de Touton (**FIGURA 6, B**), células en vidrio esmerilado, células de Langhans o células de cuerpo extraño^{42,46}. Dependiendo del subtipo de histiocitosis de células no Langerhans, predomina un tipo de histiocito o todos ellos⁴⁴.

Manifestaciones clínicas

Antes de abordar la presentación clínica, es importante aclarar que a lo largo de la historia ha sido difícil unificar la clasificación de este grupo de enfermedades, debido a la gran variedad de entidades comprendidas en este espectro⁶. Un abordaje práctico se basa en las características clínicas e inmunofenotípicas, dividiendo las histiocitosis de células no Langerhans en tres grupos: las que afectan predominantemente la piel, las que afectan la piel, pero también tienen un compromiso sistémico, y las que son predominantemente sistémicas, pero pueden afectar la piel (**TABLA 4**)⁴².

XANTOGRANULOMA JUVENIL: Es la más común de todas las histiocitosis y corresponde al 90 % de los casos⁴⁷. El 80 % de los casos ocurre en el primer año de vida, de los cuales el 20 % están presentes desde el nacimiento³. Aunque es raro, también se han reportado casos en adultos entre los 20 y los 30 años de edad⁴⁸. Existe una predominancia en hombres, cuando se trata de lesiones múltiples^{43,47}.

Se presenta con lesiones inicialmente de color rojo naranja o rojo café, que rápidamente se tornan amarillas; usualmente son asintomáticas, pero pueden ulcerarse y acompañarse de prurito o dolor^{47,49}. La localización más común es en cabeza y cuello, seguida del tronco superior, las extremidades superiores y las inferiores^{3,43} (**FIGURA 7**).

Existen dos formas de presentación: la papular, o micronodular, con lesiones múltiples en forma de domo de 2 a 5 mm y dispersas en la parte superior del cuerpo; y la nodular, o macronodular, con una o dos lesiones de 1 a 2 cm, translúcidas y con telangiectasias en la superficie; se utiliza el término gigante, cuando exceden los 2 cm^{50,51}.

En la mayoría de los pacientes la enfermedad se limita a la piel, con un curso clínico benigno y regresión espontánea en 3 a 6 años^{47,49}. Sin embargo, también se reporta compromiso extracutáneo, siendo el ojo el más afectado, presente en el 0,5 % de los pacientes con lesiones cutáneas; generalmente, ocurre antes de los dos años de edad, con complicaciones graves como hifema y glaucoma que pueden llevar a ceguera. Es recomendable, entonces, remitir al paciente tempranamente al oftalmólogo⁵². El pulmón es el segundo sitio de afectación extracutánea, seguido del hueso y el sistema nervioso central, entre otros⁵³.

Otras asociaciones descritas incluyen la presencia de máculas de color café con leche en el contexto de la neurofibromatosis de tipo 1⁵⁴ y de la leucemia mielomonocítica juvenil⁵⁵.

XANTOMA PAPULAR: Es una entidad xantomatosa normolipémica rara que ocurre principalmente en adultos⁵⁶. Es considerada por algunos como una variante del xantogranuloma juvenil⁴³. Clínicamente, se presenta con pápulas y nódulos redondos, asintomáticos, de color amarillo naranja, que tienen predilección por cabeza, cuello, tronco, extremidades superiores y, raramente, mucosas⁵⁷. Su curso clínico es de resolución espontánea⁴³.

HISTIOCITOMA ERUPTIVO GENERALIZADO: Es una forma muy rara de presentación⁵⁸. El 25 % de los casos se inician en la infancia y, el 75 %, entre la tercera y la sexta década de la vida; tiene predilección por el sexo masculino³. Se manifiesta con brotes recurrentes de



FIGURA 7. Xantogranuloma juvenil: nódulo xantomatoso supralabial.

pápulas asintomáticas de color rojo café, localizadas en el tronco, las extremidades proximales y, ocasionalmente, la cara. En los adultos, puede haber compromiso de las mucosas^{59,60}. Las lesiones remiten en meses a años, dejando hiperpigmentación residual³.

HISTIOCITOSIS CEFÁLICA BENIGNA: También es una entidad poco frecuente. Usualmente, se inicia al año de vida y casi todos los casos se presentan en los primeros tres años^{61,62}. Algunos lo consideran una variante localizada del histiocitoma eruptivo generalizado⁴³. Clínicamente, se pueden encontrar máculas y pápulas, de color rojo café, de 2 a 5 mm, asintomáticas, inicialmente en las mejillas, los párpados y la frente, con subsecuente aparición en las orejas y el cuello. Ocasionalmente, las lesiones pueden desarrollarse en el tronco y los brazos, y más raramente, en las piernas y los glúteos⁶¹⁻⁶³ (**FIGURA 8**). En general, se trata de pacientes por lo demás sanos; sin embargo, hay dos casos reportados en la literatura asociados a diabetes insípida^{64,65}. La mayoría de los casos presentan resolución espontánea en 8 meses a 4 años⁶¹⁻⁶³.

HISTIOCITOSIS NODULAR PROGRESIVA: Es una entidad muy rara que puede ocurrir a cualquier edad, pero afecta principalmente a pacientes entre la quinta y sexta década de la vida. Se caracteriza por comprometer tanto la piel como las mucosas⁶⁶. En la piel se presenta como una erupción de cientos de lesiones de dos tipos diferentes. En el primero, se trata de pápulas superficiales amarillas o anaranjadas, de 2 a 10



FIGURA 8. Histiocitosiscefálica benigna: múltiples pápulas de color marrón en la cara.

mm, dispersas en todo el cuerpo, pero respetando los pliegues y las zonas periarticulares. El segundo tipo se manifiesta como nódulos profundos con telangiectasias, de 1 a 5 cm, principalmente en el tronco; esta es la forma de presentación más común, por la cual recibe su nombre⁶⁶⁻⁶⁸. Cuando las lesiones se tornan

coalescentes, pueden producir facies leonina. Entre las mucosas comprometidas están la oral, la laríngea y la conjuntival. Se han descrito asociaciones con tumores hipotalámicos, hepatoesplenomegalia, hipotiroidismo, hiperuricemia y leucemia mieolide crónica⁶⁹. Su curso clínico es progresivo, sin involución espontánea⁶⁶⁻⁶⁹.

XANTOMA DISEMINADO: Es una entidad rara, que tiene predominio en el sexo masculino. La edad de presentación es variable, el 60 % desarrolla la enfermedad antes de los 25 años de edad^{70,71}. Se caracteriza por la tríada de xantomas cutáneos, xantomas de mucosas y diabetes insípida³. La lesión primaria en la piel son pápulas amarillas o color rojo café, múltiples, distribuidas simétricamente en la cara, los pliegues y las extremidades proximales, que llegan a agruparse en placas grandes, en ocasiones atróficas^{70,71}. El compromiso de mucosas está presente en 40 a 60 % de los pacientes, siendo las vías respiratorias superiores y la mucosa oral los sitios más implicados; también, puede haber lesiones conjuntivales y corneales⁴⁷. La diabetes insípida se presenta en 40 % de los casos, usualmente es leve y sensible a la vasopresina⁷². Otras asociaciones raras incluyen gammopathías monoclonales, discrasias de células plasmáticas y alteraciones tiroideas³. Se ha sugerido que el curso clínico es variable: raramente se presenta resolución espontánea; lo más común es que las lesiones sean persistentes; es muy rara la forma progresiva, con disfunción orgánica y compromiso del sistema nervioso central⁷¹.

XANTOGRANULOMA NECROBIÓTICO: Es una entidad rara con compromiso multisistémico. Algunos autores lo consideran una entidad aparte, por lo que no se incluye en la clasificación de Weitzman⁴²; no obstante, otros lo incluyen dentro del grupo de histiocitosis de células no Langerhans³. Ocurre por igual en ambos sexos y la principal edad de presentación es la sexta década de la vida^{3,73}. El 90 % de los pacientes tiene paraproteinemia asociada, principalmente de tipo IgG, y, aproximadamente, el 10 % progresa a mieloma múltiple^{47,74,75}. Clínicamente, se caracteriza por nódulos y placas infiltradas amarillas o rojas, algunas con atrofia, ulceración y telangiectasias. Se localizan predominantemente en la región periorbitaria, donde pueden asociarse con compromiso ocular, y es menos común en el tronco y las extremidades. Otros hallazgos incluyen anemia, leucopenia, elevación de la eritrodesdimentación y hepatoesplenomegalia^{73,75}. Su curso clínico es crónico y progresivo, y el pronóstico depende de la malignidad asociada⁴⁷.

ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

Se considera una variable del xantoma diseminado⁴³, acompañada de manifestaciones óseas como la osteoesclerosis de los huesos largos⁷⁶. Afecta principalmente a adultos en edad media y mayores⁶⁹. El compromiso de la piel ocurre en menos de 25 % de los pacientes, como pápulas y nódulos amarillos o de color rojo café, localizados en párpados, cuero cabelludo, cuello, tronco y axilas⁷⁷. El signo más común es el dolor crónico óseo, generalmente en las extremidades inferiores; en las formas más graves se presenta infiltración del sistema nervioso central y se desarrolla diabetes insípida⁷⁴. El pronóstico es pobre, con un curso clínico progresivo con fibrosis pulmonar concomitante⁶⁹.

RETICULOHISTIOCITOSIS

Incluye dos tipos de entidades: el reticulohistiocitoma solitario, más frecuente en adultos jóvenes, y la reticulohistiocitosis multicéntrica, que predomina en mujeres en la cuarta década de la vida^{3,78}. El reticulohistiocitoma solitario se caracteriza por un nódulo amarillo a rojo, asintomático, principalmente en la cabeza, el tronco o las extremidades⁷⁸. En la forma multicéntrica se presentan múltiples reticulohistiocitomas. En piel estas lesiones favorecen la distribución acral especialmente las manos en la parte dorsolateral de los dedos y las áreas periungulares donde adquieren una apariencia en “cuentas de coral” y los codos, siendo muy similares a los nódulos reumatoideos y también asociados con artropatía grave⁷⁸⁻⁸⁰. Otras manifestaciones incluyen reticulohistiocitomas en mucosas, hiperlipidemia (30-60 %), neoplasias (25 %) o enfermedades autoinmunitarias (17 %)⁴⁷. La forma solitaria presenta resolución espontánea. Cuando se trata de lesiones múltiples, la enfermedad es progresiva, con casos de artritis que produce mutilación o de desfiguración⁴⁷.

ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN

Se conoce también como histiocitosis sinusal con linfadenopatías masivas^{3,47,78}. Es una entidad rara, de distribución mundial, pero la mayoría de los casos se reportan en el oeste de la India y el África; afecta principalmente a niños y adultos jóvenes³. Su característica principal son las linfadenopatías bilaterales cervicales masivas, pero estas pueden desarrollarse en cualquier sitio. El compromiso de la piel ocurre en el 10 % de los pacientes, en algunos casos como signo inicial de la enfermedad; se presentan lesiones múltiples polimorfas, máculas, pápulas, nódulos y placas de color rojo café o xantomatosas, que pueden erosionarse o ulcerarse; la región malar y los párpados son los sitios de mayor compromiso^{78,81}. En la mayoría de los pacientes,

el curso clínico es benigno con resolución espontánea, primero, de las lesiones extraganglionares, mientras que las adenopatías pueden persistir por años⁴⁷.

Diagnóstico

Debido al amplio número de enfermedades agrupadas como histiocitosis de células no Langerhans y a la similitud de las características clínicas, la biopsia de piel es una herramienta imprescindible para el diagnóstico.

Las lesiones de la familia del xantogranuloma juvenil muestran características similares, encontrándose en la dermis un infiltrado celular denso compuesto por histiocitos mononucleares y multinucleares; específicamente, las células de Touton pueden estar presentes en el 85 % de los casos, pero no son necesarias para el diagnóstico (**FIGURA 6, B**). Característicamente, se presentan como una corona de núcleos que encierran un centro de material eosinofílico y, en la periferia, un anillo de citoplasma espumoso xantomizado. Otras células inflamatorias que pueden verse en diferentes grados, incluyen linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas (**FIGURA 6, A**)^{3,8}.

En las entidades pertenecientes a la familia xantogranuloma no juvenil, los hallazgos son más específicos. En la enfermedad de Rosai-Dorfman, el infiltrado está compuesto por histiocitos con abundante citoplasma eosinofílico mezclado con linfocitos y, ocasionalmente, células plasmáticas (**FIGURA 9, A**); también, puede observarse el fenómeno de emperipolesis (**FIGURA 9, B**). El CD68 (**FIGURA 9, C**) y la proteína S100 (**FIGURA 9, D**) son algunos de los marcadores de inmunohistoquímica expresados^{78,81}. La reticulohistiocitosis se caracteriza por un denso infiltrado dérmico de linfocitos e histiocitos, mononucleares o multinucleares, con un citoplasma granular eosinofílico con apariencia de vidrio esmerilado⁷⁸⁻⁸⁰. En la enfermedad de Erdheim-Chester, la mayoría del infiltrado está compuesto por histiocitos espumosos y células de Touton, con fibrosis variable y presencia de linfocitos y células plasmáticas^{76,77}.

Diagnóstico diferencial

Al igual que las histiocitosis de células de Langerhans, las de células no Langerhans comprenden un grupo

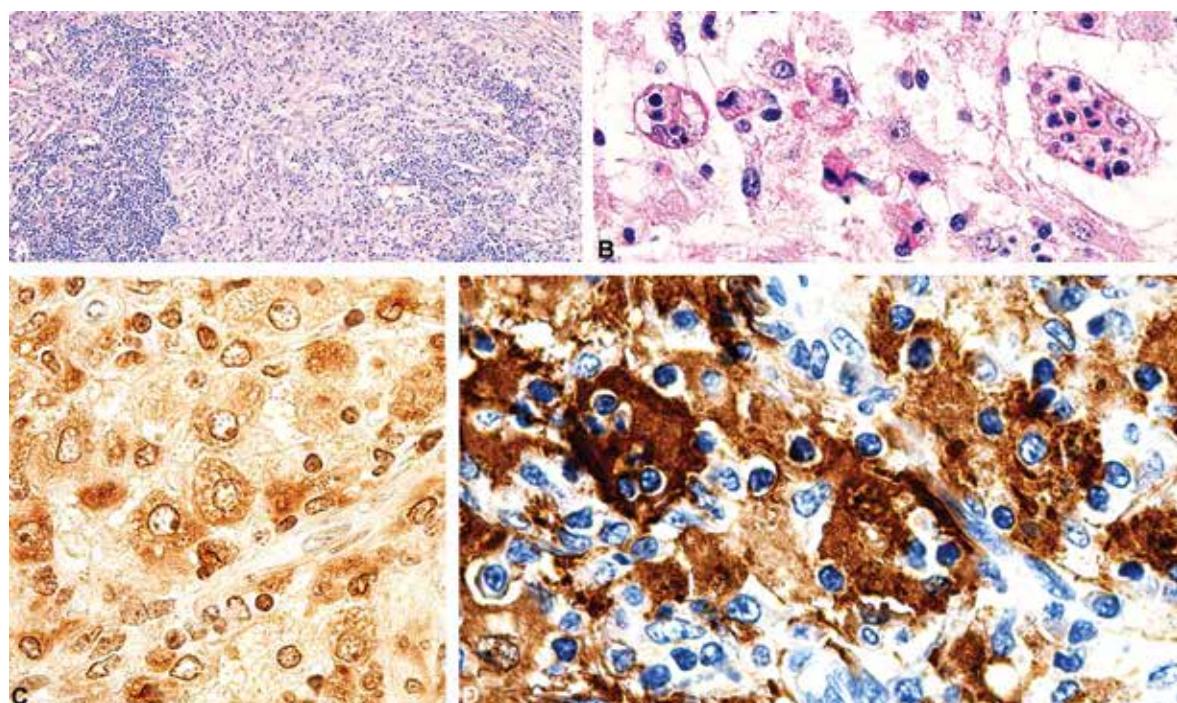


FIGURA 9. Enfermedad de Rosai-Dorfman. A. Infiltrado difuso de linfocitos, histiocitos y plasmocitos. Hematoxilina y eosina, 10X. B. Fagocitosis de restos nucleares por parte de los histiocitos (emperipolesis). Hematoxilina y eosina, 40X. C. Inmunohistoquímica: positiva para CD68, 40X. D. Inmunohistoquímica: positiva para S100, 40X.

amplio de diagnósticos diferenciales. Estos pueden agruparse según la morfología de las lesiones: si son pápulas o nódulos, deben diferenciarse de molusco contagioso, nevos de Spitz, mastocitoma solitario, siringomas eruptivos, xantomas eruptivos y tumores de anexos; cuando se trata de placas, los principales diagnósticos diferenciales incluyen granuloma anular, sarcoidosis, lepra lepromatosa, necrobiosis lipoídica y xantomas planos^{3,43}.

Tratamiento

La mayoría de las formas de histiocitosis de células no Langerhans no requieren tratamiento, porque su curso clínico es asintomático y de resolución espontánea, como es el caso del xantogranuloma juvenil, el xantoma papular, la histiocitosis eruptiva generalizada y la histiocitosis cefálica benigna. El tratamiento es necesario para las enfermedades con curso clínico progresivo o compromiso sistémico importante, como la histiocitosis nodular progresiva, el xantoma diseminado, la reticulohistiocitosis, la enfermedad de Erdheim-Chester y la enfermedad de Rosai-Dorfman^{3,43}. Sin embargo, los tratamientos disponibles son escasos, muchos basados en reportes de casos. Las recomendaciones especiales incluyen las siguientes.

- **Xantogranuloma juvenil.** Puede practicarse escisión quirúrgica para fines cosméticos^{3,49}. Para los casos con compromiso sistémico, se ha recomendado la radioterapia, los corticoesteroides sistémicos, la ciclosporina o el metotrexato⁴⁹.
- **Histiocitosis eruptiva generalizada.** Por la extensión de las lesiones, existen reportes de tratamientos sistémicos con isotretinoína⁸² y la fototerapia PUVA⁸³.
- **Histiocitosis cefálica benigna.** Debe hacerse seguimiento para vigilar las exacerbaciones o el desarrollo de diabetes insípida, aunque esto es raro^{64,65}.
- **Histiocitosis nodular progresiva.** El tratamiento incluye corticoesteroides intralesionales o sistémicos, ciclofosfamida, vincristina o prednisolona, pero, ninguno de estos ha logrado modificar el curso progresivo de la enfermedad. A las lesiones más grandes puede practicárseles escisión quirúrgica o tratamiento con láser ablativo de CO₂^{47,67}.
- **Xantoma diseminado.** Para el compromiso local, se reporta el uso de láser de CO₂, electrocoagulación y corticoesteroides intralesionales, con reacción variable. Para el compromiso sistémico, se han usado vinblastina, radioterapia, corticoesteroides sistémicos, azatioprina y radioterapia, y vasopresina, para la diabetes^{47,70,72}.
- **Xantogranuloma necrobiótico.** Se han utilizado varios tratamientos con resultados limitados. Las lesiones en piel han sido tratadas con clorambucilo, melfalan o ciclofosfamida (con corticoesteroides sistémicos asociados o sin ellos); también, se han utilizado terapias destructivas como radioterapia o láser de CO₂^{47,73,75}. La reacción terapéutica a los corticoesteroides tópicos o intralesiones es mínima³.
- **Enfermedad de Erdheim-Chester.** Hasta el momento, no se ha establecido un tratamiento totalmente óptimo. Los corticoesteroides sistémicos, los agentes citotóxicos, los productos biológicos, la radioterapia y el trasplante de médula ósea, se han utilizado con resultados variables. Actualmente, la primera línea es el interferón alfa^{76,77}.
- **Reticulohistiocitosis.** La escisión quirúrgica es de elección para el reticulohistocitoma solitario^{3,43}. Para las lesiones múltiples, la mayoría de los tratamientos sistémicos no han sido efectivos. Se han descrito tratamientos con antiinflamatorios no esteroideos y corticoesteroides intralesionales o sistémicos, para el compromiso articular. Otros agentes, como metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y azatioprina, tienen una evidencia clínica más limitada; en algunos casos, pueden combinarse con productos biológicos como el antifactor de necrosis tumoral alfa. En los casos asociados con malignidad, pueden utilizarse clorambucilo y ciclofosfamida^{47,78,80}.
- **Enfermedad de Rosai-Dorfman.** Muchas lesiones son asintomáticas y curan espontáneamente sin requerir tratamiento. Cuando se requiere por ser lesiones destructivas o persistentes, se han descrito casos tratados con radioterapia, escisión quirúrgica, corticoesteroides sistémicos y agentes quimioterapéuticos, como vinblastina y etopósido^{3,78}.

HISTIOCITOSIS INDETERMINADAS

Aunque no están incluidas como un tipo específico de histiocitosis en la clasificación de 1987, es importante mencionar este grupo de enfermedades, muy raras y algo controversiales, las cuales presentan características inmunofenotípicas de histiocitosis de células de Langerhans y de histiocitosis de células no Langerhans. Inicialmente, se pensó que estaban estrechamente relacionadas con las histiocitosis de células de Langerhans debido a que las células de las lesiones eran positivas para S100 y CD1a, pero carecían de gránulos de Birbeck. Sin embargo, después se demostró que estas células también expresaban marcadores de monocitos o macrófagos, lo que llevó a considerarlas como un trastorno de superposición entre histiocitosis de células de Langerhans e histiocitosis de células no Langerhans^{84,85}.

Epidemiología

Son extremadamente raras, sin predisposición según el sexo. La mayoría de los casos ocurre en adultos, pero también, se han reportado en niños o casos congénitos^{3,86}.

Patogénesis

Su patogénesis se desconoce; actualmente, se cuestiona si es una entidad separada o si representa una variante de la histiocitosis de células no Langerhans³. Se ha propuesto que se trata de células precursoras de Langerhans que están inmaduras y aún no han adquirido los gránulos de Birbeck, o que se derivan de células de Langerhans que han perdido los gránulos de Birbeck a medida que migran hacia los ganglios linfáticos, o que pertenecen a un grupo independiente de células dendríticas epidérmicas⁸.

Manifestaciones clínicas

Existen dos formas de presentación: solitaria y generalizada. La forma solitaria se presenta como un nódulo eritematoso blando que puede ulcerarse y que, con el tiempo, se torna de color café o amarillo. Las lesiones múltiples se ven como pápulas y nódulos hasta de un cm, de color rojo café, que tienden a aparecer en brotes sucesivos^{3,8,87}. La enfermedad se localiza en el tronco y en las extremidades principalmente, pero también, se ha reportado compromiso de cabeza, cuello y ge-

nitales⁸⁸. Generalmente, es una entidad limitada a la piel, pero se ha descrito compromiso de la mucosa ocular⁸⁹, al igual que el de vísceras o hueso, o incluso, la muerte³. Una rara asociación es la de algunos casos con leucemia^{90,91}.

Diagnóstico

Se caracteriza por un infiltrado dérmico monomorfo de histiocitos, que puede extenderse al tejido celular subcutáneo. El epidermotropismo está ausente. Los histiocitos tienen forma onicocítica principalmente, pero también, pueden verse fusiformes, festoneados o vacuolados, y células de Touton. Los linfocitos son frecuentes y raramente se observan eosinófilos. El inmunofenotipo muestra expresión de S100, CD1a, HAM56, CD68, factor XIIIa, lisozima y HLA-DR. La langerina (CD207) no está expresada. Por definición, en la microscopía electrónica hay ausencia de gránulos de Birbeck^{3,8,87}.

Diagnóstico diferencial

Pueden encontrarse lesiones similares en la histiocitosis cefálica benigna, el histiocitoma eruptivo generalizado, el xantogranuloma juvenil y la reticulohistiocitosis congénita de resolución espontánea^{3,92}.

Tratamiento

Generalmente no se requiere debido a que la condición es de resolución espontánea y no progresiva, en la mayoría de los casos. Las lesiones únicas pueden removese por cirugía⁸⁵. Para las lesiones múltiples no hay un tratamiento estandarizado; las terapias descritas incluyen: fototerapia PUVA⁹³ o UVB⁹⁴, talidomida⁸⁷, metotrexato⁹⁵, pravastatina⁹⁶, radioterapia corporal total con haz de electrones⁹⁷ o quimioterapia sistémica para casos con compromiso extenso⁸⁴.

CONCLUSIÓN

Las histiocitosis continúan siendo un grupo complejo de enfermedades, aún con muchas preguntas por responder, pueden superponerse o, incluso, progresar unas a otras. Se requieren más datos epidemiológicos, pues muchos casos no son diagnosticados o, si se diagnostican, se limitan a reportes de caso. Su clasificación es confusa; el dermatólogo debe estar en capacidad de reconocer aquellas que comprometen la piel de manera más frecuente. En general, la supervivencia es buena,

con un curso clínico benigno y resolución espontánea, Sin embargo, cuando los histiocitos infiltran órganos vitales, pasan de ser entidades benignas a agresivas; por eso, es importante estar alerta ante los signos de compromiso extracutáneo.

Agradecimientos

Por la figura 4, a la María Elizabeth Gaviria, por las figuras 5 y 8, a María Cristina Trujillo, y por la figura 7, a Liliana Tamayo.

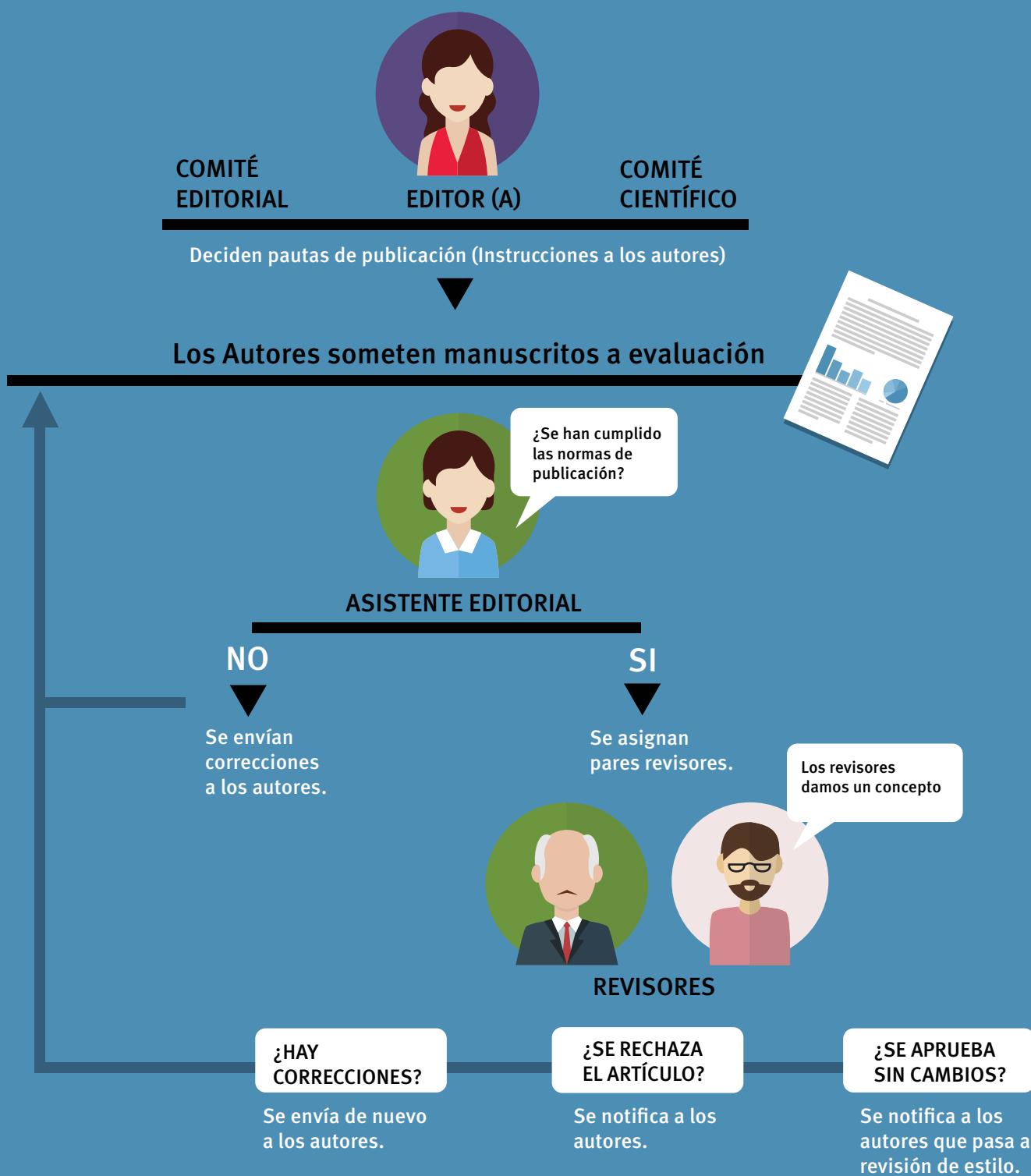
REFERENCIAS

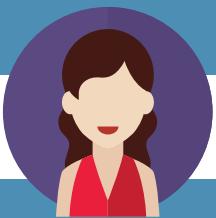
1. Gelmetti C. Cutaneous Langerhans Cell Histiocytosis. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8va ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012.p.1414-24
2. Shahlaee AH, Arceci RJ. Histiocytic disorders. En: Arceci R, Hann IM, Smith OP. Pediatric hematology. 3ed. Malden, Mass.: Blackwell Pub.; 2006.p.340-359
3. Goodman WT, Barret TL. Histiocytoses. En:Bolognia J, Lorrizo JL, Schaffer JV. Dermatology: [ExpertConsult]. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier, Saunders; 2012.p.1529-1546.
4. Windebank K, Visser J, Nanduri V. Advances in the management of histiocytic disorders 2011. *Paediatrics and Child Health*. 2012;22:108-14.
5. Histiocytosis syndromes in children. Writing Group of the Histiocyte Society. *Lancet Lond Engl*. 1987;1:208-9.
6. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29:157-66.
7. El Demellawy D, Young JL, de Nanassy J, Chernetsova E, Nasr A. Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive review. *Pathology*. 2015;47:294-301.
8. Goodlad J, Calonje E. Cutaneous lymphoproliferative diseases and related disorders. En: Calonje E, Brenn T, Lazzar A. MacKee PH, editores. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations. 4th ed. Edinburgh: Elsevier, Saunders; 2012.p.1311-1420
9. Nicholson HS, Egeler RM, Nesbit ME. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:379-84.
10. Kwon SH, Choi JW, Kim HJ, Youn SW. Langerhans cell histiocytosis: a retrospective analysis in a Korean tertiary hospital from 2003 to 2012. *J Dermatol*. 2013;40:824-8.
11. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:71-5.
12. Aricò M, Nichols K, Whitlock JA, Arceci R, Haupt R, Mittler U, et al. Familial clustering of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. 1999;107:883-8.
13. Edelbroek JR, Vermeer MH, Jansen PM, Stoof TJ, van der Linden MMD, Horváth B, et al. Langerhans cell histiocytosis first presenting in the skin in adults: frequent association with a second haematological malignancy. *Br J Dermatol*. 2012;167:1287-94.
14. Egeler RM, Neglia JP, Aricò M, Favara BE, Heitger A, Nesbit ME, et al. The relation of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas, and other solid tumors. The LCH-Malignancy Study Group of the Histiocyte Society. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:369-78.
15. Ariza SA, Cardona AF, Rueda X. Histiocitosis de células de Langerhans. Diez años de experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2008;16:178-84.
16. Abla O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:354-9.
17. McClain K, Jin H, Gresik V, Favara B. Langerhans cell histiocytosis: lack of a viral etiology. *Am J Hematol*. 1994;47:16-20.
18. Toro AM, Rodrigo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2009;17:34-44.
19. Vaiselbuh SR, Bryceson YT, Allen CE, Whitlock JA, Abla O. Updates on histiocytic disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1329-35.
20. Badalian-Very G, Vergilio J-A, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116:1919-23.
21. Oishi N, Kondo T, Mochizuki K, Inoue T, Kasai K, Nakazawa T, et al. Localized Langerhans cell histiocytosis of the thymus with BRAF V600E mutation: a case report with immunohistochemical and genetic analyses. *Hum Pathol*. 2014;45:1302-5.
22. Paller A, Mancini AJ. Histiocytoses and Malignant Skin Diseases. En: Paller A, Mancini AJ. Hurwitz clinical pediatric dermatology. 4th ed. Edinburgh ; New York: Elsevier Saunders; 2011.p.219-233.
23. Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12:269-86.
24. Valdivielso M, Bueno C. [Langerhans cell histiocytosis]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2005;96:275-84.
25. Aruna DR, Pushpalatha G, Galgali S, Prashanth null. Langerhans cell histiocytosis. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15:276-9.
26. Querings K, Starz H, Balda B-R. Clinical spectrum of cutaneous Langerhans' cell histiocytosis mimicking various diseases. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:39-43.
27. Mataix J, Betlloch I, Lucas-Costa A, Pérez-Crespo M, Moscardó-Guillem C. Nail changes in Langerhans cell histiocytosis: a possible marker of multisystem disease. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:247-51.
28. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Ju-bran R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:175-84.
29. Broadbent V, Gadner H, Komp DM, Ladisch S. Histiocytosis syndromes in children: II. Approach to the clinical and laboratory evaluation of children with Langerhans cell histiocytosis. Clinical Writing Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1989;17:492-5.
30. Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, Moore K, Kleijneer M, Liu Y, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity*. 2000;12:71-81.

31. Stierman SC, Spicknall KE. Dermatology diagnosis. Langerhans cell histiocytosis. Cutis. 2013;91:64, 67-9.
32. Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JI, Atherton DA, Pritchard J. Long term follow up of topical mustine treatment for cutaneous langerhans cell histiocytosis. Arch Dis Child. 2000;82:483-7.
33. Sakai H, Ibe M, Takahashi H, Matsuo S, Okamoto K, Makino I, et al. Satisfactory remission achieved by PUVA therapy in Langerhans cell hisiocytosis in an elderly patient. J Dermatol. 1996;23:42-6.
34. Imafuku S, Shibata S, Tashiro A, Furue M. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an elderly man successfully treated with narrowband ultraviolet B. Br J Dermatol. 2007;157:1277-9.
35. McClain KL, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:44-9.
36. Tsamboas D, Georgiou S, Kapranos N, Monastirli A, Stratigos A, Berger H. Langerhans' cell histiocytosis: complete remission after oral isotretinoin therapy. Acta Derm Venereol. 1995;75:62-4.
37. Steen AE, Steen KH, Bauer R, Bieber T. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. Br J Dermatol. 2001;145:137-40.
38. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:72.
39. Charles J, Beani J-C, Fiandrino G, Busser B. Major response to vemurafenib in patient with severe cutaneous Langerhans cell histiocytosis harboring BRAF V600E mutation. J Am Acad Dermatol. 2014;71:e97-9.
40. Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2013;121:5006-14.
41. Murcia J, Bárcenas W. Histiocitosis. Precop SCP. 2012. 11:36-48.
42. Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. Pediatr Blood Cancer. 2005;45:256-64.
43. Gelmetti C. Non-Langerhans Cell Histiocytosis. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8va ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012.p.1425-50
44. Chu AC. The confusing state of the histiocytoses. Br J Dermatol. 2000;143:475-6.
45. Rodriguez-Jurado R, Duran-Mckinster C, Ruiz-Maldonado R. Benign cephalic histiocytosis progressing into juvenile xanthogranuloma: a non-Langerhans cell histiocytosis transforming under the influence of a virus? Am J Dermatopathol. 2000;22:70-4.
46. Zelger BW, Sidoroff A, Orchard G, Cerio R. Non-Langerhans cell histiocytoses. A new unifying concept. Am J Dermatopathol. 1996;18:490-504.
47. Newman B, Hu W, Nigro K, Gilliam AC. Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. J Am Acad Dermatol. 2007;56:302-16.
48. Lovato L, Salerni G, Puig S, Carrera C, Palou J, Malvehy J. Adult xanthogranuloma mimicking basal cell carcinoma: dermoscopy, reflectance confocal microscopy and pathological correlation. Dermatol Basel Switz. 2010;220:66-70.
49. Szczerkowska-Dobosz A, Kozicka D, Purzycka-Bohdan D, Biernat W, Stawczyk M, Nowicki R. Juvenile xanthogranuloma: a rare benign histiocytic disorder. Post py Dermatol Alergol. 2014;31:197-200.
50. Gianotti F, Caputo R. Histiocytic syndromes: a review. J Am Acad Dermatol. 1985;13:383-404.
51. Gianotti F. Cutaneous proliferative histiocytosis in children. G Ital Dermatol Venereol. 1980;115:101-5.
52. Samara WA, Khoo CT, Say EA, Saktanasate J, Eagle RC Jr, Shields JA, et al. Juvenile Xanthogranuloma Involving the Eye and Ocular Adnexa: Tumor Control, Visual Outcomes, and Globe Salvage in 30 Patients. Ophthalmology. 2015;122:2130-8
53. Murphy JT, Soeken T, Megison S, Perez E. Juvenile xanthogranuloma: diverse presentations of noncutaneous disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36:641-5.
54. Fenot M, Stalder J-F, Barbarot S. Juvenile xanthogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol. 2014;71:389-90.
55. Jans SRR, Schomerus E, Bygum A. Neurofibromatosis type 1 diagnosed in a child based on multiple juvenile xanthogranulomas and juvenile myelomonocytic leukemia. Pediatr Dermatol. 2015;32:e29-32.
56. Alan Arbuckle H, Prok L. Case report-papular xanthoma in a 10-year-old female with abnormal lipid profile. Pediatr Dermatol. 2010;27:86-8.
57. Breier F, Zelger B, Reiter H, Gschmitt F, Zelger BWH. Papular xanthoma: a clinicopathological study of 10 cases. J Cutan Pathol. 2002;29:200-6.
58. Cardoso F, Serafini NB, Reis BD, Nuñez MDG, Nery JA da C, Lupi O. Generalized eruptive histiocytoma: a rare disease in an elderly patient. An Bras Dermatol. 2013;88:105-8.
59. Kazi N, Bernert R, Moussa C, Magro C. A case of generalized eruptive histiocytosis in a 23-year-old man. Dermatol Online J. 2014;20(8). pii: 13030/qt39v75449.
60. Vázquez-Blanco M, Peteiro C, Toribio J. [Generalized eruptive histiocytoma]. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2006;97:35-8.
61. Koca R, Bekta S, Altinyazar HC, Sezer T. Benign cephalic histiocytosis: a case report. Ann Dermatol. 2011;23:508-11.
62. Lange M, I ycka-wieszewska E, Michajłowski I, Bara ska-Rybak W. Benign cephalic histiocytosis. Cutis. 2015;95:E15-7.
63. Samson JF, Libu GK, Philip M, Simi PS. Benign cephalic histiocytosis. Indian Dermatol Online J. 2013;4:300-1.
64. Weston WL, Travers SH, Mierau GW, Heasley D, Fitzpatrick J. Benign cephalic histiocytosis with diabetes insipidus. Pediatr Dermatol. 2000;17:296-8.
65. Saez-De-Ocariz M, Lopez-Corella E, Duran-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, Ruiz-Maldonado R. Benign cephalic histiocytosis preceding the development of insulin-dependent diabetes mellitus. Pediatr Dermatol. 2006;23:101-2.
66. Nofal A, Assaf M, Tawfik A, Elsayed N, Nofal E, Elnakib N, et al. Progressive nodular histiocytosis: a case report and literature review. Int J Dermatol. 2011;50:1546-51.
67. Kunimoto K, Uede K, Furukawa F. Progressive nodular histiocytosis. J Dermatol. 2010;37:1071-3.
68. Hilker O, Kovneristy A, Varga R, Neubert T, Wesselmann U, Flraig MJ, et al. Progressive nodular histiocytosis. J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG. 2013;11:301-7.
69. Caputo R, Marzano AV, Passoni E, Berti E. Unusual variants of non-Langerhans cell histiocytoses. J Am Acad Dermatol. 2007;57:1031-45.

70. Ansarin H, Berenji Ardestani H, Tabaie SM, Shayanfar N. Xanthoma disseminatum with tumor-like lesion on face. *Case Rep Dermatol Med.* 2014;2014:621798.
71. Attia AM, Bakry OA, Mohamed EE. Xanthoma disseminatum: a progressive case with multisystem involvement. *J Postgrad Med.* 2014;60:69-71.
72. Pinto ME, Escalaya GR, Escalaya ME, Pinto JL, Chian CA. Xanthoma disseminatum: case report and literature review. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2010;16:1003-6.
73. Seastrom S, Bookout A, Hogan DJ. Necrobiotic xanthogranuloma without a monoclonal gammopathy. *Cutis.* 2014;94:293-6.
74. Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. *Dermatol Clin.* 2008;26:1-15, vii.
75. Wood AJ, Wagner MVU, Abbott JJ, Gibson LE. Necrobiotic xanthogranuloma: a review of 17 cases with emphasis on clinical and pathologic correlation. *Arch Dermatol.* 2009;145:279-84.
76. Kim M-S, Kim C-H, Choi S-J, Won C-H, Chang S-E, Lee M-W, et al. Erdheim-chester disease. *Ann Dermatol.* 2010;22:439-43.
77. Volpicelli ER, Doyle L, Annes JP, Murray MF, Jacobsen E, Murphy GF, et al. Erdheim-Chester disease presenting with cutaneous involvement: a case report and literature review. *J Cutan Pathol.* 2011;38:280-5.
78. Chisolm SS, Schulman JM, Fox LP. Adult Xanthogranuloma, Reticulohistiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. *Dermatol Clin.* 2015;33:465-72.
79. Islam AD, Naguwa SM, Cheema GS, Hunter JC, Gershwin ME. Multicentric reticulohistiocytosis: a rare yet challenging disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45:281-9.
80. Selmi C, Greenspan A, Huntley A, Gershwin ME. Multicentric reticulohistiocytosis: a critical review. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17:511.
81. Miceli A, Cleaver N, Spizuoco A. Rosai-Dorfman disease. *Cutis.* 2015;96:16, 39-40.
82. Kwinter J, DeKoven J. Generalized eruptive histiocytoma treated with isotretinoin. *J Cutan Med Surg.* 2009;13:146-50.
83. Lan Ma H, Metze D, Luger TA, Steinhoff M. Successful treatment of generalized eruptive histiocytoma with PUVA. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2007;5:131-4.
84. Wood GS, Hu CH, Beckstead JH, Turner RR, Winkelmann RK. The indeterminate cell proliferative disorder: report of a case manifesting as an unusual cutaneous histiocytosis. *J Dermatol Surg Oncol.* 1985;11:1111-9.
85. Ratzinger G, Burgdorf WHC, Metze D, Zelger BG, Zelger B. Indeterminate cell histiocytosis: fact or fiction? *J Cutan Pathol.* 2005;32:552-60.
86. Rodríguez-Jurado R, Vidaurre-de la Cruz H, Durán-Mckinster C, Ruiz-Maldonado R. Indeterminate cell histiocytosis. Clinical and pathologic study in a pediatric patient. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:748-51.
87. Tóth B, Katona M, Hársing J, Szepesi A, Kárpáti S. Indeterminate cell histiocytosis in a pediatric patient: successful treatment with thalidomide. *Pathol Oncol Res POR.* 2012;18:535-8.
88. Martín JM, Jordá E, Martín-Gorgojo A, Beteta G, Monteagudo C. Histiocytosis with mixed cell populations. *J Cutan Pathol.* 2016;43:456-60.
89. Calatayud M, Güell JL, Gris O, Puig J, Arrondo E, Huguet P. Ocular involvement in a case of systemic indeterminate cell histiocytosis: a case report. *Cornea.* 2001;20:769-71.
90. Ventura F, Pereira T, da Luz Duarte M, Marques H, Pardal F, Brito C. Indeterminate cell histiocytosis in association with acute myeloid leukemia. *Dermatol Res Pract.* 2010;2010:569345.
91. Vener C, Soligo D, Berti E, Gianelli U, Servida F, Ceretti E, et al. Indeterminate cell histiocytosis in association with later occurrence of acute myeloblastic leukaemia. *Br J Dermatol.* 2007;156:1357-61.
92. Haimovic A, Chernoff K, Hale CS, Meehan SA, Schaffer JV. Indeterminate cell histiocytosis that presented clinically as benign cephalic histiocytosis. *Dermatol Online J.* 2014;20(12). pii: 13030/qt2zd5k96k.
93. Wang C-H, Chen G-S. Indeterminate cell histiocytosis: a case report. *Kaohsiung J Med Sci.* 2004;20:24-30.
94. Logemann N, Thomas B, Yetto T. Indeterminate cell histiocytosis successfully treated with narrowband UVB. *Dermatol Online J.* 2013;19:20031.
95. Fournier J, Ingraffea A, Pedvis-Leftick A. Successful treatment of indeterminate cell histiocytosis with low-dose methotrexate*. *J Dermatol.* 2011;38:937-9.
96. Burns MV, Ahmed A, Callahan GB, Le LQ, Cockerell C. Treatment of indeterminate cell histiocytosis with pravastatin. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:e85-86.
97. Malhomme de la Roche H, Lai-Cheong JE, Calonje E, Davies M, Morris S, Whittaker SJ. Indeterminate cell histiocytosis responding to total skin electron beam therapy. *Br J Dermatol.* 2008;158:838-40.

Proceso Editorial de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica





Una vez los autores hayan hecho las correcciones necesarias, se escogen los artículos a ser incluidos en la edición.

¡Pero el trabajo editorial continúa!



REVISOR DE ESTILO



DIAGRAMACIÓN



Aprobación del pdf por parte de los autores

IMPRENTA

Distribución de los ejemplares impresos a los miembros de la Asociación y difusión en la página web

LISTA DE CHEQUEO



Carta de presentación, firmada por todos los autores. Declaración que el material es inédito y se transfieren los derechos de reproducción a la revista; confirmar que los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes para publicación.

Declaración de conflictos de interés.

Resumen en español e inglés.

Palabras clave

Tres a seis palabras clave en español e inglés. Deben emplearse los descriptores del Índice de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) publicados en <http://decs.bvs.br> y los del Index Medicus, Medical Subject Headings (MESH), en www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.”).

Fotografías

No se deben incluir en un documento de Word, deben ser enviadas como archivo adjunto. (Formato TIFF, JPG)
Deben estar en buena resolución (300 dpi) para poder ser impresas correctamente en litografía. Consentimiento de los pacientes para las fotografías clínicas.

Tablas y gráficos

Deben ser originales, hechos por los autores. De ser una modificación a una fuente original o una copia, deben adjuntarse permisos por escrito de la fuente original, autorizando su publicación.

Referencias

Formato Vancouver.

i ! Si cumples las instrucciones a los autores se ahorra tiempo en la revisión de tu artículo, lo que significa menos tiempo de espera para su publicación!

Eritema pigmentado fijo ampolloso generalizado

Generalized bullous pigmented fixed drug eruption

Lucía Giraldo¹, Joanna Cajamarca¹, Sandra Espinosa¹, Óscar Eduardo Mora²

1. Médicas, residentes de Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médico dermatólogo; jefe, programa de Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia.

RESUMEN

Las erupciones medicamentosas fijas son reacciones que pueden tener un curso benigno o producir una emergencia potencialmente mortal. Se manifiestan usualmente dos días después de la administración de medicamentos, como máculas oscuras circunscritas que, a medida que se resuelven, dejan hiperpigmentación residual; su sello distintivo es la memoria geográfica.

Se presenta un caso de eritema pigmentado fijo ampolloso generalizado, en un paciente en tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol tratado con soporte cutáneo y sistémico intrahospitalario, con resolución de las lesiones.

PALABRAS CLAVE: efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas con medicamentos, erupciones por medicamentos, combinación trimetoprim/sulfametoxazol

SUMMARY

Fixed drug eruptions are reactions that can have a benign course or represent a life-threatening emergency. They are usually manifested two days after the administration of medications, as dark circumscribed macules leaving residual hyperpigmentation, being their hallmark the geographical memory.

We report a case of generalized bullous pigmented fixed drug eruption in a patient treated with trimethoprim/sulfamethoxazole who had a good response to cutaneous and systemic management.

KEY WORDS: Adverse drug reaction, drug eruptions, trimethoprim-sulfamethoxazole.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones medicamentosas cutáneas pueden variar en su presentación clínica desde una erupción asintomática hasta una emergencia potencialmente mortal¹. Representan el 2 % de las consultas y el 5 % de las hospitalizaciones por dermatología². La tasa de mortalidad se encuentra entre 0,1 y 0,3 %². Son más frecuentes en mujeres y en pacientes inmunosuprimidos (VIH, lupus eritematoso sistémico y linfoma), quienes tienen de 10 a 50 veces más riesgo de desarrollarlas que la población general².

Correspondencia:

Lucía Giraldo

Email:

luciagir@gmail.com

Recibido: 21 de octubre de 2015

Aceptado: 21 de abril de 2016

No se reportan conflictos de interés.



FIGURA 1. Máculas eritemato-violáceas en la espalda.



FIGURA 2. Ampollas flácidas.



FIGURA 3. Máculas eritemato-violáceas y ampollas flácidas.

Las erupciones fijas medicamentosas se manifiestan como máculas oscuras circunscritas que se resuelven dejando hiperpigmentación residual¹. El sello distintivo es la memoria geográfica, es decir, recurrencia de la lesión en el lugar previo de aparición³; esto podría explicarse por la presencia de linfocitos T de memoria residentes en los tejidos que permanecen en la piel por largo tiempo tras la exposición, en este caso, a medicamentos⁴. Las lesiones suelen localizarse en el área genital, la mucosa oral, las palmas, las plantas o en cualquier otro sitio anatómico¹.

El tiempo de aparición oscila entre 30 minutos y 8 horas, o hasta dos días después de la exposición al medicamento; los administrados por vía oral son los que más producen reacciones^{4,5}. Los fármacos más implicados son los antiinflamatorios no esteroideos, las sulfonamidas y el alopurinol, entre otros. En la histopatología se observa una dermatitis de interfase, con

necrosis epidérmica, melanófagos y eosinófilos¹. El diagnóstico se basa en la clínica, la histopatología y las pruebas de provocación, tópicas o sistémicas.

El tratamiento es sintomático y consiste en la suspensión del medicamento causante y el uso de corticoides tópicos o sistémicos^{1,6}.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un hombre de 64 años de edad que consultó por la aparición de lesiones cutáneas ampollosas generalizadas, de 48 horas de evolución, asociadas a prurito, malestar general y escalofríos. El paciente refería que había presentado episodios anteriores similares. En el momento de la consulta, el paciente se encontraba recibiendo tratamiento con trimetoprim-sulfametoaxazol para una infección de vías urinarias. En el examen físico presentaba múltiples máculas eritemato-violáceas circunscritas, algunas de ellas cubiertas por ampollas flácidas, y erosiones en la mucosa oral y genital (**FIGURAS 1-3**).

Se ordenó hemograma y pruebas de función hepática y renal, las cuales fueron normales. Se tomó una biopsia de piel, de la cual se reportó intensa reacción de interfase, desprendimiento de la epidermis en la unión dermoepidérmica y extensa necrosis focal de los queratinocitos. En la dermis había denso infiltrado linfocitario con eosinófilos y edema (**FIGURA 4**). Por las manifestaciones clínicas y el resultado de la histopatología, se llegó al diagnóstico de eritema pigmentado fijo ampolloso generalizado.

El paciente se hospitalizó para darle tratamiento médico de soporte, con medidas generales y un ciclo corto de corticoides sistémicos. Despues de siete días

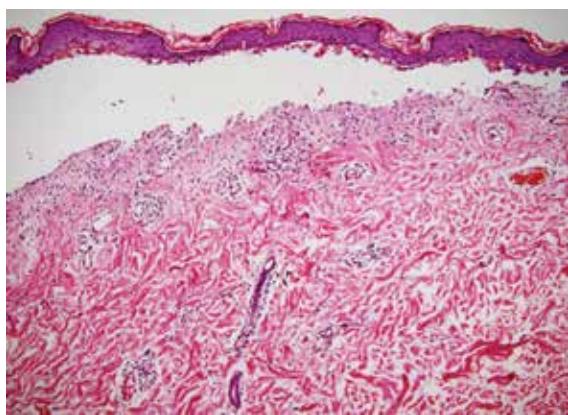


FIGURA 4. Se observa intensa reacción de interfase, desprendimiento de la epidermis en la unión dermoepidérmica y extensa necrosis focal de los queratinocitos; en la dermis, denso infiltrado linfocitario con eosinófilos y edema. Hematoxilina y eosina, 10X.

de hospitalización, el paciente presentó resolución de las lesiones con hiperpigmentación residual.

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de un paciente con eritema pigmentado fijo ampolloso generalizado, cuadro grave que puede confundirse con reacciones medicamentosas más graves, como la necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson debido a la extensión y el número de las lesiones, y al compromiso mucocutáneo². Es importante tener en cuenta la gran extensión de las lesiones, como en este paciente, y la aparición recurrente en los mismos sitios, para hacer el diagnóstico diferencial con otras reacciones medicamentosas.

REFERENCIAS

1. Ahmed AM, Pritchard S, Reichenberg J. A review of cutaneous drug eruptions. *Clin Geriatr Med.* 2013;29:527-45.
2. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug reactions. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. Third edition. London: Elsevier Saunders; 2012. p. 335-56.
3. Lee CH, Chen YC, Cho YT, Chang CY, Chu CY. Fixed-drug eruption: A retrospective study in a single referral center in northern Taiwan. *Dermatologica Sinica.* 2012;30:11-5.
4. Hoetzenrecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: Current understanding. *Semin Immunopathol.* 2016;38:75-86.
5. Özkaya E. Oral mucosal fixed drug eruption: Characteristics and differential diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:e51-8.
6. Dharamsi FM, Michener M, Dharamsi JW. Bullous fixed drug eruption masquerading as recurrent Stevens Johnson syndrome. *J Emerg Med.* 2015;48:551-4.



HELIOCARE 360°

EXPERTOS EN FOTOPROTECCIÓN DERMATOLÓGICA

NUEVO



MINERAL

- Filtros físicos micronizados (nanotecnología):
 - 10% óxido de zinc (Z-Cote HP1, BASF)
 - 12% dióxido de titanio (SPD-T5L, Shin Etsu)
- Filtros biológicos: **polypodium leucotomos**.
- Reduce los brillos. Efecto mate (nylon 12).
- Reparación del ADN - Roxisomas.
- Poderosa combinación antioxidante:
 - Ácido Ferúlico, ácido caféico, té verde y vit C y E.
- Resistente al agua.

360
La fotoprotección
más completa

UVA - UVB - HEVIS - IR-A
Con filtros específicos para cada longitud de onda

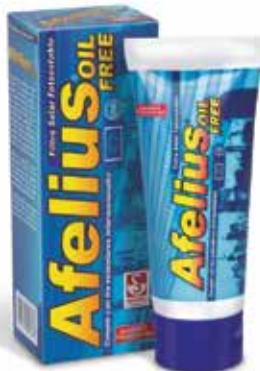


Expertos en el cuidado de la piel y su estética,
a través de la búsqueda y desarrollo de **productos**
innovadores y tecnológicos con amplio aval científico.

www.medivelius.com



LÍNEA DERMATOLÓGICA



Gel
mate
x 60g



Loción
x 240g y 475g

Leniderm®
Loción

Hidratación natural
de la piel

Afelius® OIL FREE
Filtro solar fotoestable UVA FREE

Protección integral
libre de lípidos



Limpiador
líquido
x 270g

EFA L®
LIMPIADOR LÍQUIDO

Por el equilibrio
de una piel sana

Material exclusivo para profesionales de la salud.



Lupus eritematoso sistémico ampolloso con mejoría lenta con dapsona

Bullous systemic lupus erythematosus with slow response to dapsone.

Gloria Andrea Vargas¹, Maribel Gallego², Samuel Carmona³

1. Médica dermatóloga; profesora, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
2. Médica, residente de segundo año de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
3. Médico internista, fellow de segundo año de Reumatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico ampolloso es una enfermedad rara, con preferencia por las mujeres jóvenes. Se caracteriza por ampollas subepidérmicas tensas que predominan, pero no en forma exclusiva, en las áreas expuestas a la luz; puede acompañarse de compromiso de las mucosas.

Se presenta el caso de una adolescente de 15 años de edad, sin antecedentes patológicos de base, que cursó con lesiones ampollosas tensas generalizadas de dos meses de evolución. Se confirmó el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico ampolloso y se instauró tratamiento con dapsona. Presentó una mejoría lenta y larvada, con un medicamento que tradicionalmente produce una mejoría notable.

PALABRAS CLAVE: lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, vesícula, dapsona.

SUMMARY

Bullous systemic lupus erythematosus is a rare disease, more commonly present in young women. It is characterized by prevailing tense subepidermal blisters, but not exclusively in areas exposed to light. It may be accompanied by mucosal involvement.

The case of a 15-year-old girl with no relevant past medical history and a two months generalized tense evolution bullous lesions is presented. Bullous systemic lupus erythematosus diagnosis was confirmed, and treatment was started with dapsone. She presented a slow creeping improvement with a drug that traditionally produces a marked improvement.

KEY WORDS: Systemic lupus erythematosus, cutaneous lupus erythematosus, gallbladder, dapsona.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica, en la cual es frecuente el compromiso cutáneo. Hasta el 76 % de los pacientes que la padecen presenta compromiso dermatológico en algún momento de su evolución y en el 23 % las lesiones en piel son la primera manifestación de la

Correspondencia:

Maribel Gallego

Email:

marigallego5@yahoo.es

Recibido: 19 de agosto de 2015

Aceptado: 13 de mayo de 2016

No se reportan conflictos de interés.



FIGURA 1. Se observa una ampolla tensa sobre una base eritematosa, lesiones erosionadas y costras.



FIGURA 2. Ampollas tensas sobre una placa eritematosa en la cara anterior del brazo y el antebrazo.

enfermedad²; no obstante, solo el 5 % desarrolla una enfermedad vesículo-ampollosa^{1,2} (Sebaratnam, 2011, Bullous systemic lupus erythematosus).

Las erupciones ampollosas en pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden ser difíciles de diagnosticar, dado que pueden corresponder a lesiones ampollosas específicas de la enfermedad o a otros trastornos ampollosos primarios que se han reportado en asociación con el lupus, incluyendo el penfigoide ampolloso, el pénfigo vulgar, la dermatitis herpetiforme, la epidermólisis ampollosa adquirida y la dermatosis lineal por inmunoglobulina A, entre otros³.

Pese a esto, el desarrollo de ampollas en estos pacientes debe plantear dos principales diagnósticos diferenciales: el lupus eritematoso sistémico ampolloso y el lupus eritematoso sistémico con ampollas⁴. El lupus eritematoso sistémico con ampollas se caracteriza por lesiones polícílicas con ampollas en los bordes, que suelen estar confinadas a las áreas expuestas al sol y que pueden formar cicatrices². En tanto que el lupus eritematoso sistémico ampolloso se caracteriza por la aparición de una erupción ampollosa generalizada que puede aparecer en forma aguda en cualquier sitio de la piel, aunque la parte superior del tronco, el cuello, las regiones supraclaviculares y las extremidades son

áreas de predilección; la afectación de las membranas mucosas es frecuente⁵.

La base del tratamiento del lupus eritematoso sistémico ampolloso es la dapsona. La reacción a la dapsona es rápida, con cese de la formación de ampollas en las 48 horas siguientes al inicio y resolución de la erupción existente en el término de una semana¹.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente de 15 años de edad, de sexo femenino, con antecedentes familiares de artritis reumatoide en la madre, sin otros antecedentes de importancia. Consultó por un cuadro clínico de dos meses de evolución consistente en lesiones de tipo habón en la región lateral del tórax y en los miembros superiores; inicialmente, le ordenaron tratamiento con una dosis única de 8 mg de dexametasona por vía intramuscular y 10 mg de loratadina cada 12 horas.

Las lesiones evolucionaron a ampollas con contenido líquido claro, por lo cual fue hospitalizada durante cuatro días. Se le practicó una biopsia de piel indicativa de dermatitis herpetiforme. Fue dada de alta con indicación de betametasona tópica dos veces al

día, 20 mg de prednisolona diarios, clorfeniramina 4 mg cada noche, y 200 mg de aciclovir cuatro veces al día. Sin embargo, debido a persistencia de las lesiones la paciente ingresó a nuestra institución con compromiso cutáneo similar pero generalizado, que incluía la cavidad oral, los genitales, las palmas y las plantas.

En la revisión por sistemas, refirió aumento de la caída del cabello, artralgias inflamatorias en codos y rodillas, y úlceras orales; negaba fiebre, cefalea, pérdida de peso, xerostomía o xeroftalmia.

En el examen físico inicial los signos vitales fueron: tensión arterial de 122/73 mmHg, frecuencia cardiaca de 88 latidos por minuto y temperatura normal, con saturación de oxígeno del 98 %; presentaba úlceras en el paladar blando y alodinia en palmas y plantas en el examen neurológico, sin otras alteraciones. En la piel presentaba ampollas tensas, con contenido seroso, localizadas en el tronco, las cuatro extremidades, la cara, la cavidad oral y la región de la vulva (**FIGURA 1 Y 2**); varias lesiones estaban erosionadas con fondo limpio y sin secreción, y algunas lesiones eran costrosas.

En los exámenes de laboratorio de ingreso se encontró hemograma sin leucocitosis (7.700/mm³), sin linfopenia (2.800/mm³) ni anemia (hemoglobina, 13,6 g/dl); había 372.000 plaquetas por mm³, los tiempos de coagulación eran normales y el perfil hepático no mostró alteraciones; el uroanálisis y la función renal estaban dentro de límites normales; no hubo signos de serositis en los estudios imaginológicos.

En el perfil inmunitario se encontró: anticuerpos antinucleares de 1:640; células Hep2 con patrón mixto moteado y citoplásмico; anticuerpos anti-ADN, negativos; complemento consumido (C₃: 56; C₄: 8,1); anticuerpos anti-Ro, 200 U/ml; anti-La, 32 U/ml; anticuerpos anti-RNP, anti-Sm, 200 U/ml; anticuerpos anticardiolipinas, IgG e IgM y anticoagulante lúpico, negativos; anticuerpos anti-gládina, IgG y anti-transglutaminasa, negativos.

En la biopsia de piel se observó la formación de una hendidura subepidérmica ocupada por neutrófilos y fibrina (**FIGURA 3**). El techo estaba conformado por la capa basal y, el piso, por la dermis papilar. En la inmunofluorescencia directa hubo positividad lineal para todos los marcadores C₃, IgA, IgG e IgM (**FIGURA 4**). Los hallazgos confirmaron el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico ampolloso y descartaron la dermatitis herpetiforme.

Teniendo en cuenta el cuadro clínico de lesiones ampollosas tensas generalizadas con alopecia difusa, artralgias inflamatorias en codos y rodillas, úlceras en la cavidad oral, perfil inmunológico positivo (anticuerpos antinucleares y anti-ENA), consumo del complemento, histopatología convencional correspondiente e inmunofluorescencia directa en piel positiva para todos los marcadores C₃, IgA, IgG e IgM, se confirmó el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico ampolloso. Se midieron los niveles de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH) y se obtuvo un valor de 236,2 UI.

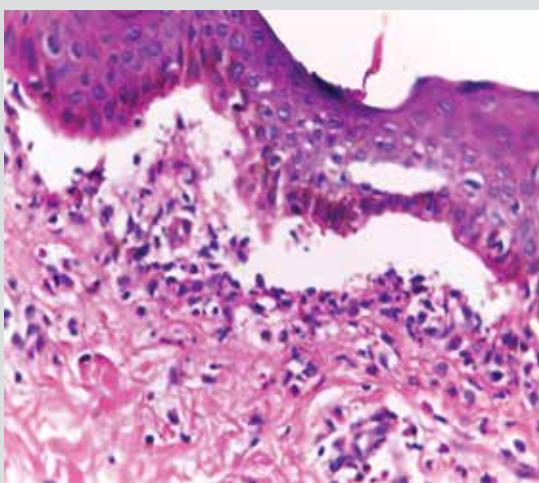


FIGURA 3. Se observa hendidura subepidérmica. Hematoxilina y eosina, 40X.

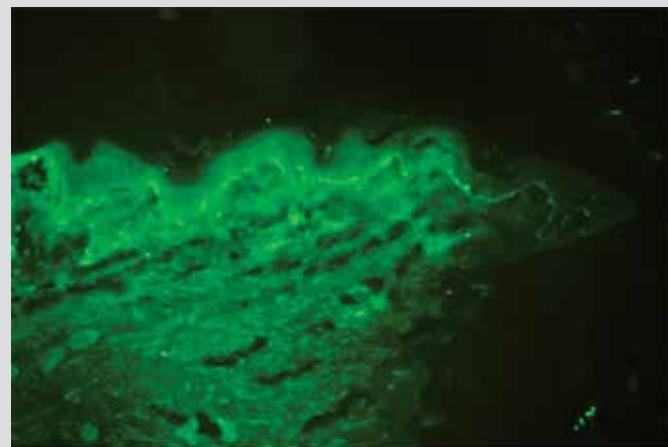


FIGURA 4. Inmunofluorescencia directa, positividad lineal para C₃.

| Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico según los criterios del American College of Rheumatology. | |
|--|---|
| Vesículas y ampollas que aparecen en la piel expuesta al sol, sin limitarse solo a ella. | Histopatología indicativa de dermatitis herpetiforme. |
| Inmunofluorescencia indirecta (IFI) negativa o positiva para anticuerpos circulantes contra la zona de la membrana basal, utilizando la piel separada como sustrato. | Depósitos lineales o granulares de IgG o IgM, y a menudo de IgA, en la zona de la membrana basal, detectados por inmunofluorescencia directa de la piel de la lesión o de la piel de áreas sin lesiones; si existe un patrón lineal de los depósitos de inmunoglobulinas, se debe hacer microscopía electrónica para demostrar la presencia de reactantes inmunitarios por debajo de la lámina basal. |

TABLA 1. Criterios diagnósticos para lupus eritematoso sistémico ampolloso⁹.

Se inició tratamiento con 250 mg (150 mg base) diarios de cloroquina, 1 mg/kg diario de prednisolona y dapsona que se tituló hasta 100 mg/d con reacción inadecuada; después de dos semanas de tratamiento continuaba la aparición de lesiones nuevas con afección de la mucosa conjuntival y la oral, además con impétigo secundario, por lo que se administró una dosis total de 2 g/kg (120 g) de gammaglobulina con lo cual mejoraron las lesiones de las mucosas y se controló la infección (recibió ocho días de tratamiento antibiótico).

Debido a que la paciente presentaba una lenta mejoría con persistencia de la aparición de nuevas lesiones, se decidió iniciar micofenolato de mofetilo con lo cual se obtuvo una mejoría gradual.

DISCUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico ampolloso es una enfermedad autoinmunitaria poco frecuente, en la que existe formación de ampollas tensas, tiene preferencia por el sexo femenino y se caracteriza por una erupción vesículo-ampollosa aguda en casos de lupus eritematoso sistémico⁶. La actividad de la enfermedad ampollosa puede o no coincidir con la de la enfermedad sistémica.

Clínicamente, se caracteriza por ampollas subepidérmicas de contenido claro o hemorrágico, que aparecen sobre una base eritematosa o urticante, con predilección por la cara, la parte superior del tronco y las extremidades. Las ampollas son generalmente múltiples en la zona afectada, se expanden rápidamente en la periferia y se unen para formar lesiones alargadas o figuras de forma irregular. La mucosa oral, la nasal y la vulva resultan a menudo afectadas. El prurito está usualmente presente y es de intensidad variable;

puede acompañarse de sensación de quemazón. Las lesiones forman erosiones y costras antes de sanar; por lo general, aunque no siempre, sanan sin dejar cicatriz. Las lesiones pueden simular el penfigoide ampolloso, la variante inflamatoria de la epidermolisis ampollosa adquirida, la dermatitis herpetiforme y la dermatosis lineal por IgA^{4-5,7}.

Histológicamente, el lupus eritematoso sistémico ampolloso es una enfermedad con formación de ampollas subepidérmicas con infiltrado predominantemente de neutrófilos, con presencia de microabscesos en la dermis papilar e infiltrado de neutrófilos en banda. Es importante destacar que son comunes los grandes depósitos de mucina en la dermis reticular. Este último hallazgo es una característica distintiva de esta enfermedad. Por inmunohistoquímica, en la inmunofluorescencia directa se observan depósitos lineales o granulares de IgG (con IgA o IgM o sin ellas) y depósitos de complemento en la zona de la membrana basal. La inmunofluorescencia indirecta de suero puede demostrar anticuerpos circulantes contra el colágeno de tipo VII^{4,8}.

Los criterios diagnósticos para el lupus eritematoso sistémico ampolloso fueron propuestos en 1983 (**TABLA 1**)⁹.

El tratamiento más eficaz para el lupus eritematoso sistémico ampolloso, descrito en la literatura médica, es la dapsona, que generalmente produce una reacción rápida, incluso en dosis bajas (25 a 50 mg diarios). Los pacientes con deficiencia de G6PDH pueden presentar hemólisis grave al tomar dapsona. Por lo tanto, se recomienda medir los niveles de G6PDH, antes de iniciar tratamiento con este fármaco. Los niveles de hemoglobina en muchos pacientes pueden caer 1 a 2 g/dl después de iniciar el tratamiento. Otros efectos secundarios del medicamento incluyen metahemog-

lobinemia, neuropatía motora, dermatitis exfoliativa, hepatitis, cefalea, trastornos gastrointestinales y, rara vez, agranulocitosis.

Las lesiones ampollosas en el lupus eritematoso sistémico ampolloso tienden a no mejorar con el tratamiento con corticosteroides sistémicos, que suele ser efectivo para otras manifestaciones del lupus eritematoso sistémico; por lo tanto, la dapsona es el tratamiento de elección. Los tratamientos adyuvantes también se deben utilizar cuando los pacientes no mejoran o no toleran la dapsona; el uso de azatioprina, agentes antipalúdicos, micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida se ha informado en la literatura científica. Otra opción que se ha empleado en las formas resistentes de lupus cutáneo, incluyendo el lupus ampolloso, es la inmunoglobulina humana¹¹. En el presente caso, se empleó debido al proceso infeccioso intercurrente y a la falta de reacción inicial, obteniéndose mejoría parcial; además, después de controlar el proceso infeccioso, se complementó con micofenolato de mofetilo.

La dosis de mantenimiento de la dapsona es baja; a menudo resulta útil una dosis de 25 a 50 mg diarios; generalmente, es posible interrumpir el medicamento después de un año^{2,8}.

La mayoría de los casos reportados en la literatura mejoraron en forma espectacular con la dapsona, sin nuevas lesiones en uno a dos días y curación de las lesiones existentes en siete a diez días¹¹; sin embargo, esto no ocurrió en el presente caso, en el cual la mejoría con la dapsona fue particularmente lenta.

En la literatura científica se describen pocos casos con mejoría lenta. Por ejemplo, en una revisión de Lourenço, *et al.*, buscaron casos de lupus eritematoso sistémico ampolloso de inicio juvenil atendidos de 1983 a 2013; hallaron solamente tres pacientes, en los cuales las lesiones se tardaron en mejorar 30 días, en uno, y 120 días, en los otros dos⁸. Debido a la baja incidencia de la enfermedad, se desconoce si la forma de presentación en la población pediátrica podría tener una evolución distinta o si, quizás, se asocia a una mejoría más lenta con la dapsona.

CONCLUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico ampolloso es una enfermedad rara, que puede ser difícil de diagnosticar dada su similitud clínica e histológica con otras enfermedades ampollosas y, más aún, en el contexto del paciente con lupus eritematoso sistémico que recibe múltiples medicamentos, lo que lo hace más propenso a reacciones medicamentosas ampollosas. Una historia

clínica completa y detallada, el cuadro clínico y los hallazgos histopatológicos, junto con la inmunofluorescencia directa, suelen ser útiles en el diagnóstico de la mayoría de los pacientes. Si bien la dapsona es el medicamento de elección y la mejoría usualmente es rápida, existen algunos casos en los que es más lenta y se hace necesario el tratamiento adicional.

REFERENCIAS

1. Sebaratnam DF, Murrell DF. Bullous systemic lupus erythematosus. Dermatol Clin. 2011;29:649-53.
2. Barbosa WS, Rodarte CM, Guerra JG, Maciel VG, Júnior LFFF, Costa MB. Bullous systemic lupus erythematosus-differential diagnosis with dermatitis herpetiformis. An Bras Dermatol. 2011;86(Suppl.1):S92-5.
3. Ranario JS, Smith JL. Bullous lesions in a patient with systemic lupus erythematosus. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7:44.
4. Yung A, Oakley A. Bullous systemic lupus erythematosus. Australas J Dermatol. 2000;41:234-7.
5. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. Clin Dermatol. 2004;22:129-38.
6. Christodoulou G, Powell M, Nguyen VH, Watters K, Jafarian F. An atypical case of bullous systemic lupus erythematosus in a 16-year-old boy. Pediatr Dermatol. 2014;31:e164-6.
7. Contestable JJ, Edhegård KD, Meyerle JH. Bullous systemic lupus erythematosus: A review and update to diagnosis and treatment. Am J Clin Dermatol. 2014;15:517-24.
8. Lourenço DM, Gomes RC, Aikawa NE, Campos LM, Romiti R, Silva CA. Childhood-onset bullous systemic lupus erythematosus. Lupus. 2014;23:1422-5.
9. González LA, Restrepo M, Vásquez G. Lupus eritematoso sistémico ampolloso: dramática respuesta a la terapia con dapsona. Rev Colomb Reumatol. 2009;16:352-60.
10. Liu KL, Shen JL, Yang CS, Chen YJ. Bullous systemic lupus erythematosus in a child responding to dapsone. Pediatr Dermatol. 2014;31:e104-6.
11. Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). J Dermatolog Treat. 2004;15:46-50.

Síndrome de Gorlin-Goltz, a propósito de dos casos

Gorlin-Goltz syndrome, report of two cases

Julie Yamile Fonseca¹, Fredy Hernández², Santiago Guío², Andrés Linares²

1. Médica dermatóloga, Universidad Francisco Marroquín de Guatemala; docente, cátedra de Dermatología, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia.
2. Estudiantes de Medicina Interna, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia.

RESUMEN

El síndrome de Gorlin-Goltz es una entidad autosómica dominante, con gran penetrancia y de expresividad variable, caracterizado por la presencia de múltiples carcinomas basocelulares, hoyuelos (*pits*) palmares o plantares y queratoquistes odontogénicos. Su baja prevalencia se debe en parte al diagnóstico tardío a causa de su presentación clínica variable, razón por la cual debe hacerse un detallado examen físico para correlacionar los hallazgos con los criterios diagnósticos.

A continuación se presentan dos casos clínicos. El primero es una paciente de sexo femenino de 51 años de edad; en el examen físico satisfacía un criterio mayor y tres menores, suficientes para hacer el diagnóstico. El segundo caso es un paciente de sexo masculino, hijo de la anterior paciente, quien cumplía con tres criterios mayores y uno menor.

El objetivo del presente trabajo es resaltar los aspectos más relevantes de este síndrome y la importancia del examen físico para el diagnóstico de la entidad.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Gorlin-Goltz, carcinoma basocelular, quistes odontogénicos.

SUMMARY

The Gorlin-Goltz syndrome is an autosomal dominant entity, with large penetrance and variable expressivity characterized by the presence of multiple basal cell carcinomas, palmar and/or plantar pits and keratocysts odontogenic tumours. Its low prevalence is due in part to late diagnosis because of its variable clinical presentation, which is why a detailed physical examination should be performed to correlate the findings with the diagnostic criteria.

Below there are two cases, the first of a female patient of 51 age years that in her physical examination had one major and three minor criteria, enough to make the diagnosis. The second case was a male patient, the oldest son of the first patient, who had three major criteria and one minor. The aim of this paper is to highlight the most important aspects of this syndrome and the importance of physical examination for the diagnosis of the entity.

KEY WORDS: Gorlin Goltz syndrome, basal cell carcinoma, odontogenic keratocysts.

Correspondencia:

Fredy Hernández

Email:

fdjrex@gmail.com

Recibido: 8 de junio de 2015

Aceptado: 28 de abril de 2016

No se reportan conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Gorlin-Goltz, también conocido como síndrome de carcinoma nevoide basocelular, entre otros epónimos, fue descrito por Adolf Jarisch en 1894, Moriz Kaposi en 1872, Nomland en 1932, y Binkeley y Johnson en 1951. En 1960, Robert James Gorlin y Robert William Goltz publicaron en el *New England Journal of Medicine* el reporte de un síndrome caracterizado por la triada de múltiples carcinomas basocelulares nevoides, tumores mandibulares queratoquísticos odontogénicos y costillas bífidas. Además de esta triada clásica, también se encuentran otras características clínicas que pueden incluir: calcificación de la hoz cerebral, agenesia del cuerpo calloso, hoyuelos (*pits*) epidérmicos en palmas y plantas, prognatismo mandibular, defectos vertebrales, hipertelorismo, puente nasal ancho, ceguera congénita, hidrocefalia congénita y meduloblastomas¹⁻³.

La prevalencia de esta enfermedad es de 1 en 60.000 a 1 en 164.000 personas, con igual frecuencia en hombres y en mujeres. La mayoría de los casos se presenta entre los caucásicos, con edades entre los 15 y los 35 años, y el 90 % de los casos se diagnostica en personas mayores de 40 años⁴.

Este síndrome es causado por mutaciones en el gen *PTCH1*, el cual participa como receptor de la vía de señalización *hedgehog*, que está asociada no solo con procesos de regulación de proliferación, polaridad y diferenciación celular, sino con muchos tipos de cáncer de piel, pulmón, cerebro, sistema gastrointestinal y leucemia⁵. El gen *PTCH1* se encuentra ubicado en el cromosoma 9 (q22.3-q31) y, como producto de la transcripción, genera un componente de la proteína transmembrana Ptc que, en presencia de la proteína *sonic hedgehog*, activa el componente proteico transmembrana Smo, el cual finalmente promueve la transcripción en determinadas células de genes que codifican proteínas señalizadores pertenecientes a las familias TGF-beta y Wnt, las cuales están implicadas en procesos de crecimiento y diferenciación celular. La transmisión del síndrome de Gorlin-Goltz es autosómica dominante, con gran penetrancia, y expresividad variable; entre 70 y 80 % de los pacientes tienen un progenitor afectado y entre 20 y 30 % sufren una mutación *de novo*⁶.

La principal característica de este síndrome es la presencia de múltiples carcinomas basocelulares de piel, cuyo número puede variar de unos cuantos a miles, con un diámetro de 1 a 10 mm y con formas que van desde nódulos del color de la piel hasta pápulas ulceradas que, por lo general, se encuentran en la cara, la

espalda, el pecho y en piel no expuesta al sol.

El diagnóstico de síndrome de Gorlin-Goltz se hace por: A) un criterio mayor y la confirmación molecular, B) dos criterios mayores, o C) un criterio mayor y dos menores.

Los criterios mayores son:

- Carcinoma basocelular antes de los 20 años o número excesivo de carcinomas basocelulares.
- Queratoquistes odontogénicos en la mandíbula antes de los 20 años de edad.
- Hoyuelos palmares o plantares.
- Calcificación de la hoz cerebral.
- Meduloblastoma, típicamente desmoplásico.
- Pariente en primer grado con síndrome de Gorlin-Goltz.

Y los criterios menores:

- Anormalidades en las costillas.
- Otras malformaciones esqueléticas específicas y cambios radiológicos (por ejemplo, anomalías vertebrales, cifoescoliosis, oolidactilia posaxial).
- Macrocefalia.
- Paladar hendido.
- Fibroma cardíaco y ovárico.
- Quistes linfomesentéricos.
- Anormalidades oculares (por ejemplo, estrabismo, hipertelorismo, cataratas congénitas, glaucoma)⁷.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina de 51 años de edad, proveniente de Berbeo (Boyacá), ama de casa y madre de tres hijos, que presentaba un cuadro clínico de 20 años de evolución, aproximadamente, caracterizado por masas recurrentes en las regiones maxilar y mandibular, con consecuente pérdida de piezas dentales.

En el examen físico se encontró una macrocefalia moderada (60 cm de perímetro), estrabismo, degeneración y pérdida de las piezas dentarias superiores e inferiores (**FIGURA 1**), y hoyuelos palmares bilaterales (**FIGURA 2**).

Se inició el estudio de la paciente con exámenes de rutina y especializados, en los cuales se evidenció leve disminución de la hemoglobina, de la hemoglobina media corpuscular y del hematocrito; la glucemia y el uroanálisis no mostraron alteraciones.

En la tomografía computarizada de abdomen con contraste se encontró engrosamiento de las paredes del recto y adenomegalias inguinales.

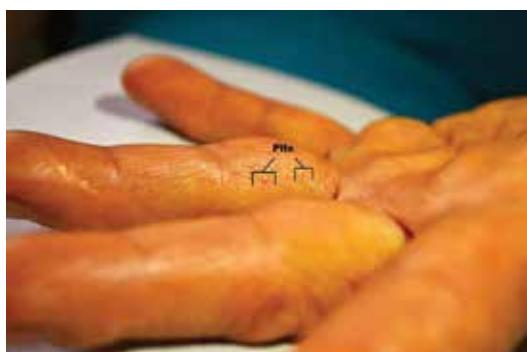
En las biopsias de los carcinomas basocelulares se



A. Paciente 1. Carcinoma basocelular en el dorso del labio, cicatriz posquirúrgica de carcinoma de mentón, y ausencia de algunas piezas dentarias relacionada con queratoquistes odontogénicos.



B. Paciente 2. Hijo de paciente 1. Ausencia de piezas dentarias y cicatrizes de resecciones previas de tumores cutáneos no valorable en la fotografía.



C. Hoyuelos palmares en el tercer dedo de la mano izquierda.

destacaron tres; la del labio superior, la del mentón y la del párpado de ojo izquierdo. El estudio histopatológico confirmó la presencia de un carcinoma basocelular de patrón sólido en el mentón, otro de patrón sólido ulcerado en el labio superior y un carcinoma basocelular en el párpado izquierdo.

El segundo paciente, hombre de 25 años de edad, hijo de la anterior paciente, presentaba un cuadro clínico de 13 años de evolución, aproximadamente, caracteri-

zado por una masa en la región mandibular, insidiosa, palpable y no dolorosa.

En el examen físico se evidenció macrocefalia (60 cm de perímetro), deformación de las piezas dentarias superiores (**FIGURA 3**), estrabismo (**FIGURA 3B**), y hoyuelos palmares bilaterales.

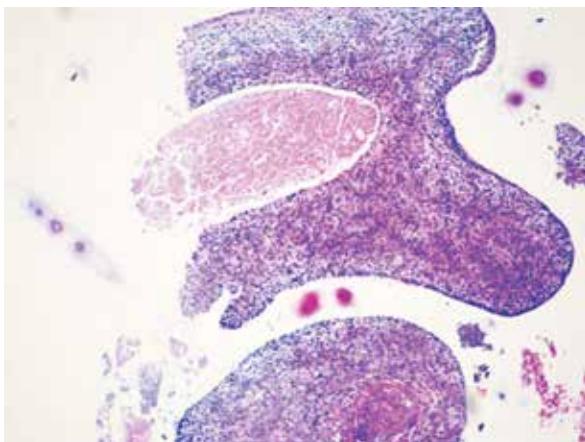
DISCUSIÓN

El síndrome de Gorlin-Goltz suele ser una entidad subdiagnosticada debido a la variabilidad de su presentación clínica; sin embargo, se deben tener en cuenta los criterios diagnósticos en el momento en que se presenta un paciente con carcinoma basocelular de aparición temprana, múltiples lesiones *de novo*, aparición de lesiones en áreas no expuestas a la luz solar o carcinoma basocelular recurrente.

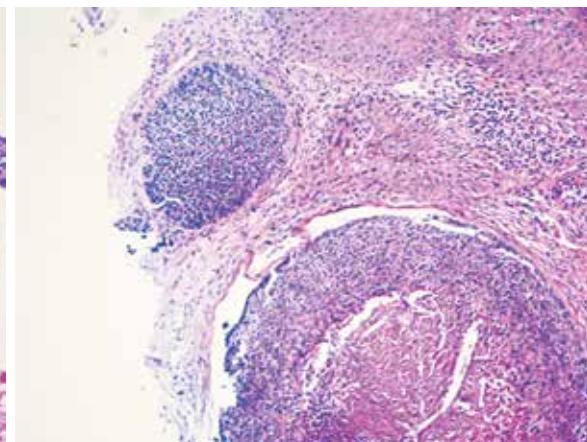
La presencia de hoyuelos palmares (70 % de los casos), plantares (50 % de los casos) o ambos, es un factor diagnóstico muy importante. Son pequeños, con un diámetro que varía de 2 a 3 mm y una profundidad de 1 a 3 mm, su número aumenta con la edad y están presentes en 85 % de los casos con edad mayor de 20 años.

La presentación de tumores queratoquísticos odontogénicos ocurre hasta en 90 % de los pacientes mayores de 40 años, con localización en la mandíbula (40 %), los ángulos mandibulares (18 %) y las zonas adyacentes a los dientes incisivos y caninos. Se dividen en paraqueratósicos, ortoqueratósicos y, raramente, una forma mixta. La forma paraqueratósica que se presenta en el 96 % de los casos, consiste en una bolsa fibrosa delgada externa, cuyo interior está revestido de epitelio escamoso estratificado; la forma ortoqueratósica es rara (4 % de los casos), de curso más leve y con menos recurrencia⁸.

En el caso de la primera paciente, se hizo el diagnóstico de carcinoma basocelular a los 40 años, a pesar de que presentaba múltiples lesiones, incluso en zonas no expuestas a la luz, como la región dorsal. Recibió tratamiento quirúrgico de las lesiones y no se prestó atención a otras características, tales como las alteraciones oculares (estrabismo), los hoyuelos palmares y plantares, y la macrocefalia, con lo cual cumpliría un criterio mayor y tres menores, suficientes para hacer el diagnóstico. Además, debe tenerse en cuenta que en ningún momento se hizo un estudio histopatológico de las lesiones recurrentes en la región mandibular y la maxilar, por lo cual no se pudo establecer si dichas lesiones correspondían a queratoquistes odontogénicos, y no se hizo seguimiento para determinar la recurrencia de las lesiones.



A. Biopsia del dorso del labio del paciente 1: carcinoma basocelular de patrón sólido ulcerado. Hematoxilina y eosina, 20X.



B. Biopsia de mentón: carcinoma basocelular de patrón sólido. Hematoxilina y eosina, 20X.

El segundo paciente, que también recibió manejo quirúrgico de las lesiones, presentó años antes una lesión mandibular que ocasionó la pérdida de piezas dentales; sin embargo, tampoco se hizo el estudio histopatológico para determinar las características de la lesión. Además de tener una pariente en primer grado con síndrome de Gorlin-Goltz, este paciente presentaba la aparición de lesiones correspondientes a carcinoma basocelular a los 20 años de edad, hoyuelos palmares y plantares, y macrocefalia, lo que suma un total de tres criterios mayores y uno menor, y permite hacer el diagnóstico clínico.

En la búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus, Embase y Google Académico, solo se encontró un caso de síndrome de Gorlin-Goltz en Colombia, el cual fue diagnosticado en Medellín. El paciente de 73 años de edad presentaba, desde los 30 años de edad, hoyuelos palmares bilaterales y múltiples lesiones correspondientes a carcinomas basocelulares, confirmadas por estudio histopatológico; cumplía, así, dos criterios mayores y permitía el diagnóstico clínico. Sin embargo, no presentaba anomalías esqueléticas⁹.

En Latinoamérica, en Brasil se reportó una serie de tres casos de una misma familia, en la cual el hijo de nueve años presentaba nevos cutáneos periorbitales izquierdos, hoyuelos palmares y plantares, costillas bífidas y calcificación de la hoz cerebral; la madre de 39 años presentaba macrocefalia, hipertelorismo, polidactilia de la mano derecha, hoyuelos palmares y plantares, queratoquistes odontogénicos confirmados por estudio histopatológico, costillas bífidas y calci-

ficación prematura de la hoz cerebral; y la hija de 15 años presentaba hoyuelos palmares y plantares, y queratoquistes odontogénicos¹⁰.

Estos casos demuestran la variabilidad en las manifestaciones clínicas del síndrome y la importancia de los estudios complementarios que se deben practicar ante la sospecha de síndrome de Gorlin-Goltz, como la radiografía de tórax, la radiografía panorámica dental y los estudios histopatológicos de las lesiones mandibulares recurrentes.

El manejo del paciente con síndrome de Gorlin-Goltz consiste en indicar hábitos adecuados de fotoprotección para prevenir la aparición de lesiones futuras, y el tratamiento oportuno y adecuado de los carcinomas (tanto cutáneos como extracutáneos), el cual se determina de acuerdo con el patrón histológico, la localización y la agresividad de las lesiones; se han propuesto múltiples alternativas, desde la resección quirúrgica convencional hasta el uso tópico de imiquimod al 5 %.

Además de la prevención y el manejo de las lesiones, estos pacientes deben contar con asesoría genética ya que, como se mencionó con anterioridad, es una enfermedad autosómica dominante con gran penetrancia, y es imperativo que el paciente tenga conciencia de su enfermedad y del riesgo que corre su descendencia. La radioterapia debe evitarse a toda costa, ya que puede aumentar el número y la agresividad de las lesiones carcinomatosas.

El pronóstico del síndrome de Gorlin-Goltz suele ser bueno. Sin embargo, puede llegar a causar desfiguración, con un impacto negativo en el paciente hasta el

punto de causarle menoscabo social y funcional. Debe hacerse seguimiento periódico para detectar nuevas lesiones y brindar un tratamiento oportuno.

Agradecimientos

A Juan Carlos Vega, patólogo, quien nos colaboró con el estudio y la lectura de las placas histológicas; a Javier Mauricio Moreno, que tomó las fotografías; al Hospital San Rafael de Tunja, por permitirnos hacer las entrevistas y el estudio de los pacientes, y a la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, por darnos la oportunidad de estudiar y laborar con ellos.

REFERENCIAS

1. Scully C, Langdon J, Evans J. Marathon of eponyms: Gorlin-Goltz syndrome (naevus basal-cell carcinoma syndrome). *Oral Dis.* 2010;16:117-8.
2. Mufaddel A, Al-Sabousi M, Salih B, AlHassani G, Osman O. A case of Gorlin-Goltz syndrome presented with psychiatric features. *Behav Neurol.* 2014;830874. doi: 10.1155/2014/830874.
3. Escamilla C, Sánchez L, Treviño M, Martínez H, Rivera G. Síndrome de Gorlin-Goltz: reporte de un caso clínico. *Revista ADM.* 2013;70:43-5.
4. Safranova M, Arantes M, Lima I, Domingues S, Almeida M, Moniz P. Síndrome de Gorlin-Goltz: revisão das características neuroradiológicas e maxilofaciais ilustradas com dois casos. *Acta Med Port.* 2010;23:1119-26.
5. Jia Y, Wang Y, Xie J. The Hedgehog pathway: Role in cell differentiation, polarity and proliferation. *Arch Toxicol.* 2015;89:179-91.
6. Kiwilsza M, Sporniak-Tutak K. Gorlin-Goltz syndrome –a medical condition requiring a multidisciplinary approach. *Med Sci Monit.* 2012;18:145-53.
7. Bree AF, Shah MR. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet.* 2011;155:2091-7.
8. Antonoglou GN, Sándor GK, Koidou VP, Papageorgiou SN. Non-syndromic and syndromic keratocystic odontogenic tumors: Systematic review and meta-analysis of recurrences. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42:364-71.
9. Arango A, Arroyave JE, Ruiz AC. Gorlin syndrome. About a case. *CES Med.* 2013;27:77-82.
10. Pierro VS da S, Marins MR, Borges de Oliveira RC, Cortezzi W, Janini ME, Maia LC, et al. Clinical and oral findings in an Afro-Brazilian family with Gorlin-Goltz syndrome: Case series and literature review: Afro-Brazilian family with Gorlin-Goltz syndrome. *Spec Care Dentist.* 2015;35:43-50.

EAU THERMALE NUEVO Avène



Disminuye la
bacteria del p.acnés
99.9% en una
hora⁽¹⁾

Cleanance EXPERT

La Innovadora creación de los laboratorios Avène
para el cuidado **COMPLETO** de las imperfecciones
leves a moderadas

Monolaurina®

Pierre Fabre
PATENTE

ACCIÓN MATIFICANTE

- Inmediata y duradera
- Regula la hiperseborrea

Diolényl®

Pierre Fabre
PATENTE

INNOVACIÓN CIENTÍFICA ACCIÓN ANTI-IMPERFECCIONES

- Disminuye la proliferación bacteriana (demostrada in vitro sobre P. acnes).
- Reduce las imperfecciones visibles en la piel
- Favorece la eliminación de los granos

X-Pressin™

ACCIÓN EXFOLIANTE

- Precisa y controlada gracias a un modo de acción único
- Ayuda a eliminar los puntos negros
- Alisa los granos de la piel

INGREDIENTES ÚNICOS que demuestran eficacia y tolerancia,
con capacidad de autoalmacenarse. Dirigidos únicamente a las
zonas a tratar. Respetando las zonas sanas.

CON AGUA TERMAL AVÈNE

distribuido por:
percoss.com
018000 912 246 Nat.

(1) Anti-bacterial activity of octanediol at 0.5% - Results at T1h - PFDC Microbiology

XXXI CONGRESO COLOMBIANO DE DERMATOLOGÍA

BUCARAMANGA - 2016



**EL HOY Y MAÑANA DE LA PIEL
EN LA CIUDAD BONITA**
Del 10 al 14 de noviembre

¡SEpare SU AGENDA!
Para el evento más importante de la
dermatología colombiana

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

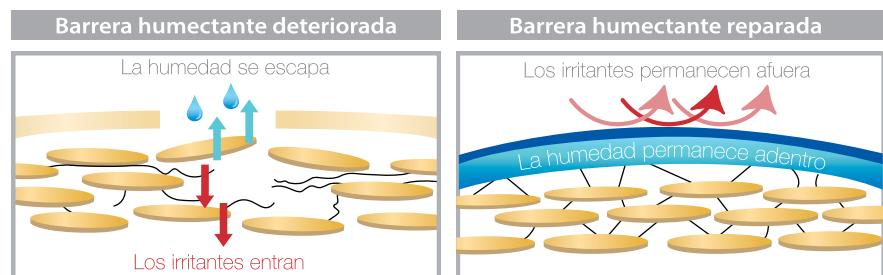
NUEVA IMAGEN

FISIOGEL®
HIPOALERGÉNICO

Alivio inmediato y prolongado para piel seca, sensible y reactiva

Fisiogel® A.I. con Tecnología avanzada BioMimic, imita la estructura y la composición de la barrera lipídica de la piel, protege contra los irritantes externos. Libre de fragancias, colorantes y conservantes.

● 88% de reducción inmediata de la resequedad



- Humectación de la piel que requiere un cuidado especial.
- Reduce el enrojecimiento asociado con la piel seca.
- Adecuado para bebés y niños.



● Fisiogel® A.I. 30 ml, 120 ml y 240 ml

Clínicamente probada por dermatólogos

Stiefel
Skin Science Solutions

Síndrome de Conradi-Hünermann-Happle

Conradi-Hünermann-Happle syndrome

Alejandra Toquica¹, Mónica Novoa², Diana Barrera¹, Antonio Barrera³

1. Médica, residente de Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médica dermatóloga pediatra; docente del programa de posgrado en Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Hospital de San José, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, D.C., Colombia.
3. Médico dermatólogo pediatra, dermatopatólogo; jefe, Servicio de Dermatología Pediátrica; docente, programa de posgrado en Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, D.C., Colombia.

RESUMEN

El síndrome de Conradi-Hünermann-Happle es una variante de condrodisplasia punctata de herencia dominante ligada a X. Se considera una genodermatosis poco frecuente, con manifestaciones cutáneas y extracutáneas que se observan desde el nacimiento.

Se presentan cuatro casos con diagnóstico de síndrome de Conradi-Hünermann-Happle en diferentes etapas de la vida.

PALABRAS CLAVE: ictiosis, condrodisplasia punctata, patrón de herencia.

SUMMARY

The Conradi-Hünermann-Happle syndrome is an inherited X-linked dominant variant of chondrodysplasia punctata. It is considered a rare genodermatoses with cutaneous and extracutaneous involvement that occur since birth. Four cases diagnosed with Conradi-Hünermann-Happle syndrome in different stages of life are presented.

KEY WORDS: Ichthyosis, chondrodysplasia punctata, inheritance patterns.

CASOS CLÍNICOS

Se presentan cuatro pacientes con diagnóstico de síndrome de Conradi-Hünermann-Happle en el Servicio de Dermatología del Hospital de San José.

El primer caso corresponde a un neonato de sexo femenino, de 39 semanas de gestación, quien presentó desde el nacimiento escamas gruesas adheridas en las áreas extensoras y flexoras de los miembros superiores e inferiores, el cuello, las axilas, el tronco y el abdomen. Adicionalmente se observaban máculas hiperpigmentadas siguiendo el patrón de las líneas de Blaschko implantación capilar anormal en la zona posterior de la cabeza y pequeñas áreas de alopecia. Además, presentaba manifestaciones extracutáneas como puente nasal ancho, abombamiento frontal, cuello corto, distensión abdominal, y extremidades cortas y asimétricas (**FIGURA 1**).

El segundo caso corresponde a la madre de la paciente anterior, a quien se le hizo el diagnóstico durante el interrogatorio sobre los antecedentes familiares. La pa-

Correspondencia:

Alejandra Toquica

Email:

natoquica@fucsalud.edu.co

Recibido: 29 de septiembre de 2015

Aceptado: 19 de abril de 2016

No se reportan conflictos de interés.



FIGURA 1. Paciente 1. Escamas adheridas gruesas en miembros superiores e inferiores, cuello, axilas, tronco y abdomen; máculas hiperpigmentadas de distribución blaschkoide, e implantación anormal del cuero cabelludo con áreas de alopecia. Hallazgos extracutáneos dados por puente nasal ancho, abombamiento frontal, cuello corto, distensión abdominal y extremidades asimétricas.



FIGURA 2. Paciente 2. Madre de la paciente 1, con xeroderma asociada a escamas romboidales en miembros inferiores, y máculas hiperpigmentadas de distribución blaschkoide y queratodermia plantar.

ciente presentaba importante xeroderma con escamas romboidales en los miembros inferiores y queratodermia plantar, además de máculas hiperpigmentadas distribuidas con el patrón de las líneas de Blaschko y acortamiento del miembro inferior derecho (**FIGURA 2**).

El tercer caso corresponde a una niña de cuatro años de edad, evaluada en consulta externa, quien presentaba xeroderma generalizada, hipotriquia, áreas de alopecia cicatricial en el cuero cabelludo e hiperpigmentación estriada siguiendo las líneas de Blaschko en las extremidades y el tronco; además, luxación congénita de la cadera derecha y escoliosis toracolumbar. Tenía antecedentes de faquectomía por catarata congénita (**FIGURA 3**).

El cuarto caso es una niña de cinco años, remitida por el Servicio de Ortopedia Pediátrica por presentar, desde el nacimiento, lesiones pigmentadas distribuidas en las extremidades, cifoescoliosis toracolumbar grave y acortamiento de la extremidad inferior derecha. En la piel de las extremidades superiores e inferiores, se observaban máculas hiperpigmentadas de configuración lineal que seguían las líneas de Blaschko, con lesiones puntiformes atróficas más pronunciadas en la zona distal. Además, presentaba áreas de alopecia parieto-temporal bilateral.

Con el diagnóstico clínico de síndrome de Conradi-Hünermann-Happle, se solicitó interconsulta a los servicios de Oftalmología, Genética y Ortopedia, los cuales confirmaron el diagnóstico en las cuatro pacientes, que se encuentran en controles periódicos interdisciplinarios por consulta externa.



FIGURA 3. Paciente 3. Hipotriquia, áreas de alopecia cicatricial, hiperpigmentación estriada de distribución blaschkoide en extremidades y tronco. Hallazgos extracutáneos dados por luxación congénita de cadera derecha y escoliosis toracolumbar.

DISCUSIÓN

El síndrome de Conradi-Hünermann-Happle, o condrodisplasia punctata de tipo II, se incluyó en la clasificación de los síndromes de ictiosis ligados a X, en el último consenso mundial sobre ictiosis en 2010¹, constituyendo la única alteración de la queratinización con un patrón de herencia dominante ligado a X².

Las manifestaciones clínicas cutáneas incluyen eritrodermia ictiosiforme congénita de patrón blaschkoide, alopecia cicatricial, atrofodermia folicular e hiperqueratosis distribuida en patron lineal y en parches. Las manifestaciones extracutáneas son anomalías oculares, como cataratas, microftalmia, microcórnea, glaucoma, y atrofia de la retina y del nervio óptico. Las anomalías esqueléticas incluyen baja estatura, anomalías craneofaciales, extremidades asimétricas, malformaciones vertebrales, displasia de cadera y condrodisplasia punctata¹.

El síndrome de Conradi-Hünermann-Happle es casi exclusivo de niñas, dado que la alteración se considera mortal para los varones. Sin embargo, se ha descrito en niños con síndrome de Klinefelter. Las bases moleculares de esta enfermedad son las mutaciones en el gen *EBP* (*Emopamil Binding Protein*) que codifica para la 3β-hidroxiesteroido-Δ8, Δ7 isomerasa, implicado en la síntesis del colesterol^{3,4}.

CONCLUSIÓN

Se hizo el diagnóstico clínico de síndrome de Conradi-Hünermann-Happle en cuatro pacientes de sexo feme-

nino, dos de ellas con asociación familiar de primer grado. Se resalta la importancia de hacer un interrogatorio completo, incluyendo los antecedentes de afectación familiar, y una evaluación exhaustiva del compromiso cutáneo y extracutáneo en pacientes con ictiosis congénitas, teniendo en cuenta múltiples variables, asociaciones genéticas y formas de presentación.

Agradecimientos

A Mauricio Torres, Óscar Mora y Edgar Olmos.

REFERENCIAS

- Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soréze, 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:607-41.
- Cañuelo J, Girós M, Ciria S, Pi-Castán G, Artigas M, García-Dorado J, et al. Clinical, molecular and biochemical characterization of nine Spanish families with Conradi-Hünermann-Happle syndrome: New insights into X-linked dominant chondrodisplasia punctata with a comprehensive review of the literature. *Br J Dermatol*. 2012;166:830-8.
- Feldmeyer L, Mevorah B, Grzeschik KH, Huber M, Hohl D. Clinical variation in X-linked dominant chondrodisplasia punctata (X-linked dominant ichthyosis). *Br J Dermatol*. 2006;154:766-9.
- Cañuelo J, Girós M, González-Sarmiento R. The role of the abnormalities in the distal pathway of cholesterol biosynthesis in the Conradi-Hünermann-Happle syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841:336-44.

Tuberculosis cutánea periorificial, ¿en quién sospecharla?: reporte de caso y revisión de tema

Cutaneous periorificial tuberculosis, when to suspect it? Case report and review of the literature

Ana María Muñoz¹, Verónica María Molina², Ana Cristina Ruiz³

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana; M.Sc. en Epidemiología Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
3. Médica dermatopatóloga, Universidad CES, Medellín, Colombia.

RESUMEN

La tuberculosis cutánea periorificial corresponde a un subtipo infrecuente de la enfermedad. Normalmente, se presenta con úlceras persistentes y dolorosas de bordes bien definidos, en la mucosa oral, la genital o la anal. Sin tratamiento, puede llevar a la diseminación de la infección y a la muerte del paciente. En la mayoría de los casos, se asocia con tuberculosis pulmonar o del sistema gastrointestinal.

Se presenta el caso clínico de un hombre de 67 años de edad que desarrolló tuberculosis cutánea periorificial en la región anal, asociada a tuberculosis gastrointestinal y pulmonar. Hubo una adecuada mejoría con el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: tuberculosis, tuberculosis cutánea, tuberculosis cutánea periorificial, inmunosupresión.

SUMMARY

Cutaneous periorificial tuberculosis corresponds to a rare subtype of the disease. It usually occurs with ulcers of well-defined edges, painful, persistent in oral, anal or genital mucosa. Without treatment they can lead to spread of the infection and the death of the patient. It is associated in most cases with pulmonary or gastrointestinal tuberculosis.

We present the case of 67 years old male patient that developed cutaneous periorificial tuberculosis in the anal region associated with gastrointestinal and pulmonary tuberculosis and that responded properly to treatment.

KEYWORDS: Tuberculosis, cutaneous, immunosuppression

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un hombre de 67 años de edad con síntomas constitucionales consistentes en astenia, adinamia, fiebre intermitente y pérdida de 16 kg de peso; además, dolor en la región perianal y lesiones en el ano con drenaje de secreción fétida, purulenta y fecaloide. En la revisión por sistemas, refirió disnea y tos con expectoración de color amarillo de un mes de evolución.

Correspondencia:

Ana María Muñoz

Email:

anamumo22@hotmail.com

Recibido: 1 de septiembre de 2015

Aceptado: 1 de junio de 2016

No se reportan conflictos de interés.



FIGURA 1. Úlceras perianales con fistula hacia el canal anal.



FIGURA 2. Colonoscopia: lesión ulcerada umbilicada con centro cubierto de fibrina.

El paciente había sido evaluado inicialmente en otras instituciones, donde se le trató con ciprofloxacina más metronidazol, con la impresión diagnóstica de abscesos perianales. Por falta de mejoría clínica, se le practicó una tomografía computadorizada (TC) abdominal y pélvica, en la cual se identificó un absceso perianal de 8 por 9 mm, asociado con adenopatías inguinales bilaterales, más prominentes en el lado derecho, con un diámetro promedio de 9,5 mm. Con este hallazgo se inició tratamiento intrahospitalario con piperacilina-tazobactam, clindamicina y vancomicina. Se remitió al Hospital Pablo Tobón Uribe después de seis meses de iniciados los síntomas, para el tratamiento conjunto con el Servicio de Coloproctología.

El paciente tenía un antecedente no claro de asma desde la infancia, por lo cual había consumido una dosis diaria de 50 mg de esteroides orales durante 10 años. Como efecto secundario de los esteroides desarrolló diabetes mellitus de tipo II, para lo cual recibía tratamiento con 850 mg de metformina cada ocho horas.

En el examen físico de ingreso se encontró un paciente en malas condiciones generales, con signos de reacción inflamatoria sistémica, palidez mucocutánea, estertores en ambos campos pulmonares y, en el cuadrante posterior derecho de la región perianal, dos úlceras con fistula hacia el canal anal (**FIGURA 1**). En el tacto rectal se palpó una úlcera con fistula en la pared posterior izquierda y secreción purulenta escasa.

Con estos hallazgos y los obtenidos en una TC previa de alta resolución tomada en otra institución, se iniciaron los estudios para tuberculosis. La prueba para

el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) fue negativa. En la colonoscopia se observaron múltiples lesiones ulceradas, nodulares y umbilicadas, con su centro cubierto de fibrina (**FIGURA 2**).

Se practicó una biopsia de piel con cultivo de tejido. Se reportó ulceración de la epidermis y la dermis, abundante infiltrado inflamatorio linfohistiocitario con formación de abundantes granulomas, algunos de tipo sarcoideo y otros necrosantes y, ocasionalmente, supurativos, acompañados de células gigantes multinucleadas; con la tinción de Ziehl-Neelsen se identificaron bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) (**FIGURA 3**).

También se practicó una biopsia de recto en la que se encontró mucosa revestida por epitelio escamoso estratificado con importante ulceración y reemplazo por polimorfonucleares neutrófilos; en el estroma se observaron abundantes granulomas de tipo epitelioide con microabcesos centrales; con la tinción de Ziehl-Neelsen se demostraron nuevamente BAAR.

Los cultivos de piel, del tubo digestivo y el lavado broncoalveolar fueron todos positivos para BAAR. En el líquido céfalorraquídeo el cultivo fue negativo.

Se hizo diagnóstico de tuberculosis gasterintestinal, pulmonar y cutánea periorificial. Se inició tratamiento antituberculoso, pero, por desarrollo de hepatotoxicidad, se cambió la rifampicina por moxifloxacina. Después de un mes de tratamiento, el paciente presentó mejoría significativa de las lesiones (**FIGURA 4**). Sin embargo, continuó hospitalizado por complicaciones como hemorragia gastrointestinal,

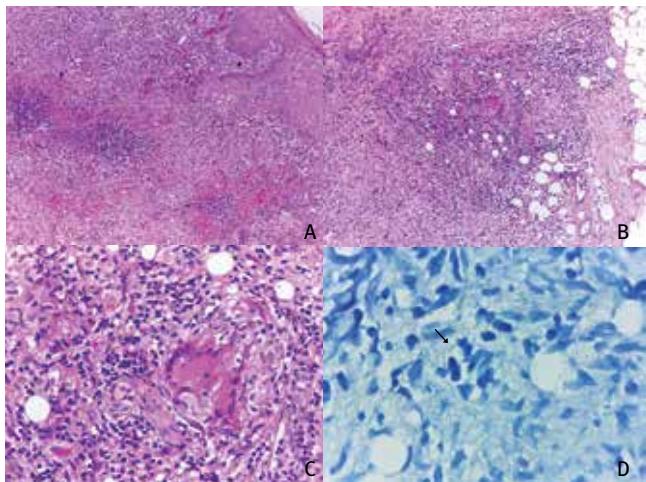


FIGURA 3. A. Abundante infiltrado inflamatorio linfohistiocitario acompañado de células gigantes multinucleadas. Hematoxilina y eosina, 4X. B, C. Formación de abundantes granulomas sarcoideos, necrosantes y supurativos. Hematoxilina y eosina, 10X y 40X. D. La flecha señala un bacilo ácido-alcohol resistente. Ziehl-Neelsen, 40X.



FIGURA 4. Mejoría significativa de las lesiones después de un mes de tratamiento

insuficiencia suprarrenal e infecciones concomitantes por *Candida albicans*.

DISCUSIÓN

La tuberculosis cutánea representa menos del 1 % de los casos de tuberculosis¹. Puede clasificarse como lupus vulgar, escrofuloderma, tuberculosis verrucosa cutis y tuberculosis periorificial. De estos subtipos, los más frecuentes son el lupus vulgar y la escrofuloderma². Las manifestaciones de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en piel pueden ser por infección exógena con compromiso directo de la piel, o endógena, por diseminación linfática, hematogena o por contigüidad; dichas infecciones pueden ser multibacilares o paucibacilares³. El chancre tuberculoso, la escrofuloderma, la tuberculosis periorificial, la tuber-

culosis miliar y la goma tuberculosa son formas multibacilares; por el contrario, la tuberculosis verrucosa cutis y el lupus vulgar pueden ser difíciles de diagnosticar porque se presentan pocos bacilos en los tejidos afectados³.

La forma periorificial es rara, corresponde al 2 % de las tuberculosis cutáneas y al 0,01 % de todas las tuberculosis, aunque se considera que su incidencia puede estar subestimada por la presencia de lesiones similares a las de la tuberculosis periorificial con mucha frecuencia en las autopsias⁴. Se presenta en pacientes adultos de edad media, con predominio en el sexo masculino⁵. Afecta la mucosa oral, la genital o la anal, y se define como primaria cuando la mucosa es el sitio inicial de infección y secundaria cuando se presenta por autoinoculación del bacilo procedente del tubo digestivo, del aparato genitourinario o de los pulmones. El segundo caso es mucho más frecuente⁵.

Este tipo de compromiso en piel y mucosas tiene cinco características que lo identifican y están presentes en la mayoría de los casos reportados en la literatura científica hasta el momento:

1. Grandes úlceras únicas o múltiples, dolorosas y persistentes.
2. Úlceras con bordes bien definidos y cubiertas por material seudomembranoso.
3. Localización en la mucosa oral, la anal o la genital.
4. Pacientes con compromiso del estado general y tuberculosis del sistema gastrointestinal, el geniturinario o pulmonar.
5. Lesiones que mejoran de forma adecuada con el tratamiento estándar para tuberculosis⁶⁻⁸.

Las lesiones pueden iniciarse como pápulas, placas o nódulos de color rojo pardo, que rápidamente se ulceran. En ocasiones, se puede ver alrededor de la lesión principal nódulos satélites de color amarillo que, en caso de presentarse, se consideran característicos de esta infección⁵. Los pacientes también pueden presentar fistulas, abscesos o lesiones verrugosas, lupoides o miliares⁴. En general, el compromiso de la mucosa oral es más frecuente, principalmente en la lengua, por deglución de bacilos tuberculosos originados en la tuberculosis pulmonar. Al momento del diagnóstico, los pacientes presentan fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y linfadenopatías. El compromiso pulmonar es concomitante en 81 % de los casos, incluso, cuando las lesiones son perianales o genitales⁷.

En algunos estudios, se reportan como factores de riesgo para esta infección la mala higiene, el tabaquismo y el trauma local y, en la boca, la presencia de quistes o abscesos dentales⁵. La inmunosupresión, como factor de riesgo, no es constante^{9,10}. La infección por HIV y el uso crónico de esteroides se han reportado solo en algunos casos⁴.

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con la enfermedad intestinal inflamatoria, el cáncer colorrectal, el pioderma gangrenoso y otras causas infecciosas y no infecciosas de úlceras genitales⁷.

El diagnóstico se puede hacer por medio de la biopsia de piel o de los tejidos afectados, el cultivo de tejidos y de las secreciones, o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La prueba de tuberculina puede ser útil en algunos casos. En la histopatología se observa necrosis caseosa extensa con granulomas formados por células epiteloides y células gigantes multinucleadas en la dermis. Con la tinción de Ziehl-Neelsen se pueden observar los BAAR⁷.

A todos los pacientes con sospecha de tuberculosis

periorificial se les debe tomar una radiografía de tórax por el frecuente compromiso pulmonar concomitante. Otras ayudas diagnósticas, como la colonoscopia o la TC, pueden ayudar en el diagnóstico⁸.

La tuberculosis periorificial tiene mal pronóstico porque generalmente se presenta en un paciente con enfermedad diseminada, las lesiones en mucosas no sanan espontáneamente y, en caso de no recibir un tratamiento oportuno, puede haber diseminación miliar y producirse la muerte. Incluso con tratamiento adecuado, algunos pacientes pueden tener un mal pronóstico⁵.

Con respecto al uso crónico de esteroides, por medio de sus efectos genómicos, estos medicamentos pueden modular la reacción inmunitaria innata y adaptativa, con supresión de la reacción celular de tipo Th1 y aumento de la reacción de tipo Th2, lo cual predispone a los pacientes a infecciones oportunistas y se acompaña de otros efectos adversos, como la diabetes mellitus de tipo 2 que se desarrolló en este caso¹¹.

REFERENCIAS

1. Dias MF, Bernardes Filho F, Quaresma MV, Nascimento LV, Nery JA, Azulay DR. Update on cutaneous tuberculosis. An Bras Dermatol. 2014;89:925-38.
2. Puri N. A clinical and histopathological profile of patients with cutaneous tuberculosis. Indian J Dermatol. 2011;56:550-2.
3. Palacios CP, Gaviria M, Restrepo R, Tamayo LM. Tuberculosis cutánea: reto diagnóstico. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011;19:249-51.
4. León-Mateos A, Sánchez-Aguilar D, Lado F, Toribio J. Perianal ulceration: a case of tuberculosis cutis orificialis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19:364-6.
5. Turkmen M, Turk BG, Kandiloglu G, Dereli T. Tuberculosis cutis orificialis in an immunocompetent patient. Cutis. 2015;95:E4-6.
6. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Ghosh A, Mandal RK, Bhattacharyya K, Chatterjee S. Non-healing perianal ulcer: A rare presentation of cutaneous tuberculosis. Dermatol Online J. 2009;15:9.
7. Choi SR, Kim JK, Kim DH, Yoon MS. A case of tuberculosis cutis orificialis with perianal involvement. Ann Dermatol. 2009;21:443-6.
8. Ichihashi K, Katoh N, Takenaka H, Kishimoto S. Orificial tuberculosis: Presenting as a refractory perianal ulcer. Acta Derm Venereol. 2004;84:331-2.
9. Chen YJ, Shieh PP, Shen JL. Orificial tuberculosis and Kaposi's sarcoma in an HIV-negative individual. Clin Exp Dermatol. 2000;25:393-7.
10. Ezzedine K, Belin E, Pistone T, Milpied B, Jouary T, Taieb A, et al. Orificial tuberculosis in an immunocompetent care-worker. Acta Derm Venereol. 2010;90:552-3.
11. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: A good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. Ann NY Acad Sci. 2004;1024:124-37.

Tiña negra palmar

Tinea nigra palmaris

Melisa Montes-Palacio¹, Luz Marina Gómez², Nora Cardona³

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga; profesora titular de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
3. Médica, M.Sc., investigadora y profesora asociada, Universidad CES; Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Medellín, Colombia.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de cuatro años de edad, que consultó por una lesión pigmentada en la palma izquierda, asintomática y de crecimiento centífugo lento. El examen clínico y el dermatoscópico sugerían tiña negra, lo cual se confirmó mediante estudio microbiológico, determinándose que el agente causal era un hongo levaduriforme dematiáceo: *Hortaea werneckii*.

Se resalta el papel de la dermatoscopia en el diagnóstico clínico de esta entidad.

PALABRAS CLAVE: tiña negra, tiña negra palmar, dermatoscopia, *Hortaea werneckii*.

SUMMARY

We report the case of a 4-year-old patient with an asymptomatic, centrifugal slow-growing pigmented lesion on the left palm. Clinical and dermoscopic examinations were consistent with tinea nigra, which was confirmed by microbiological study. The infection was due to a pigmented fungus identified as *Hortaea werneckii*.

We emphasize the importance of dermoscopy as a diagnostic tool in this entity.

KEY WORDS: tinea nigra, tinea nigra palmaris, dermoscopy, *Hortaea werneckii*.

INTRODUCCIÓN

La tiña negra palmar es una micosis superficial que afecta el estrato córneo, es causada por un hongo levaduriforme y dematiáceo, *Hortaea werneckii*, previamente denominado *Phaeoannellomyces werneckii* o *Exophiala werneckii*¹.

Ha recibido otras denominaciones como queratomicosis *nigricans*, pitiriasis *nigricans*, microsporosis *nigra*, cladosporiosis *nigra*, feoanelomicosis o feohifomicosis superficial¹.

Se presenta como una infección asintomática de curso crónico, con formación de una mácula generalmente única, hiperpigmentada y de color café a negro, que se localiza principalmente en las palmas²⁻⁷. Sin embargo, hay reportes bibliográficos de compromiso en las plantas⁷⁻⁹, los brazos y los espacios interdigitales⁷. En raras ocasiones, produce compromiso bilateral^{7,8,10}.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de sexo masculino de cuatro años de edad, natural y residente de Medellín, que fue llevado a consulta por un cuadro clínico de 15

Correspondencia:

Melisa Montes

Email:

melisamontesp@gmail.com

Recibido: 15 de febrero de 2016

Aceptado: 24 de junio de 2016

No se reportan conflictos de interés.



FIGURA 1. Mácula ovalada de color café claro, homogénea y de bordes bien definidos.



FIGURA 2. Múltiples espículas de color café que se disponen formando cadenas, sin relación con los surcos o las crestas y que no corresponden a ningún patrón melanocítico.



FIGURA 3. Tinción con KOH: múltiples hifas tabicadas de color café claro, algunas de ellas ramificadas y con terminaciones hialinas. Aumento 40X.



FIGURA 4. Resultado después del tratamiento.

meses de evolución, de aparición de una mácula café localizada en la palma izquierda, de crecimiento lento y asintomática.

En el examen físico se encontró una lesión macular ovalada, de color café claro, homogénea y de bordes bien definidos, de 1,5 x 1,0 cm (**FIGURA 1**). Con la dermatoscopia se evidenciaron múltiples espículas café, sin relación con los surcos o las crestas, y que no seguían ningún patrón que sugiriera una lesión melanocítica (**FIGURA 2**).

Con la sospecha clínica de tiña negra palmar, y después de haber descartado por examen físico y dermatoscopia una lesión melanocítica, se inició el tratamiento con cinta adhesiva en repetidas ocasiones para

hacer la remoción mecánica de la lesión, y urea en crema al 20 % como queratolítico, con mejoría parcial por falta de una adecuada observancia del tratamiento.

Fue llevado a consulta nuevamente 11 meses después, y por la persistencia de la lesión, se decidió tomar una muestra para estudio fungico. Este se realizó en el Instituto Colombiano de Medicina Tropical, donde se procedió al raspado de la lesión para el examen directo y el cultivo. En el examen directo se utilizó KOH al 10 % y se observaron múltiples hifas tabicadas de color café claro, algunas de ellas ramificadas (dicotómicas) y con paredes gruesas (**FIGURA 3**).

Se cultivó en agar Sabouraud dextrosa, se incubó a temperatura ambiente durante 30 días y se obtuvo el

crecimiento de una colonia negra de apariencia cremosa lisa, indicativa de *H. werneckii*.

Se reinició el tratamiento con urea al 20 % en crema, aplicada una vez al día, pero, aun así, no se logró la mejoría esperada de la lesión. Por lo tanto, se formuló ciclopiroxolamina en crema aplicada en las noches durante cuatro semanas, lográndose la completa resolución de la lesión (**FIGURA 4**).

DISCUSIÓN

El principal agente etiológico de la tiña negra, *H. werneckii*, es un hongo dematiáceo polimorfo que inicialmente crece como levadura negra y posteriormente se transforma en moho. Tiene propiedades halofílicas, lo que le permite adaptarse con facilidad a condiciones de hipersalinidad (NaCl del 3 al 30 %)¹, razón por la cual se encuentra con frecuencia en zonas costeras⁷, desalinizadoras, charcos en desecación, ríos, lagos y en el polvo de casas. Se han reportado otros agentes responsables de la tiña negra, como *Cladosporium castellanii*, *Phoma hibernica* y *Cladophialophora saturonica*; este último, a diferencia de *H. werneckii*, se considera estrictamente como un parásito¹¹.

El primer caso fue reportado en Salvador de Bahía (Brasil) en 1891, por Cerqueira, quien lo denominó en primera instancia como *queratomicosis nigricans palmaris*. Sin embargo, este reporte no tuvo mucha difusión y solo fue hasta 1916 cuando su hijo Cerqueira-Pintore confirmó tal descubrimiento. El segundo caso se reportó también en Rio de Janeiro (Brasil) por Ramon y Silva en 1921, lográndose por primera vez el aislamiento del hongo que se denominó *Cladosporium werneckii*. Debido a su naturaleza polimorfa, ha recibido desde entonces varias denominaciones: en 1984, Nishimura y Miyaji lo llamaron *Hortaea*, nombre que se acepta en la actualidad¹.

La tiña negra es una infección poco prevalente que ha sido más frecuente en zonas tropicales y subtropicales de Centroamérica y Suramérica, con reporte de casos en México⁷, Panamá¹², Costa Rica¹³, Brasil^{6,14,15}, Colombia⁴, Venezuela¹⁶, Chile⁸, Uruguay¹⁷, Perú¹⁸ y Argentina⁵; también, en países asiáticos, la Polinesia y la costa africana¹⁹. Existen casos reportados en residentes fuera de las áreas costeras, por lo que la infección tal vez se inicia dos a tres semanas después de viajar a esas áreas.

Las mujeres se encuentran más afectadas que los hombres, con una relación de 2 a 1. Afecta a todos los grupos de edad, pero, su mayor incidencia se encuentra en niños y adultos jóvenes, siendo en los primeros hasta de 30 %⁶.

El único factor de predisposición relacionado es la hiperhidrosis palmoplantar, que se ha asociado hasta en 50 % de los casos, ya que la gran concentración salina presente en el sudor reproduce las condiciones naturales en las cuales habita el hongo. No se conoce con certeza su periodo de incubación⁷.

El cuadro clínico se caracteriza por ser una infección asintomática, que compromete con mayor frecuencia las palmas, aunque cada vez hay más casos reportados en las plantas⁷⁻⁹; esto se debe a que el hongo no soporta temperaturas superiores a los 37 °C y estas, generalmente, son áreas más frías que el resto del cuerpo. Sin embargo, también hay reportes de lesiones localizadas en áreas que no son distales²⁰. Es más común que produzca una lesión unilateral, única, pero, puede presentarse también en ambas extremidades.

Clínicamente, se encuentra una mácula o parche irregular con bordes bien definidos, sin cambios epidérmicos, cuyo color puede variar entre diferentes tonalidades de café a negro, y su crecimiento es centrífugo y lento, de semanas a meses. A diferencia de la mayoría de las micosis superficiales, la tiña negra no produce descamación ni prurito^{9,21,22}.

A pesar de que las lesiones son muy características, se confunden fácilmente con lesiones pigmentadas melanocíticas del tipo nevus o melanoma maligno, u otro tipo de lesiones pigmentarias, como dermatitis neglecta, pigmentación posinflamatoria, erupciones secundarias a fármacos o químicos como el nitrato de plata⁸. Recientemente, se publicó un caso de liquen plano palmar bilateral que consistía en parches negros asintomáticos que, clínicamente, simulaba una lesión por tiña negra²³.

La dermatoscopia es una herramienta que permite una mejor caracterización de las lesiones pigmentarias, es costo-efectiva y no invasiva para la aproximación a un diagnóstico clínico acertado. En la dermatoscopia, la tiña negra se caracteriza por espículas pigmentadas de color café tenue, que forman cadenas finas y que configuran clínicamente una mancha reticulada, usualmente de color café uniforme. Estas espículas corresponden a las hifas pigmentadas localizadas en el estrato córneo. Se diferencia fácilmente de las verdaderas lesiones melanocíticas porque no conforma una verdadera red de pigmento y no tiene relación alguna con los surcos o las crestas²⁴⁻³⁰.

Los hallazgos ultraestructurales en la microscopía electrónica se correlacionan con los dermatoscópicos; muestran pequeñas agregaciones fúngicas entre los corneocitos, que corresponden a las espículas en la dermatoscopia y, también, permiten documentar el modo de difusión de la tiña negra pues muestran cómo

las hifas son eliminadas hacia las zonas más superficiales del estrato córneo³¹.

El diagnóstico se confirma con la ayuda del examen fúngico directo y el cultivo. El examen fúngico directo muestra pequeñas hifas delgadas, tortuosas, de color café claro, que a veces pueden verse más oscuras. La pigmentación de las hifas permite distinguir la tiña negra de otros tipos de dermatofitosis¹⁷. Si este examen resulta negativo, deben considerarse otras lesiones pigmentarias dentro del diagnóstico diferencial.

Las colonias de *H. werneckii* crecen en el medio estándar agar Sabouraud dextrosa y agar Sabouraud dextrosa más antibiótico en cinco a ocho días. Inicialmente, son negras con una apariencia cremosa lisa y luego se tornan filamentosas. Esta transición morfológica es bastante característica. Las conidias aparecen como células levaduriformes pigmentadas con un tabique central oscuro, y luego la pared exterior se adelgaza y se pigmenta intensamente. Finalmente, las conidias germinan con hifas y forman colonias de levaduras que gradualmente evolucionan a filamentos para completar el ciclo.

Los antifúngicos tópicos son el tratamiento de elección. Se han comunicado casos que mejoraron satisfactoriamente con terbinafina³², bifonazol²⁰, ketocanazol³³, ciclopiroxolamina³⁴, miconazol³⁵, butenafina²¹ o econazol⁵. Se recomiendan dos a cuatro semanas de tratamiento tópico para obtener una remisión completa. Otra alternativa es el uso de queratolíticos tópicos como urea, ácido salicílico⁹, pomada de Whitfield (ácido salicílico al 3 %, ácido benzoico al 2-6 %, en una base apropiada como parafina blanca suave) y tretinoína, que reducen la pigmentación^{7,24}.

En caso de hiperhidrosis asociada, su control adecuado podría servir como opción terapéutica. Hay casos reportados con itraconazol oral^{8,36}. También, se encuentran en la literatura casos reportados con curación espontánea^{7,37}.

CONCLUSIONES

Se presenta el caso clínico de un niño con una lesión distal (*acral*) pigmentada, asintomática y de crecimiento lento, con hallazgos clínicos y dermatoscópicos sugestivos de tiña negra palmar, los cuales fueron confirmados con un examen directo y cultivo de la lesión.

La tiña negra tiene un patrón claramente identificado en la dermatoscopia, reportado en la literatura, el cual permite hacer un diagnóstico oportuno de la infección sin requerir de más ayudas diagnósticas.

REFERENCIAS

- Bonifaz A. Tiña negra. Micología médica básica. Cuarta edición. México, D. F.: McGraw-Hill editores; 2012. p. 154-60.
- Uezato H, Gushi M, Hagiwara K, Kayo S, Hosokawa A, Nonaka S. A case of tinea nigra palmaris in Okinawa, Japan. J Dermatol. 2006;33:23-9.
- Ridley MF, Francis J. Australian cases of tinea nigra palmaris. Med J Aust. 1961;48:399-401.
- Muñoz SA, Gaviria JGH, Ceballos MT. Reporte de un caso de tiña negra en Medellín. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2009;17:121-3.
- Maldonado I, Fernández Canigia L, Leitner R, Vitale RG. Tinea nigra palmaris: presentación de un caso clínico en la República Argentina. Rev Argent Microbiol. 2007;39:218-20.
- Diniz LM. Estudo de nove casos de tinea negra observados na Grande Vitória (Espírito Santo, Brasil) durante período de cinco anos. An Bras Dermatol. 2004;79:305-10.
- Bonifaz A, Badali H, de Hoog GS, Cruz M, Araiza J, Cruz MA, et al. Tinea nigra by *Hortaea werneckii*, a report of 22 cases from México. Stud Mycol. 2008;61:77-82.
- Cabrera R, Urrutia M, Sepúlveda R. Tiña negra (tinea nigra): comunicación de un caso alóctono en Chile. Rev Chil Infectol. 2013;30:90-3.
- Clemente-Ruiz de Almirón A, Corbalán-Vélez R, Martínez-Escribano J, Frías-Iniesta JF. Asymptomatic pigmented lesion on the sole of a young woman. Actas Dermosifiliogr. 2009;100:611-2.
- Larangeira de Almeida H Jr, Dallazem RN, Dossantos LS, Hallal SA da S. Bilateral tinea nigra in a temperate climate. Dermatol Online J. 2007;13:25.
- Badali H, Carvalho VO, Vicente V, Attili-Angelis D, Kwiatkowski IB, Gerrits van den Ende AHG, et al. *Cladophialophora saturnica* sp. nov., a new opportunistic species of Chaetothyriales revealed using molecular data. Med Mycol. 2009;47:51-62.
- Tapia A. Tinea nigra in the Republic of Panamá. Arch Argent Dermatol. 1965;15:67-74.
- Marín-Rojas R. First cases of tinea nigra palmaris in Costa Rica. Rev Latinoam Microbiol. 1972;14:25-7.
- Severo LC, Bassanesi MC, Londero AT. Tinea nigra: Report of four cases observed in Rio Grande do Sul (Brazil) and a review of Brazilian literature. Mycopathologia. 1994;126:157-62.
- Dinato SLM, Almeida JRP de, Romiti N, Camargo JRP de. Tinea nigra na cidade de Santos: relato de cinco casos. Bras Dermatol. 2002;77:721-6.
- Perez C, Colella MT, Olaizola C, Hartung de Capriles C, Magaldi S, Mata-Essayag S. Tinea nigra: Report of twelve cases in Venezuela. Mycopathologia. 2005;160:235-8.
- Conti-Díaz IA, Burgoa F, Civila E, Bonasse J, Miller A. Tinea nigra: First clinical case in Uruguay. Mycopathologia. 1984;87:81-3.
- Bernuy J, Bravo F. Hallazgos dermatoscópicos de tiña nigra: reporte de un caso. Folia Dermatol. 2004;15:23-5.
- Hughes JR, Moore MK, Pembroke AC. Tinea nigra palmaris. Clin Exp Dermatol. 1993;18:481-2.
- Julián-González R, Vargas-de Julián V. Tinea nigra en localización anatómica no habitual. An Pediatría. 2013;79:340-1.
- Rossetto AL, Cruz RCB. Tinea nigra: successful treatment with topical butenafine. An Bras Dermatol. 2012;87:939-41.

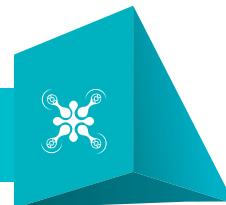
22. Charles AJ. Superficial cutaneous fungal infections in tropical countries. *Dermatol Ther.* 2009;22:550-9.
23. Madke B, Doshi B, Wankhede P, Nayak C. Palmar lichen planus mimicking tinea nigra. *Indian J Dermatol.* 2013;58:407.
24. Pilouras P, Allison S, Rosendahl C, Buettner PG, Weedon D. Dermoscopy improves diagnosis of tinea nigra: A study of 50 cases. *Australas J Dermatol.* 2011;52:191-4.
25. Xavier MH de SB, Ribeiro LHS, Duarte H, Saraça G, Souza ACL. Dermatoscopy in the diagnosis of tinea nigra. *Dermatol Online J.* 2008;14:15.
26. Criado PR, Delgado L, Pereira GA. Dermoscopy revealing a case of tinea nigra. *An Bras Dermatol.* 2013;88:128-9.
27. Haliasos EC, Kerner M, Jaimes-Lopez N, Rudnicka L, Zalaudek I, Malvehy J, et al. Dermoscopy for the pediatric dermatologist. Part I: Dermoscopy of pediatric infectious and inflammatory skin lesions and hair disorders. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:163-71.
28. Muir J. Tinea nigra and dermoscopy. *Australas J Dermatol.* 2012;53:e14.
29. Paschoal FM, de Barros JA, de Barros DPT, de Barros JC, Filho CDSM. Study of the dermatoscopic pattern of tinea nigra: Report of 6 cases. *Skinmed.* 2010;8:319-21.
30. Smith SB, Beals SL, Elston DM, Meffert JJ. Dermoscopy in the diagnosis of tinea nigra plantaris. *Cutis.* 2001;68:377-80.
31. Guarenti IM, Almeida HL de, Leitão AH, Rocha NM, Silva RME. Scanning electron microscopy of tinea nigra. *An Bras Dermatol.* 2014;89:334-6.
32. Rossetto AL, Cruz RCB, Haddad Junior V. Double-blind study with topical isoconazole and terbinafine for the treatment of one patient with bilateral tinea nigra plantaris and suggestions for new differential diagnosis. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2013;55:125-8.
33. Burke WA. Tinea nigra: Treatment with topical ketoconazole. *Cutis.* 1993;52:209-11.
34. Rosen T, Lingappan A. Rapid treatment of tinea nigra palmaris with ciclopirox olamine gel, 0.77%. *Skinmed.* 2006;5:201-3.
35. Marks JG Jr, King RD, Davis BM. Treatment of tinea nigra palmaris with miconazole. *Arch Dermatol.* 1980;116:321-2.
36. Gupta G, Burden AD, Shankland GS, Fallowfield ME, Richardson MD. Tinea nigra secondary to *Exophiala werneckii* responding to itraconazole. *Br J Dermatol.* 1997;137:483-4.
37. Rossetto AL, Cruz RCB. Spontaneous cure in a case of Tinea nigra. *An Bras Dermatol.* 2012;87:160-2.

Un nuevo concepto antiedad integral



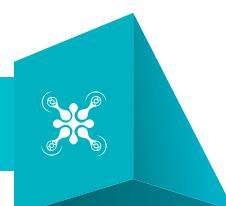
alsace

Nutritiva
Antioxidante Facial



alsace

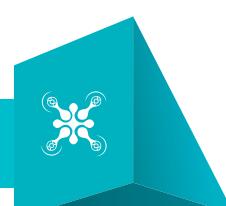
Hidratante
Antiedad Facial



Producto que hidrata la piel en la superficie y profundidad por su doble acción en la neosíntesis y renovación propia y óptima de ácido hialurónico, gracias al Epidrone® Hyalufiller y Glycokines; obteniendo como beneficio un relleno natural de arrugas.

alsace

Antiedad Facial
Epidrone 100



Combate el envejecimiento basado en la tecnología Epidrone® con 4 drones (Antiedad, Antiarrugas, Luminosidad y Ácido Hialurónico), sistema de liberación inteligente que llega a la célula específica liberando los activos dentro de ella. Además, efecto reestructurante de la Sirhamnose y antiinflamatorio del Phytonay.

...La innovación dentro de la piel



USO PROFESIONAL

medi+derma
by sesderma



NANOPORE stylus | 1

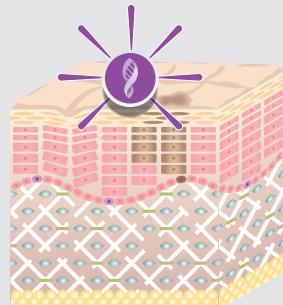
Última generación en tecnología de micropunción



Promueve el desarrollo del colágeno a través de tratamientos dermatológicos personalizados no invasivos

SOLUCIONES ESPECÍFICAS PARA CADA NECESIDAD EN EL CUIDADO DE LA PIEL:

- Líneas de expresión
- Fotoenvejecimiento
- Poros dilatados
- Flacidez
- Cicatrices
- Alteraciones pigmentarias
- Alopecias
- Estrías
- Acné
- Quemaduras
- Celulitis



Mediderma ofrece a los profesionales soluciones para tratamientos dermatológicos y estéticos.

Nuestro compromiso en I+D nos permite brindarles los últimos avances tecnológicos con la máxima eficiencia y garantía de seguridad.

Gracias a la confianza continua que los profesionales de la piel nos tienen, nuestros peelings químicos se han convertido en líderes en el mercado dermatológico.

Venta exclusiva para profesionales

Para conocer más sobre nuestra línea Mediderma
contáctenos a nuestro servicio al cliente: +57.1.641 67 28. www.mediderma.com.co

Síndrome de Goltz

Goltz syndrome

Catherine Alba¹, Mónica Novoa², Ivonne Bohórquez¹, Antonio Barrera³

1. Médica, residente de Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Dermatóloga pediatra; docente, Programa de Posgrado de Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia.
3. Dermatólogo pediatra; docente, Programa de Posgrado de Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, D.C., Colombia.

RESUMEN

La hipoplasia dérmica focal, también conocida como síndrome de Goltz, es una rara genodermatosis dominante ligada al cromosoma X, que afecta al tejido ectodérmico y mesodérmico. Se caracteriza dermatológicamente por estrías, atrofia dérmica congénita de distribución lineal o reticulada, lesiones hipopigmentadas o hiperpigmentadas que siguen las líneas de Blaschko, con frecuentes telangiectasias prominentes y nódulos. Se puede asociar a manifestaciones extracutáneas, como malformaciones óseas y dentales.

Se presentan dos casos clínicos de madre e hija con este diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: hipoplasia dérmica focal, cromosoma X, sindactilia.

Correspondencia:

Catherine Alba

Email:

cathealbayala@gmail.com

Recibido: 30 de septiembre de 2015

Aceptado: 10 de mayo de 2016

No se reportan conflictos de interés.

SUMMARY

Focal dermal hypoplasia, also known as Goltz syndrome, is a rare dominant genodermatoses linked to the X chromosome, which affects ectodermal and mesodermal tissues. It is characterized dermatologically by striae, congenital dermal atrophy with lineal or reticulated distribution, hypopigmented or hyperpigmented lesions along the lines of Blaschko, with frequent prominent telangiectasias and nodules. It may be associated to systemic manifestations, such as bone and dental malformations.

We present two clinical cases of this syndrome in a mother and her daughter.

KEY WORDS: Focal dermal hypoplasia, X chromosome, syndactyly.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una niña recién nacida de 36 semanas de gestación, enviada para interconsulta al Servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario de San José, por presentar lesiones atróficas y algunas de aspecto vascular en la región abdominal y los miembros inferiores. Como antecedente de importancia, su madre presentaba lesiones similares, sin estudios previos de su enfermedad.

En el examen físico se observaban placas atróficas bien definidas y confluentes de distribución blaschkoide, ubicadas en flancos, dorso y región inguinal



FIGURA 1. Placas atróficas confluyentes y bien definidas de distribución blaschkoide, ubicadas en flancos, dorso y región inguinal, en la recién nacida.



FIGURA 2. Telangiectasias en placas prominentes en la cara externa de la pierna derecha de la recién nacida



FIGURA 3. Sindactilia en el pie derecho de la recién nacida

(FIGURA 1), asociadas a telangiectasias en placas prominentes en la cara externa de la pierna derecha (FIGURA 2). Además, se evidenció sindactilia entre el segundo y el tercer dedos del pie derecho (FIGURA 3), sin otros hallazgos de importancia.

La madre, una adolescente de 16 años de edad, presentaba placas atróficas ubicadas principalmente en la cara interna de los miembros superiores, y máculas hipopigmentadas e hiperpigmentadas, de color pardo oscuro, aspecto arremolinado y distribución blaschkoide, en el tronco y las extremidades (FIGURA 4). Asimismo, presentaba dientes en sierra y alteración del esmalte dental, y sindactilia en el tercer y el cuarto dedos de la mano derecha, y el cuarto y el quinto dedos del pie derecho (FIGURAS 5 Y 6).

Con los hallazgos anteriores, se hizo una impresión diagnóstica de síndrome de Goltz y se solicitaron es-

tudios complementarios; el ecocardiograma mostró un agujero oval permeable de 1 mm, y la ecografía abdominal total y la de vías urinarias fueron normales. Recibió manejo interdisciplinario en conjunto con los servicios de Genética, Ortopedia Infantil y Oftalmología.

DISCUSIÓN

La hipoplasia dérmica focal, también conocida como síndrome de Goltz, es una genodermatosis multisistémica del tejido conjuntivo que se expresa con áreas de herniaciones del tejido celular subcutáneo sobre la epidermis, que coexisten con alteraciones de órganos derivados del tejido ectodérmico y mesodérmico¹. Afecta principalmente a las mujeres y tiene una incidencia estimada de 1:50.000 a 1:150.000 casos en la población



FIGURA 4. Máculas hipopigmentadas e hiperpigmentadas de color pardo oscuro, con aspecto arremolinado y de distribución blaschkoide, en el tronco y las extremidades.



FIGURA 5. Dientes en sierra de la madre.



FIGURA 6. Sindactilia en la mano y el pie derechos de la madre

general². El 95 % de los casos se presenta de manera esporádica, sin embargo, su transmisión familiar ha sido bien documentada.

Este trastorno es secundario a mutaciones en el gen PORCN localizado en los loci Xp11.23 y Xp22.31, de las cuales hasta ahora se han identificado 27 mutaciones diferentes³. Es mortal en hombres homocigóticos, y en todos aquellos que sobreviven se debe a mutaciones de novo o asociación con el síndrome de Klinefelter³. El gen PORCN codifica la enzima O-acetyl-transferasa que facilita la secreción de proteínas de señalización, las cuales se requieren para el desarrollo embrionario de los tejidos ectomesodérmicos, en particular, para la proliferación de fibroblastos y la osteogénesis^{1,3}.

El órgano comprometido con mayor frecuencia es

la piel; le siguen las alteraciones músculo-esqueléticas, presentes en 80 % de los casos y que consisten en talla baja, sindactilia u oligodactilia, hipoplasia o ausencia de dedos, escoliosis y asimetría facial. El espectro también incluye anomalías oculares (40 %) y malformaciones orodentales, que incluyen agenesia o displasia de los dientes, mala oclusión y defectos del esmalte con caries a repetición^{2,4}. También, son frecuentes en las vías urinarias (agenesia renal o riñón en hendidura) y en el sistema digestivo (reflujo gastroesofágico y nasal); además, se pueden presentar onfalocele, defectos de la pared abdominal y malformaciones cardíacas congénitas⁴. Entre los hallazgos de histopatología se encuentran: atrofia cutánea, disminución de las fibras de

colágeno y células grasas que se extienden hasta la dermis superior⁵.

Los dos casos aquí descritos de síndrome de Goltz se demostraron en mujeres con relación familiar (madre e hija), que cursan con hallazgos cutáneos y extracutáneos, cuyas lesiones dérmicas no forman ampollas y son estáticas, descartándose el principal diagnóstico diferencial, la incontinencia pigmentaria .

4. López-Porras RF, Arroyo C, Soto-Vega E. Focal dermal hypoplasia with uterus bicornis and renal ectopia: Case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol.* 2011;3:158-63.
5. Grzeschik KH, Bornholdt D, Oeffner F, König A, del Carmen Boente M, Enders H, et al. Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nat Genet.* 2007;39:833-5.

CONCLUSIÓN

Se presentan dos casos clínicos de mujeres con diagnóstico de hipoplasia dérmica focal con diferentes espectros de la enfermedad, debidos a la edad de cada paciente: una de ellas es una recién nacida con sindactilia, lesiones atróficas y telangiectasias prominentes en las extremidades y, la otra, la madre de 16 años que presenta cambios crónicos residuales de atrofia cutánea, máculas hipopigmentadas e hiperpigmentadas distribuidas en el tronco y las extremidades de distribución blaschkoide, asociadas a sindactilia y alteraciones dentarias.

Los pacientes con este síndrome pueden presentar un espectro de la enfermedad que permite una adecuada calidad de vida en algunos casos, o presentar malformaciones sistémicas importantes que pueden llegar a comprometer la vida.

Cabe resaltar la importancia en el momento del diagnóstico y ante la sospecha clínica, de llevar a cabo un adecuado y preciso interrogatorio familiar, acompañado de un detenido examen físico, y contar con el apoyo de un equipo multidisciplinario, pues es probable que varios casos sean subdiagnosticados y, por ende, sin publicar, lo que podría explicar por qué en Colombia no existen datos claros de la incidencia de la enfermedad.

Agradecimientos

A Mauricio Torres, Édgar Olmos y Óscar Mora.

REFERENCIAS

1. Moore DJ, Mallory SB. Goltz syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1989;6:251-3.
2. Bree AF, Grange DK, Hicks MJ, Goltz RW. Dermatologic findings of focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016;172C:44-51.
3. Lombardi MP, Bulk S, Celli J, Lampe A, Gabbett MT, Ousager LB, et al. Mutation update for the PORCN gene. *Hum Mutat.* 2011;32:723-8.



Epithelium

Innovación dermocosmética



Teléfono: 8776410 - 8776408
contactenos@epithelium.com

