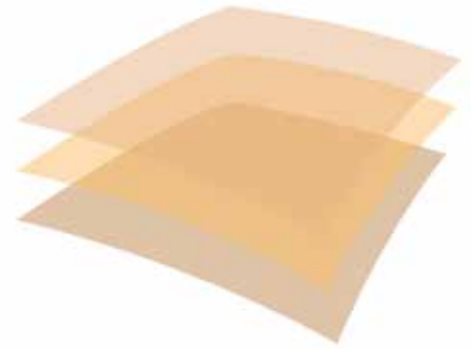


| | | |
|---------------------------|---|--|
| Editora | Ana Francisca Ramírez Esp. en Dermatología Oncológica. Hospital Universitario del Valle, Fundación Valle del Lili, Santiago de Cali, Colombia. | |
| Director Comercial | Luis Hernando Moreno Esp. en Dermatología, MSc en Microbiología. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia. | |
| Comité Editorial | Gloria Sanclemente Esp. en Dermatología, MSc en Virología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. | |
| | Margarita Velásquez Esp. en Dermatología, PhD en Inmunología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. | |
| | Juan Guillermo Chalela Esp. en Medicina Interna, Esp. en Dermatología. Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia. | |
| | María Teresa Ochoa Esp. en Dermatología, MSc en Inmunología. UCLA, USA. | |
| | Anilza Bonelo MSc en Microbiología, PhD en Ciencias Biomédicas. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia. | |
| | Gerzaín Rodríguez Esp. en Dermatopatología. Universidad de La Sabana. Chía, Cundinamarca, Colombia. | |
| Comité Científico | Rodrigo Restrepo Esp. en Dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. | |
| | 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. | |
| | Felipe Jaramillo Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatopatología. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. | |
| | Beatriz Orozco Esp. en Dermatología, Esp. en Epidemiología. Universidad Pontificia Bolivariana, Bogotá, D.C., Colombia. | |
| | Álvaro Acosta Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia. | |
| | César Gonzalez Dermatólogo. Clínica de Psoriasis Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia | |
| | Corrector de Estilo | Carlos Arturo Hernández Especialista en Salud Pública, Bogotá, D.C., Colombia |
| | Diseño Editorial | María Fernanda Ramírez Diseñadora Gráfica, Universidad del Valle. Santiago de Cali, Colombia. |



AsoColDerma

Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Directivas de Asocolderma

2008-2010

Presidente Nacional

Juan Guillermo Chalela (Bogotá D.C.)

Vicepresidente

Adriana Arrunátegui (Santiago de Cali)

Presidente Honorario

Francisco Eladio Gómez (Medellín)

Presidente del Congreso

Evelyne Halpert (Bogotá D.C.)

Secretario general

César González (Bogotá D.C.)

Tesorera

Mónica Helena Rivera (Bogotá D.C.)

Vocales

Germán Santacoloma (Manizales)

Armando José Vásquez (Bucaramanga)

Antonio Barrera (Bogotá D.C.)

Ramiro Quintero (Barranquilla)

Carlos Alberto de La Roche (Santiago de Cali)

Gonzalo Marrugo (Cartagena)

Alvaro Julio Correa (Barranquilla)

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



Esta revista está disponible en formato digital en la dirección electrónica www.revistasocolderma.com

Reglamento de publicaciones

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

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

Información para los autores

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

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

1. Artículo de investigación

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

2. Artículo de revisión

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

3. Educación médica continua

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

4. Artículo de reflexión

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

5. Reportes de caso

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

6. Revisión de la literatura

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

7. Dermatopatología

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

8. Cirugía dermatológica

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

9. Noticias y eventos

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

10. Carta al editor

Comentarios, opiniones o informaciones relacionados

con publicaciones previas e inquietudes acerca de la revista o la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. La correspondencia publicada podrá editarse por razones de extensión, corrección gramatical o de estilo, y de ello se informará al autor antes de su publicación.

Evaluación de los artículos

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

Presentación del trabajo

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

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

Todo trabajo será enviado al correo electrónico de la revista. La revista tendrá como idioma oficial el español, pero podrá aceptar colaboraciones en inglés.

La primera página debe incluir:

- Título del trabajo en español.
- Título del trabajo en inglés.
- Subtítulo (si lo amerita).
- Apellidos y nombres completos de los autores.
- Cargo y categoría académica de los mismos.
- Nombre de la institución donde se realizó el trabajo.
- Nombre, dirección, número de teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le enviará la corres-

pondencia, quien deberá indicar con claridad si su dirección de correspondencia puede ser publicada.

- Fuentes de financiación, equipo, medicamentos o todos estos.
- Conteo de palabras del texto (excluyendo el resumen, los agradecimientos, las leyendas de las figuras y las referencias) y conteo de palabras del resumen.
- Número de figuras y cuadros.
- Título abreviado para encabezamientos de página.

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

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

Debe utilizarse un mínimo de abreviaturas, las cuales serán definidas la primera vez antes de su empleo. Siempre usar nombres genéricos de medicamentos. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá citar una vez, entre paréntesis, luego de su primera mención. Toda medida será expresada en sistema métrico decimal. Las referencias se identificarán en el texto con números arábigos entre paréntesis, en su orden de aparición.

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

Ejemplos de referencias

Se deben listar los primeros 6 autores seguidos por *et al.*

Artículos de revistas: Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen: página inicial - final del artículo.

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

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

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

Ilustraciones y cuadros

Cada una de las ilustraciones y cuadros se debe enviar en un archivo adicional al texto del artículo. Son suplementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo podrá llevar un número razonable de fotos; para los minicases, máximo tres. El número de fotos podrá ser aumentado a seis cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del comité editorial. Las fotografías deben enviarse en formato JPEG o TIFF en alta resolución (300 DPI) en un archivo anexo al artículo. Deben numerarse con cifras arábigas, tener

un título breve y ser autoexplicativas. Las fotografías de histopatología deben indicar el tipo de tinción y la escala de magnificación utilizada. Las ilustraciones se numeran con cifras, de acuerdo con su mención en el texto. Las leyendas correspondientes deberán anexarse al final del trabajo. Si han sido publicadas previamente, deberá darse el crédito completo en dichas leyendas. Además, si la fotografía permite reconocer la identidad del sujeto, se requiere un consentimiento escrito del paciente para su publicación. Cuando se obtenga este consentimiento, deberá mencionarse en el artículo publicado. No se debe incluir información que permita identificar al paciente, como nombre, iniciales, o números de historia clínica.

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

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

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son pro-

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

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

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

Diseño y diagramación:

al punto.

email: alpunto32@gmail.com

Impresión:

Impresora Feriva S.A.

Cali - Colombia, 2010

| | |
|--|-----------|
| Editorial | 58 |
| Relación entre médicos e industria farmacéutica, ¿cuál es el límite? Ana Francisca Ramírez, Jorge Hernán Ramírez. Cali, Colombia. | 58 |
| Artículos de revisión | 60 |
| Micosis fungoides en niños Paola Marcela Arcila, Óscar Jairo Valencia, Margarita María Velásquez. Medellín, Colombia. | 60 |
| Poxvirus que causan enfermedad en los seres humanos Gloria Sanclemente, Luis Alfonso Correa. Medellín, Colombia. | 67 |
| Diagnóstico y manejo del síndrome de ovario poliquístico: una perspectiva dermatológica Ana María Rivas, Luz Adriana Vásquez, María Isabel Arredondo. Medellín, Colombia. | 78 |
| Revisiones de tema | 91 |
| Lepra neural primaria: definición y criterios de manejo Gerzaín Rodríguez, Rafael Pinto. Bogotá D.C., Colombia. | 91 |
| Reportes de caso | 96 |
| Paniculitis citofágica histiocítica asociada a leucemia mieloide crónica María Andrea Ocampo, Yadira Astrid Vásquez, Mariam Rolón. Bogotá D.C., Colombia. | 96 |
| Tiña del cuero cabelludo por <i>Trichophyton tonsurans</i>: agente emergente en Colombia Joaquín Benavides, Janeth Villanueva. Cali, Colombia. | 99 |
| Hiperpigmentación de la línea de las medias Verónica Molina, Claudia Patricia García. Medellín, Colombia. | 102 |
| Dermatomiositis amiopática asociada a carcinoma mioepitelial primario de glándula salival: reporte de caso Carlos Jaime Velásquez, Ángela Londoño, Alejandro Hernández, Carlos Alberto Hinestroza, Diana Carolina Jaramillo, Juan Felipe Betancur, Aura Ligia Zapata-Castellanos, Francisco Vargas, Oscar Jair Felipe-Díaz. Medellín, Colombia. | 104 |
| Enfermedad de Letterer-Siwe: diagnóstico dermatológico de una enfermedad sistémica María Cristina Trujillo, Paulina Uribe, María Isabel Arredondo, Ana Cristina Ruiz. Medellín, Colombia. | 107 |
| Lesiones arciforme migratorias palpables Lucy García, Sara Lozada, Liliana Muñoz. Cali, Colombia. | 110 |

FOTOGRAFÍA DE LA PORTADA: coloración de HE de una biopsia de una lesión nodular dolorosa de la cabeza del peroné, interpretada clínicamente como tumor doloroso de la piel. Se observan conglomerados inflamatorios con fibrosis y granulomas de células gigantes y linfocitos que destruyen y engruesan haces nerviosos. Un pequeño haz nervioso profundo aparece normal. El diagnóstico es lepra neural primaria. Fotografía suministrada por Gerzaín Rodríguez.

Editorial

Relación entre médicos e industria farmacéutica, ¿cuál es el límite?

La educación médica continua es uno de los principales medios de que disponen los médicos generales y los especialistas para actualizarse en los nuevos avances de la Medicina, conocer la existencia de nuevos principios activos de la farmacología y para escuchar recomendaciones de expertos sobre el uso de los medicamentos. Gran parte de esta formación médica continua consiste en la asistencia a actividades académicas, simposios y seminarios dictados por conferencistas pagos por la industria farmacéutica.

Los laboratorios farmacéuticos, también, patrocinan significativamente los seminarios y congresos organizados por las asociaciones científicas de las diferentes especialidades médico-quirúrgicas. No sería aventurado afirmar que todos hemos visto en los congresos nacionales gran cantidad de pósters de medicamentos, regalos marcados con los nombres comerciales de medicamentos, e invitaciones a comidas y fiestas financiadas por la industria; en pocas palabras, en estos eventos se puede observar, prácticamente, el uso de cualquier elemento que pueda servir para posicionar una marca comercial o para promover la formulación indiscriminada de medicamentos.

El dinero invertido en la promoción de un fármaco específico es uno de los factores que utiliza la industria farmacéutica para calcular su valor en el mercado; por lo tanto, quienes en realidad pagan esos generosos “gestos de cariño” de las casas comerciales con los médicos, son nuestros pacientes y el sistema de salud colombiano.

Tan sólo basta con que nos formulemos las siguientes preguntas para reconocer el impacto que tiene la industria farmacéutica en la educación de los médicos generales y especialistas en Colombia:

- ¿En cuántos seminarios que hablen sobre la ética de las relaciones del médico con la industria ha participado usted en los últimos cinco años?
- ¿Conoce algún programa de medicina o de alguna especialidad médica que eduque activamente a los médicos en los dilemas éticos que puede implicar su relación con la industria farmacéutica?
- ¿Qué proporción de ponencias sobre terapia farmacológica en los congresos carecen de conflictos de intereses?
- ¿Cuántos expositores conoce usted que en las presentaciones de los congresos hayan declarado algún

conflicto de intereses con la industria farmacéutica?

- ¿Cuántos médicos conoce usted que no hayan recibido regalos o cualquier otro tipo de dádivas por parte de la industria farmacéutica?

Las asociaciones científicas deberían tener suficiente autonomía para organizar sus eventos de educación médica; los temas centrales de los congresos organizados por estas asociaciones deberían ser los necesarios para el crecimiento de las especialidades y no deberían obedecer únicamente a los intereses de la industria farmacéutica. No deberían existir enfermedades abandonadas a su suerte –las ahora llamadas por la Organización Mundial de la Salud, “enfermedades desatendidas”– por no contar con medicamentos costosos que las patrocinen.

Se ha informado que la industria farmacéutica invierte más en mercadeo que en investigación; este mercadeo, en ocasiones, está disfrazado de “educación médica”; es así que la industria farmacéutica patrocina más del 50% de las actividades de educación médica continua en los Estados Unidos¹. La misma industria, en su código sobre las interacciones con los profesionales de la salud, afirma que uno de sus propósitos es apoyar la educación de los médicos; el problema surge cuando ella se convierte en la principal fuente de conocimientos, y cuando es la industria quien convierte las enfermedades desatendidas en afecciones actuales, centro de múltiples reuniones académicas, con el paso a la sombra de enfermedades con mayores prevalencias. Es aquí donde las sociedades científicas deben mostrarse como entidades reguladoras independientes.

Infortunadamente, todavía hay médicos que no saben interpretar con suficiente rigor científico la información entregada por la industria, se convierte en la principal fuente del conocimiento médico. Marcia Angell, quien fuera editora del *New England Journal of Medicine* y es considerada como autoridad en ética médica, escribió un editorial –que se ha convertido en un clásico– con el título de: “Is academic medicine for sale?”². Allí planteó su inquietud sobre la fusión de los intereses académicos y los comerciales, y la necesidad de acabar con los lazos entre la industria y la academia. Desde la Academia, se deberían impulsar investigaciones sobre las enfermedades que nos preocupan por su prevalencia o por su importancia clínica; es decir, se debería investigar especialmente sobre las causas de las enfermedades. No se

puede negar que hay especialistas que se han centrado exclusivamente en realizar trabajos de investigación relacionados con medicamentos, pues es una forma de conseguir fondos económicos de la industria, aunque estos conflictos de intereses, en ocasiones, puedan alterar la forma de enseñar la medicina.

Otra causa de este problema es la disminución de los fondos públicos para la investigación. Hasta la década de los 80, la investigación se llevaba a cabo en su mayoría por grupos académicos independientes; en la actualidad, el 70% de los ensayos clínicos son patrocinados por la industria farmacéutica que, en ocasiones, interviene de forma activa en el análisis estadístico final de los trabajos³.

En los Estados Unidos existe un código elaborado por la industria farmacéutica (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, PhRMA), para reglamentar las relaciones entre los médicos y la industria, denominado código PhRMA (*Code on Interactions with Healthcare Professionals*, disponible en <http://www.phrma.org>), el cual fue actualizado en enero de 2009; en él se describen unas pautas de cumplimiento voluntario, que deben ser observadas por la industria en su relación con los médicos.

Dicho código prohíbe los frecuentes regalos para los médicos, entre otros los lapiceros, los vasos, los pisapapeles, las carteras y los maletines. Además, este código recomienda que a los médicos no se les debe llevar a eventos suntuosos de diversión pagos por la industria farmacéutica; éstos pueden variar desde “parrandones” vallentados o “chivas” bailables, hasta viajes por el Caribe con sus parejas. En los Estados Unidos los únicos artículos permitidos son aquéllos que sirven para la educación médica y la interacción del médico con el paciente, por ejemplo, memorias USB, libros médicos o material didáctico para el paciente; por otra parte, no deben tener un valor excesivo que, en los Estados Unidos, se ha establecido como un precio inferior a los US\$ 100.

Una de las sugerencias que le hacen a los laboratorios es que el dinero que se invierte en promoción lo entreguen directamente a la sociedad que va a realizar el evento de educación continua, para que lo administre de forma libre sin que tengan que informarle al médico de dónde proviene el patrocinio. Posteriormente, durante el congreso, la asociación podría colocar unos pendones en los que se agradece a los principales patrocinadores; de esta manera, se crea un sistema más justo de interacción de los médicos con la industria farmacéutica, que no genere directos conflictos de intereses.

Finalmente, se ha descrito con frecuencia el símil entre la figura del médico y la del corredor de autos de fórmula uno pues, en ocasiones, vemos a eminentes profesionales salir del consultorio con una gorra marcada con el logo de un laboratorio, lapicero, bata médica con su nombre y el producto del laboratorio y, en algunos casos, incluso,

dirigiéndose al gimnasio con su maleta deportiva marcada con el nombre del laboratorio; esto nos permite preguntarnos ¿qué diferencia existe entre este galeno y un corredor de autos de fórmula uno?

Los nuevos conocimientos en farmacoterapia deben ser adquiridos de forma crítica, con base en literatura científica. La relación entre el médico y los fármacos debe ser basada en función exclusiva del bienestar del paciente, no de los beneficios económicos, tanto directos como indirectos que puedan surgir de esta formulación. Los conflictos de intereses deben ser declarados al inicio de todo artículo médico, y al inicio de cada conferencia. Al realizar esta editorial, no desconocemos aquella característica inherente a la especie humana, el narcisismo, que nos hace “objetos” fáciles de seducir por el poder, este “poder” que nos seduce puede ser el económico, o puede ser el que da el reconocimiento, la “fama”; en ocasiones, estas pulsiones son tan fuertes, que dejamos a un lado normas éticas que de otra forma serían incuestionables.

No debemos olvidar que la medicina esta ligada de forma íntima a la ética, para los griegos, la medicina surgía de un “instinto de auxilio”, el cual “sólo llega a ser eficaz cuando el individuo lo acepta y lo cumple de un modo personal”, el médico, “tiene la vista contristada, el tacto ofendido y en los dolores ajenos sufre penas propias, mientras que los enfermos por obra de ese mismo arte escapan a los mayores males, enfermedades, sufrimientos, penas, muerte, porque contra todos ellos encuentra recursos la medicina”⁴. Estas frases no pierden actualidad, deben ser recordadas, puestas en práctica y se deben transmitir a las nuevas generaciones.

Ana Francisca Ramírez, M.D., especialista en Dermatología Oncológica.

Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Correo electrónico: anafranciscar@gmail.com

Jorge Hernán Ramírez, M.D., M.Sc., Ph.D. (A)

Director, programa de Medicina, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

Correo electrónico: jhramirez@icesi.edu.co

Referencias

- Steinbrook R. Commercial support and continuing medical education. *N Engl J Med.* 2005;352:534-5.
- Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med.* 2000;342:1516-8.
- Liesegang TJ. Commercialism, loss of professionalism, and the effect on journals. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:1292-5.
- Dörr Zegers Otto. Ética y psiquiatría: aspectos en la praxis cotidiana. *Rev.Colomb.psiquiatr.* [revista en la Internet]. 2002 Mar [citado 2010 Jun 23]; 31(1): 27-48. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/scielo>

Micosis fungoides en niños

Mycosis fungoides in children.

Paola Marcela Arcila¹, Óscar Jairo Valencia², Margarita María Velásquez³.

1. Médica y cirujana, Grupo de Estudio en Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Médico y cirujano, residente de Dermatología, Universidad de Antioquia; Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Medellín, Colombia.
3. Médica dermatóloga, Dr. Sc. en Inmunología; Grupo de Investigación Dermatológica, GRID; profesora, Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia:

Margarita María Velásquez.
Email: mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 19 de marzo de 2010.

Aceptado: 4 de mayo de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

La micosis fungoides rara vez se describe en la niñez, aunque es el tipo más frecuente de linfoma cutáneo de células T en esta edad, en la que predomina el inmunofenotipo CD8+. Se manifiesta con parches hipopigmentados, por lo que se debe hacer diagnóstico diferencial con otras lesiones hipopigmentadas, como vitiligo, pitiriasis versicolor y lepra, entre otras. En niños es más común que se presente clínicamente en los estadios iniciales de mancha o placa, lo que hace que su pronóstico sea bueno. Las terapias más utilizadas para el tratamiento en niños son los corticosteroides tópicos de alta potencia y la fotoquimioterapia PUVA.

PALABRAS CLAVE: linfoma cutáneo de células T, micosis fungoides, micosis fungoides hipopigmentada.

Summary

Mycosis fungoides has been rarely described in childhood, even though it is the most common subtype of cutaneous T-cell lymphoma in this age group, predominantly the immunophenotype CD8+. This phenotype is associated with hypopigmented patches for which differential diagnoses include vitiligo, pityriasis versicolor and leprosy, among others. In children, clinical presentation at the initial patch/plaque stage correlates with favorable prognosis. Mycosis fungoides is most frequently treated in children with high-potency topical corticosteroids and PUVA photochemotherapy.

KEY WORDS: T-cell cutaneous lymphomas, Mycosis fungoides, Hypopigmented mycosis fungoides.

Introducción

Los linfomas cutáneos de células T son un grupo heterogéneo de trastornos de la proliferación de los linfocitos que afectan la piel y tienen una gran variedad de presentaciones clínicas, histopatológicas e inmunofenotípicas. La micosis fungoides representa el tipo más frecuente de linfoma cutáneo de células T, un proceso, principalmente, de adultos mayores de 50 años, aunque puede afectar niños y adolescentes. A diferencia de los adultos, en los

niños predomina la micosis fungoides del inmunofenotipo CD8+ que clínicamente se manifiesta con parches hipopigmentados.

En esta revisión se presentan los aspectos clínicos más importantes de la micosis fungoides en niños; esta enfermedad debe considerarse en el diagnóstico diferencial de dermatosis más frecuentes en la infancia, como el vitiligo y la pitiriasis alba. El diagnóstico temprano permite instaurar una terapia oportuna y disminuir las complicaciones a largo plazo.

Epidemiología

No existen reportes de estudios en población colombiana en la literatura indexada, por lo que se toman como referencia los estudios de las poblaciones norteamericana y europea. Se considera que existe un subregistro de la enfermedad debido a la dificultad de establecer el diagnóstico temprano. Se estima que en Estados Unidos aparecen 1.000 nuevos casos cada año, con una incidencia de linfoma cutáneo de células T de 6,4 por 1'000.000 y de micosis fungoides de 4,6 por 1'000.000¹.

La micosis fungoides es típicamente de adultos, la edad media en el momento del diagnóstico es de 55 a 60 años; predomina en los varones (hombre:mujer, 2:1). Aunque es inusual en la infancia y en la adolescencia, es el tipo de linfoma cutáneo más frecuente. Se ha reportado que de 0,5% a 5% de los pacientes con micosis fungoides, son niños y adolescentes; los estudios en niños sugieren que la incidencia se encuentra en aumento².

Definición

La micosis fungoides es la forma más frecuente de linfoma cutáneo de células T y se caracteriza por la presencia de parches, placas o tumores en zonas no expuestas a la luz y formas hipopigmentadas en niños; su naturaleza es, generalmente, indolente y crónica, y afecta de manera importante la calidad y el estilo de vida^{3,4}.

Patogenia

La causa última de la micosis fungoides es desconocida. Su etiopatogénesis se ha asociado a factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Entre los factores genéticos, se ha reportado una gran frecuencia de los alelos HLA-DQB1*03 y HLA-DRB1*11 en pacientes con micosis fungoides familiar, incluyendo niños⁵. Otros hechos asociados son las mutaciones en los genes *P53* y *CDKN2A* en las fases avanzadas de la micosis fungoides⁶.

Se ha planteado que la persistente estimulación antigénica puede jugar un rol importante en el desarrollo de micosis fungoides relacionada con antecedentes de infecciones por virus, como el herpes simple, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), de infecciones por bacterias, como *Staphylococcus aureus*, y de dermatosis crónicas, como dermatitis atópica, dermatitis de contacto y psoriasis. La mucinosis folicular⁷ y la pitiriasis liquenoide crónica podrían desencadenar la micosis fungoides⁸. Algunos estudios han descrito factores de riesgo ocupacional en los adultos que laboran en industrias de vidrio, cerámica y pulpa de papel, entre otras, y en profesores; estos factores no se han relacionado con la micosis

fungoides en los niños⁹. Otros reportes describen la relación de los linfomas cutáneos de células T y B con los trasplantes de órganos¹⁰.

Inmunopatología

La micosis fungoides se caracteriza por la presencia y persistencia de un clon de linfocitos T malignos en la piel, los cuales proliferan y producen citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) e IL-10, que regulan negativamente la respuesta Th1 y modulan negativamente la respuesta antitumoral³. En la mayoría de los casos, el clon maligno es de linfocitos T de memoria CD4+ CD45RO+ CLA+²; a diferencia de los adultos, en los niños predomina el inmunofenotipo de linfocitos T malignos CD8+ y la variante clínica hipopigmentada⁴.

A medida que la enfermedad progresa, el clon de linfocitos T pierde la apetencia por la epidermis (epidermotropismo), infiltra extensamente la dermis y, posteriormente, invade la circulación sanguínea, los órganos linfáticos secundarios y la médula ósea³.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad es de curso crónico y evoluciona en cuatro estadios, parches, placas infiltradas, tumores y eritrodermia^{11,12}. En los niños, la forma más frecuente es la micosis fungoides hipopigmentada^{13,14,15}, caracterizada por máculas "vitiligoideas" y parches ligeramente descamativos y con discreta atrofia epidérmica, localizados especialmente en áreas del tórax no expuestas a la luz (FIGURAS 1 Y 2). Se caracteriza por un curso, prolongado y poco agresivo^{16,17}. En los niños se presentan los estadios iniciales de la micosis fungoides en parches y placas, mientras que el estadio tumoral y las formas granulomatosas son muy raras^{18,19,20}. En los adultos, el estadio de parches se presenta con máculas eritematosas únicas o múltiples y parches de diferente tamaño localizados en áreas no expuestas al sol que pueden ser asintomáticas o pruriginosas²¹. Las placas se caracterizan por ser infiltradas, descamativas, con un color rojo oscuro^{22,23}. En el estadio de tumor se presentan múltiples nódulos pardo-rojizos con predilección por la cara y los pliegues, y, a menudo, se ulceran^{21,23}. Durante el curso de la micosis fungoides, también se pueden observar reacciones granulomatosas²⁴.

El compromiso extracutáneo se presenta en los ganglios regionales que drenan las áreas de la piel comprometida, y en los casos más serios, la médula ósea⁵. Se han descrito formas de compromiso neurológico que son raras y se han asociado a formas avanzadas de la enfermedad²⁵.

Las variantes clínicas de la micosis fungoides incluyen las formas foliculares, pustulosas, ampollasas, hiperpig-



FIGURA 1. Parches hipocrómicos en glúteos en niño de 14 años.



FIGURA 2. Parches "vitiligoideos" en abdomen en niña de 13 años.



FIGURA 3 Y 4. Lesiones "vitiligoideas" y de tipo capilaritis en zonas declives de las extremidades inferiores en niña de 12 años.

mentadas, hipopigmentadas, purpúricas y verrugosas, entre otras, por lo que ha sido llamada la "gran simuladora"²⁶ (FIGURAS 3 Y 4).

Diagnóstico

El diagnóstico de la micosis fungoides se fundamenta en la correlación clínico-patológica; es difícil sospecharla en niños y jóvenes, y realizar el diagnóstico temprano, por su semejanza con otras enfermedades inflamatorias benignas y por presentar remisión parcial con la terapia tópica formulada para dichas dermatosis^{27,28,29}. Ante la

presencia de parches y placas de larga evolución en área no expuestas al sol, debe sospecharse micosis fungoides y tomar biopsia de piel para histopatología e inmunohistoquímica y, en los centros donde estén disponibles, estudios de biología molecular^{30,31,32}.

Los hallazgos histopatológicos de la micosis fungoides dependen del estadio clínico de la enfermedad. En el estadio de parche, el cuadro histológico consiste en un infiltrado moderado de linfocitos en la epidermis (epidermotropismo) y en la dermis papilar. En la fase de placas, hay un infiltrado denso de linfocitos atípicos en la dermis y se conserva el epidermotropismo; la carac-



Figura 5. Infiltrado linfocitario con epidermotropismo. Hematoxilina eosina, 10X.

terística más destacada es la presencia de acúmulos de linfocitos atípicos intraepidérmicos que conforman los denominados “microabscesos de Pautrier” (FIGURA 5). En la fase tumoral, poco frecuente en los niños y en los adolescentes, se pierde el epidermotropismo y se aprecia un infiltrado denso de linfocitos atípicos que ocupan la dermis hasta la porción reticular y comprometen los anexos cutáneos³³.

La inmunofenotipificación se realiza por inmunohistoquímica; a diferencia de los adultos, en los que predomina la micosis fungoides de células T CD4+ cuyo fenotipo es CLA+ CD45RO+ CD3+ CD2+ CD7- CD8- CD30-, en los niños y en los adolescentes prevalece el fenotipo CD8+^{34,35,36}. Las manifestaciones clínicas con parches hipopigmentados de la micosis fungoides juvenil, se han explicado por un posible efecto citotóxico de los linfocitos T CD8+ sobre los melanocitos^{37,38,39,40}.

La mayoría de los niños y adolescentes se encuentran en los estadios iniciales y en ellos los hallazgos histopatológicos pueden ser similares a los observados en otras dermatosis inflamatorias, por lo cual el diagnóstico histopatológico puede ser especialmente difícil en este grupo etario. Se ha demostrado que el uso de los estudios moleculares, para evaluar el receptor del linfocito T e identificar el clon maligno, y de la citometría de flujo, para valorar la pérdida de las moléculas de membrana de los linfocitos T (CD7, CD5, CD2, CD26), se constituyen en una herramienta útil que contribuye al diagnóstico en estos casos; su uso en Colombia es muy limitado^{41,42}.

Clasificación de la gravedad de la micosis fungoides

Se recomienda la obtención de biopsias de piel por sacabocado, mínimo de 4 mm (idealmente, tres muestras),

inmunotipificación mediante inmunohistoquímica (CD3, CD4, CD7, CD8, CD19 o CD20, CD30), exámenes de extensión como radiografía de tórax, ecografía abdominal, hemoleucograma completo con recuento de células de Sèzary, mediciones de deshidrogenasa láctica, ácido úrico y β -microglobulina. Lo anterior permite clasificar la micosis fungoides en cuatro estadios clínicos de gravedad, con base en la clasificación TNMB (*Tumor, Node, Metastasis, Blood*) la cual fue revisada en el 2007 por la *International Society for Cutaneous Lymphomas* (ISCL) y la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), y es la que debemos usar en la actualidad (TABLAS 1 Y 2). Esta clasificación permite dividir la enfermedad en estadios iniciales (IA, IB y IIA) y estadios avanzados (IIB en adelante)⁴³.

Diagnóstico diferencial

En la infancia y la adolescencia, la micosis fungoides debe considerarse en el diagnóstico diferencial de lesiones hipopigmentadas, como el vitiligo, la hipopigmentación posinflamatoria, la pitiriasis alba y la enfermedad de Hansen. Otros diagnósticos diferenciales de la micosis fungoides en los niños son la poiquilodermia atrófica vascular, la histiocitosis, la alopecia mucinosa, la hiperplasia linfoide reactiva y la pitiriasis liquenoide varioliforme aguda, entre otros^{44,45}.

Pronóstico

Los principales factores pronósticos conocidos para la micosis fungoides son: estadio clínico de la enfermedad, presencia de manifestaciones extracutáneas, edad y respuesta inicial al tratamiento⁴⁶.

En general, el pronóstico es bueno en niños y en jóvenes debido a que la mayoría de los casos se diagnostican en estadio IA⁴⁷. En la infancia se tiene una supervivencia global de 89% a 5 años y de 75% a 10 años. La presencia de adenopatías durante la evaluación inicial tiene un impacto desfavorable en el pronóstico²⁰.

Tratamiento

Como ya se mencionó, la mayoría de los niños y adolescentes presentan la micosis fungoides en los estadios iniciales. El objetivo primordial del tratamiento es la mejoría de los síntomas, generando una mínima toxicidad y evitando al máximo el uso de tratamientos agresivos. Como estos pacientes tienen una expectativa de vida larga, algunos autores validan la conducta expectante con un seguimiento clínico muy estrecho. Inicialmente, se utilizan terapias dirigidas a la piel, como los esteroides tópicos de alta potencia o intralesionales, o la fotoquimioterapia PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A) o UVB (luz ultravioleta B).

| T: Piel |
|---|
| T1: parches limitados, pápulas o placas que cubran más del 10% de la superficie de la piel. T1a: parches únicamente T1b: placas con parches o sin ellos |
| T2: parches, placas o pápulas que afecten más del 10% de la superficie de la piel. T2a: parches únicamente T2b: placas con parches o sin ellos |
| T3: uno o más tumores (>1 cm de diámetro) |
| T4: eritema confluyente que afecte una superficie igual o mayor de 80% de la superficie corporal total |
| N: Ganglios |
| N0: ausencia de ganglios clínicamente anormales. No requieren biopsia. |
| N1: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 1 o NCI LNo-2 N1a: rearreglo clonal de TCR negativo. N1b: rearreglo clonal de TCR positivo. |
| N2: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 2 o NCI LN3. N2a: rearreglo clonal de TCR negativo. N2b: rearreglo clonal de TCR positivo. |
| N3: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 3-4 o NCI LN4. Rearreglo clonal positivo o negativo. Nx: ganglios linfáticos clínicamente anormales; sin confirmación histológica. |
| M: Vísceras |
| M0: Ausencia de compromiso visceral. M1: compromiso visceral presente. |
| B: Sangre |
| B0: ausencia de compromiso significativo en sangre periférica: <5% de células de Sèzary y no cumplen criterios para ser B2 B0a: rearreglo clonal TcR negativo B0b: rearreglo clonal de TcR positivo |
| B1: bajo compromiso tumoral: >5% de células de Sèzary en sangre periférica pero sin cumplir criterios para ser B2 B1a: rearreglo clonal TcR negativo B1b: rearreglo clonal de TcR positivo |
| B2: alto compromiso tumoral: conteo absoluto de células de Sèzary mayor o igual a 1.000/µl con rearreglo clonal positivo |

TABLA 1: Revisión de la clasificación TNM para micosis fungoides y síndrome de Sèzary (*International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ISCL/EORTC*).

**Células de Sèzary: linfocitos atípicos, de tamaño aumentado y con núcleo hiper cromático y convoluto.

| Estadio | T | N | M | B |
|----------------|----------|----------|----------|----------|
| IA | 1 | 0 | 0 | 0,1 |
| IB | 2 | 0 | 0 | 0,1 |
| II | 1,2 | 1,2 | 0 | 0,1 |
| IIB | 3 | 0-2 | 0 | 0,1 |
| III | 4 | 0-2 | 0 | 0,1 |
| IIIA | 4 | 0-2 | 0 | 0 |
| IIIB | 4 | 0-2 | 0 | 1 |
| IVA1 | 1-4 | 0-2 | 0 | 2 |
| IVA2 | 1-4 | 3 | 0 | 0-2 |
| IVB | 1-4 | 0-3 | 1 | 0-2 |

TABLA 2. Estadificación ISCL/EORTC para micosis fungoides/síndrome de Sèzary.

Los corticosteroides tópicos de clase I (potentes), como el dipropionato de betametasona al 0,05% o el furoato de mometasona al 0,1%, son los más efectivos para lograr una remisión completa de la enfermedad. Los pacientes con estadios T1 tratados con corticosteroides tópicos tienen, aproximadamente, una regresión completa entre 60% y 65%, y una respuesta parcial de 30%. Para los estadios T2 (parches o placas que afectan más de 10% de la superficie corporal), las respuestas completas se alcanzan en 25% de los casos y las parciales, en el 57%.

El tratamiento con PUVA en estadios iniciales produce remisión completa entre el 58% y el 83% y respuestas globales mayores del 95%, con remisiones prolongadas hasta por 43 meses. Se recomienda su uso en niños mayores de 9 a 12 años de edad; para los menores o para aquéllos en los que se requiera reducir los efectos secundarios del psoraleno oral, éste puede utilizarse en baño de inmersión. La UVB es especialmente efectiva para la micosis fungoides en parches o en placas delgadas; la UVB-NB (luz ultravioleta B de banda estrecha) ha mostrado ser efectiva en la micosis fungoides, aunque la duración de la remisión parece ser inferior. Ambas exhiben ventajas sobre el PUVA, se evitan los efectos secundarios del psoraleno y la necesidad de protección ocular; en algunos países existe una mayor disponibilidad de cámaras UVB para uso domiciliario. Las desventajas de la UVB son sus menores porcentajes de respuesta y de duración de las remisiones y menor efectividad que el PUVA para las lesiones gruesas. Cuando las placas son gruesas, escasas y localizadas, se ha utilizado la radioterapia.

Otros tratamientos de primera línea son los quimioterapéuticos tópicos, como la mostaza nitrogenada o la carmustina, terapias que no se encuentran disponibles en Colombia.

Como terapias de segunda línea para el tratamiento

de micosis fungoides resistente al tratamiento y en estadios avanzados (IIB en adelante), se utiliza el PUVA en combinación con terapias sistémicas, como el interferón- α -2b (IFN- α) o retinoides, como el acitretín; se deben considerar antes que el uso de la quimioterapia.

Es escasa la experiencia que se tiene con otras terapias, como el bexaroteno, bajas dosis de metotrexato, los inhibidores de las deacetilasas de histonas (vorinostat, aprobado para mayores de 18 años) o denileukín diftiox, debido a que no se encuentran aprobadas para la micosis fungoides en niños y a la baja incidencia de micosis fungoides resistente al tratamiento o avanzada en este grupo etario^{48,49,50}.

En general, se considera que el tratamiento de la micosis fungoides en la infancia debe ser conservador⁴. Akaraphanth *et al.*, en un seguimiento de seis años y medio de nueve pacientes en estadio I, reportaron el uso de PUVA, UVB y mostaza nitrogenada tópica; ocho pacientes tuvieron una mejoría completa y uno, mejoría parcial. El período de remisión fue de dos meses a tres años, con respuesta rápida en caso de recidiva¹⁴.

Experiencia en la Universidad de Antioquia

En un estudio sobre linfoma cutáneo que se está realizando en colaboración entre la Sección de Dermatología, el Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, y el Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, (Colciencias, código 111540820527) (Duque V, Valencia O, Correa LA, Hoyos JG, Wolff JC, González JL, Isaza J, Rojas M, García LF, Velásquez MM), en el periodo comprendido entre enero 2008 y agosto de 2009, se captaron 21 pacientes con micosis fungoides de reciente diagnóstico. Se resalta que cuatro de estos pacientes eran menores de 15 años (19%). En el grupo de los pacientes con micosis fungoides juvenil, todos presentaron parches hipopigmentados y uno presentaba, además, lesiones de tipo capilaritis. El inmunofenotipo fue CD4+ CD8+ en tres pacientes y CD8+ en uno. Todos tenían antecedentes de atopia (rinitis alérgica). Tres pacientes recibieron tratamiento con PUVA con remisión completa de las lesiones clínicas y uno recibió fototerapia UVB e IFN- α con respuesta parcial.

La gran frecuencia de niños afectados puede deberse a una mejoría en el diagnóstico temprano de la enfermedad (información suministrada por el investigador principal, M. M. Velásquez).

Agradecimientos

A Colciencias, código 111540820527; al Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética (GICIG), Sección de Dermatología y Laboratorio de Dermatopatología de

la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; a la Sede de Investigación Universitaria (SIU); al Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, al Grupo de Apoyo Linfoma Piel.

Referencias

1. Criscione V, Weinstock M. Incidence of cutaneous T cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol.* 2007;143:854-9.
2. Pabsh H, Rutten A, Stemm A, Meigel W, Sander CA, Schaller J. Treatment of childhood mycosis fungoides with topical PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:557-61.
3. Barona MI. Linfoma cutáneo. En: Vélez H, Borrero J, Restrepo J, Rojas W, Falabella R, Chaparro J, *et al.*, editores. *Dermatología.* Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2009. p. 399-405.
4. Chaves M, Sánchez J, Santos J, Alonso M, Bordel M, González C. Micosis fungoide hipocrómica en la infancia. *Med Cut Iber Lat Am.* 2007;35:306-9.
5. Vassallo C, Brazzelli V, Cestone E, Castello M, Ciocca O, Borroni RG, *et al.* Mycosis fungoides in childhood: description and study of two siblings. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:529-32.
6. Willemze R. En: Horn TD, Mascaró JM, Saurat JH, Mancini AJ, Salasche SJ, Stingl G, editores. *Linfoma T cutáneo.* Dermatología. Primera edición. Madrid: Elsevier; 2008. p. 1921-48.
7. Hess Schmid M, Dummer R, Kempf W, Hilty N, Burg G. Mycosis fungoides with mucinosis follicularis in childhood. *Dermatology.* 1999;198:284-7.
8. Morales MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, *et al.* Viral infection, atopy and mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. *Eur J Cancer.* 2003;39:511-6.
9. Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, *et al.* Occupational risk factors for mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. *J Occup Environ Med.* 2004;46:205-11.
10. Sylvie E, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003;348:1681-91.
11. Crowley JJ, Nikko A, Varghese A, Hoppe RT, Kim YH. Mycosis fungoides in young patients: clinical characteristics and outcome. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:696-701.
12. Lambroza E, Cohen SR, Phelps R, Lebowhl M, Braverman IM, DiCostanzo D. Hypopigmented variant of mycosis fungoides: demography, histopathology, and treatment of seven cases. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:987-93.
13. Leyva M, Rodríguez S, Carahuya D. Micosis fungoide hipopigmentada. *Dermatol Peru.* 2005;15:233-6.
14. Molgó M, Mora C, González S, Uribe P. Micosis fungoide hipopigmentada: a propósito de un caso. *Dermatol Pediatr Lat.* 2007;5:47-9.
15. Hsiao PF, Hsiao CH, Tsai TF, Jee SH. Minimal residual disease in hypopigmented mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:198-201.

16. Ardigó M, Borroni G, Muscardin L, Kerl H, Cerroni L. Hypopigmented mycosis fungoides in caucasian patients: a clinicopathologic study of 7 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:264-70.
17. Tsianakas A, Kienast AK, Hoeger PH. Infantile-onset cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2008;159:1338-41.
18. Garzón MC. Cutaneous T cell lymphoma in children. *Semin Cutan Med Surg.* 1999;18:226-32.
19. Beirana PA, Gutiérrez OT, Domínguez GA, Navarrete FG, Ramos GJ. Micosis fungoide en edad pediátrica. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2006;15:149-57.
20. Cuchía H, Salamanca A, Castellanos H. Micosis fungoide en estadio tumoral en un niño. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2008;16:310-2.
21. Howard MS, Smoller BR. Mycosis fungoides: classic disease and variant presentations. *Semin Cutan Med Surg.* 2000;19:91-9.
22. Cerroni L. Mycosis fungoides. Orphanet Encyclopedia. Fecha de consulta: octubre de 2003. Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-mycosisfungoides.pdf>
23. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA, Glass LF. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control.* 2007;14:102-11.
24. Steinhoff M, Beyer M, Roewert-Huber J, Lukowsky A, Assaf C, Sterry W. Complete clinical remission of tumour-stage mycosis fungoides after acute extensive skin necroses, granulomatous reaction, and fever under treatment with bexarotene, vorinostat, and high-dose fenofibrate. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:88-91.
25. Stein M, Farrar N, Jones GW, Wilson LD, Fox L, Wong RK, *et al.* Central neurologic involvement in mycosis fungoides: ten cases, actuarial risk assessment, and predictive factors. *Cancer J.* 2006;12:55-62.
26. Das JK, Gangopadhyay AK. Mycosis fungoides with unusual vitiligo-like presentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70:304-6.
27. Krol A, Krafchik B. The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. *Dermatol Ther.* 2006;19:73-82.
28. Ball E, Martin R. Micosis Fungoides estudio clínico prospectivo en una cohorte de pacientes venezolanos. *Dermatología Venezolana.* 2007;45:4-14.
29. Saettone A, Bravo F. Micosis Fungoide en un adulto joven. *Dermatología Perú.* 1997;7:123-7.
30. Liu V, Cutler CS, Young AZ. Case 38-2007: A 44-year old woman with generalized, painful, ulcerated skin lesions. *N Eng J Med.* 2007;357:2496-505.
31. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeflner AC, Stevens S, *et al.* International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:1053-63.
32. Yeh YA, Hudson AR, Prieto VG, Shea CR, Smoller BR. Reassessment of lymphocytic atypia in the diagnosis of mycosis fungoides. *Mod Pathol.* 2001;14:285-8.
33. Vieites PQ, Suárez PJ. Linfomas cutáneos de células T, revisión de los aspectos histopatológicos más relevantes. *Rev Esp Pat.* 2004;37:181-94.
34. Hodak E, David M, Maron L, Aviram A, Kaganovsky E, Feinmesser M. CD4/CD8 double-negative epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma: an immunohistochemical variant of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:276-84.
35. Bagot M, Boumsell L, Bensussan A. Immunopathogenesis of cutaneous T-Cell lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17:1313-7.
36. Wain EM, Orchard GE, Mayou S, Atherton DJ, Misch KJ, Russell-Jones R. Mycosis fungoides with a CD56+ immunophenotype. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:158-63.
37. Singh ZN, Tretiakova MS, Shea CR, Petronic-Rosic VM. Decreased CD117 expression in hypopigmented mycosis fungoides correlates with hypomelanosis: lessons learned from vitiligo. *Mod Pathol.* 2006;19:1255-60.
38. El-Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Medeiros LJ, McCalmont TH. Hypopigmented mycosis fungoides: frequent expression of a CD8+ T-cell phenotype. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:450-7.
39. Ben-Amitai D, Michael D, Feinmesser M, Hodak E. Juvenile mycosis fungoides diagnosed before 18 years of age. *Acta Derm Venereol.* 2003;83:451-6.
40. Neuhaus IM, Ramos-Caro FA, Hassanein AM. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence. *Pediatr Dermatol.* 2000;17:403-6.
41. Thurber SE, Zhang B, Kim YH, Schrijver I, Zehnder J, Kohler S. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:782-90.
42. Kim ST, Sim HS, Jeon YS, Lee JW, Rho HS, Choi SY, *et al.* Clinico-pathological features and T-cell receptor gene rearranged finding of mycosis fungoides in patients younger than age 20 years. *J Dermatol.* 2009;36:392-402.
43. Rueda X, Cortés C. Linfomas cutáneos. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2008;16:143-58.
44. Valle LE, Laffargue JA, Sarmiento FG, Suárez ME. Actualización de linfomas cutáneos primarios. *Revista de la Asociación Médica Argentina.* 2008;121:28-40.
45. Magro CM, Crowson AN, Morrison C, Li J. Pityriasis lichenoides chronica: stratification by molecular and phenotypic profile. *Hum Pathol.* 2007;38:479-90.
46. Rodríguez AM, Guzmán VO. Micosis fungoide: comunicación de un caso. *Rev Cent Dermat Pascua.* 2004;13:95-8.
47. Wain EM, Orchard GE, Whittaker SJ, Spittle MF, Russell-Jones R. Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study. *Cancer.* 2003;98:2282-90.
48. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary Syndrome. *Blood.* 2009;114:4337-53.
49. Mann B, Jhonson J, Cohen MH, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist.* 2007;12:1247-52.
50. Domínguez MA, González SE. Tratamiento de las dermatosis más frecuentes con radiación ultravioleta de tipo B en el Centro Dermatológico de Pascua. *Rev Cent Dermatol de Pascua.* 2008;17:6-10.

Poxvirus que causan enfermedad en los seres humanos

Poxviruses that cause human disease.

Gloria Sanclemente^{1,2,3}, Luis Alfonso Correa^{1,3}.

1. Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
2. Unidad de Fotodermatología, Sección de Dermatología, IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
3. Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Resumen

Los poxvirus se dividen en dos subfamilias: la *Cordopoxvirinae* con ocho géneros que infectan tanto a mamíferos como a aves, y la *Entomopoxvirinae* con tres géneros que sólo afectan a los insectos. Los poxvirus que infectan a los humanos se distribuyen en cuatro géneros pertenecientes a la familia *Cordopoxvirinae*, entre los que se incluyen los *Orthopoxvirus*, *Parapoxvirus*, *Molluscipoxvirus* y *Yatapoxvirus*. De forma interesante, todos los anteriores géneros producen lesiones cutáneas con especiales características.

En este artículo se revisan la microbiología, la patogénesis, la inmunidad, la epidemiología, las manifestaciones clínicas e histopatológicas de estos virus, y su tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Poxvirus, infección humana, piel.

Summary

Poxviruses are divided into the subfamilies: *Chordopoxvirinae* with eight genera that infect vertebrates and the *Entomopoxvirinae*, which are divided into three genera based on the insect host of isolation. Genera of poxviruses with species described to cause human illness are *Orthopoxvirus*, *Parapoxvirus*, *Yatapoxvirus*, and *Molluscipoxvirus*. Interestingly, the latter genera induce skin lesions with particular features.

This article reviews the microbiology, the pathogenesis, the immunity, the epidemiology, clinical and histopathological features of these viruses, as well as their specific treatment.

KEY WORDS: Poxvirus, human infection, skin.

Correspondencia:

Gloria Sanclemente.

Email: gsanclemente@une.net.co

Recibido: 5 de marzo de 2010.

Aceptado: 4 de mayo de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Microbiología

Los *Poxviridae* son una familia de virus de ADN que miden alrededor de 230 nm x 270 nm, lo que hace que con ciertas tinciones sea posible apreciarlos con el microscopio de luz. Estos virus se replican en el citoplasma de células nucleadas o anucleadas de vertebrados e invertebrados y poseen un virión complejo que contiene enzimas que sintetizan ARN mensajero (ARNm) y un

genoma compuesto por una molécula lineal de ADN de doble cadena de entre 130 y 300 pares de bases¹⁻³.

El virión ingresa a la célula, ya sea por endocitosis o por fusión, y su núcleo viral se introduce al citoplasma de la célula huésped y forma un andamiaje para el proceso de replicación siguiente. Los viriones liberados de forma natural por la célula infectada poseen una envoltura externa que se pierde durante su manipulación y que no se encuentra en los viriones liberados artificialmente. Esta

| SUBFAMILIA | GÉNERO | VIRUS | HUÉSPED PRIMARIO | HUÉSPED SECUNDARIO | PUERTA DE ENTRADA | MANIFESTACIÓN CLÍNICA |
|-------------------------|-------------------------|------------------------------|---|--|--------------------------------|--|
| <i>Chordopoxvirinae</i> | <i>Orthopoxvirus</i> | Viruela | Humanos | Ninguno | Sistema respiratorio | Viruela |
| | | Vaccinia | Desconocido | Humanos, vacas, búfalos | Piel | Lesión pápulo-pustulosa o pápulo-vesicular por vacunación |
| | | Viruela vacuna (cowpox) | Roedores | Humanos, vacas, gatos, animales de zoológico | Piel | Pápulo-vesícula o pápulo-pústula con eritema, inflamación y hemorragia |
| | | Viruela del mono (monkeypox) | Ardillas | Humanos y monos | Piel | Similar a la viruela pero mayor linfadenopatía y brote cutáneo súbito |
| | <i>Parapoxvirus</i> | Seudoviruela | Perros de las praderas (Estados Unidos) | Ganado vacuno, humanos | Piel | Lesiones nodulares húmedas: nódulo del ordeñador (el tipo de lesión clínica depende del estadio de la infección) |
| | | Orf | Ovejas, cabras | Humanos y animales rumiantes | Piel | Indistinguible de la seudoviruela. Se observan lesiones nodulares húmedas pero el tipo de lesión clínica depende del estadio de la infección |
| | <i>Molluscipoxvirus</i> | Molusco contagioso | Humanos | Ninguno | Piel | Pápulas blanquecinas o aperladas con umbilicación central |
| | <i>Yatapoxvirus</i> | Tanapox | Simios | Roedores | Piel (¿picadura por mosquito?) | Lesiones populares o nodulares que se necrosan en el centro |

TABLA 1. Descripción de los poxvirus que causan enfermedad en los seres humanos³.

envoltura tiene un papel muy importante en la patogénesis viral, ya que contiene antígenos que se encuentran ausentes en los viriones intracelulares desnudos³⁻⁵.

Aunque ciertas enzimas celulares inician el desnudamiento viral, el virión codifica una gran cantidad de enzimas, entre las que se destacan la ARN polimerasa dependiente de ADN, la cual se encarga de transcribir el genoma viral. El ADN de los poxvirus por sí mismo no es infeccioso, ya que precisamente requiere de ésta y de otras enzimas y factores para que se pueda expresar el genoma en el citoplasma.

En el proceso de transcripción se activan alrededor

de 100 genes tempranos, y la transcripción de genes intermedios y tardíos se inicia a la par que la replicación de ADN. La replicación viral tiene lugar en estructuras citoplasmáticas denominadas cuerpos de inclusión tipo B, pero en las células infectadas por algunos poxvirus (*cowpox* y poxvirus aviares) también contienen cuerpos de inclusión de tipo A1, las cuales suelen contener viriones maduros¹⁻³.

Los poxvirus se dividen en dos familias: la *Cordopoxvirinae* con ocho géneros que infectan tanto a mamíferos como a aves y la *Entomopoxvirinae* con tres géneros que sólo afectan a los insectos. La subfamilia *Cordopoxvirinae*

consiste en ocho géneros a saber: *Orthopoxvirus*, *Parapoxvirus*, *Avipoxvirus*, *Capripoxvirus*, *Leporipoxvirus*, *Suipoxvirus*, *Molluscipoxvirus* y *Yatapoxvirus*.

En la **Tabla 1** se describen los poxvirus que causan enfermedad en los seres humanos⁹.

Patogénesis

La mayoría de infecciones por poxvirus producen enfermedades de poca gravedad y localizadas (como el molusco contagioso), pero algunas enfermedades causadas por algunos virus en animales (*rabbitpox*, *monkeypox* y *mousepox*) o en humanos (viruela), suelen ser letales³.

Hasta el momento se desconoce el receptor utilizado por los poxvirus para introducirse a la célula infectada. Cuando la puerta de entrada es la piel, el virus se replica en la capa de Malpighio y, al parecer, se requiere que el virus penetre a la dermis para desencadenar la sintomatología sistémica^{3,6}. Cuando la puerta de entrada es el sistema respiratorio, puede producirse ya sea una infección de las vías respiratorias superiores o de las inferiores^{3,7-9}. La replicación viral, entonces, parece darse en los macrófagos alveolares y en los bronquiolos pequeños, y se disemina posteriormente hacia los ganglios linfáticos regionales, causando a partir de allí una primera fase virémica que contribuye a la diseminación viral al hígado, el bazo, la médula ósea y otros órganos del sistema reticuloendotelial. Seguidamente, se produce la segunda fase virémica que da como resultado el compromiso cutáneo.

Uno de los efectos citopáticos virales más característicos de la infección por poxvirus es la formación de los cuerpos de inclusión, que suelen ser de dos tipos: los de tipo A, en los que los viriones se acumulan dentro de una estructura intracitoplásmica, y los de tipo B, que son de localización perinuclear y que contienen viroplasmos y partículas virales maduras³.

Inmunidad

Los mecanismos inmunológicos activados en respuesta a la infección por poxvirus dependen del virus y del huésped pero, de forma general, una vez se presenta la invasión viral, se desencadenan inicialmente mecanismos inmunológicos inespecíficos que involucran diferentes tipos de interferones (IFN- α β , IFN- γ), complemento, citocinas (IL1- β , factor de necrosis tumoral, IL-18) y células asesinas, con activación posterior de las células T citotóxicas y producción de anticuerpos.

Los poxvirus codifican diferentes proteínas que interfieren con la inducción del complemento y con la activación de ciertas citocinas, entre las que se encuentra la IL-18 que causa un bloqueo de la producción de interferón γ . Estas proteínas inhibitorias se clasifican en

tres grandes grupos: 1) las virocinas que semejan ciertos reguladores solubles de la inmunidad, ciertas citocinas humanas o factores de crecimiento^{3,10}; 2) los viroreceptores que contienen receptores celulares alterados que facilitan el secuestro de ciertos ligandos, y 3) las proteínas intracelulares que interfieren con la vía efectora o de señalización celular.

No se conoce ninguna proteína inmunomoduladora que sea compartida por todos los poxvirus y cada virus codifica su propia combinación de proteínas que permite una evasión efectiva del sistema inmunitario en cada una de las especies animales que ataca. Asimismo, los poxvirus codifican proteínas ligandos de quimiocinas que previenen la activación y la quimiotaxis de los leucocitos, además de proteínas que inhiben la apoptosis. Es posible que también algunos de estos péptidos virales interfieran con la señalización de los receptores *toll-like*. Exceptuando los casos de infección con poxvirus en los que hay poca respuesta inflamatoria, como en el molusco contagioso, recientemente se ha sugerido que el exceso en la producción de citocinas inflamatorias y de otros mediadores solubles en respuesta a la infección, puede conducir a sepsis o choque séptico^{3,11}.

En estudios recientes se ha encontrado que los virus *Tanapox* codifican y expresan una proteína que une el factor de necrosis tumoral que inhibe su acción en forma particular, tanto en humanos como en monos, caninos y conejos^{3,12}. En las infecciones por molusco contagioso, recientemente se ha encontrado que las defensinas juegan un papel muy importante para la regresión de las lesiones¹³.

Viruela

Epidemiología. Antes de la erradicación de la viruela, era frecuente utilizar cepas de virus vivo de vaccinia en la vacunación contra la viruela. El virus de vaccinia tiene una estrecha relación con el virus de la viruela y con otros miembros de la familia de *Orthopoxvirus* que inducen reacción cruzada^{3,14}.

En ese proceso de erradicación de la viruela, se suspendió la vacunación en muchos países del mundo, en parte, por la gran cantidad de complicaciones derivadas del uso de un virus vivo. Es así que existe una población protegida contra la viruela y otros virus como el *cowpox* y el *monkeypox*, mientras que existe una gran parte de la población mundial propensa a la infección³.

La diseminación de la viruela se produce a partir del sistema respiratorio. No obstante, la infección puede desarrollarse por la inhalación de partículas virales, por el contacto con la saliva, las secreciones nasales o las lesiones de la piel del enfermo o por fómites¹⁵. En 1977, cuando se presentó en Somalia el último caso endémico

de la enfermedad, la viruela era una amenaza para la salud pública¹⁶. En la actualidad, y de manera oficial, sólo dos laboratorios de alta seguridad ubicados en Atlanta y en Moscú poseen el virus. En el 2000 hubo una alerta mundial por la posibilidad de su utilización en la guerra biológica, lo cual renovó la producción de la vacuna para uso militar en los Estados Unidos¹⁷. El único huésped de este virus es el ser humano, lo que contribuyó a su erradicación mundial. Sin embargo, este agente es potencialmente dañino, ya que una gran proporción de la población mundial no tiene inmunidad contra el virus, además de que no existe tratamiento efectivo contra la enfermedad y su letalidad es del 30%³.

Manifestaciones clínicas. Durante el periodo de incubación, y a partir de su implantación en el epitelio orofaríngeo o respiratorio, el virus se distribuye inicialmente a los ganglios linfáticos y, posteriormente a los órganos internos, y ocasiona dos fases virémicas, seguidas de su diseminación a la piel^{3,8,9}.

El periodo de incubación de la viruela es de 12 a 13 días y el desarrollo de la fiebre, el malestar y el dolor de espalda es seguido de la aparición de úlceras orales y un brote cutáneo, inicialmente máculo-papular, que posteriormente se torna en vesículas firmes y profundas y, luego, en pústulas, distribuidas de forma centrífuga y, principalmente, en las superficies extensoras de los miembros. Las costras se observan entre el octavo y el décimo días de haberse iniciado la erupción cutánea y gradualmente se van desprendiendo y dejan áreas de fibrosis y cicatrices profundas¹⁸. El enfermo es infeccioso desde el inicio de las manifestaciones clínicas hasta que desaparece la última costra en la piel.

Existen cuatro tipos clínicos, a saber: la ordinaria, o viruela mayor; la modificada por vacunación previa, o viruela menor; la maligna, con lesiones cutáneas menos elevadas, y la hemorrágica. Estas dos últimas presentaciones clínicas son las más letales¹⁸. La viruela mayor es la manifestación más seria de la infección ya que, además del compromiso cutáneo, puede causar edema pulmonar por falla cardíaca, mientras que la viruela menor o modificada por la vacunación, es de curso más benigno¹⁸. La mortalidad varía entre 20% y 60%, y quienes sobreviven presentan múltiples cicatrices inestéticas. La infección corneal puede producir ceguera³.

Histopatología. El proceso se inicia en las capas superiores del estrato de Malpighi y, luego, se generaliza con compromiso de todas las capas celulares. El virus prolifera en los queratinocitos y en las células basales originando un eritema intracelular con formación de vacuolas y prominente degeneración reticular, lo que ocasiona la ruptura celular y la formación de vesículas multinucleadas¹⁹⁻²² que, posteriormente, pueden ocasionar extensa

necrosis epidérmica¹⁹. Están presentes grados variables de hiperqueratosis y acantosis. En el citoplasma se pueden detectar acúmulos de partículas virales que conforman los cuerpos de inclusión de Guarnieri²⁰⁻²². El infiltrado inflamatorio crónico dérmico puede ser prominente y en las vesículas se aprecian polimorfonucleares neutrófilos.

En el epitelio mucoso, donde existe una falta de la capa córnea, se produce necrosis y ulceración, lo que facilita la liberación de múltiples partículas virales hacia la orofaringe²³.

Diagnóstico. El diagnóstico se hace por las manifestaciones clínicas tan características y se confirma con las tinciones de plata o de anticuerpos fluorescentes de extendidos obtenidos de las lesiones de piel, teniendo en cuenta que un extendido negativo no descarta la enfermedad. Con respecto a la serología, un aumento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos sugiere el diagnóstico. También es posible hacer el diagnóstico de la viruela mediante microscopía electrónica o por cultivo de tejido o en embriones de pollo. No obstante, el método más específico y sensible es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)²⁴.

Tratamiento. En el proceso de la erradicación mundial de la viruela se encontró que muchos compuestos podrían demostrar ser eficaces contra los *Ortopoxvirus*³. De hecho, en India, tanto la tiosemicarbazona como la metisazona mostraron un efecto protector al ser utilizadas profilácticamente en este tipo de infecciones, pero los efectos secundarios de náuseas y vómito limitaron su posterior uso²⁵. La rifampicina también demostró actividad antiviral contra el virus de la vaccinia en un modelo de ratón, pero la necesidad de una dosis alta que, muy probablemente, se asociaría a gran toxicidad, limitó su uso clínico posterior³.

Hasta la fecha, la única terapia antiviral aprobada para el tratamiento de infecciones por *Ortopoxvirus* es el cidofovir. En caso de sospecha de diagnóstico de viruela, se debe aislar al paciente, identificar los posibles contactos y notificar inmediatamente a las autoridades de salud. En los lugares donde no esté disponible o aprobado el tratamiento con cidofovir, el manejo es sintomático y se debe administrar antibióticos o suministrar tratamiento específico para las posibles complicaciones, tales como la sobreinfección bacteriana de las lesiones o el edema pulmonar³.

Vaccinia

Epidemiología. El virus de la vaccinia es el que mejor se ha estudiado de toda la familia de *Poxvirus*. Edward Jenner fue el primero en trabajar con este virus, que durante más de 200 años se utilizó para la vacunación contra la viruela. Se desconoce el origen del virus de la

vaccinia y no se ha encontrado hasta la fecha un huésped natural. No obstante, se han descrito diversas variantes de este virus²⁶. En la actualidad se considera que la infección con estos virus sólo se presenta en personal de laboratorio; sin embargo, ha habido un creciente número de reportes de algunos virus de vaccinia en Brasil por la manipulación de ganado vacuno infectado²⁷.

Manifestaciones clínicas. La puerta de entrada de este virus es la piel, donde ocasiona una infección localizada que, posteriormente, se disemina a los ganglios linfáticos regionales y ocasiona, en algunos casos, síntomas sistémicos. En los pacientes con alteración de la barrera cutánea o inmunosupresión, puede haber síntomas más serios y a partir de la zona anatómica donde se realizó la vacunación se pueden inocular otras áreas de la superficie cutánea o transmitir la infección a personas sensibles^{3,28}.

Entre dos y tres días luego de la vacunación, se forma una pápula que al séptimo día se torna en pústula con eritema alrededor e induración, seguida de linfadenopatía regional y, en algunos casos, malestar y fiebre y, por último, aparece una costra gruesa que deja una cicatriz deprimida característica.

Histopatología. Los hallazgos histológicos tienen un aspecto similar a la infección presentada en la viruela, la varicela, el herpes simple y el zóster²⁰⁻²².

Diagnóstico. El diagnóstico de laboratorio no es necesario, ya que se sabe el origen de la infección, que es por vacunación³.

Tratamiento. En la gran mayoría, la recuperación es la regla. No obstante, en los pacientes con eccema se puede presentar una complicación grave que es el eccema *vaccinatum*, cuya mortalidad alcanza el 5%¹⁸. Entre otras posibles complicaciones se incluye la encefalopatía o encefalitis posterior a la vacunación y, como es de esperarse, las manifestaciones clínicas son más serias en los pacientes inmunosuprimidos o con aplasia del timo¹⁸.

Viruela del mono (*Monkeypox*)

Epidemiología. Existen dos subtipos identificados de *Monkeypox*, cada uno con características clínicas y epidemiológicas propias²⁹. Aunque los *Monkeypox virus* se descubrieron en 1958, la infección humana no fue evidente antes de 1970, momento a partir del cual ha habido un incremento en el reporte de infección de humanos, explicados ya sea por una mayor vigilancia epidemiológica, por cambios ambientales o por la urbanización de zonas en las que el virus se había mantenido en su reservorio animal.

En un principio, la infección humana por *Monkeypox virus* se había restringido al África, donde no sólo se

encuentra una gran población no vacunada sino que el aumento en la infección con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha alertado sobre la posibilidad de que el virus evolucione hacia un reservorio humano³⁰. No obstante, reportes más recientes describen casos de infección humana en los Estados Unidos, por la importación de animales silvestres desde Ghana en los que se encuentran acentuadas diferencias en las manifestaciones clínicas con la infección en su país originario³¹.

La puerta de entrada de este virus es la piel y se encuentran dos formas diferentes de transmisión: la transmisión primaria producida por la manipulación de animales salvajes o por el consumo de carne de mono infectada, y la transmisión por contacto estrecho y directo con humanos infectados. La diseminación linfática y sistémica semeja la de la viruela y suele atacar a la población menor de 14 años¹⁸.

Manifestaciones clínicas. Las diferencias clínicas más importantes con la viruela son un mayor grado de compromiso ganglionar, principalmente cervical e inguinal, y un brote cutáneo súbito¹⁸; se presenta un exantema febril con un periodo de incubación de 12 días. Cuando la vía de entrada es la respiratoria, en la primera semana se produce diseminación de la infección hacia los ganglios linfáticos y la replicación viral se concentra en los órganos linfáticos y ocasiona una fase virémica^{3,32} que facilita la diseminación hacia los órganos internos y hacia la piel³. En ocasiones, el grado de infección es tan importante que se encuentran extensas áreas de inflamación y necrosis en ganglios linfáticos, amígdalas, tubo digestivo, testículos, ovarios, riñones, hígado y pulmones^{3,33}.

Histopatología. Al examinar una lesión pápulo-necrótica, los hallazgos histológicos son muy similares a los encontrados en la viruela. En contraste con ésta, se aprecia una linfadenopatía generalizada. En los monos, los ganglios linfáticos presentan hiperplasia, edema medular, dilatación de los sinusoides y, ocasionalmente, degeneración y necrosis de las células del centro germinal. En los humanos no se han hecho estudios de estos ganglios. En la inmunofluorescencia se observa gran cantidad de antígenos virales en el foco necrótico^{3,33}.

Diagnóstico. El diagnóstico de la infección por *Monkeypox* se hace mediante su aislamiento por cultivo viral, a partir de material obtenido de las vesículas o de las costras, o por PCR¹⁸. Además, se puede sugerir dicha infección por microscopía electrónica o por hemaglutinación, pero éstas no son específicas para el virus^{18,24}.

Tratamiento del monkeypox y del cowpox. En las infecciones por *Monkeypox* y *Cowpox*, la vacunación previa con la vacuna de viruela suele proveer protección, aunque existen algunos reportes de infección aun en vacunados³⁴.

Viruela vacuna (Cowpox)

Epidemiología. Este virus se encuentra, principalmente, en roedores de Europa y Asia. La fuente de infección humana más frecuente es por medio de los gatos infectados, a su vez, por los roedores. La presencia del virus en estos animales domésticos y en el ganado bovino, probablemente, explica la presentación de casos en niños menores de 12 años, que recibieron la vacuna contra la viruela³⁵.

Recientemente, ha habido un gran número de reportes de infección humana por *Cowpox* en Alemania y en Francia^{36,37}. Lo anterior se explicaría parcialmente por la amplia gama de huéspedes con que cuentan los *Cowpox* virus, siendo frecuente encontrar infecciones por estos virus en animales de zoológicos y en sus manipuladores³⁸. En un reciente estudio observacional, se encontró que los individuos de sexo masculino en malas condiciones generales tienen mayor probabilidad de infectarse con *Cowpox* virus^{3,39}.

Manifestaciones clínicas. El periodo de incubación es de una semana, aproximadamente, luego de lo cual se produce una pápula que rápidamente se convierte en vesícula y, posteriormente, en una pústula umbilicada caracterizada por importante eritema, inflamación y hemorragia^{3,18}.

Las lesiones son muy dolorosas, suelen localizarse principalmente en la cara, y la mayoría de pacientes (72%) presenta una única lesión. Esta lesión o lesiones, posteriormente, se convierten en costras o en úlceras, dependiendo del grado de seriedad del daño. El compromiso ganglionar es común y, en ocasiones, se producen malestar general y fiebre^{3,18}.

Se puede presentar diseminación a los ganglios regionales y a los órganos internos, lo cual causa síntomas sistémicos con fiebre y malestar general.

Histopatología. En la etapa temprana presenta una importante formación de vacuolas y degeneración reticular, y se encuentran cuerpos de inclusión intracitoplásmicos eosinofílicos; esta figura es de gran valor y distingue los *Pox Virus* de la infección del herpes³³. Las inclusiones citoplásmicas de tipo A observadas suelen ser más grandes que las de la viruela y se denominan cuerpos de Downie³³.

Diagnóstico. El diagnóstico se hace por el antecedente de contacto con gatos y el análisis histopatológico. La serología es útil, pero no es definitiva para definir el diagnóstico. Se puede utilizar la microscopía electrónica, en la que se observan los viriones, y el cultivo viral y la PCR se utilizan para el diagnóstico específico^{3,18}.

Tratamiento. Véase *Monkeypox*.

Orf

Epidemiología. La transmisión del virus *Orf* a los humanos se realiza por contacto directo con animales infectados o recientemente vacunados o por trauma con fómites⁴⁰. Algunas cepas de la vacuna de virus vivo no atenuado contra virus *Orf* ha producido grandes epidemias entre los rebaños de ovejas^{5,6}. Los animales recientemente vacunados son los que presentan mayor riesgo para los humanos, razón por la cual se recomienda el uso de materiales e implementos de protección en individuos que manipulan estos animales. Estas medidas son especialmente importantes en pacientes inmunosuprimidos o que tengan alguna alteración en la barrera cutánea, como el eccema. Debido a su carácter localizado, es común que el paciente infectado no consulte. No obstante, en pacientes inmunosuprimidos puede requerirse tratamiento antiviral y desbridamiento quirúrgico⁴¹.

Manifestaciones clínicas. El número de lesiones oscila entre una y cuatro, y suelen localizarse en las manos. Se presentan seis etapas clínicas: 1) una fase papular; 2) una fase de lesión en forma de diana, con nódulo de color púrpura con un centro eritematoso circundado por un halo blanquecino y un halo eritematoso; 3) una fase de nódulo húmedo (**FIGURA 1**); 4) una etapa regenerativa en la que se aprecian puntos negros; 5) una fase papilomatosa, y, por último, 6) una fase de regresión con gran tejido de granulación y desprendimiento de costras. Cada una de estas etapas tiene una duración promedio de seis días. Ocasionalmente, pueden presentarse sobreinfección bacteriana, linfadenopatía y linfangitis^{3,18}.

La infección se presenta secundariamente por contacto directo con las lesiones de animales infectados, o por cortadas o arañazos con fómites y suele permanecer localizada. El compromiso ganglionar y el malestar general son poco frecuentes⁴². El virus permanece infeccioso por años y es resistente al calor, pero es inactivado por el éter. La saliva de los animales infectados es muy contagiosa³.

Histopatología. En el ectima contagioso se produce hipertrofia y proliferación de las células epidérmicas con infiltración leucocitaria, observándose pequeñas vesículas multiloculares en la dermis^{3,43}. No obstante, los hallazgos histológicos son indistinguibles de los producidos en el nódulo del ordeñador (**FIGURA 2**).

Diagnóstico. El diagnóstico suele hacerse por la historia clínica, por los hallazgos histopatológicos o por el cultivo de tejido, fijación de complemento, serología o microscopía electrónica^{3,18,44}. El diagnóstico diferencial de la infección por virus *Orf* incluye la tularemia, el carbunco o el erisipeloide; en ocasiones, se requiere un diagnóstico rápido y certero, por lo que es importante anotar que la microscopía electrónica puede confirmar



FIGURA 1. Fase inicial clínica del nódulo del ordeñador (cortesía de la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia)

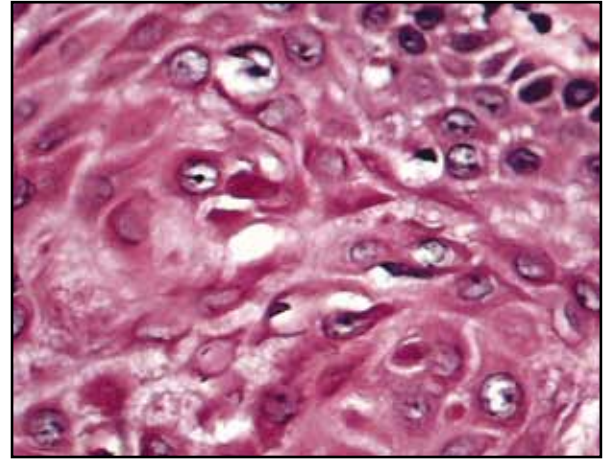


FIGURA 2. Características histopatológicas del nódulo del ordeñador en las que se observan cuerpos de inclusión eosinofílicos citoplásmicos (cortesía de la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia). Hematoxilina eosina, 20X.



FIGURA 3. Lesiones múltiples de molusco contagioso en paciente inmunosuprimido (cortesía de la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia).

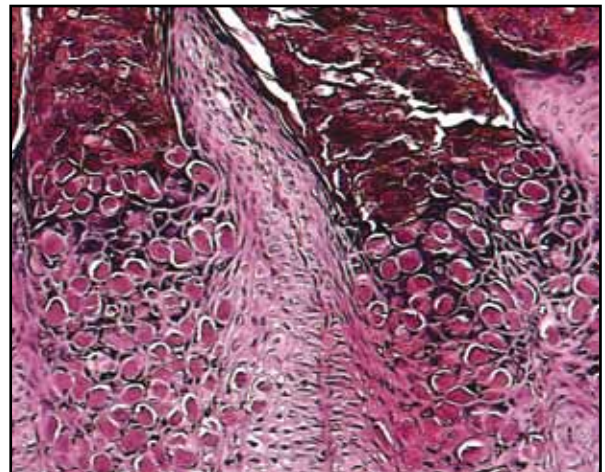


FIGURA 4. Características histopatológicas del molusco contagioso entre las que se incluyen los cuerpos de moluscos en el citoplasma de los queratinocitos superiores de la capa basal con cuerpos mas eosinofílicos en la capa granular. (cortesía de la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia). Hematoxilina eosina, 40X.

una infección por *Parapoxvirus*, pero esta técnica no diferencia el virus *Orf* de los demás virus de este género³. La serología tiene las mismas limitaciones, por lo cual el diagnóstico definitivo se hace con la PCR estándar o con PCR de tiempo real. El tipo de muestra que se utiliza en estas pruebas de laboratorio es el tejido fresco congelado, el material extraído de las vesículas o los detritos de las costras³.

Tratamiento del Orf y la seudoviruela. En la seudoviruela y el *Orf* el tratamiento es sintomático o se dirige a las complicaciones que puedan presentarse,

aunque las lesiones suelen desaparecer sin dejar cicatriz.

Seudoviruela

Epidemiología. Los virus *Paravaccinia* suelen infectar la ubre y la mucosa oral del ganado vacuno, aunque también, se pueden presentar lesiones en las extremidades y el tronco que dejan áreas alopecias características^{4,5}.

La seudoviruela tiene distribución mundial, pero es prevalente sólo en personal que tiene contacto cercano con ganado vacuno. La enfermedad producida por los

Paravaccinia virus es clínicamente idéntica a la infección por el virus *Orf*; y la diferenciación sólo es posible mediante la historia clínica típica de contacto con ganado vacuno (nódulo del ordeñador), ovejas y cabras (*Orf*), o mediante el cultivo de tejido^{3,46}. La transmisión de los virus de paravaccinia se da por inoculación directa en la piel y, a menudo, por cualquier trauma mínimo o solución de continuidad en la superficie cutánea³.

Manifestaciones clínicas. El cuadro clínico es casi indistinguible de la infección por *Orf*. El periodo de incubación es de 5 a 7 días, con una etapa inicial papular con congestión vascular, seguida de las mismas etapas del *Orf*: una fase de lesión en forma de diana con nódulo de color púrpura con un centro eritematoso circundado por un halo blanquecino y un halo eritematoso; una fase de nódulo húmedo que se ulcera y una fase de regresión con gran tejido de granulación y desprendimiento de costras¹⁸.

Histopatología. Los hallazgos histológicos varían según el estadio de la lesión. En la lesión nodular precoz, formación de vacuolas en los queratinocitos superiores que, que en ocasiones, forman vesículas multinucleadas secundarias a la degeneración reticular²⁰⁻²². Se pueden apreciar cuerpos de inclusión eosinofílicos citoplásmicos (FIGURA 4). Algunas inclusiones pueden ser intranucleares; inclusiones semejantes pueden ser vistas en el citoplasma de las células endoteliales^{19,21,22}. A veces existe necrosis epidérmica que puede producir ulceración y escamo-costra. Con la necrosis se observan polimorfonucleares neutrófilos en la epidermis y en la papila²¹. El corión cutáneo es muy eritematoso, acompañado de un denso infiltrado inflamatorio crónico con proliferación abundante de pequeños vasos dilatados y congestivos^{19,22}.

En las lesiones nodulares se aprecia paraqueratosis con acantosis con delgadas proyecciones digitiformes epidérmicas que se dirigen a lo profundo de la dermis, con acentuado edema superior en el citoplasma. Es frecuente la degeneración reticular con formación de vesículas intraepidérmicas. La dermis presenta un importante edema superior, acompañado de linfocitos, plasmocitos, histiocitos y ocasionales eosinófilos. Existe un número elevado de vasos pequeños, dilatados y congestivos en la región papilar²¹.

Las lesiones en regresión disminuyen progresivamente la acantosis y el infiltrado inflamatorio²¹.

Diagnóstico. El diagnóstico se sugiere por la historia clínica y la microscopía electrónica, y el diagnóstico definitivo se hace mediante la PCR^{3,24}.

Tratamiento. Véase el tratamiento de *Orf*.

Molusco contagioso

Epidemiología. El virus del molusco contagioso (VMC) tiene una distribución mundial, aunque es más frecuente en las regiones tropicales. Por medio del análisis de restricción de la endonucleasa, se han detectado tres subtipos de VMC, indiferenciables clínicamente y cuya incidencia varía entre 80% y 90% para el VMC-I, y de 1% para el VMC-III⁴².

El virus suele afectar a niños, adultos sexualmente activos y pacientes inmunosuprimidos (particularmente, a los pacientes positivos para VIH). Las formas tradicionales de transmisión del virus incluyen el trauma cutáneo mínimo, ya sea por deportes de contacto, por fómites o por contacto sexual^{3,18}.

Manifestaciones clínicas. El periodo de incubación oscila entre dos semanas y seis meses, con un promedio de dos a siete semanas. En la mayoría de los casos, la infección es autolimitada y regresa espontáneamente luego de tres a cuatro meses en huéspedes inmunocompetentes³. No produce complicaciones sistémicas y las lesiones pueden persistir de seis meses a cinco años¹⁸.

La lesión consiste en una pápula blanquecina, aperlada, que oscila entre 2 mm y 10 mm de diámetro, y cuya característica principal es ser umbilicada (FIGURA 3). Al manipular las lesiones, sale un material amarillento o blanquecino que es rico en partículas virales.

Las lesiones suelen presentarse en niños sanos o atópicos, en quienes su localización principal es en el tronco o en la zona proximal de las extremidades^{3,18}. En los adultos, si las lesiones se localizan en la zona genital, debe catalogarse como una infección de transmisión sexual^{3,47}.

El molusco contagioso es, también, frecuente en pacientes con inmunosupresión o infección avanzada por VIH, en quienes las lesiones no sólo tienden a ser más numerosas, más grandes y localizadas en la cara, sino en quienes la prevalencia de la enfermedad es alta y oscila entre 5% y 18%. De forma característica, el molusco contagioso se exacerba con el inicio de la terapia antirretroviral, haciendo parte del síndrome de reconstitución inmunitaria^{3,48}.

Histopatología. En los hallazgos histológicos se observan lóbulos epidérmicos, hiperplásicos, que producen un pseudotumor¹⁹, separados por bandas delgadas de corión cutáneo¹⁹⁻²².

El citoplasma de los queratinocitos superiores a la capa basal, de dos a cuatro capas según varios autores, contienen cuerpos de moluscos (inclusiones eosinofílicas), que ascienden y aumentan progresivamente de tamaño. Dichos cuerpos, denominados de Henderson-Patterson, contienen gran cantidad de viriones maduros

y se localizan a partir de la capa espinosa epidérmica y dejan intacta la capa basal^{3,49} (FIGURA 4). Estos cuerpos están contenidos intracelularmente y están cubiertos por una capa rica en colágeno y lípidos que, al parecer, contribuyen a la evasión inmunológica del virus^{3,50}. Las partículas virales se encuentran esparcidas en todas las capas epidérmicas y son verdaderas “fábricas de virus” que se localizan en el estrato de Malpighio y en la capa granular del epitelio.

En la capa granular, los cuerpos son cada vez más eosinofílicos y ocupan toda la célula y son expulsados a la superficie por una estructura con aspecto de cráter¹⁹⁻²².

En la fase incipiente de crecimiento no existe reacción inflamatoria y, posteriormente, es variable en cantidad y de predominio linfocitario^{3,19-22,51}.

Una complicación poco frecuente es la ruptura con liberación a la dermis de los cuerpos de moluscos, acompañada de un denso infiltrado inflamatorio linfocitario (molusco inflamatorio). Posteriormente, puede existir ulceración.

En el periodo de resolución espontánea, se aprecia un discreto infiltrado inflamatorio crónico linfocitario entre la lesión y la epidermis¹⁹.

El edema intracelular con degeneración reticular y formación de vesículas no son hallazgos presentes, como en otros *Poxvirus*¹⁹.

Diagnóstico. El diagnóstico de molusco contagioso se hace por la clínica y por el análisis histopatológico, en el que se observan los característicos cuerpos del molusco. Hasta el momento, no se ha logrado obtener la propagación in vitro de este *Molluscipoxvirus*; la PCR y la microscopía electrónica confirman el diagnóstico^{3,52}.

Tratamiento. Aunque en individuos inmunocompetentes la regresión espontánea es la regla, se han utilizado numerosos tratamientos para el manejo del molusco contagioso, tales como la crioterapia, el raspado con cureta (*curettage*), la cantaridina, la podofilina, la podofilotoxina, el ácido tricloroacético, el hidróxido de potasio, el imiquimod y, más recientemente, el láser de CO₂, o pulsado, la terapia fotodinámica y los antígenos de *Candida* spp.^{3,18,53}. No obstante, según una reciente revisión sistemática, hasta el momento no existe un tratamiento eficaz para el molusco contagioso⁵⁴. En pacientes inmunocomprometidos se ha sugerido el uso de cidofovir, la terapia fotodinámica y la terapia antirretroviral^{3,55-57}.

Tanapox

Epidemiología. La infección humana por *Tanapox* se reconoció por primera vez en Kenia, en 1957⁵⁸. El modo de transmisión de los *Tanapox* aún no se ha dilucidado y, aunque la transmisión por contacto directo se da en

manipuladores de monos, muchos individuos han adquirido la enfermedad sin exposición previa a monos. Se ha sugerido a los mosquitos como posibles vectores de la infección entre monos y humanos³. En las últimas décadas, los casos de infección humana encontrados en África se presentan en manipuladores de animales infectados. Realmente, son pocos los reportes de enfermedad humana en países diferentes a los de África^{3,59}.

Manifestaciones clínicas. Suele presentarse un periodo prodrómico con fiebre, cefalea, dolor de espalda y linfadenopatía. Al mismo tiempo, se presenta un brote en la piel caracterizado por pápulas o nódulos de 1,5 cm de diámetro, en promedio, con una depresión central, localizadas principalmente en las zonas expuestas y en el tronco y que, por lo general, respeta la cara^{3,18}. Las lesiones pueden ser pruriginosas y, frecuentemente, se necrosan, se tornan dolorosas y forman una úlcera central con bordes levantados a su alrededor¹⁸. Las lesiones suelen desaparecer a las seis semanas y la mayoría de pacientes tienen una lesión única, aunque pueden observarse hasta 10 lesiones. La sobreinfección bacteriana de estas lesiones es frecuente y dejan cicatrices³.

Histopatología. En la histología, se observa un acentuado engrosamiento epidérmico con formación de vacuolas y degeneración de los queratinocitos, con posterior vesiculación. El citoplasma es edematoso y contiene abundantes inclusiones grandes, granulares, pleomorfas y eosinofílicas. El núcleo también es edematoso con un gran nucléolo y la cromatina se encuentra concentrada en la periferia. Estos cambios se acompañan de un infiltrado inflamatorio mixto constituido por linfocitos, polimorfonucleares neutrófilos y esporádicos eosinófilos²¹.

Diagnóstico. El diagnóstico se sugiere por microscopía electrónica a partir de muestras obtenidas del material necrótico de las lesiones, y el diagnóstico definitivo requiere la PCR convencional o en tiempo real^{3,60}.

Evolución. Suele corresponder al de una enfermedad benigna que se resuelve al cabo de seis semanas^{3,18}.

Referencias

1. Moss B. Genetically engineered poxviruses for recombinant gene expression, vaccination, and safety. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:11341-8.
2. Moss B, Carroll MW, Wyatt LS, Bennink JR, Hirsch VM, Goldstein S, et al. Host range restricted, non-replicating vaccinia virus vectors as vaccine candidates. Adv Exp Med Biol. 1996;397:7-13.
3. Sanclemente G. Poxvirus. En: Vesga O, Vélez LA, Leiderman E, Restrepo A, editores. Enfermedades Infecciosas. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; (a publicarse en 2011).

4. Smith CA, Smith TD, Smolak PJ, Friend D, Hagen H, Gerhart M, *et al*. Poxvirus genomes encode a secreted, soluble protein that preferentially inhibits beta chemokine activity yet lacks sequence homology to known chemokine receptors. *Virology*. 1997;236:316-27.
5. Smith GL, Symons JA, Khanna A, Vanderplassen A, Alami A. Vaccinia virus immune evasion. *Immunol Rev*. 1997;159:137-54.
6. Roberts JA. Histopathogenesis of mousepox. II. Cutaneous infection. *Br J Exp Pathol*. 1962;43:462-8.
7. Hahon N, Wilson BJ. Pathogenesis of variola in *Macaca irus* monkeys. *Am J Hyg*. 1960;71:69-80.
8. Roberts JA. Histopathogenesis of mousepox. I. Respiratory infection. *Br J Exp Pathol*. 1962;43:451-61.
9. Westwood JC, Boulter EA, Bowen ET, Maber HB. Experimental respiratory infection with poxviruses. I. Clinical virological and epidemiological studies. *Br J Exp Pathol*. 1966;47:453-65.
10. Stanford MM, McFadden G, Karupiah G, Chaudhri G. Immunopathogenesis of poxvirus infections: forecasting the impending storm. *Immunol Cell Biol*. 2007;85:93-102.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D *et al*. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250-6.
12. Rahman MM, Jeng D, Singh R, Coughlin J, Essani K, McFadden G. Interaction of human TNF and beta2-microglobulin with Tanapox virus-encoded TNF inhibitor, TPV-2L. *Virology*. 2009;386:462-68.
13. Meyer-Hoffert U, Schwarz T, Schroder JM, Glaser R. Increased expression of human beta-defensin 3 in *mollusca contagiosum*. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35: 190-2.
14. Fenner F. The global eradication of smallpox. *Med J Aust*. 1980;1:455.
15. Downie AW, Meiklejohn G, St VL, Rao AR, Sundara Babu BV, Kempe CH. Smallpox frequency and severity in relation to A, B and O blood groups. *Bull World Health Organ*. 1965;33:623-5.
16. Deria A, Jezek Z, Markvart K, Carrasco P, Weisfeld J. The world's last endemic case of smallpox: surveillance and containment measures. *Bull World Health Organ*. 1980;58:279-83.
17. Breman JG, Henderson DA. Poxvirus dilemmas—monkeypox, smallpox, and biologic terrorism. *N Engl J Med*. 1998;339:556-9.
18. Diven DG. Poxviruses. In: Tyring S, editor. *Mucocutaneous manifestations of viral diseases*. New York: Marcel Dekker; 2002. p. 39-68.
19. Grayson W, Calonje E, Mckee PH. Infectious diseases of the skin. In: Mckee PH, Calonje E, Granter SR, editors. *Pathology of the skin: with clinical correlations*. Third edition. London: Mosby Elsevier Health Science; 2005. p. 860-7.
20. Pinkus H, Mehregan A. Inflammatory virus diseases. In: Mehregan A, editor. *A guide to dermatopathology*. Third edition. New York: Appleton Century Crofts; 1981, p. 146-7.
21. Weedon D. Viral diseases. *Weedon skin pathology*. Third edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002. p. 608-13.
22. Xiaowei X, Erickson L, Lianjun C, Elder DE. Diseases caused by viruses. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr., Murphy GF, Xu X, editors. *Histopathology of the skin*. Tenth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 646-65.
23. Sarkar JK, Mitra AC, Mukherjee MK, De SK, Mazumdar DG. Virus excretion in smallpox. 1. Excretion in the throat, urine, and conjunctiva of patients. *Bull World Health Organ*. 1973;48:517-22.
24. Meyer H, Damon IK, Esposito JJ. Orthopoxvirus diagnostics. *Methods Mol Biol*. 2004;269:119-34.
25. Parker S, Handley L, Buller RM. Therapeutic and prophylactic drugs to treat orthopoxvirus infections. *Future Virol*. 2008;3:595-612.
26. Medaglia ML, Pessoa LC, Sales ER, Freitas TR, Damaso CR. Spread of cantagalo virus to northern Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1142-3.
27. Silva-Fernandes AT, Travassos CE, Ferreira JM, Abrahao JS, Rocha ES, Viana-Ferreira F, *et al*. Natural human infections with Vaccinia virus during bovine vaccinia outbreaks. *J Clin Virol*. 2009;44:308-13.
28. Diven DG. An overview of poxviruses. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:1-16.
29. Likos AM, Sammons SA, Olson VA, Frace AM, Li Y, Olsen-Rasmussen M, *et al*. A tale of two clades: monkeypox viruses. *J Gen Virol*. 2005;86:2661-72.
30. Parker S, Nuara A, Buller RM, Schultz DA. Human monkeypox: an emerging zoonotic disease. *Future Microbiol*. 2007;2:17-34.
31. Reynolds MG, Davidson WB, Curns AT, Conover CS, Huhn G, Davis JP, *et al*. Spectrum of infection and risk factors for human monkeypox, United States, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1332-9.
32. Zaucha GM, Jahrling PB, Geisbert TW, Swearingen JR, Hensley L. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Lab Invest*. 2001;81:1581-600.
33. Damon IK. Poxviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 2947-75.
34. Baxby D, Bennett M, Getty B. Human cowpox 1969-93: a review based on 54 cases. *Br J Dermatol*. 1994;131:598-607.
35. Vorou RM, Papavassiliou VG, Pierroutsakos IN. Cowpox virus infection: an emerging health threat. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:153-6.
36. Ninove L, Domart Y, Vervel C, Voinot C, Salez N, Raoult D, *et al*. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:781-4.
37. Nitsche A, Pauli G. Sporadic human cases of cowpox in Germany. *Euro Surveill*. 2007;12:E070419.
38. Baxby D, Bennett M. Poxvirus zoonoses. *J Med Microbiol*. 1997;46:17-33.
39. Beldomenico PM, Telfer S, Lukomski L, Gebert S, Bennett M, Begon M. Host condition and individual risk of cowpox virus infection in natural animal populations: cause or effect? *Epidemiol Infect*. 2009;137:1295-301.
40. Orf virus infection in humans—New York, Illinois, California, and Tennessee, 2004-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:65-8.

41. Geerinck K, Lukito G, Snoeck R, De VR, De CE, Vanrenterghem Y, *et al.* A case of human orf in an immunocompromised patient treated successfully with cidofovir cream. *J Med Virol.* 2001;64:543-9.
42. Baxby D. Poxviruses. New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd.; 2000. 451-465.
43. Johannessen JV, Krogh HK, Solberg I, Dalen A, van WH, Johansen B. Human orf. *J Cutan Pathol.* 1975;2:265-83.
44. Mendez B, Burnett JW. *Orf. Cutis.* 1989;44:286-7.
45. Davis CM, Musil G. Milker's nodule. A clinical and electron microscopic report. *Arch Dermatol.* 1970;101:305-11.
46. Groves RW, Wilson-Jones E, MacDonald DM. Human orf and milker's nodule: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:706-11.
47. Tyring SK. Molluscum contagiosum: the importance of early diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:S12-6.
48. Bachmeyer C, Moguelet P, Baud F, Lescure FX. Efflorescence of facial molluscum contagiosum as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with AIDS. *Eur J Dermatol.* 2009;19:257-8.
49. Billstein SA, Mattaliano VJ Jr. The "nuisance" sexually transmitted diseases: molluscum contagiosum, scabies, and crab lice. *Med Clin North Am.* 1990;74:1487-505.
50. Bugert JJ, Darai G. Recent advances in molluscum contagiosum virus research. *Arch Virol.* 1997;13(Suppl.):35-47.
51. Rodríguez G. Microscopía electrónica de la infección viral. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1983. p. 91-105.
52. Thompson CH. Identification and typing of molluscum contagiosum virus in clinical specimens by polymerase chain reaction. *J Med Virol.* 1997;53:205-11.
53. Maronn M, Salm C, Lyon V, Galbraith S. One-year experience with Candida antigen immunotherapy for warts and molluscum. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:189-92.
54. an der Wouden JC, van der SR, van Suijlekom-Smit LW, Berger M, Butler C, Koning S. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD004767.
55. Sen S, Bhaumik P. Resolution of giant molluscum contagiosum with antiretroviral therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74:267-8.
56. Briand S, Milpied B, Navas D, Thomare P, Stalder JF. 1% topical cidofovir used as last alternative to treat viral infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:249-50.
57. Gardner LS, Ormond PJ. Treatment of multiple giant molluscum contagiosum in a renal transplant patient with imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:452-3.
58. Downie AW, Espana C. A comparative study of Tanapox and Yaba viruses. *J Gen Virol.* 1973;19:37-49.
59. Dhar AD, Werchniak AE, Li Y, Brennick JB, Goldsmith CS, Kline R, *et al.* Tanapox infection in a college student. *N Engl J Med.* 2004;350:361-6.
60. Zimmermann P, Thordsen I, Frangoulidis D, Meyer H. Real-time PCR assay for the detection of tanapox virus and yaba-like disease virus. *J Virol Methods.* 2005;130:149-53.

Diagnóstico y manejo del síndrome de ovario poliquístico: una perspectiva dermatológica

Diagnosis and management of the of the polycystic ovary syndrome: dermatologic perspective.

Ana María Rivas¹, Luz Adriana Vásquez², María Isabel Arredondo².

1. Médica cirujana, RHH en Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Correspondencia:

Ana María Rivas.

Email: anirivas@hotmail.com

Recibido: 2 de abril de 2010.

Aceptado: 11 de mayo de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico afecta 5% a 10% de las mujeres en edad fértil. Es un síndrome heterogéneo caracterizado por anovulación crónica hiperandrogénica, secundaria a una disfunción ovárica intrínseca. Aunque las pacientes afectadas se ven muy perturbadas por las manifestaciones cutáneas, que incluyen acné, hirsutismo, alopecia y acanthosis nigricans, el síndrome de ovario poliquístico puede tener implicaciones mucho más serias que las encontradas en la piel; con frecuencia causa irregularidades menstruales e infertilidad y, además, está agravado por una hiperinsulinemia resistente a la insulina, con el consecuente riesgo de diabetes mellitus y síndrome metabólico.

En este artículo se discuten las manifestaciones cutáneas del síndrome de ovario poliquístico, los diagnósticos diferenciales, la aproximación diagnóstica y las opciones terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: síndrome de ovario poliquístico, acné, hirsutismo, resistencia a la insulina, trastornos menstruales, alopecia androgénica.

Summary

Polycystic ovary syndrome affects 5% to 10% of reproductive-age women and it is one of the most common endocrine disorders in women. It is a heterogeneous syndrome of hyperandrogenic anovulation that is typically due to intrinsic ovarian dysfunction. Although patients affected are often very disturbed by the cutaneous manifestations, including acne, hirsutism, alopecia and acanthosis nigricans, the clinical manifestations of polycystic ovary syndrome ramify far beyond the skin. Polycystic ovary syndrome frequently causes menstrual abnormalities and infertility. This syndrome is often aggravated by insulin-resistant hyperinsulinemia with its risks of diabetes mellitus and metabolic syndrome and their complications.

In this article the accurate diagnosis and recognition of cutaneous hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome are discussed. The differential diagnosis is reviewed and the work-up and approach to evaluation of patients with polycystic ovary syndrome is presented.

KEY WORDS: polycystic ovary syndrome, acne, hirsutism, insulin resistance, menstrual irregularity, pattern alopecia.

Introducción

El hiperandrogenismo, o producción excesiva de andrógenos, es un trastorno que afecta, principalmente, al sexo

femenino. Esta condición puede estar asociada a diferentes enfermedades, y la más frecuente es el síndrome de ovarios poliquísticos que explica, aproximadamente, 82% de los casos de hiperandrogenismo en mujeres^{1,2}.

El síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por anovulación crónica hiperandrogénica, secundaria a una disfunción ovárica intrínseca. Afecta, aproximadamente, 5% a 10% de mujeres en edad fértil y constituye la causa endocrina más común de hirsutismo, acné y alopecia androgénica^{3,4}.

Además de la piel, esta condición tiene un impacto significativo en la salud de la función reproductora, metabólica y cardiovascular de las pacientes y, por lo tanto, exige un manejo interdisciplinario de esta condición.

El objetivo de esta revisión es brindar al dermatólogo unas pautas para enfocar el diagnóstico y el tratamiento de las mujeres adultas con manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo.

Historia y definición

El síndrome de ovario poliquístico fue descrito por primera vez por Stein y Leventhal en 1935, en siete mujeres con amenorrea, ovarios aumentados de tamaño con múltiples quistes en la periferia, infertilidad e hirsutismo⁵.

Con el tiempo, se reconocieron múltiples trastornos endocrinos en estas pacientes, tales como alteraciones de la secreción de gonotropina, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, lo que motivó a que se celebrara una reunión de expertos patrocinada por los *National Institutes of Health* de los Estados Unidos, en 1990⁶. En este consenso se definieron como criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico sin causa aparente, en asociación con anovulación crónica.

En el 2003 se celebró una nueva conferencia en Rotterdam, patrocinada por la *European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) y la *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM)⁷. En esta reunión se tuvo en cuenta la morfología del ovario poliquístico en la ecografía, para establecer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

Según este consenso, el diagnóstico puede establecerse si están presentes dos de los siguientes tres criterios, excluyendo otras causas de hiperandrogenismo y de irregularidades menstruales:

- Disminución de la ovulación, menos de ocho menstruaciones en un periodo de 12 meses, o anovulación.
- Hiperandrogenismo clínico, bioquímico o ambos.
- Morfología de ovario poliquístico en la ecografía, definido como 12 o más folículos en cada ovario que midan entre 2 y 9 mm o un volumen ovárico mayor de 10 ml.

Estos nuevos criterios generaron mucha controversia,

puesto que aparecieron dos nuevos fenotipos de mujeres con síndrome de ovario poliquístico:

- Mujeres con hiperandrogenismo clínico o bioquímico y morfología de ovario poliquístico en la ecografía con ciclos menstruales regulares.
- Mujeres con disminución de la ovulación o anovulación y morfología de ovario poliquístico por ecografía, sin hiperandrogenismo clínico ni bioquímico.

A esta controversia se sumó que diferentes estudios habían demostrado que hasta 20% de las mujeres sanas pueden tener morfología de ovario poliquístico en la ecografía⁸ y hasta 25% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico pueden tener ovarios ecográficamente normales³, lo que indica que la presencia de la morfología de ovario poliquístico por ecografía es sugestiva, mas no diagnóstica, de síndrome de ovario poliquístico.

Debido a todos estos desacuerdos, en el 2006, un grupo de trabajo de la *Androgen Excess Society*, después de realizar una revisión sistemática de más de 500 estudios, proporcionó una nueva definición para el síndrome de ovario poliquístico, en la cual se enfatizó la importancia del hiperandrogenismo clínico o bioquímico en combinación con la disfunción ovárica (incluyendo alteraciones funcionales y anomalías ecográficas) para hacer un adecuado diagnóstico de esta entidad⁹. El reporte completo de este estudio fue publicado recientemente, y, aunque una minoría considera la posibilidad de que existan formas de este síndrome sin hiperandrogenismo, reconocen que se requieren más datos para validar esta suposición¹⁰.

Fisiopatología

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno heterogéneo en el que se han implicado factores genéticos y ambientales. Se reconocen varios componentes esenciales en la patogénesis de esta entidad, que incluyen el hiperandrogenismo, la disfunción ovárica, la alteración de la gonadotropina y la resistencia a la insulina^{4,11}.

Factores genéticos

El síndrome de ovario poliquístico resulta de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales. Su prevalencia varía según el grupo étnico y la región geográfica. El síndrome de ovario poliquístico es hereditario⁴ y se puede asociar con la presencia de un síndrome metabólico en los padres de las mujeres afectadas³. Hasta la mitad de las hermanas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen niveles elevados de testosterona sérica y hasta 25% tienen el síndrome y son sintomáticas. Aunque se han implicado múltiples genes en

la patogénesis de dicho síndrome¹²⁻¹⁴, todavía ninguno ha sido universalmente aceptado.

Hiperandrogenismo

El hiperandrogenismo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico se debe, principalmente, a un aumento en la producción de andrógenos ováricos dependiente de gonadotropina, con una contribución importante de las glándulas suprarrenales y, en menor grado, del tejido adiposo¹¹.

Las teorías para explicar el exceso de producción de andrógenos ováricos son las siguientes.

Defecto intrínseco en la producción ovárica de esteroides.

Se ha visto que las células de la teca de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico producen exceso de andrógenos. La biosíntesis de los andrógenos ováricos es mediada por la citocromo p450 c17a microsómica que cataliza la actividad de la 17-20 liasa. Las alteraciones en la actividad de la citocromo p450 c17a microsómica en la transcripción y después de ella, se han implicado como factores etiológicos de este síndrome¹⁵.

Aumento en la secreción de hormona luteinizante o lutropina.

Se sugiere que el exceso de andrógenos ováricos puede ser el resultado del funcionamiento anormal del eje hipotálamo-hipófisis-ovario que conlleva a un aumento en los pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), luteolibarina o gonadoliberina, con el consiguiente incremento de la hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) o lutropina. Esta alteración puede estar explicada por un defecto primario en la liberación de la GnRH o por los bajos niveles de progesterona que, a su vez, se explican por la disminución de la ovulación o anovulación. Los bajos niveles de progesterona no permiten una adecuada retroalimentación negativa de la GnRH¹⁶. El aumento de la LH con respecto a la hormona foliculo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH), o folitropina, estimula la producción de androstenediona por las células de la teca.

Aunque algunos autores consideran que el exceso de LH es la causa del hiperandrogenismo en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, muchos piensan que es secundario a una inadecuada retroalimentación negativa de esta gonadotropina por el exceso de andrógenos^{17,18}.

Del 20% al 36% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico producen exceso de andrógenos suprarrenales. Esto se puede explicar por la hipertrofia de la zona reticular de la glándula suprarrenal, aumento de la actividad de la citocromo p450 c17a microsómica, o aumento en el metabolismo del cortisol periférico que no

permite una adecuada retroalimentación negativa de la corticotropina u hormona adrenocorticotrópica (adrenocorticotropic hormone, ACTH)^{19,20}.

Aunque en menor grado, la obesidad puede aumentar la secreción de andrógenos, puesto que empeora la resistencia a la insulina y aumenta la producción periférica de esteroides por medio de la activación de la aromatasas y de la 17β hidroxisteroide deshidrogenasa²¹.

Hiperinsulinemia

En las pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede haber hiperinsulinemia compensatoria debido a la resistencia a la insulina, lo que puede agravar el hiperandrogenismo²². Entre los efectos de la hiperinsulinemia encontramos:

- La unión directa de la insulina a su receptor produce sinergismo con la LH en el ovario y aumenta la producción de andrógenos.
- La insulina disminuye la síntesis hepática de la globulina de unión de las hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin*, SHBG), que conlleva a un aumento de la testosterona libre.
- La insulina disminuye la síntesis hepática de la proteína de unión del factor de crecimiento insulina-like 1, lo que conlleva a un aumento de los niveles circulantes de factor de crecimiento insulina-like 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1), que se une a los receptores ováricos y estimula la producción de esteroides.
- La insulina potencia la secreción de andrógenos suprarrenales mediada por la ACTH.
- La hiperinsulinemia predispone a las pacientes a desarrollar diabetes mellitus 2, síndrome metabólico, hiperglucemia, hipertensión y dislipidemia.

A pesar de la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, la producción ovárica de esteroides es sensible a esta hormona, incluso cuando ésta se encuentra en valores fisiológicos, lo cual sugiere que las vías androgénicas son hipersensibles a la insulina²³.

Manifestaciones clínicas

La tríada característica del síndrome de ovario poliquístico está compuesta por hiperandrogenismo, anovulación crónica y resistencia a la insulina¹. Para hacer un adecuado diagnóstico de este síndrome, se deben excluir otras causas de hiperandrogenismo e irregularidades menstruales, tales como hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, tumores secretores de andrógenos, disfunción tiroidea, acromegalia, obesidad aislada, falla ovárica intrínseca e

ingestión de andrógenos exógenos⁴. Las oligomenorreas en los primeros años posteriores a la pubertad pueden ser un signo temprano del síndrome de ovario poliquístico, especialmente si se acompañan de acné e hirsutismo²⁴. Se ha visto que hasta 45% a 57% de los adolescentes con oligomenorrea cumplen los criterios de este síndrome si se evalúa la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico^{25,26}. Sin embargo, en la mayoría de los casos el diagnóstico se posterga puesto que muchos médicos consideran que estos hallazgos son manifestaciones normales de la pubertad²⁴.

Se consideran factores de alto riesgo para desarrollar el síndrome de ovario poliquístico el bajo peso al nacer, la historia familiar de diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular prematura. También, se ha visto que las mujeres con pubarquia precoz tienen mayor riesgo de desarrollar dicho síndrome debido a la maduración temprana de la producción suprarrenal de andrógenos (adrenarquia)^{1,24}.

La presentación clínica del síndrome de ovario poliquístico también puede ocurrir en la segunda o tercera décadas de la vida y, frecuentemente, se precipita por una ganancia excesiva de peso¹.

El hiperandrogenismo en las mujeres con este síndrome se manifiesta principalmente con hirsutismo. La voz ronca, la pérdida de las formas corporales femeninas y la clitoromegalia son infrecuentes. La virilización representa una forma grave de exceso de andrógenos y es más sugestiva de hiperplasia suprarrenal congénita o tumor productor de andrógenos¹.

La anovulación crónica se presenta con oligomenorrea o amenorrea. Se puede asociar a infertilidad²⁷ y a un mayor riesgo de hiperplasia o cáncer del endometrio²⁸.

Un pequeño porcentaje de mujeres con síndrome de ovario poliquístico ovulan y menstrúan regularmente, por lo tanto, la ausencia de irregularidades menstruales en una mujer con otros signos del síndrome no excluye el diagnóstico²⁹.



FIGURA 2. Hirsutismo en los brazos.

Aproximadamente, 50% a 80% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico son obesas. Estas mujeres tienen una obesidad centrípeta o androide, caracterizada por un aumento del radio de la cintura o de la cadera. Este patrón de obesidad está relacionado con la resistencia a la insulina y sus complicaciones asociadas. Aunque la obesidad en estas mujeres puede empeorar la resistencia a la insulina, este hallazgo también se puede encontrar en mujeres delgadas con síndrome de ovario poliquístico, lo que apoya que estas pacientes tienen una forma de resistencia a la insulina que es intrínseca de este trastorno y es independiente de la obesidad^{29,30}.

Del 30% al 40% de mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen intolerancia a la glucosa y 10% desarrollan diabetes mellitus 2 antes de la cuarta década de la vida. Además, la resistencia a la insulina aumenta el riesgo de desarrollar síndrome metabólico y sus alteraciones, tales como hipertensión arterial y dislipidemia³¹.

Hirsutismo

El hirsutismo es el crecimiento excesivo de pelo terminal en las mujeres con un patrón masculino de distribución, en zonas dependientes de los andrógenos (FIGURAS 1 Y 2). Es el indicador clínico más frecuente de hiperandrogenismo y se encuentra hasta en 82% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico²; 70% a 80% de los casos de hirsutismo se explican por la presencia de dicho síndrome³².



FIGURA 1. Hirsutismo en la cara.

Los andrógenos juegan un rol fundamental para determinar el tipo y la distribución del pelo. En el folículo piloso, la testosterona es convertida por la 5-alfa-reductasa a dihidrotestosterona, la cual se encarga de convertir el vello en pelo terminal. Se ha visto que las mujeres hirsutas tienen un aumento en la actividad de la 5-alfa-reductasa en los folículos pilosos^{33,34}.

Algunas áreas de la piel tienen mayor sensibilidad a los efectos fisiológicos de los andrógenos circulantes, como las zonas púbica y axilar. Sin embargo, el exceso de andrógenos circulantes en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, puede generar crecimiento de pelo terminal en áreas que normalmente no son sensibles a los andrógenos, particularmente, la cara, el cuello, el pecho y el abdomen inferior³⁵.

La presencia de hirsutismo varía dependiendo de factores étnicos y raciales. Se ha visto que sólo el 20% de las mujeres japonesas con síndrome de ovario poliquístico desarrollan hirsutismo³⁵. Esto puede explicarse por varios factores, entre los cuales se encuentran las diferencias genéticas en la actividad de la 5-alfa-reductasa, la sensibilidad de los tejidos diana a los andrógenos y el patrón de distribución del pelo según la raza¹. Las diferencias en la sensibilidad del folículo piloso a los andrógenos explican por qué algunas mujeres desarrollan hirsutismo, incluso con niveles normales de andrógenos (hirsutismo idiopático) y otras nunca desarrollan hirsutismo a pesar de presentar altos niveles de andrógenos séricos³³.

La escala modificada de Ferriman-Gallwey es el método más frecuentemente utilizado para evaluar el hirsutismo. En esta escala se evalúan nueve áreas y se da un puntaje de 0 (sin crecimiento de pelo terminal) a 4 (virilización franca). La mayoría de los autores consideran que hay

hirsutismo con un puntaje de 6 o más³⁶.

A diferencia del hirsutismo, la hipertrichosis se caracteriza por un crecimiento generalizado o localizado de pelo que no se restringe a las áreas dependientes de los andrógenos, y puede estar causada por ciertas condiciones hereditarias, reacciones a medicamentos o procesos malignos.

Acné

Ocurre en 10% a 43% de los casos de mujeres con síndrome de ovario poliquístico. El acné vulgar es común en la pubertad como manifestación de la actividad androgénica; sin embargo, el acné persistente, grave o de inicio tardío (mayores de 25 años) debe hacer sospechar este síndrome¹ (FIGURA 3).

Los andrógenos aumentan la producción de sebo por las glándulas sebáceas y causan alteraciones de la queratinización folicular, lo cual favorece la aparición de acné. Múltiples estudios han demostrado una correlación positiva entre la gravedad del acné y los niveles de andrógenos séricos³⁹⁻⁴³. Sin embargo, dado que muchos de los pacientes con acné tienen niveles normales de los andrógenos séricos, se ha sugerido que los andrógenos producidos y secretados localmente en la glándula sebácea juegan un rol fundamental en la patogénesis de esta manifestación, ya sea por una hipersensibilidad del folículo a los andrógenos o por una hiperactividad de las enzimas productoras de andrógenos en la glándula sebácea^{1,4}.

Alopecia androgénica

Aunque la alopecia androgénica es un marcador de hiperandrogenismo, es menos frecuente en mujeres con



FIGURA 3. Acné inflamatorio en paciente con síndrome de ovario poliquístico.

Figura 4. Alopecia androgénica de patrón femenino.

síndrome de ovario poliquístico. En una cohorte de 950 mujeres remitidas por hiperandrogenismo clínico, de las cuales 72% tenían este síndrome, se encontró que 3,2% presentaban alopecia androgénica⁴⁴. Otro estudio evaluó 109 mujeres con alopecia moderada a grave y encontró que la prevalencia de hiperandrogenismo era de 38,5%. De las pacientes con hiperandrogenismo, 43% cumplía los criterios del síndrome de ovario poliquístico⁴⁵.

Se reconocen dos tipos principales de alopecia androgénica.

Alopecia androgénica con patrón masculino. Es el tipo más frecuente de alopecia androgénica. Es mucho más común en hombres, aunque se puede presentar en mujeres. Es dependiente de andrógenos y está determinada genéticamente. Se caracteriza por miniaturización del pelo en la zona fronto-temporal y en la corona, con recesión de la línea de implantación⁴⁶.

Alopecia androgénica con patrón femenino. Es menos frecuente que la anterior, pero es el principal patrón observado en las mujeres. Aunque puede estar asociada con elevación de los andrógenos séricos, la mayoría de mujeres con este patrón de alopecia no presentan hiperandrogenismo clínico ni bioquímico y no responden a las terapias con antiandrogénos, lo que sugiere que no siempre los andrógenos están implicados en esta condición⁴⁷.

Típicamente, se caracteriza por la miniaturización del pelo en la corona y en la zona frontal, con preservación de la línea de implantación. En algunos casos puede comprometer la zona parietal⁴⁶ (FIGURA 4). En los casos en los cuales la alopecia se asocia a hirsutismo, acné grave, acanthosis nigricans, irregularidades menstruales o galactorrea, es necesario hacer exámenes de laboratorio para investigar asociaciones con otros trastornos endocrinos⁴⁷.

Acanthosis nigricans o acantosis pigmentaria

Clínicamente se caracteriza por placas de bordes mal definidos, café-grisáceas, de superficie afelpada y con acentuación de las marcas cutáneas localizadas en la región postero-lateral del cuello, axilas, ingle y región inframamaria (FIGURA 5). Se considera un marcador de resistencia a la insulina y, aunque puede estar asociada a neoplasias, medicamentos como el ácido nicotínico o ciertos síndromes genéticos, lo más frecuente es que se presente en pacientes con obesidad e hiperinsulinemia. Cuando la acanthosis nigricans compromete las mucosas y las uniones mucocutáneas, se debe descartar un proceso maligno asociado⁴⁸.



FIGURA 5. Acanthosis nigricans en región postero-lateral del cuello.

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico, puede presentarse hasta en 50% de las obesas y en 5% a 10% de las delgadas⁴⁹.

El mecanismo por el cual la insulina produce acanthosis nigricans es desconocido. Al parecer, la hiperinsulinemia, que resulta como un mecanismo compensatorio secundario a la resistencia a la insulina, actúa como un factor de crecimiento al estimular los receptores de la insulina y los receptores de crecimiento insulina-like 1 y 2 localizados en los queratinocitos, en los fibroblastos dérmicos o en ambos.

Al comparar las mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico, con acanthosis nigricans y sin ella, no se encontró una diferencia significativa en los niveles de insulina entre estos dos grupos, de donde se concluye que la hiperinsulinemia contribuye pero no es la única causa de la acanthosis nigricans⁴⁹.

La histología de la acanthosis nigricans se caracteriza por papilomatosis, hiperqueratosis y leve acanthosis, con hiperpigmentación casi nula de la capa basal. La hiperpigmentación clínica es el resultado de la hiperqueratosis y no es secundaria a depósitos de melanina⁴⁸.

¿Cómo estudiar a las mujeres con síndrome de ovario poliquístico?

El andrógeno clave inicial para hacer una tamización de hiperandrogenismo ovárico es la testosterona. En general, las mujeres con este síndrome tienen niveles de testosterona total en un rango normal, alto o ligeramente elevado (<150 ng/dl). En pacientes con testosterona total mayor de 200 ng/dl, se deben sospechar tumores virilizantes^{1,3}.

En el síndrome de ovario poliquístico, la hiperinsu-

linemia inhibe la producción de globulina de unión de las hormonas sexuales (SHBG) y, como consecuencia, se aumentan los niveles de testosterona libre aun con niveles normales de testosterona total. Por esta razón, la testosterona libre es 50% más sensible que la testosterona total para detectar el hiperandrogenismo ovárico.

Aunque lo ideal sería contar con mediciones de testosterona libre, es importante reconocer que, debido a los menores niveles de testosterona en las mujeres, existen múltiples dificultades para la medición de la testosterona libre y la mayoría de los laboratorios no cuentan con pruebas idóneas para medir este andrógeno de forma precisa. Además, los valores de referencia indicadores de normalidad son muy amplios, lo que dificulta la interpretación de los resultados, por lo que es importante realizar este examen en laboratorios confiables y especializados.

Idealmente, los niveles de testosterona total y libre se deben medir temprano en la mañana, cuando las pacientes están en amenorrea o entre los días cuatro y diez del ciclo en mujeres con menstruaciones regulares³.

La medición de rutina de otros andrógenos es poco útil³. El sulfato de dehidroepiandrosterona es un marcador de la secreción de los andrógenos suprarrenales y se debe solicitar en casos de acné quístico grave o si se sospecha un tumor virilizante⁵⁰. Los valores son menores de 450 µg/dl en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Los niveles superiores a 700 µg/dl sugieren la presencia de un tumor suprarrenal.⁵¹

La medición de LH y FSH no es necesaria para el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico⁵². Aunque tradicionalmente se ha enseñado que las mujeres con este síndrome tienen una relación LH/FSH de 2,5 o mayor, recientemente se ha observado que una proporción significativa de este grupo de mujeres tienen niveles normales de LH y la relación de LH/FSH se encuentra normal^{1,51}.

Los niveles basales de 17-hidroxiprogesterona en los primeros días del ciclo menstrual se deben medir en pacientes en riesgo de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, como aquéllas con historia familiar, judías Ashkenazi (prevalencia 1:27) o hispanas (prevalencia 1:40)³. Esta medición se debe realizar en la mañana. Los valores superiores a 2-3 ng/ml son sugestivos de esta enfermedad y ameritan una prueba de estimulación de ACTH para confirmar el diagnóstico. Debido a la baja frecuencia de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica en pacientes con niveles de testosterona inferiores a 150 ng/dl, este examen no se realiza de rutina⁵³.

Aunque la hiperprolactinemia es una causa de hiperandrogenismo, en la mayoría de las mujeres que presentan esta alteración hormonal se manifiesta con galactorrea, ciclos menstruales irregulares y, menos frecuentemente, con signos de hiperandrogenismo¹. Solamente en 1% a 2% de

las mujeres de los casos de hiperprolactinemia idiopática se presenta hirsutismo en ausencia de galactorrea³.

A pesar de que no es necesario demostrar la resistencia a la insulina para hacer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, algunos recomiendan determinar los niveles séricos de insulina y la glucemia en ayunas para calcular la proporción glucosa/insulina. Un valor menor de 4,5 es sugestivo de resistencia a la insulina. También, se recomienda realizar un perfil lipídico, especialmente en pacientes obesas con dicho síndrome, por el riesgo elevado de dislipidemia⁵⁴.

Morfología de los ovarios poliquísticos en la ecografía pélvica

En la génesis folicular inicial, los andrógenos estimulan un crecimiento exagerado de múltiples folículos, pero, en las fases posteriores obstaculizan la maduración folicular y evitan que se desarrolle un folículo dominante, lo que se traduce en atresia folicular, morfología de ovarios poliquísticos en la ecografía y disminución de la función reproductora¹¹.

La ecografía pélvica es una ayuda diagnóstica en el síndrome de ovario poliquístico, con la cual se puede confirmar la presencia de la morfología típica y descartar neoplasias malignas. La morfología de ovarios poliquísticos consiste en la presencia de ovarios de más de 10 ml, con 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro en cada ovario. Los hallazgos ecográficos son más específicos si la ecografía se realiza 3 a 5 días después de una menstruación normal o inducida por progestágenos⁵⁵. Es importante tener en cuenta que la morfología de ovarios poliquísticos no es sinónimo de síndrome de ovario poliquístico, puesto que otras enfermedades, como el síndrome de Cushing y la hiperplasia suprarrenal congénita pueden producir hallazgos ecográficos similares. Además, en la ecografía, los ovarios pueden ser normales en 25% de las mujeres con dicho síndrome³ y mostrar la morfología típica del síndrome en 20% de las que no lo padecen⁸.

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico es la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, que se presenta en menos de 5% de mujeres con hiperandrogenismo en la población general. La deficiencia enzimática más común (más del 95% de los casos) es la de la 21-hidroxilasa.

Las formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita pueden ser asintomáticas o sintomáticas. Las

formas sintomáticas constituyen un espectro fenotípico que puede manifestarse en la infancia con crecimiento acelerado, pubarquia precoz y un cuadro virilizante progresivo. Sin embargo, con mayor frecuencia, las manifestaciones son atenuadas y se detectan durante la adolescencia con síntomas de hiperandrogenismo, hirsutismo, irregularidades menstruales e infertilidad.

La hiperplasia suprarrenal congénita no clásica es clínicamente similar al síndrome de ovario poliquístico y sólo se hace su diagnóstico diferencial por la medición de la 17-hidroxiprogesterona en los primeros días de un ciclo menstrual espontáneo o inducido⁵⁶.

Los tumores secretores de andrógenos están presentes solamente en 0,2% de las mujeres con hiperandrogenismo. Su diagnóstico oportuno es muy importante porque más de la mitad de estos tumores son malignos. En general, estas mujeres presentan signos más pronunciados de virilización².

El síndrome de Cushing, la acromegalia y la disfunción tiroidea, también son causas de hiperandrogenismo pero, generalmente, se presentan con otras manifestaciones más prominentes propias de estas entidades⁵³.

El consumo de ácido valproico, esteroides anabólicos y o danazol, debe considerarse en el diagnóstico diferencial de mujeres con acné e hirsutismo, particularmente si son atletas o tienen endometriosis³.

Tratamiento

En general, el manejo terapéutico ideal de esta entidad está encaminado a disminuir las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, restablecer la fertilidad, normalizar las menstruaciones y mejorar el perfil lipídico y la resistencia a la insulina para disminuir el riesgo cardiovascular²⁶.

Los tratamientos del síndrome de ovario poliquístico se pueden dividir en tres categorías, según su mecanismo de acción (TABLA 1).

| |
|--|
| Inhibición de la producción de andrógenos por los ovarios |
| •Anticonceptivos orales •Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina |
| Inhibición de la acción de los andrógenos |
| •Antiandrógenos (ciproterona, flutamida, espironolactona) •Inhibidores de la 5-alfa-reductasa (finasteride) |
| Sensibilizadores de la insulina |
| •Metformina •Tiazolinedionas |

TABLA 1. Tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos.

Anticonceptivos orales

La piedra angular del tratamiento del síndrome de ovario poliquístico está en los anticonceptivos orales combinados a base de estrógenos y progestágenos, que inhiben la LH y FSH, y suprimen la ovulación y la producción de andrógenos ováricos. Los estrógenos aumentan la síntesis hepática de globulina de unión a las hormonas sexuales, lo que disminuye la biodisponibilidad de andrógenos circulantes^{4,57}.

El papel de los progestágenos en la modulación de la actividad androgénica es más variable. La mayoría de los progestágenos de los anticonceptivos orales son derivados de la testosterona y pueden tener efectos virilizantes. Se ha encontrado que algunos progestágenos sintéticos, como el levonorgestrel y la noretisterona, pueden tener actividad androgénica en algunos animales in vivo, por lo que teóricamente pueden empeorar las manifestaciones del hiperandrogenismo⁵⁸. Sin embargo, al estar combinados con etinil-estradiol, su efecto neto es antiandrogénico⁵⁷.

Un metanálisis reciente, en el cual se incluyeron 25 estudios, evaluó la eficacia de los anticonceptivos orales en el tratamiento del acné. En los resultados se documentó la superioridad de los anticonceptivos orales con respecto al placebo. Cuando se compararon diferentes anticonceptivos orales, se encontraron diferencias que favorecían el uso de 35 µg de etinil-estradiol más acetato de ciproterona o 30 µg de etinil-estradiol más acetato de clormadinona, sobre el uso de 30 µg de etinil-estradiol más 150 µg de levonorgestrel, aunque esta conclusión estuvo basada en datos limitados⁵⁹.

Entre los progestágenos de tercera generación con menor potencial androgénico, se encuentran el desogestrel, el norgestimato y el gestodeno⁵⁸. Sin embargo, la mejor opción en pacientes con síndrome de ovario poliquístico son los progestágenos con actividad antiandrogénica, como el acetato de ciproterona, el acetato de clormadinona y la drospirenona, puesto que actúan como antagonistas de los receptores de andrógenos^{3,58}.

La combinación de 35 µg de etinil-estradiol y 2 mg de acetato de ciproterona se utiliza ampliamente en Europa y ha demostrado ser útil en el tratamiento del acné, el hirsutismo y la alopecia androgénica. La mayoría de las pacientes notan mejoría del hirsutismo y el acné después del sexto ciclo, pero se pueden requerir hasta 8 o 12 ciclos para ver cambios significativos. Entre sus efectos secundarios se encuentran la ganancia de peso y la hipertrigliceridemia²⁶.

La drospirenona es un derivado de la 17-alfa-espironolactona que posee actividad antiandrogénica y mineralocorticoide. Se encuentra en presentaciones combinadas con 20 p 30 µg de etinil-estradiol. Una dosis de 3 mg de drospirenona es equivalente a 25 mg de espironolactona.

Por su efecto mineralocorticoide, evita la retención de fluidos y la ganancia de peso asociada con otros anticonceptivos. Cuando se usa en combinación con espironolactona, se deben controlar los niveles de potasio antes de iniciar estos medicamentos, y a las 4 y las 6 semanas de tratamiento⁶⁰.

Algunos estudios han comparado 35 µg de etinil-estradiol más 2 mg de acetato de ciproterona con 30 µg de etinil-estradiol más 3 mg drospirenona en el tratamiento del acné y del hirsutismo; se ha encontrado que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia de estos tratamientos^{61,62}.

En el momento de prescribir anticonceptivos orales, es importante considerar sus efectos secundarios, tales como el aumento del riesgo de tromboembolismo pulmonar, la enfermedad cerebrovascular y el infarto agudo de miocardio. Las dosis mayores de etinil-estradiol, el consumo de cigarrillo y el antecedente de hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la migraña, se asocian con mayor riesgo de efectos cardiovasculares indeseables⁵⁷.

Existe controversia sobre el posible aumento del riesgo de cáncer de mama en pacientes que consumen anticonceptivos orales. Un metanálisis en el que se incluyeron 53.297 casos y 100.239 controles, demostró que el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales es de 1,24, independientemente del antecedente familiar, la dosis o el tiempo de uso⁶³. Los anticonceptivos orales tienen efectos protectores sobre el carcinoma de ovario y endometrio⁶⁰.

Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina o gonadolibarina

Los análogos de la GnRH, como el leuprolide intramuscular o subcutáneo y la nafarelina intranasal, bloquean la producción de gonadotropina, lo que lleva a un estado de hipogonadismo hipogonadotrófico. Su uso se debe hacer de forma combinada con terapia de reemplazo estrogénico, para evitar los síntomas menopáusicos y la osteoporosis^{4,26,60}.

Los análogos de la GnRH pueden ser útiles en el manejo del acné y del hirsutismo, pero por sus altos costos y el perfil de efectos secundarios, no son de primera línea en el manejo del síndrome de ovario poliquístico y se reservan para hiperandrogenismos ováricos resistentes a otras terapias hormonales^{4,60}.

Acetato de ciproterona

El acetato de ciproterona es un derivado sintético de la 17-hidroxiprogesterona que bloquea los receptores de los andrógenos. Es efectivo en el tratamiento del acné⁵⁹, el hirsutismo⁶⁴ y, en menor grado, de pacientes con alopecia androgénica⁶⁵.

En general, el acetato de ciproterona se administra en dosis bajas de 2 mg en asociación con 35 µg de etinil-estradiol los primeros 21 días del ciclo menstrual. En pacientes con hirsutismo importante, a este esquema se le pueden adicionar dosis de 10 a 100 mg de acetato de ciproterona en los primeros 10 días del ciclo²⁶. Sin embargo, hay estudios clínicos que indican que se puede lograr buenos resultados clínicos utilizando dosis bajas (2 mg) de este medicamento⁶⁶.

El efecto secundario más serio con el acetato de ciproterona es la hepatotoxicidad, la cual depende de la dosis⁶⁰. Ha habido mucho debate con respecto a la posibilidad de que el acetato de ciproterona, como progestágeno de los anticonceptivos orales, pueda aumentar la frecuencia del tromboembolismo; sin embargo, se ha observado que el riesgo no es mayor que con el uso de otros anticonceptivos orales combinados⁶⁷.

El acetato de ciproterona puede producir feminización de los fetos masculinos en casos de exposición prenatal, por lo que es prudente utilizar este medicamento en asociación con anticonceptivos orales.

Espironolactona

La espironolactona inhibe competitivamente la unión de la testosterona y la dihidrotestosterona a los receptores de andrógenos, inhibe la 5-alfa-reductasa y disminuye la producción de andrógenos⁵⁷.

Es efectiva en el tratamiento del hirsutismo⁶⁸, el acné⁶⁹ y, con menor grado de "evidencia", la alopecia androgénica⁶⁵. La dosis diaria recomendada es de 100 a 200 mg; sin embargo, algunos reportan que con dosis de 25 mg una o dos veces al día, se puede lograr buenos resultados clínicos en pacientes con acné^{60,70}.

Los efectos secundarios de la espironolactona dependen de la dosis e incluyen irregularidades menstruales, sensibilidad mamaria, letargo, mareo, cefalea, hipotensión ortostática, hiperpotasemia y disminución de la libido^{60,70}.

La hiperpotasemia es uno de los efectos secundarios más temidos y, aunque el 13,7% de las pacientes pueden presentar incrementos mínimos en el potasio, éstos no tienen ninguna repercusión clínica en mujeres sanas. El control del potasio es opcional en pacientes jóvenes, pero es obligatorio en mujeres adultas con morbilidad cardíaca concomitante o que estén tomando anticonceptivos orales con drospirenona⁶⁰.

Se debe evitar la exposición prenatal al medicamento por el riesgo de hipospadias y feminización del feto masculino, por lo que es prudente administrarla simultáneamente con anticonceptivos orales para evitar embarazos indeseados^{60,70}.

Flutamida

La flutamida es un potente antagonista no esteroide de

los receptores de los andrógenos. Aunque más comúnmente se ha utilizado para tratar el cáncer de próstata, también es efectivo en el tratamiento del acné, el hirsutismo y la alopecia androgénica⁷⁰.

En los estudios iniciales se utilizaban dosis diarias de 500 mg de flutamida pero, actualmente, se ha demostrado que dosis menores (de 62,5, 125 y 250 mg por día) pueden ser efectivas y ayudan a disminuir los efectos secundarios de este medicamento⁷¹.

En un estudio realizado en 53 mujeres premenopáusicas, se comparó la eficacia de 250 mg de flutamida dos veces al día contra 50 mg de espironolactona dos veces al día combinados con un anticonceptivo trifásico para controlar el hirsutismo. También, se evaluó la respuesta terapéutica del acné, la seborrea y la alopecia androgénica a estos tratamientos. Se documentó una mejor respuesta de todos los parámetros evaluados en las pacientes manejadas con flutamida⁷².

En otro estudio hecho en 48 mujeres se comparó la eficacia de 2 mg de acetato de ciproterona más 30 µg diarios de etinil-estradiol contra 5 mg diarios de finasteride más 250 mg diarios de flutamida y contra placebo para el tratamiento de la alopecia androgénica. Sólo con la flutamida se obtuvo una modesta disminución de 21% en la escala de Ludwig. No se obtuvo ninguna mejoría con los demás tratamientos⁷³. Con respecto al manejo del hirsutismo, en varios estudios se ha documentado la superioridad de la flutamida al compararla con el finasteride^{74,75}.

El principal efecto secundario de la flutamida es la hepatotoxicidad que, en algunos casos, puede llegar a ser fatal; por lo tanto, es fundamental controlar la función hepática⁷⁶. Otros efectos adversos son la feminización de fetos masculinos, la sensibilidad mamaria, el malestar gastrointestinal, las oleadas de calor y la disminución de la libido. Aunque es una muy buena alternativa de tratamiento, el riesgo potencial de falla hepática fulminante limita su uso⁶⁰.

Finasteride

El finasteride es un inhibidor de la 5-alfa-reductasa de tipo 2 que bloquea la conversión de testosterona a dihidrotestosterona. Su eficacia se ha explorado en condiciones hiperandrogénicas como la alopecia androgénica y el hirsutismo. Al igual que con otras terapias antiandrogénicas, se debe utilizar una anticoncepción confiable durante el tratamiento con finasteride⁵⁷.

El finasteride a una dosis diaria de 1 mg está aprobado por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la alopecia androgénica masculina. Sin embargo, la información para el uso de los inhibidores de la 5-alfa-reductasa en el manejo de la alopecia androgénica femenina, es limitada y controversial⁵⁷.

En un estudio de asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, que incluyó 137 mujeres posmenopáusicas, se evaluó la eficacia de 1 mg diario de finasteride para tratar la alopecia androgénica femenina. El estudio no demostró diferencias significativas entre el finasteride y el placebo⁷⁷.

Más recientemente, en un estudio en 37 mujeres premenopáusicas se evaluó la eficacia de 2,5 mg diarios de finasteride asociados a un anticonceptivo oral con etinil-estradiol y drospirenona para el tratamiento de la alopecia androgénica femenina. Después de 12 meses de tratamiento, 62% de las pacientes mostraron mejoría según la fotografía panorámica y 32% mostraron mejoría según la videodermoscopia. No es claro si el éxito logrado en este estudio, en contraste con los estudios en que utilizaron 1 mg de finasteride al día, se debe a la mayor dosis de finasteride (2,5 mg por día) o a la combinación de este tratamiento con un anticonceptivo oral con actividad antiandrogénica (etinil-estradiol y drospirenona)⁷⁸.

La terapia con 5 mg diarios de finasteride por 3 a 6 meses ha demostrado ser útil en el manejo del hirsutismo. Sin embargo, su eficacia es menor cuando se compara con otras terapias antiandrogénicas, como la espironolactona, el acetato de ciproterona o la flutamida^{79,80}.

Metformina

La metformina es una biguanida usada en el síndrome de ovario poliquístico para disminuir la resistencia a la insulina e, indirectamente, disminuir la producción de andrógenos por las células de la teca. Aunque hay datos controversiales, se sugiere que la metformina puede controlar las irregularidades menstruales y la infertilidad, disminuye la tasa de pérdidas fetales en el primer trimestre, disminuye los niveles de hiperinsulinemia en ayunas, la presión arterial y los niveles de LDL, y ayuda a disminuir de peso en pacientes obesas^{26,53}.

Algunos estudios han evaluado la eficacia de la metformina para controlar el hirsutismo⁸¹ y la acanthosis nigricans⁸². Sin embargo, los resultados han sido poco contundentes; por lo tanto, la metformina no se considera como primera línea de tratamiento para estas condiciones⁵³.

Generalmente, la dosis diaria de inicio de la metformina es de 850 mg, que se pueden incrementar hasta una dosis diaria máxima de 2.550 mg²⁶.

La tolerancia a la metformina se ve limitada por los efectos gastrointestinales secundarios. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática tienen mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica asociada a la metformina, por lo que es prudente evaluar la función renal y hepática antes de comenzar el tratamiento y, luego, continuar

con análisis periódicos anuales. La metformina se debe suspender antes de administrar medios de contraste yodados, de cirugías o del consumo de alcohol. Este medicamento no es teratogénico (categoría B), por lo tanto, se puede continuar su uso durante el embarazo^{4,26,53}.

Algunos autores sugieren que en pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico que, además, presenten obesidad, hiperinsulinemia en ayunas (insulina mayor de 15 mU/ml, independientemente de su índice de masa corporal), o historia familiar de diabetes mellitus de tipo 2, se debe considerar el tratamiento con sensibilizadores de la insulina, para disminuir el riesgo cardiovascular y la diabetes mellitus⁸³.

Tiazolinedionas

Las tiazolinedionas son sensibilizadoras de la insulina que actúan como agonistas potentes y selectivos del receptor de la proliferación de los peroxisomas gamma activados. Actúan contrarrestando la hiperinsulinemia y la hiperandrogenemia, e induciendo la ovulación⁴.

La troglitazona salió del mercado por su riesgo de hepatotoxicidad. Actualmente, se encuentran en circulación la pioglitazona y la rosiglitazona.

En un estudio que incluyó 96 mujeres, se comparó la efectividad de 4 mg diarios de rosiglitazona contra 850 mg dos veces al día de metformina para controlar el hirsutismo. La mejoría en la escala de Ferriman-Gallwey fue mucho más acentuada en el grupo de la rosiglitazona (39%) que en el grupo de la metformina (19%)⁸⁴. La falta de estudios hace que estos medicamentos no sean de primera elección para controlar las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo.

Entre los efectos secundarios de las tiazolinedionas se encuentran la ganancia de peso, la hepatotoxicidad y falla cardíaca congestiva⁵³.

Agradecimientos

A Luz Marina Gómez por las fotografías de las figuras 3 y 5.

Referencias

- Essah PA, Wickham EP 3rd, Nunley JR, Nestler JE. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol.* 2006;24:289-98.
- Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, *et al.* Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:453-62.
- Rosenfield RL. What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2008;21:354-61.
- Lee AT, Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:201-19.
- Stein I, Leventhal M. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-5.
- Zawadski J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, editors. *Polycystic ovary syndrome.* Boston, MA: Blackwell Scientific; 1992 p. 377-84.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.
- Lowe P, Kovacs G, Howlett D. Incidence of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome amongst women in Melbourne, Australia. *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 2005;45:17-9.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91:456-88.
- Nisenblat V, Norman RJ. Androgens and polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16:224-31.
- Nam MM, Strauss JF. Genetics of polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50:188-204.
- Urbanec M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:103-11.
- Unluturk U, Harmanci A, Kocacéf C, Yildiz BO. The genetic basis of the polycystic ovary syndrome: a literature review including discussion of PPARgamma. *PPAR Res.* 2007;2007:1-23.
- Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2008;10:1-21.
- Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, *et al.* Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2248-56.
- Blank SK, McCartney CR, Helm KD, Marshall JC. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty. *Semin Reprod Med.* 2007;25:352-9.
- Sagnella F, Apa R, Guido M, Villa P, Spadoni V, Miceli F, Lanzzone A. Suppression and recovery of gonadotropin and steroid secretion by a gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist in healthy women with normal ovulation versus women with polycystic ovary syndrome in the early follicular phase. *Fertil Steril.* 2009;91:1857-63.
- Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8:331-42.
- Carmina E, Lobo RA. Prevalence and metabolic characteristics of adrenal androgen excess in hyperandrogenic women with different phenotypes. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:111-6.

21. Moran C, Renteria JL, Moran S, Herrera J, Gonzalez S, Bermudez JA. Obesity differentially affects serum levels of androstenedione and testosterone in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;90:2310-7.
22. Qu J, Wang Y, Wu X, Gao L, Hou L, Erkkola R. Insulin resistance directly contributes to androgenic potential within ovarian theca cells. *Fertil Steril*. 2009;91:1990-7.
23. Baillargeon JP, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertil Steril*. 2007;88:886-93.
24. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasings RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril*. 2000;74:49-58.
25. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasings RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14-16 year old adolescents. *Hum Reprod*. 1999;14:2223-9.
26. Mastorakos G, Lambrinoudaki I, Creatsas G. Polycystic ovary syndrome in adolescents: current and future treatment options. *Paediatr Drugs*. 2006;8:311-8.
27. Hart R. PCOS and infertility. *Panminerva Med*. 2008;50:305-14.
28. Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin Reprod Med*. 2008;26:62-71.
29. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:735-42.
30. Shumak SL. Even lean women with PCOS are insulin resistant. *BMJ*. 2009;338:b954.
31. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999;22:141-6.
32. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol*. 2003;101:995-1007.
33. Al Robaee A, Al-Zolibani A, Al Shobaili HA, Aslam M. Update on hirsutism. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2008;17:103-19.
34. Fassnacht M, Schlenz N, Schneider SB, Wudy SA, Allolio B, Arlt W. Beyond adrenal and ovarian androgen generation: increased peripheral 5 alpha-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Meta*. 2003;88:2760-6.
35. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:737-54.
36. Hatch R, Rosefield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140:815-30.
37. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16:275-84.
38. Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ, Meuwly JY, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:32-45.
39. Walton S, Cunliffe WJ, Keczkas K, Early AS, McGarrigle HH, Katz M, Reese RA. Clinical, ultrasound and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1995;133:249-53.
40. Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol*. 1997;24:223-9.
41. Henze C, Hinney B, Wuttke W. Incidence of increased androgen levels patients suffering from acne. *Dermatology (Switzerland)*. 1998;196:53-4.
42. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol*. 1999;135:1041-5.
43. Seirafi H, Farnaghi F, Vasheghani-Farahani A, Alirezaie NS, Esfahanian F, Firooz A, Ghodsi SZ. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol*. 2007;46:1188-91.
44. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2-6.
45. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:831-6.
46. Paus R, Olsen EA, Messenger AG. Hair Growth Disorders. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz ST, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Seventh edition. New York: McGraw Hill; 2008. p. 753-77.
47. Olsen EA, Hordinsky M, Roberts JL, Whiting DA. Dermatologic Consortium for Women's Health. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:795.
48. Higgins SP, Freemark M, Prose NS. Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J*. 2008;14:2.
49. Panidis D, Skiadopoulos S, Rouso D, Ioannides D, Panidou E. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol*. 1995;132:936-41.
50. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism [Comment in: *N Engl J Med* 2006;354:1533-5; author's reply 1533-5]. *N Engl J Med*. 2005;353:2578-88.
51. Bulun SE, Adashi EY. The physiology and pathology of the female reproductive system. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams' textbook of endocrinology*. Tenth edition. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 587-664.
52. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:685-706.

53. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006;19:210-23.
54. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2694-8.
55. Porter MB. Polycystic ovary syndrome: the controversy of diagnosis by ultrasound. *Semin Reprod Med.* 2008;26:241-51.
56. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1038:14-43.
57. Harper JC. Antiandrogen therapy for skin and hair disease. *Dermatol Clin.* 2006;24:137-43.
58. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas.* 2008;61:151-7.
59. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;8:CD004425.
60. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27:188-96.
61. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of two combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis.* 2002;69:2-15.
62. Batukan C, Muderris II, Ozcelik B, Ozturk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:38-44.
63. Cancer CGoHFIB. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347:1713-27.
64. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, *et al.* A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1304-10.
65. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol.* 2005;152:466-73.
66. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RP. Cyproterone acetate for severe hirsutism: results of a double-blind dose-ranging study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35:5-10.
67. Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Hum Reprod.* 2008;23:231-2.
68. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD000194.
69. Shaw JC. Low dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: A retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:498-502.
70. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol.* 2004;22:419-28.
71. Mùderris II, Bayram F, Güven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecol Endocrinol.* 2000;14:38-41.
72. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 1994;61:281-7.
73. Carmina E, Lobo RA. Treatment of hyperandrogenic alopecia in women. *Fertil Steril.* 2003;79:91-5.
74. Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, Iacobello C, Bugari G. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol.* 1999;141:361-7.
75. Unluhizarci K, Ozel D, Tanriverdi F, Karaca Z, Kelestimur F. A comparison between finasteride, flutamide, and finasteride plus flutamide combination in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:37-40.
76. Castelo-Branco C, Del Pino M. Hepatotoxicity during low-dose flutamide treatment for hirsutism. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25:419-422.
77. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M, Olsen EA, Savin R, Bergfeld W, *et al.* Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:768-76.
78. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol.* 2006;142:298-302.
79. Erenus M, Yucelten D, Durmusoglu F, Gürbüz O. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 1997;68:1000-3.
80. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, *et al.* A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1304-10.
81. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:217-21.
82. Wasniewska M, Arrigo T, Crisafulli G, Lombardo F, Messina MF, Salzano G, Valenzise M, De Luca F. Recovery of acanthosis nigricans under prolonged metformin treatment in an adolescent with normal weight. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:939-40.
83. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics.* 2001;107:E55.
84. Yilmaz M, Biri A, Karakoç A, Törüner F, Bingöl B, Kahir N, Tiras B, Ayvaz G, Arslan M. The effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:1003-8.

Lepra neural primaria: definición y criterios de manejo

Primary neural leprosy: definition and management criteria.

Gerzaín Rodríguez¹, Rafael Pinto¹.

1. Grupo de Microbiología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia

Resumen

La lepra neural pura, o primaria, es una neuropatía periférica. Es una forma clínica de la lepra en la cual no hay lesiones cutáneas ni historia de haberlas tenido. La afección principal ocurre en los troncos nerviosos que, usualmente, están engrosados y en cuyo trayecto se presenta hipoestesia o anestesia, y si el nervio es mixto, atrofia y pérdida funcional de los músculos inervados. Los nervios más comúnmente afectados son el cubital, el ciático poplíteo externo, el auricular y el mediano. El diagnóstico clínico es difícil y la enfermedad puede pasar desapercibida durante años, con daño neural cada vez con mayor discapacidad. El tener criterios clínicos, epidemiológicos, histopatológicos, inmunológicos, biomoleculares y electromiográficos sobre la enfermedad es de gran ayuda para su diagnóstico preciso.

En este artículo, basado en nuestra experiencia, en la revisión de literatura sobre el tema y en la atención de pacientes en el Sanatorio de Agua de Dios (Cundinamarca), presentamos aspectos que cubren estas áreas del conocimiento de la lepra neural, los cuales son útiles para su manejo y accesibles de ser implementados en el Programa Nacional de Control de la Lepra.

PALABRAS CLAVE: lepra neural pura, lepra neural primaria, neuropatía periférica, nervios periféricos, lepra.

Summary

Pure neural or primary neural leprosy is a peripheral neuropathy. It is a clinical form of leprosy without cutaneous lesions or history of having had them. Lesions occur within neural trunks, which usually appear thickened. The skin innervated by them is hypo or anesthetic and if the affected nerve is a mixed one, there is hypotrophy or atrophy of the innervated muscles. Neural trunks most commonly affected are the ulnar, the common peroneal, the preauricular, and the median. Diagnosis is difficult, and the disease may go undiagnosed for years with progressive neural damage. To have proper criteria for the diagnosis and management of pure neural leprosy is necessary to avoid sequelae of this disease.

We here revise the clinical, histopathological, immunological, biomolecular and electroneuromyographic aspects of the disease, based on our experience, literature review and in the study of patients in the Sanatorio de Agua de Dios (Cundinamarca, Colombia), where the disease is prevalent. Our aim is that these concepts become useful for physicians engaged in the study of leprosy and in the National Program of Leprosy Control.

KEY WORDS: pure neural leprosy, primary neural leprosy, leprosy diagnosis, peripheral nerves.

Correspondencia:

Gerzaín Rodríguez.

Email: gerzain_rodriguez@yahoo.com

Recibido: 8 de febrero de 2010.

Aceptado: 19 de abril de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La lepra neural pura o primaria es una forma clínica de la enfermedad que cursa como una neuropatía periférica, sin la presencia de las lesiones de la piel usuales de la lepra, tales como máculas, pápulas, placas o nódulos, ni historia de haberlas tenido^{1,2}. Es de difícil diagnóstico y puede permanecer sin detectarse durante años, causando daño neural importante.

El objetivo de este trabajo es presentar criterios sobre las características generales de la lepra neural pura, con base en nuestra experiencia y en una corta revisión de la literatura, así como sugerir normas para su diagnóstico y manejo que, eventualmente, puedan ser útiles en el Programa Nacional de Control de la Lepra.

Características generales

En la lepra neural pura es común que haya engrosamiento del tronco nervioso afectado, pero este hallazgo clínico puede faltar^{3,4}. Se pueden afectar uno o varios troncos nerviosos o sus ramas cutáneas. Se presenta anestesia, hipoestesia, y hormigueo o adormecimiento de las zonas inervadas correspondientes. También, puede haber neuritis que se manifiesta por engrosamiento neural y por dolor espontáneo o a la palpación del nervio afectado. Si éste es mixto, se observan atrofia o hipotrofia de los músculos inervados, con diversos grados de déficit motor. Los troncos nerviosos afectados con mayor frecuencia son el cubital, el ciático poplíteo externo, el auricular y el mediano. La entidad es de diagnóstico difícil y empeora con el transcurso del tiempo¹⁻⁴.

En un paciente con lepra neural primaria, luego de meses o años de tener la enfermedad sin tratamiento, o al comienzo de éste, es posible que se presenten las lesiones usuales de la lepra en la piel^{1,5}.

La mayoría de los pacientes con lepra neural pura son hombres jóvenes⁶, pero la enfermedad se presenta también en mujeres⁶ y, ocasionalmente, en niños¹⁻⁴. Es común que exista el antecedente de lepra en la familia, o historia de contacto con pacientes de lepra.

Criterios diagnósticos

Además de las características clínicas mencionadas, es conveniente contar con los siguientes criterios diagnósticos¹⁻⁴:

A. Concluyentes

1. Demostración del bacilo de Hansen en los nervios afectados o en otros tejidos, mediante baciloscopia o biopsia, o del ADN bacilar mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En los

nervios, el bacilo se demostró en 16% de los casos y la PCR fue positiva en 47% de 67 pacientes⁴.

2. Biopsia neural con inflamación granulomatosa intraneural, con necrosis de caseificación o sin ella. Se demostraron granulomas epitelioides en 15% de pacientes⁴.
3. Biopsia de piel de una zona hipostésica o anestésica con inflamación que lesiona los nervios cutáneos, con las características de la lepra⁵. Un tercio de los enfermos con lepra neural pura pueden tener histopatología de lepra en las áreas de anestesia cutánea, sin lesión clínica⁷.

B. Secundarios

1. Fibrosis o inflamación crónica linfocitaria intraneural, en la biopsia de nervio periférico^{3,4}.
2. Anticuerpos IgM en el suero del paciente contra el glucolípidio fenólico del bacilo de Hansen^{8,9}. Los anticuerpos son positivos en la mitad de los pacientes con lepra neural pura y están presentes en 9% de la población sin lepra⁸.
3. Electromiografía y velocidad de neuroconducción. Existe prolongación de la latencia y disminución de la amplitud y de la velocidad de conducción neural, especialmente la sensitiva, indicadora de neuropatía periférica^{3,6}. Es un estudio esencial que revela precozmente el daño neural, antes de los cambios estructurales, y que unido a la clínica es de gran utilidad diagnóstica, a pesar de carecer de especificidad.

Los criterios concluyentes y secundarios tienen importancia académica y práctica. Se recomienda propender por lograr los primeros pero, en su ausencia, cualquiera de los secundarios, con la clínica descrita, es suficiente indicador de lepra neural primaria y de que el paciente debe recibir tratamiento antileproso.

La clínica se puede considerar en algunos pacientes como criterio suficiente de diagnóstico, cuando no es posible realizar estudios adicionales y cuando se excluyen otras causas frecuentes de neuropatía periférica, como la diabetes, el alcoholismo, el síndrome del túnel carpiano y la ingestión de tóxicos o de medicamentos. La prueba terapéutica debe hacer disminuir o desaparecer los síntomas y signos, e impedir el progreso de la enfermedad.

Conducta ante la sospecha clínica de lepra neural

1. Examen clínico completo, con exploración de los troncos nerviosos que se afectan en la lepra; exploración de la sensibilidad cutánea y corneana; examen de la mucosa nasal^{1-4,10}.
2. Baciloscopia de moco nasal y de líquido intersti-

- cial (“linfa”*), según las normas del Programa de Lepra¹¹.
3. Biopsia de piel de una zona anestésica o hipoes-tésica, de 10 mm de longitud, 5 mm de anchura y 7 mm de profundidad, de tal manera que incluya hipodermis^{5,7,12,3}. Toma de 5 ml de sangre para determinar anticuerpos IgM antiglicolípido fenólico del bacilo de Hansen^{8,9}.
 4. Determinación de la presencia del ADN bacilar por la técnica de PCR en muestras de moco nasal, “linfa”, en la biopsia de piel y en la biopsia neural, si la hubiere^{14,15}.
 5. Electromiografía y velocidad de conducción neural de los troncos nerviosos cutáneos^{3,6}.
 6. Biopsia del nervio afectado, según el resultado del examen anterior, o de nódulos que engruesen o deformen los nervios^{3,4,16}. No es recomendable tomar biopsias de nervios mixtos como el cubital o el mediano. Se requiere consentimiento informado del paciente. Se puede tomar biopsia del nervio sural, si aparece comprometido en el estudio de la velocidad de conducción neural o si por algún motivo excepcional no se puede realizar el estudio de electroconducción nerviosa.
 7. Si la biopsia de piel demuestra lepra, la biopsia neural no es necesaria.
 8. La lepromina, o reacción de Mitsuda, es útil porque debe ser positiva en la mayoría de pacientes con lepra neural pura que con mayor frecuencia tienen una forma paucibacilar, usualmente tuberculoide, de la enfermedad. El reactivo para practicarla no está disponible para uso general en nuestro país.

* Escribimos linfa entre comillas, porque este líquido que va por los vasos linfáticos no es el que se estudia en la baciloscopia.

Diagnóstico diferencial

Se deben considerar las siguientes condiciones o enfermedades^{1,17}:

- Diabetes.
- Alcoholismo.
- Toxicidad por medicamentos: talidomida, DDS, isoniacida.
- Síndromes compresivos de troncos nerviosos: túnel del carpo.
- Neuropatía sensitiva de Wartenberg y síndrome de Bernhardt, o de distensión del nervio fémoro-cutáneo.
- Neuropatías sensitivas y motoras, hereditarias, mixtas,
- Toxicidad por metales pesados: plomo, mercurio.
- Engrosamiento neural constitucional, como as-

pecto anatómico particular.

- Neuropatía paraneoplásica.
- Simulación de alteración sensitiva.

Tratamiento

La mayoría de las lepras neurales son paucibacilares¹⁻⁴. Un criterio importante para escoger el tratamiento es el número de troncos nerviosos afectados. Así, si se ha demostrado el bacilo de Hansen o si hay dos o más troncos nerviosos afectados, será multibacilar, triconjugado, durante un año. Si sólo hay un tronco nervioso afectado y no se ha demostrado el bacilo, el tratamiento será paucibacilar, durante seis meses. Si sólo se ha demostrado la presencia de ADN bacilar, se tratará de acuerdo con el número de troncos nerviosos afectados.

Se recomienda vigilancia estricta de la aparición de reacciones y el uso de prednisolona a la dosis de 20 mg diarios durante los primeros tres meses de terapia, disminuyendo luego 5 mg mensualmente, hasta la supresión completa de este medicamento¹⁸. Es necesario tener todas las precauciones conocidas para el uso de esteroides. También, se recomienda educación para la prevención de discapacidades y fisioterapia, según sea necesario.

Seguimiento

Se debe hacer control médico trimestralmente durante el tratamiento y semestralmente durante dos años una vez terminado éste; asimismo, control de enfermería mensual durante el tratamiento. Cuando se demuestre el ADN bacilar en el moco nasal o en la piel, o anticuerpos IgM contra el glucolípido fenólico, se recomienda repetir estos exámenes a los seis meses de iniciado el tratamiento.

Condiciones especiales

Cuando no se puede realizar el estudio de PCR, o la determinación de anticuerpos IgM antiglicolípido fenólico o la biopsia neural, el diagnóstico de lepra neural primaria se basa en la clínica, la epidemiología, la biopsia de piel y los estudios de electromiografía. Si no se puede practicar ningún estudio complementario, la clínica sola, que excluya los diagnósticos diferenciales, puede ser criterio suficiente de diagnóstico, que permita iniciar el tratamiento pertinente, para evitar el progreso del daño neural.

Toma de muestras

Con excepción del procedimiento número 1, se requiere consentimiento informado del paciente para practicar las pruebas.

1. Baciloscopia de moco nasal y “linfa”. Es el mismo

procedimiento para cualquier paciente con lepra, o con sospecha de tenerla. Véanse las “Guías de atención de la lepra”¹¹.

2. Muestra de moco nasal y “linfa” para PCR. Con un escobillón estéril frote el tabique nasal y coloque el material obtenido en un tubo estéril de microcentrífuga, sin ningún preservativo; parta el escobillón, déjelo dentro del tubo y recubra la tapa con papel parafinado. Las muestras de “linfa” se toman con las mismas técnicas de la baciloscopia. Con la punta estéril de una micropipeta tome muestras de cuatro sitios e impregne un solo escobillón estéril con este material; colóquelo en un tubo estéril de microcentrífuga sin ningún preservativo, parta o rompa el escobillón, déjelo dentro del tubo y recubra la tapa con papel parafinado. Estas muestras se pueden tomar al mismo tiempo que se obtengan las del paso 1.
3. Biopsia de piel. Seleccione un área con alteración definida de la sensibilidad y, siguiendo los criterios quirúrgicos, obtenga una elipse de 10 mm de longitud, 5 mm de anchura y 7 mm de profundidad, de tal manera que se observe el tejido subcutáneo. Ponga el tejido obtenido en un recipiente marcado con el nombre del paciente, que contenga formol tamponado neutro al 10%, en cantidad suficiente para cubrir ampliamente la biopsia. Debe ser estudiada con cortes seriados, con la coloración de hematoxilina eosina (HE) y por la técnica de Ziehl-Neelsen (ZN). Se recomienda practicar inmunohistoquímica para la proteína S-100. Para el estudio de PCR, tome otra muestra de piel con un sacabocados de 4 mm y colóquela en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, con 400 µl de etanol al 70%.
4. Biopsia neural. Seleccione un nervio sensitivo que idealmente haya mostrado alteración de la velocidad de conducción neural en la electromiografía. Si no se dispone de este estudio, se puede practicar la biopsia neural que, con mayor frecuencia, se obtiene del nervio sural. Con anestésico local, diseque e identifique el nervio y obtenga un fragmento de 2 cm de longitud. Colóquelo en formol neutro al 10% o en glutaraldehído al 3%, que se suministra para el efecto. El tejido se procesa para estudio histopatológico con coloraciones de HE y ZN, y con la técnica inmunohistoquímica para la proteína S-100. Es recomendable incluir parte del tejido en resinas, para la técnica de microscopía óptica de alta resolución, en cortes de media micra de espesor, teñidos con azul de toluidina. Cuatro mm de esta biopsia neural se colocan en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, con 400 µl de etanol al

70%, y se destinan para estudio de PCR.

5. Electromiografía. Se debe remitir el paciente al consultorio determinado para realizar este estudio.

Agradecimientos

A los médicos, al personal de enfermería y de laboratorio clínico del Sanatorio de Agua de Dios, por sus observaciones y sugerencias.

Financiación

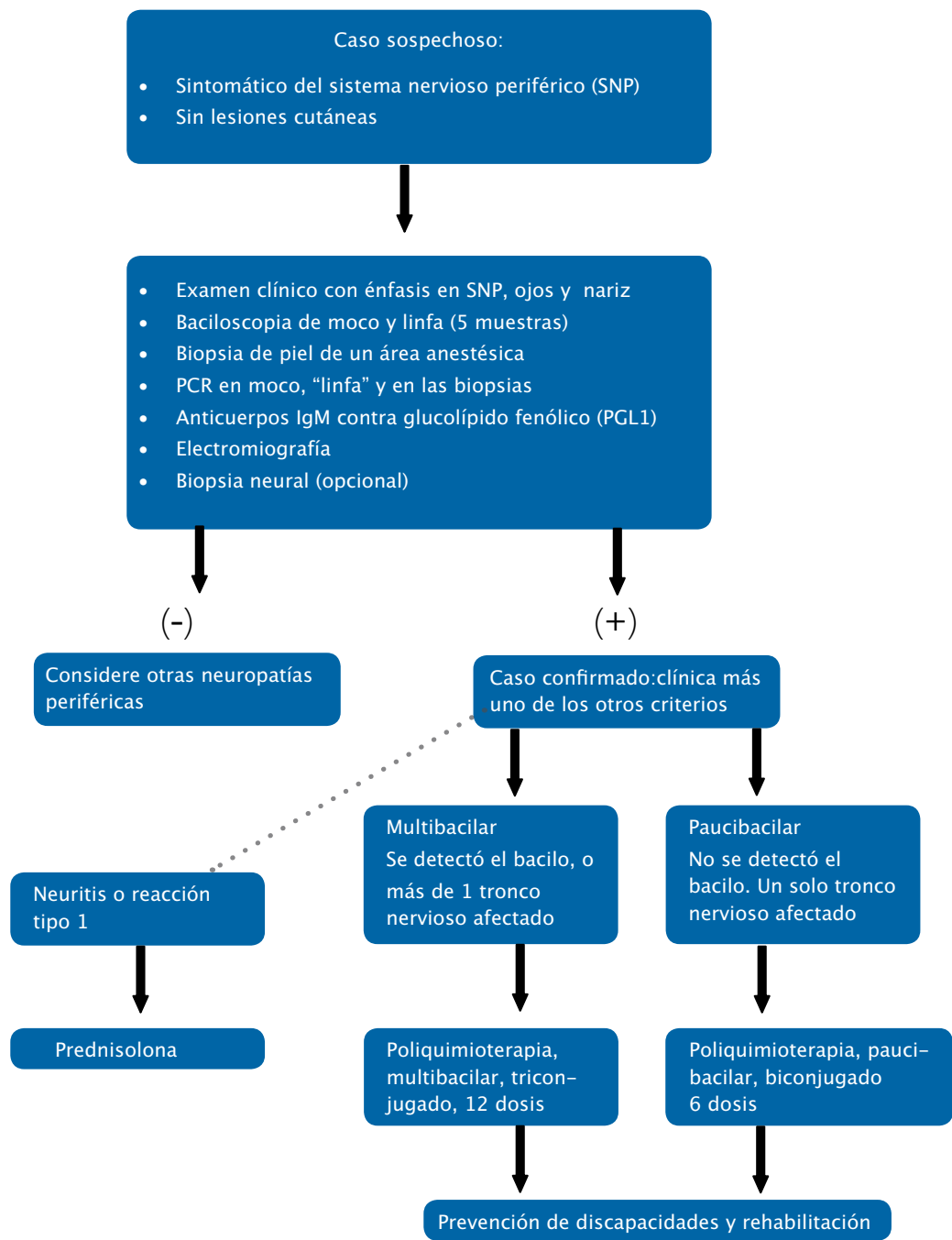
Fondo Patrimonial Especial, Universidad de La Sabana.

Referencias

6. Rodríguez G. Lepra neural pura. En: Rodríguez G, Orozco LC, editores. Lepra. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1996. p. 81-90.
7. Rodríguez G, Pinto R. La lepra. Imágenes y conceptos. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia; 2007.
8. Jardim MR, Chimelli L, Faria S, Fernandes P, Da Costa J, Sales A, *et al*. Clinical, electroneuromyographic and morphological studies of pure neural leprosy in a Brazilian referral centre. *Lepr Rev*. 2004;75:242-53.
9. Jardim MR, Antunes S, Santos AR, Nascimento OJ, Nery JA, Sales AN, *et al*. Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. *J Neurol*. 2003;250:806-9.
10. Rodríguez G, Sánchez W, Chalela JG, Soto J. Primary neuritic leprosy. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:1050-2.
11. Khandpur S, Kamar U, Khaftan BK, Khanna N. Clinico-epidemiological study of pure neural leprosy from a tertiary hospital in Delhi, India. *Int J Infect Dis*. 2008;12:e54-5.
12. Suneetha S, Arunthathi S, Chandi S, Kurian N, Chacko C. Histological studies in primary neuritic leprosy: changes in the apparently normal skin. *Lepr Rev*. 1998; 69:351-7.
13. Jardim MR, Antunes S, Simona B, Wildenbeest JG, Nery JA, Illarramendi X, *et al*. Role of PGL-I antibody detection in the diagnosis of pure neural leprosy. *Lepr Rev*. 2005;76:232-40.
14. Oskam L, Slim E, Buhner-Sekula S. La serología en lepra: últimos avances, potencial, limitaciones y perspectivas. *Rev Leprol*. 2004;24:399-408.
15. Suneetha S, Arunthathi S, Job A, Date A, Kurian N, Chacko C. Histological studies in primary neuritic leprosy: changes in the nasal mucosa. *Lepr Rev*. 1998;69:358-66.
16. Ministerio de Salud. Guía de atención de la lepra. En: Normas técnicas y guías de atención. Bogotá: Ministerio de Salud; 2000.
17. Rodríguez G. Análisis práctico de la biopsia de piel en el estudio de la lepra. *Médicas UIS*. 1998;12:195-9.
18. Rodríguez G. La biopsia de piel en lepra. *Biomédica*. 1989;9:64-6.
19. Donoghue H, Holton J, Spigelman M. PCR primers that can detect low levels of *Mycobacterium leprae* DNA. *J Med Microbiol*. 2001;50:177-82.

20. Torres P, Camarena JJ, Gomez JR, Nogueira JM, Gimeno V, Navarro JC, *et al.* Comparison of PCR mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of *Mycobacterium leprae* in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts. *Lepr Rev.* 2003;74:18-30.
21. Jacob M, Matai R. Diagnostic efficacy of cutaneous nerve biopsy in primary neuritic leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1988;56:56-60.
22. Rodríguez G. Lepra neural primaria como causa de síndrome del túnel carpiano en una mujer joven. *Rev Leprol.* 2003;24:245-52.
23. Smith WC, Anderson AM, Withington SG, van Brakel WH, Croft RP, Nicholls PG, *et al.* Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomised placebo controlled trial (TRIPOD 1). *Br Med J.* 2004;328:1459.

Algoritmo de manejo para el paciente sospechoso de tener lepra neural primaria



Paniculitis citofágica histiocítica asociada a leucemia mieloide crónica

Cytophagic histiocytic panniculitis associated with acute myeloid leukemia.

María Andrea Ocampo¹, Yadira Astrid Vásquez², Mariam Rolón³.

1. Médica cirujana, residente de III año de Dermatología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médica cirujana, residente de III año de Patología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia.
3. Médica cirujana, dermatopatóloga, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

Correspondencia:

Mariam Rolón.

Email: mariam-rolon@hotmail.com

Recibido: 26 de febrero de 2010.

Aceptado: 20 de marzo de 2010.

No se reportan conflictos de interés.

Resumen

La paniculitis citofágica histiocítica es una rara alteración mediada inmunitariamente, que puede tener un curso indolente o ser fatal cuando se acompaña de síndrome hemofagocítico.

Presentamos el caso de una mujer con paniculitis citofágica histiocítica asociada a leucemia mieloide aguda.

PALABRAS CLAVE: paniculitis citofágica histiocítica, leucemia mieloide aguda, histopatología.

Summary

Cytophagic histiocytic panniculitis is a rare immune mediated disorder that usually presents with an indolent course, but sometimes can be fatal when accompanied by hemophagocytic syndrome.

We report the case of a woman with cytophagic histiocytic panniculitis associated with acute myeloid leukemia.

KEY WORDS: cytophagic histiocytic panniculitis, acute myeloid leukemia, histopathology.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 69 años, natural de Montería y procedente de Bogotá, que consultó por un cuadro clínico de dos meses de evolución de aparición de nódulos cutáneos, dolorosos, que se tornaron violáceos, localizados en los muslos y el antebrazo izquierdo. Presentaba astenia, adinamia, fiebre no cuantificada y pérdida de 3 kg de peso en dos meses.

La paciente no presentaba ningún antecedente personal ni familiar de importancia.

En el examen físico se encontró una paciente en buenas condiciones generales, que presentaba nódulos dolorosos, profundos y violáceos, de 1 cm de diámetro, aproximadamente, en los muslos y la cara lateral del antebrazo izquierdo (FIGURAS 1 Y 2).

Traía un hemograma realizado días antes, que mostraba pancitopenia: 1.770 leucocitos, 265 neutrófilos, 1.150 linfocitos, 7,2 g/dl hemoglobina y 62.000 plaquetas.

Con diagnósticos de pancitopenia en estudio, síndrome mielodisplásico y paniculitis, se ordenó la hospitalización para practicar estudios complementarios, incluida una biopsia de piel.

En la biopsia de piel se encontró epidermis sin alteraciones histológicas; en la dermis superficial se observó infiltrado perivascular linfocitario sin vasculitis (FIGURA 3).

En la dermis profunda y en la hipodermis, se observó reemplazo del tejido adiposo por extensa fibrosis, vacuolas grasas aisladas e infiltrado inflamatorio linfocitario, sin presencia de granulomas ni de necrosis (FIGURA 4). Como hallazgo característico, se observaron histiocitos con eritrofagocitosis y leucofagocitosis, refe-

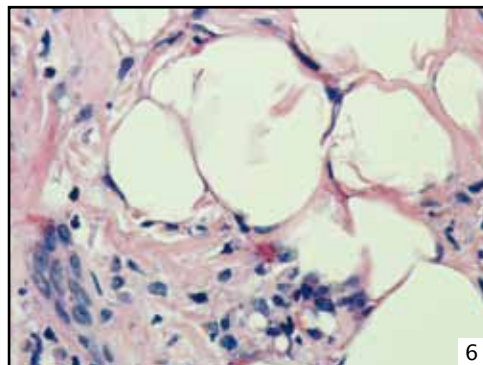
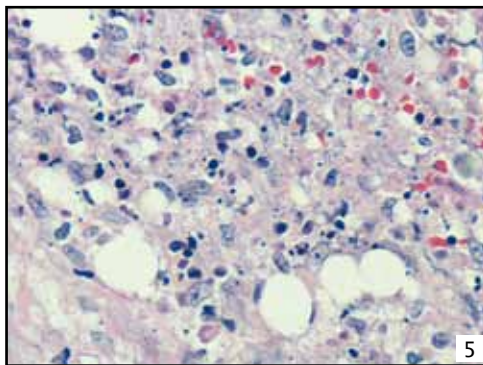
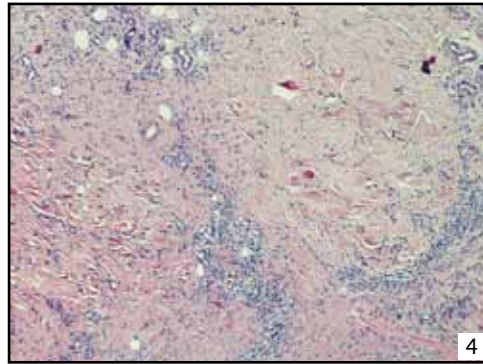
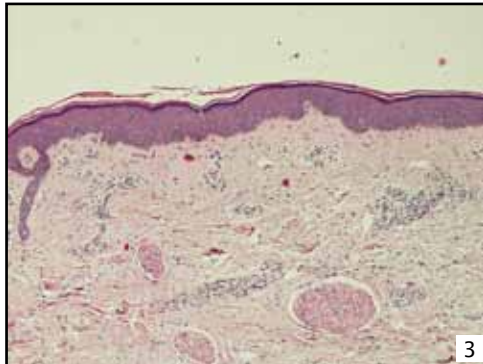


FIGURA 1. Nódulo eritemato-violáceo en el muslo.

FIGURA 2. Nódulos eritemato-violáceos en el muslo.

FIGURA 3. Epidermis sin alteración e infiltrado inflamatorio mononuclear linfocitario perivascular en la dermis superficial. H.E. 10X.

FIGURA 4. Dermis profunda e hipodermis con extensa fibrosis, vacuolas grasas aisladas e infiltrado inflamatorio linfohistiocitario. H.E 40X.

FIGURA 5. Histiocitos con eritrofagocitosis y leucofagocitosis (bolsa de fríjoles). H.E 40X.

FIGURA 6. Membranas lipídicas. H.E 40X.

ridas como “bolsas de fríjoles”, y membranas lipídicas (FIGURAS 5 Y 6). Las coloraciones de PAS y ZN fueron negativas. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica (mieloperoxidasa, deoxitransferasa terminal (TdT), CD3, CD4, CD8, granzima, CD20, CD30, CD56) y se descartó compromiso por neoplasia hematolinfóide.

El aspirado y la biopsia de médula ósea, y la citometría de flujo confirmaron el diagnóstico de leucemia mieloide aguda con cambios mielodisplásicos, con lo que se inició quimioterapia con idarrubicina y citarabina.

Dos días después de iniciar el tratamiento, la paciente presentó resolución de las lesiones en piel y, actualmente, continúa en manejo por el Servicio de Hematología.

Discusión

La paniculitis citofágica histiocítica fue descrita en 1980

por Winkelmann, como una enfermedad histiocítica crónica del tejido celular subcutáneo. Puede presentarse como una entidad aislada benigna o como manifestación de un síndrome hemofagocítico y puede ser fatal.

Algunas hipótesis sostienen que esta enfermedad es el resultado de una respuesta histiocítica reactiva benigna frente a una proliferación de clones de células T, lo que resulta en una alteración de la regulación inmunitaria causada por algunas citocinas, incluyendo el factor de necrosis tumoral y la interleucina 2 (IL2). Éstas estimulan los macrófagos, característicos de esta entidad^{1,2}.

La proliferación de histiocitos y linfocitos en esta entidad puede ser secundaria a linfomas T o a infecciones, especialmente de tipo viral. En algunos casos, no se encuentra ninguna alteración subyacente que desencadene la enfermedad. Perters y Winkelmann sugieren que la paniculitis histiocítica citofágica puede ser un síndrome

paraneoplásico o un proceso reactivo a la enfermedad neoplásica²⁻⁴.

La infección por el virus de Epstein-Barr se ha relacionado con linfomas cutáneos asociados a paniculitis citofágica histiocítica⁵. Se ha sugerido que los casos benignos de paniculitis citofágica histiocítica son negativos para el virus de Epstein-Barr y los asociados con linfoma son positivos para el mismo⁶. Estudios recientes han determinado la presencia concomitante de infecciones por el virus de Epstein-Barr, con importante proliferación de inmunoblastos en órganos linfáticos, y linfocitos atípicos y citotóxicos T en la periferia⁷.

Algunos autores sugieren que la paniculitis citofágica histiocítica hace parte de un espectro del linfoma T de tipo paniculitis y otros sugieren que este tipo de linfoma es un inductor de la misma. Los estudios de inmunohistoquímica han demostrado que los linfocitos atípicos, si están presentes, tienen un fenotipo T citotóxico, y expresan proteínas granulares citotóxicas (TIA-1/GMP-17 y perforina)^{3,8}.

Clínicamente se presentan múltiples nódulos localizados con mayor frecuencia en los brazos y las piernas, y menos frecuentemente en el tronco y la cara. Las lesiones pueden ser púrpuras o pardas y la ulceración es común. Esta condición puede acompañarse de febrículas, anemia, pancitopenia, pérdida de peso, trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas, efusión serosa y hepatoesplenomegalia, según la gravedad del cuadro. Usualmente, los pacientes presentan un desenlace fatal, según su asociación a un síndrome hemofagocítico, que resulta en falla de la médula ósea y hepática^{7,8}.

Histológicamente, en la piel se evidencia una paniculitis de tipo lobulillar, con infiltrado inflamatorio de histiocitos y linfocitos T acompañantes de morfología benigna, con importante eritrofagocitosis y leucofagocitosis, referidas como "bolsa de fríjoles". Se han considerado tres estadios: el primero se caracteriza por infiltración inflamatoria; el segundo, por presencia de histiocitos espumosos, y el tercero, por presencia de fibrosis^{9,8,9}.

Esta entidad resulta ser resistente a los tratamientos y presenta una mortalidad de hasta el 70%. Se ha reportado una adecuada respuesta con esquemas de quimioterapia sistémica, como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) o ciclosporina¹⁰.

Conclusión

Presentamos este caso por tratarse de una entidad poco frecuente, con pocas publicaciones en la literatura.

La mayoría de reportes de casos son pacientes con linfomas T, infecciones virales o sin enfermedad subyacente aparente, pero ninguno asociado con leucemia mieloide crónica.

En este paciente, el curso de la enfermedad ha sido favorable, con involución de las lesiones al iniciar la quimioterapia; esto es diferente a lo reportado frecuentemente en la literatura¹⁰.

Referencias

1. Hytioglou P, Phelps RG, Wattenberg DJ, Strauchen JA. Histiocytic cytophagic panniculitis: molecular evidence for a clonal T-cell disorder. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:333-6. Erratum in: *J Am Acad Dermatol* 1992;27:900.
2. Kouris E, Giansante E. Síndrome de activación macrofágica. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2006;34:145-54.
3. Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:325-61.
4. Perniciaro C, Winkelmann RK, Ehrhardt DR. Fatal systemic cytophagic histiocytic panniculitis: a histopathologic and immunohistochemical study of multiple organ sites. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:901-5.
5. Harada H, Iwatsuki K, Kaneko F. Detection of Epstein-Barr virus genes in malignant lymphoma with clinical and histologic features of cytophagic histiocytic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:379-83.
6. Iwatsuki K, Harada H, Ohtsuka M, Han G, Kaneko F. Latent Epstein-Barr virus infection is frequently detected in subcutaneous lymphoma associated with hemophagocytosis but not in nonfatal cytophagic histiocytic panniculitis. *Arch Dermatol.* 1997;133:787-8.
7. Craig AJ, Cualing H, Thomas G, Lamerson C, Smith R. Cytophagic histiocytic panniculitis—a syndrome associated with benign and malignant panniculitis: Case comparison and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:721-36.
8. Marzano AV, Berti E, Paulli M, Caputo R. Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: report of 7 cases. *Arch Dermatol.* 2000;136:889-96.
9. Barron DR, Davis BR, Pomeranz JR, Hines JD, Park CH. Cytophagic histiocytic panniculitis. A variant of malignant histiocytosis. *Cancer.* 1985;55:2538-42.
10. Ito M, Ohira H, Miyata M, Suzuki T, Sato Y, Kaise S, *et al.* Cytophagic histiocytic panniculitis improved by combined CHOP and cyclosporin A treatment. *Intern Med.* 1999;38:296-301.

Tiña del cuero cabelludo por *Trichophyton tonsurans*: agente emergente en Colombia

Tinea capitis by Trichophyton tonsurans: emerging agent in Colombia.

Joaquín Benavides¹, Janeth Villanueva².

1. Residente de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Docente de Dermatología y Micología dermatológica, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Resumen

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de tres años de edad, con una lesión de siete meses de evolución de placas descamativas y asintomáticas en cuero cabelludo, con estudio micológico compatible con *Trichophyton tonsurans*. El caso es un ejemplo de la variación etiológica y geográfica de la tiña del cuero cabelludo y la importancia del examen micológico completo para un adecuado diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: tiña del cuero cabelludo, descamación, esporas, *Trichophyton*.

Correspondencia:

Joaquín Benavides.

Email: jobeh07@gmail.com

Recibido: 20 de octubre de 2009.

Aceptado: 10 de marzo de 2010.

No se reportan conflictos de interés.

Summary

A 3 year old boy, with a 7 month history of scaly asymptomatic plaques in the scalp and a mycological study compatible with *Trichophyton tonsurans* is presented. This case is an example of the geographical etiologic variation of tinea capitis and the importance of a complete mycological exam for a proper diagnosis and treatment.

KEY WORDS: *Tinea capitis*, molting, spores, *Trichophyton*.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de tres años de edad, procedente de Cali, con antecedentes personales y familiares negativos, con cuadro clínico de siete meses de evolución de placas descamativas, asintomáticas, en cuero cabelludo (**Figura 1**). Consultó a un centro de salud periférico, donde le diagnosticaron una dermatitis seborreica y le formularon tratamiento con ketoconazol en champú, que utilizó durante el mes previo a la consulta a nuestro servicio sin ninguna mejoría, por lo cual decidieron remitirlo.

En el examen físico se encontraron múltiples placas descamativas, con alopecia parcial en cuero cabelludo, sin cambios bajo la luz de Wood. Las impresiones diagnósticas fueron tiña del cuero cabelludo o dermatitis seborreica, por lo cual se decidió practicar un estudio micológico completo.

En el examen directo de la descamación del cuero

cabelludo se observaron abundantes esporas hialinas agrupadas y en los cabellos no se encontró parasitación. En el cultivo en agar Sabouraud creció una colonia pulverulenta de color blanco cremoso, con presencia de pigmento color café en el reverso (**Figura 2, A y B**). En el estudio microscópico del cultivo se observaron múltiples hifas hialinas tabicadas, con numerosas microconidias piriformes dispuestas en ángulo recto a los lados de las hifas, en disposición conocida como cruz de Lorena, característica de *Trichophyton tonsurans* (**Figura 3**).

Con lo anterior se realizó el diagnóstico de tiña del cuero cabelludo por *T. tonsurans* y se formuló tratamiento diario con terbinafina, 62,5 mg, durante 12 semanas y ketoconazol al 2% en champú para uso diario, pero el paciente no se hizo el tratamiento con terbinafina y tres meses después, las lesiones se habían incrementado. Se formuló nuevamente terbinafina oral, pero se desconoce la evolución del paciente pues no regresó a los controles.



FIGURA 1. Placas parcialmente alopecicas, descamativas, en el cuero cabelludo.



FIGURA 2. Cultivo en agar Sabouraud. A. Colonia pulverulenta blanco-cremosa. B. Pigmento color café al reverso.

Discusión

La tiña del cuero cabelludo (*tinea capitis*) es un padecimiento casi exclusivo de la infancia (cerca de 97% de los casos ocurre en este grupo de población). Las edades más afectadas se encuentran entre los 3 y los 12 años, y su frecuencia puede oscilar, según la ubicación geográfica, entre el 4% y el 28%, sin una predilección clara por sexo^{1,2}.

Los principales patógenos causales son miembros de los géneros *Trichophyton* y *Microsporum*. En Europa^{3,4} y Latinoamérica¹, *Microsporum canis* es el patógeno predominante, mientras que *T. tonsurans* es el agente causal más importante en los Estados Unidos; sin embargo, en los últimos años se ha observado una variación etiológica geográfica, explicada parcialmente por las migraciones de poblaciones, lo que ha ocasionado un cambio en el perfil epidemiológico de esta entidad^{3,4}.

La capacidad patógena del microorganismo y la respuesta inmunitaria del huésped explican las diferencias



FIGURA 3. Hifas hialinas tabicadas con microconidias piriformes en formación de cruz de Lorena. Examen directo del cultivo, coloración azul de lactofenol, 40x.

clínicas observadas en la *tinea capitis*. Los hallazgos más frecuentes son las lesiones alopecicas con descamación o sin ella. En la tiña del cuero cabelludo se han identificado variedades no inflamatorias (secas) e inflamatorias². Las variedades secas pueden ser producidas por *Trichophyton* sp. o de *Microsporum* sp.; en las primeras, usualmente, hay múltiples placas descamativas, mientras que, en las segundas, las lesiones son escasas y de mayor tamaño¹. En ambas, las lesiones son parcial o totalmente alopecicas. Otro hallazgo descrito son las adenopatías cervicales o auriculares, observadas principalmente en las variedades inflamatorias.

Entre los agentes causales de tiña del cuero cabelludo por *Trichophyton* sp. se encuentra *T. tonsurans*, un dermatofito antropofílico que ocasiona parasitación endotrix de los cabellos y que no produce fluorescencia bajo la luz de Wood^{1,5}. La presentación clínica más frecuente es la variedad seca y la mejor respuesta terapéutica se obtiene con la terbinafina oral^{2,6}.

La prevalencia actual de *T. tonsurans* en Colombia es desconocida. Los estudios de población al respecto refieren que *M. canis* es el patógeno predominante⁷.

Los diagnósticos diferenciales de la tiña del cuero cabelludo incluyen, entre otros, la dermatitis seborreica, la alopecia areata, la tricotilomanía y la psoriasis⁸.

La confirmación microbiológica es necesaria para un diagnóstico y tratamiento adecuados. Se debe recolectar escamas y cabellos del área afectada. Los especímenes obtenidos se examinan en una solución de hidróxido de potasio (KOH) para confirmar o descartar la presencia de las estructuras patógenas. Igualmente, se recomienda cultivar las muestras en condiciones adecuadas. La morfología de las colonias resultantes y el examen microscópico permitirán la identificación del dermatofito^{1,8}.

La tiña del cuero cabelludo puede resolverse sin tratamiento o presentar complicaciones como alopecia cicatrizal y diseminación epidémica¹. Los antifúngicos sistémicos son necesarios en el tratamiento y el uso de antifúngicos tópicos se usa como terapia coadyuvante.

Conclusiones

La tiña del cuero cabelludo es un padecimiento frecuente en la infancia. Algunos casos se pueden observar como lesiones sutiles que requieren alta sospecha clínica y un examen micológico completo que permita un adecuado diagnóstico y tratamiento. El caso clínico presentado es un ejemplo de la variación etiológica geográfica de esta entidad y del cambio en el perfil epidemiológico del agente causal.

Referencias

1. Arenas R. Micosis superficiales. En: Arenas R, editor. Micología médica ilustrada. Tercera edición. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2008. p. 61-94.
2. Pomeranz AJ, Sabnis SS. Tinea capitis. *Pediatr Drugs*. 2002;4:779-83.
3. Ginter-Hanselmayer G, Weger W, Ilkit M, Smolle J. Epidemiology of tinea capitis in Europe: current state and changing patterns. *Mycoses*. 2007;50(Suppl.2):6-13.
4. Hay RJ, Robles W, Midgley G, Moore MK, European Confederation of Medical Mycology Working Party on Tinea Capitis. Tinea capitis in Europe: new perspective on an old problem. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:229-33.
5. Fuller LC, Child FJ, Midgley G, Higgins EM. Diagnosis and management of scalp ringworm. *BMJ*. 2003;326:539-41.
6. Gonzalez U, Seaton T, Bergus G, Jacobson J, Martinez-Monzon C. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD004685.
7. Álvarez MI. Dermatophytes in Colombia – A review. In: Kushwaha RKS, editor. *Fungi in human and animal health*. New Delhi: Scientific Publishers; 2004. p. 167-83.
8. Sobera JO, Elewski BE. Fungal disease. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Second edition. New York: Mosby Elsevier; 2008. p. 1135-63.

Hiperpigmentación de la línea de las medias

Sock-line hyperpigmentation.

Verónica Molina¹, Claudia Patricia García².

1. Médica dermatóloga, docente, Universidad Pontificia Bolivariana y Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
2. Médica interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia:

Verónica Molina.

Email: veromolina80@hotmail.com

Recibido: 11 de Noviembre de 2009.

Aceptado: 15 de marzo de 2010.

No se reportan conflictos de interés.

Resumen

La hiperpigmentación de la línea de las medias es una afección poco frecuente, adquirida y de la infancia; tiende a confundirse con maltrato infantil dada la morfología de las lesiones. Es benigna y mejora con el tiempo, sin necesidad de tratamiento. Presentamos dos casos de pacientes con este diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: hiperpigmentación, maltrato infantil, extremidad inferior.

Summary

Sock-line hyperpigmentation is an uncommon condition, acquired and it usually arises in infancy. It tends to be confused with child abuse due to lesion morphology. It is a benign condition and it improves over time, without any treatment. We present two patients with diagnosis of sock-line hyperpigmentation.

KEY WORDS: hyperpigmentation, child abuse, lower extremity.

Caso clínico

Se presentan dos pacientes. El primero, era de sexo femenino, hija de madre primigestante. Nació por parto en presentación cefálica, espontáneo, a término. El peso, la talla y el perímetro cefálico eran adecuados para la edad de gestación. No presentó complicaciones prenatales, ni posnatales.

A los tres meses de vida solicitaron evaluación por dermatología por presentar máculas café, lineales, en el tercio proximal y la región antero-lateral y posterior de la pierna derecha, asintomáticas. Dado que la paciente vivía en un centro de adopción, inicialmente se sospechó maltrato infantil y, en segundo lugar, que se debían a las medias que usaba la paciente (**FIGURAS 1 Y 2**).

El segundo paciente era de sexo masculino, producto del primer embarazo de madre farmacodependiente, con riesgo séptico por infección urinaria materna durante la gestación (**FIGURA 3**). Nació por parto en presentación cefálica, espontáneo, a término. El peso, la talla y el perímetro cefálico eran adecuados para la edad de gestación y no se presentaron complicaciones posnatales.

A los dos meses de vida solicitaron valoración por dermatología por presentar dos máculas hiperpigmentadas,

lineales, asintomáticas, localizadas cada una en el tercio medio de la región posterior de cada pierna, una con mayor inclinación que la otra. Dado que el paciente vivía en el mismo hogar de adopción que la paciente anterior, lo primero que se sospechó fue maltrato infantil y, en segundo lugar, una reacción a las bandas elásticas de las medias que usaba.

A ninguno se le practicó biopsia y no se les prescribió ningún tratamiento. La anamnesis detallada descartó el maltrato físico.

Discusión

La hiperpigmentación de la línea de las medias es una afección adquirida en la infancia; puede presentarse en ambos sexos, en raza blanca o negra; puede ser unilateral o bilateral, ser parcial o de toda la circunferencia de la pierna y palpase o no^{1,2}. Es benigna y mejora con el tiempo, sin necesidad de tratamiento. En la literatura se encuentran varios artículos sobre las bandas adquiridas en la infancia como diagnóstico diferencial de esta alteración. Las bandas adquiridas en la infancia se caracterizan por ser palpables, hiperpigmentadas o no, y pueden aparecer desde el nacimiento o tiempo después;



FIGURA 1: mácula lineal horizontal hiperpigmentada.

generalmente, son únicas, unilaterales, horizontales y, usualmente, limitadas a las piernas, aunque también se pueden encontrar en tronco, brazos o muslos².

La hiperpigmentación de la línea de las medias se ha asociado a bandas amnióticas en el útero y, también, a partos prematuros, desprendimiento prematuro de placenta y preeclampsia, o a defectos tales como el pie zambo o la braquidactilia metatarsiana³⁻⁵.

Esta afección se confunde con maltrato físico infantil, dada la similitud de las lesiones ocasionadas con una cuerda.

La hiperpigmentación de la línea de las medias para muchos autores puede deberse a cambios posinflamatorios relacionados con las bandas elásticas de las medias o de los pantalones cortos, las cuales causan inflamación moderada de la dermis o paniculitis, puesto que los niños tienen cierta predisposición a la paniculitis, como se ha visto en la necrosis grasa del recién nacido.

En la literatura consultada sólo se habían reportado siete casos similares, de los cuales, dos fueron descritos como hiperpigmentación congénita palpable que, luego, se consideraron como bandas adquiridas en la infancia desde el nacimiento; de estas últimas se encuentran reportados diez casos en la literatura.

La histopatología es variable, aunque sólo de tres casos se han obtenido biopsias. En un caso se reportó hiperpigmentación posinflamatoria, y, en los otros dos, hiperplasia melanocítica e hiperpigmentación de la capa basal sin incontinencia del pigmento^{1,2}.

Conclusión

Algunos autores proponen que la hiperpigmentación de la línea de las medias es una afección postraumática con base en la estrecha asociación con el uso de medias o pantalones cortos; sin embargo, llama la atención la morfología de las lesiones y que algunas sean parciales y unilaterales; por lo tanto, se requieren estudios de nuevos



FIGURA 2. Mácula lineal horizontal en región posterior de la pierna derecha.



FIGURA 3. Máculas simétricas bilaterales hiperpigmentadas.

casos y su respectivo seguimiento, para caracterizar mejor esta afección y la historia natural de sus lesiones.

Es claro que es una condición asintomática, no deja ninguna secuela y presenta resolución espontánea.

Es necesario reconocer esta entidad, para así evitar estudios complementarios o intervenciones quirúrgicas innecesarias y para poder brindarle la información pertinente al paciente y a su familia.

Referencias

1. Berk DR, Tapia B, Lind A, Mallory SB. Sock-line hyperpigmentation: case series and literature review. *Arch Dermatol.* 2007;143:428-30.
2. Berk DR, Bayliss SJ. Sock-line bands in infancy. *Br J Dermatol.* 2007;157:1040-85.
3. Lateo SA, Taylor AE, Meggitt SJ. Raised limb bands developing in infancy. *Br J Dermatol.* 2006;154:791-2.
4. Dyer JA, Chamlin S. Acquired raised bands of infancy: association with amniotic bands. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:346-9.
5. Russi DC, Irvine AD, Paller AS. Raised limb bands developing in infancy. *Br J Dermatol.* 2003;149:436-7.

Dermatomiositis amiopática asociada a carcinoma mioepitelial primario de glándula salival: reporte de caso

Amiopathic dermatomyositis associated with salivary gland mioepithelial primary carcinoma: case report.

Carlos Jaime Velásquez¹, Ángela Londoño², Alejandro Hernández³, Carlos Alberto Hinestroza³, Diana Carolina Jaramillo³, Juan Felipe Betancur⁴, Aura Ligia Zapata-Castellanos¹, Francisco Vargas¹, Oscar Jair Felipe-Díaz¹

1. Médico reumatólogo, Clínica Universitaria Bolivariana; profesor, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga y epidemióloga, Clínica Universitaria Bolivariana; profesora, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
3. Estudiantes de pregrado, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
4. Médico general, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia:

Carlos Jaime Velásquez.

Email: carjaivel@hotmail.com

Recibido: 9 de diciembre de 2009.

Aceptado: 10 de febrero de 2010.

No se reportan conflictos de interés.

Resumen

La dermatomiositis amiopática hace parte de las miopatías inflamatorias. Se han descrito pocos casos de esta enfermedad asociados a neoplasias. Se presenta el caso de una paciente con dermatomiositis amiopática asociada a carcinoma mioepitelial primario de glándula salival, cuyo diagnóstico fue posterior a la misma.

PALABRAS CLAVE: dermatomiositis; neoplasias; neoplasias de las glándulas salivales.

Summary

Amiopathic dermatomyositis belongs to the group of inflammatory myopathies. A few cases of this disease have been described associated with neoplasms. We describe the case of a patient with amiopathic dermatomyositis and a primary myoepithelial carcinoma of the salivary gland, whose diagnosis was done posterior to the clinical manifestations of the dermatomyositis.

KEY WORDS: dermatomyositis; neoplasms; salivary gland neoplasms.

Reporte de caso

Se presenta el caso de una mujer de 73 años de edad, hipertensa y diabética, que consultó en agosto de 2008 al Servicio de Dermatología por un brote cutáneo en los antebrazos, la "V" del cuello, el abdomen y la región cervical de ocho meses de evolución, consistente en placas eritemato-café, liquenificadas, con descamación y muy pruriginosas (FIGURAS 1 Y 2), sin ningún otro síntoma clínico asociado. Con la sospecha diagnóstica de una dermatomiositis se tomó biopsia, la cual confirmó el diagnóstico. Posteriormente, la paciente fue evaluada

por el Servicio de Reumatología; se encontró fuerza muscular de 5/5 en los músculos flexores del cuello y en las cinturas escapular y pélvica.

En los exámenes paraclínicos relevantes se halló: anticuerpos antinucleares (ANA) de 1:80 con patrón homogéneo; anti-ADN y anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo (extractable nuclear antigens, ENA), negativos; complemento sérico, normal; enzimas musculares [creatine phosphokinase (CPK) total, aldolasa, deshidrogenada láctica y transaminasas], dentro de los rangos de normalidad.

En el examen físico general llamó la atención, en la



FIGURA 1. Eritema en heliotropo, signo de la V del cuello y lesiones en los antebrazos.



FIGURA 2. Lesiones en la cara anterior del tórax y en los antebrazos.

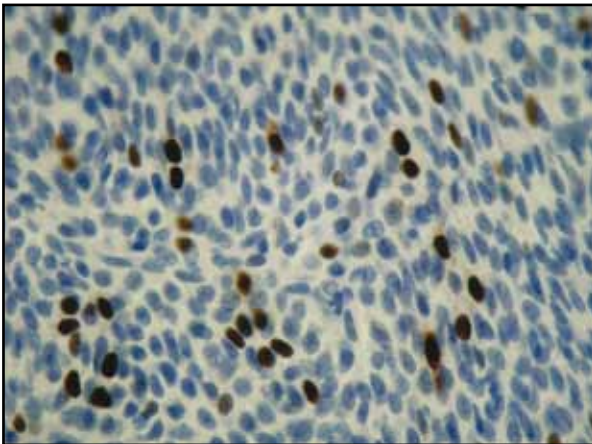


FIGURA 3. Biopsia obtenida de masa submandibular y de vaciamiento de ganglios cervicales izquierdos que evidencia carcinoma mioepitelial primario de glándula salival menor con tinción para inmunohistoquímica para Ki-67 menor del 5%.

palpación del cuello, una masa submandibular derecha, irregular, dura y firme, de 1,5 cm, razón por la cual se solicitó obtener una biopsia de aspiración con aguja fina que arrojó como resultado, carcinoma no diferenciado.

La paciente fue sometida a resección de la masa con vaciamiento ganglionar bilateral cervical y de mediastino. El estudio anatómo-patológico de la masa y de los ganglios cervicales izquierdos evidenció carcinoma primario de glándula salival con anticuerpo Ki-67 con 5% de expresión (T1N0MX). No se consideró necesario, por parte de oncología, el manejo quimioterapéutico (FIGURA 3).

Se inició tratamiento con 50 mg diarios de prednisolona y 150 mg de cloroquina, dada la extensión y gravedad de las lesiones cutáneas, con adecuada respuesta; se logró en el transcurso de 12 semanas y luego de la resección tumoral, un efecto terapéutico sostenido y se decidió la

disminución de la dosis de esteroides hasta 10 mg, que es la dosis actual, sin que haya presentado recaídas.

Discusión

La dermatomiositis amiopática es un subtipo de dermatomiositis descrita por Pearson en 1963¹, que se caracteriza por manifestaciones cutáneas patognomónicas de dermatomiositis clásica, confirmada por biopsia, que ocurre por seis meses o más sin evidencia clínica de debilidad muscular proximal y sin anomalías de las enzimas musculares séricas o en estudios complementarios (electromiografía, resonancia magnética o biopsia muscular, entre otros)². Además, los pacientes no deben haber recibido terapia inmunosupresora sistémica por dos meses consecutivos o más en los primeros seis meses del inicio de la enfermedad cutánea y debe excluirse el uso de medicamentos que sean capaces de producir cambios aislados de piel similares a los de la dermatomiositis (hidroxiurea, alfuzosín y fenitoína, entre otros)³.

La dermatomiositis amiopática tiene una prevalencia estimada de 10% a 20% entre los casos de dermatomiositis clásica, con mayor prevalencia en mujeres (datos de estudios retrospectivos de corte transversal y reportes de caso)⁴. Ocurre, en promedio, entre los 41 y los 54 años⁶. No se han reportado diferencias étnicas ni demográficas.

Braverman y, luego, Bohan y Peter fueron los primeros en sugerir la posible asociación con una neoplasia en los pacientes con dermatomiositis amiopática⁵. Hoy en día, con el reporte de mayor número de casos, se sabe que el riesgo puede haberse incrementado⁶.

La prevalencia aproximada de tumores malignos relacionados con dermatomiositis amiopática es de 14%⁷. Los tumores más comunes que se han encontrado son:

carcinoma nasofaríngeo (especialmente, en pacientes asiáticos), cáncer de mama (en pacientes caucásicos), linfoma, leucemia y neoplasias de ovario y pulmón.

Se desconoce la etiología de las neoplasias asociadas a dermatomiositis amiopática. Se han propuesto diferentes mecanismos que incluyen: factores ambientales que actúan en un huésped genéticamente predispuesto; mecanismos inmunitarios que involucran antígenos tumorales y que reaccionan de manera cruzada con la fibra muscular y con antígenos cutáneos⁸. También, se ha postulado la presencia de miotoxinas propias del tumor u otros productos que pueden causar inflamación muscular o cutánea.

La mayoría de los carcinomas relacionados con dermatomiositis amiopática son concurrentes, pero pueden presentarse antes de las manifestaciones cutáneas o después de ellas; pueden desaparecer después del tratamiento del cáncer e, incluso, reaparecer, lo que cual es señal de recurrencia, hechos que sustentan el concepto de fenómeno paraneoplásico.

Se han descrito algunos factores de riesgo para el desarrollo de neoplasias en pacientes con dermatomiositis: la edad avanzada en el momento del diagnóstico, la rapidez del inicio de los síntomas de piel o musculares, la presencia de necrosis cutánea, eritema periungular y niveles bajos basales de C4⁸. Por el contrario, la presencia de artritis, fenómeno de Raynaud y enfermedad pulmonar intersticial se ha asociado, de manera negativa, con la aparición de neoplasias.

Hasta donde se conoce, no hay reportes previos de casos de carcinoma de glándula salival con dermatomiositis amiopática; en la serie más grande de neoplasias asociadas con dermatomiositis, se encontraron seis tumores de cabeza y cuello, y ninguno era de glándulas salivales⁵. Sólo se encontró un caso en la literatura que relacionaba la dermatomiositis con la neoplasia de glándulas salivales, publicado en 1983⁹. Similar al presente caso, se trataba de una mujer de 73 años con dermatomiositis, pero con miopatía inflamatoria confirmada por enzimas musculares y electromiografía, que no era amiopática como en la presente descripción. Además, la histopatología era de un adenoma pleomórfico parotídeo, a diferencia de nuestra paciente que tuvo un carcinoma mioepitelial que no era de la parótida sino de glándula salival menor. El desenlace fue similar en ambos casos: luego de la extirpación quirúrgica de la neoplasia, se presentó una rápida mejoría de las lesiones en piel, sin recaídas y con una reducción sostenida de la dosis de esteroides.

El anticuerpo Ki-67 identifica un antígeno nuclear codificado por un gen localizado en el cromosoma 10,

que se expresa durante todas las fases del ciclo celular, pero que no reconoce elementos quiescentes G0¹⁰. En este reporte de caso, la expresión de este antígeno fue menor del 5%, hecho que confiere un valor pronóstico favorable con respecto a agresividad tumoral.

Conclusión

Se recomienda que en los pacientes con miopatías inflamatorias, especialmente de la forma amiopática y en mayores de 50 años, se haga un cuidadoso estudio clínico y paraclínico en busca de neoplasias.

Referencias

1. Sontheimer RD, Costner MI. Dermatomiositis. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DI, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Seventh edition. New York: McGraw-Hill; 2008. Capítulo 157. p 600-8
2. Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11:475-82.
3. Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:597-613.
4. el-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:560-5.
5. Fardet L, Dupuy A, Gain M, Kettaneh A, Chérin P, Bachelez H, et al. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medicine.* 2009;88:91-7.
6. Finger DU, Dunn CL, Gilliland WR, James WD. Amyopathic dermatomyositis associated with malignancy. *Int J Dermatol.* 1996;35:7-12.
7. Ang P, Sugeng MW, Chua SH. Classical and amyopathic dermatomyositis seen at the National Skin Centre of Singapore: a 3-year retrospective review of their clinical characteristics and association with malignancy. *Ann Acad Med Singapore.* 2000;29:219-23.
8. Goyal S, Nousari HC. Paraneoplastic amyopathic dermatomyositis associated with breast cancer recurrence. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:874-5.
9. Holden CA, Davis RW, MacDonald DM. Dermatomyositis and salivary pleomorphic adenoma. *J R Soc Med.* 1983;76:787-8.
10. Pinto AE, Fonseca I, Martins C, Soares J. Objective biologic parameters and their clinical relevance in assessing salivary gland neoplasms. *Adv Anat Pathol.* 2000;7:294-306.

Enfermedad de Letterer-Siwe: diagnóstico dermatológico de una enfermedad sistémica

Letterer Siwe's disease: dermatological diagnoses of a systemic disease.

María Cristina Trujillo¹, Paulina Uribe², María Isabel Arredondo³, Ana Cristina Ruiz³.

1. Residente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
2. Médica general, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
3. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 8 meses de edad, con masa en el mediastino, lesiones líticas en sacabocado en la radiografía de cráneo, pápulas y máculas violáceas en palmas y pliegue infraumbilical y leve esplenomegalia. Los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos confirmaron el diagnóstico de una histiocitosis de células de Langerhans del tipo Letterer-Siwe.

PALABRAS CLAVE: histiocitosis de células de Langerhans, Letterer-Siwe, CD1a.

Correspondencia:

María Cristina Trujillo.

Email: maria_crys@hotmail.com

Recibido: 28 de febrero de 2010.

Aceptado: 15 de abril de 2010.

No se reportan conflictos de interés.

Summary

We present the case of an 8 months old patient with a mediastinal mass, lytic bone erosions in skull X-rays, violaceous papules and macules in palms and infraumbilical crease and slight splenomegaly. The histological and immunohistochemical findings confirmed the diagnosis of a Langerhans cell histiocytosis of the Letterer-Siwe type.

KEY WORDS: Langerhans cell histiocytosis, Letterer-Siwe, CD1a.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 8 meses de edad, gemela, que fue traída a consulta por un cuadro de dos meses de evolución de rinorrea, síntomas constitucionales, tos seca sin cianosis, fiebre subjetiva y masa retroauricular derecha.

Durante la hospitalización presentó anemia, leucocitosis con neutrofilia y un leve aumento de la enzima deshidrogenasa láctica (LDH); las pruebas hepáticas y renales estaban dentro de límites normales.

En las palmas y en el pliegue infraumbilical presentaba máculas y pápulas violáceas (FIGURA 1). En la radiografía de cráneo se observaron lesiones líticas en sacabocado (FIGURA 2); en la tomografía de tórax se identificó una masa de 5 cm x 11 cm, localizada en el mediastino anterior derecho, y en la ecografía abdominal se encontró esplenomegalia, con múltiples imágenes nodulares en el parénquima, sin adenopatías retroperitoneales.

En la biopsia de piel se identificaron acúmulos de células uniformes de núcleo reniforme y citoplasma amplio, eosinofílico, en la unión dermoepidérmica y en dermis superior, con epidermotropismo focal; además, se observaron algunas células binucleadas y ocasionales mitosis atípicas (FIGURA 3). El estudio de inmunohistoquímica mostró reactividad de estas células para el marcador CD1a y la proteína S-100, y fueron negativas para el marcador CD 68 (FIGURA 4).

Con todos estos hallazgos se confirmó el diagnóstico de una histiocitosis de células de Langerhans que, por el compromiso de piel, huesos, bazo y mediastino, correspondía a la variedad de Letterer-Siwe.

Se inició quimioterapia con vinblastina, con mala respuesta. Fue hospitalizada en la unidad de cuidados intensivos por síndrome de dificultad respiratoria, síndrome convulsivo secundario, hiponatremia y sepsis. Debido a que presentó resistencia a la quimioterapia convencional, fue necesario adicionar citarabina y metilprednisolona de

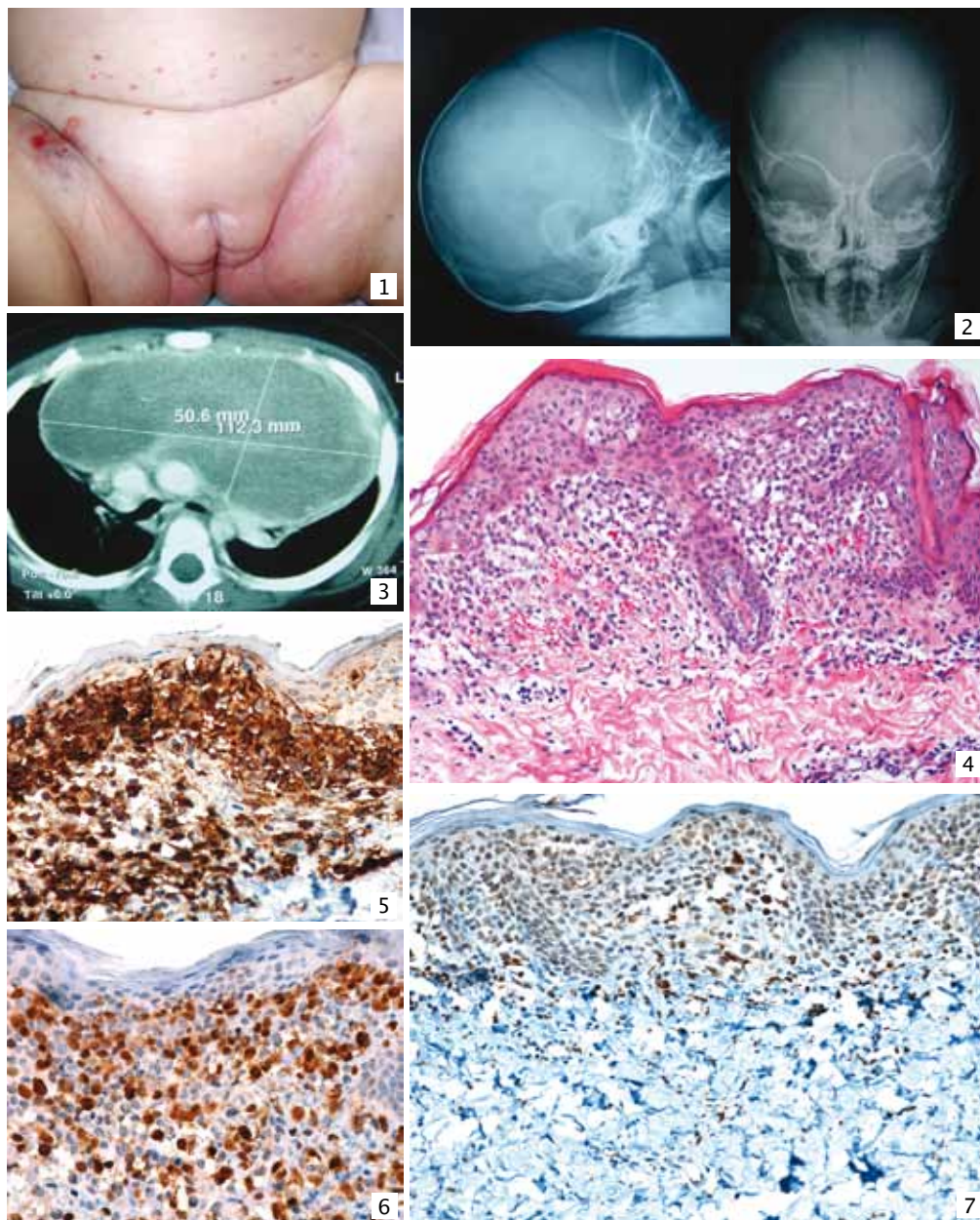


FIGURA 1. Máculas de aspecto purpúrico en hipogastrio y placas eritematosas maceradas en pliegues inguinales.

FIGURA 2. Lesiones líticas en sacabocado.

FIGURA 3. Masa mediastinal anterior de 5 x 11 cm de diámetro.

FIGURA 4. Hematoxilina-eosina. Dermis superior y epidermis infiltrados por histiocitos grandes de citoplasma amplio y núcleo reniforme.

FIGURA 5. CD1a. Las células muestran tinción uniforme de membrana para el marcador CD1a.

FIGURA 6. S-100. La proteína S-100 es fuertemente positiva en las mismas células.

FIGURA 7. CD68. El marcador CD68 es negativo.

rescate. A pesar del tratamiento, la paciente falleció dos semanas después.

Discusión

Las histiocitosis son un diverso grupo de trastornos de la proliferación celular que se caracterizan por la infiltración y acumulación de histiocitos y de otras células inmunitarias en varios tejidos. El término "histiocito" se refiere a varios tipos de células, entre las cuales se incluyen los monocitos y macrófagos, las células dendríticas intersticiales y las células de Langerhans¹.

La histiocitosis de células de Langerhans es una histiocitosis de clase I de la clasificación propuesta por la Histiocyte Society, con una incidencia anual de 2 a 5 niños por millón².

Históricamente, las histiocitosis de células de Langerhans se han clasificado en cuatro grupos: el granuloma eosinofílico, el síndrome de Hand-Schüller-Christian, la histiocitosis de células de Langerhans autolimitada (enfermedad de Hashimoto-Pritzker) y la enfermedad de Letterer-Siwe.

Actualmente, se aceptan cuatro subtipos según la presentación inicial y el curso de la enfermedad:

1. Con compromiso mucocutáneo aislado limitado a piel o mucosas.
2. Con compromiso por lesiones en un solo hueso.
3. Con compromiso radiográfico en dos o más huesos.
4. Enfermedad multisistémica, con lesiones en dos o más sistemas diferentes.

La enfermedad de Letterer-Siwe, o multisistémica, es el subtipo menos común y el más agresivo; corresponde a la forma aguda y diseminada de las histiocitosis de células de Langerhans. Generalmente, se presenta en infantes menores de dos años de edad y es más común en el sexo masculino.

Su patogénesis es desconocida pero se postulan varias teorías que incluyen: una reacción inmunológica atípica; una etiología infecciosa; una teoría neoplásica y, finalmente, una teoría genética, apoyada en los reportes de la enfermedad en grupos familiares, en las que se encuentran mutaciones heredadas que promueven la proliferación de clones de células de Langerhans³.

Usualmente, los pacientes presentan un período de crecimiento normal hasta los dos años de vida, edad en la que presentan cuadros febriles acompañados de dolor óseo local, síntomas generales, visceromegalias y adenopatías que pueden confundirse con procesos de proliferación de linfocitos. Es común que en la radiografía de cráneo aparezcan lesiones en sacabocado que pueden asociarse a daño cerebral⁴.

Según la literatura mundial, se encuentra que el compromiso cutáneo está presente en 80% de los pacientes y, comúnmente, es la forma de presentación inicial, con lesiones muy polimorfas que van desde pápulas eritematosas o café, hasta costras púrpura, petequias y lesiones xantomatosas pruriginosas, localizadas en el cuero cabelludo, el tronco, la espalda, los pliegues inguinales y en el área del pañal. En los pliegues inguinales se pueden observar pápulas y vesículas que pueden ulcerarse⁵. También se ha descrito compromiso genital, oral y ungular⁶.

En nuestro medio, el compromiso cutáneo está presente en 41% de los casos, según el estudio de Ariza *et al.*² realizado en 34 pacientes de Bogotá. Las pápulas fueron la lesión dermatológica primaria más frecuente, seguidas de placas, tumores, vesículas y úlceras; su localización más frecuente fue en el tórax, seguido del cuero cabelludo y los pliegues⁷.

El diagnóstico de las histiocitosis de células de Langerhans se basa en los hallazgos clínicos característicos, asociados con la comprobación histopatológica e inmunohistoquímica. Con la microscopía de luz se puede hacer un diagnóstico presuntivo, si se observan células con la morfología característica y dos o más de las siguientes tinciones suplementarias positivas: ATP-asa, S-100, lectina o alfa D-manosidasa; el diagnóstico definitivo se logra con la identificación de los gránulos de Birbeck por

medio de microscopía electrónica, o con la morfología característica en la microscopía de luz y una tinción positiva para CD1a en las células de las lesiones^{8,9}.

La mortalidad en los diferentes reportes varía desde 30% hasta 83%. Los factores de mal pronóstico identificados hasta el momento son: el compromiso multisistémico, la edad menor de dos años, el grado de disfunción orgánica, el tipo de tratamiento establecido y la respuesta inicial al tratamiento sistémico, es decir, a la quimioterapia en las primeras seis semanas¹.

El tipo de tratamiento se prescribe según la presencia de compromiso de un órgano o de varios, así: si sólo hay compromiso de un órgano, no requiere tratamiento sistémico, y si dicho compromiso es en la piel, está indicado el tratamiento con esteroides tópicos y, como segunda opción, con mostaza nitrogenada tópica o PUVA. En los pacientes con compromiso multiorgánico el tratamiento ideal es la quimioterapia, aunque el agente de elección continúa siendo controvertido; hasta ahora se acepta que se formulen altas dosis de esteroides en combinación con vinblastina o vincristina¹.

Finalmente, es importante resaltar que una amplia variedad de manifestaciones en piel se han relacionado con enfermedades de la proliferación celular, que incluye el grupo de las histiocitosis. Estos hallazgos pueden ayudar al diagnóstico de entidades sistémicas de una manera rápida y segura.

Referencias

1. Satter K, Whitney A. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:291-5.
2. Canbazard F, Stephan JL. The histiocytoses, Langerhans cell and non-Langerhans cell histiocytosis. En: Harper, J, Orange A, Prose N, editors. *Textbook of pediatric dermatology.* Second edition. ¿Ciudad?: Wiley Blackwell; 2002. p. 1415-34.
3. ¿Autor? Langerhans cells histiocytosis in one family. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21:313-20.
4. Hoover K, Rosenthal D, Mankin H. Langerhans cell histiocytosis. *Skeletal Radiol.* 2007;36:95-104.
5. Gasent-Blesa JM, Alberola-Candel V, Solano-Vercet C, Lforga-Canales J, Semler C, Pérez-Antolí MR, et al. Langerhans cell histiocytosis. *Clin Transl Oncol.* 2008;10:688-96.
6. Madrigal C, Guerrero V, Guisado B, Meniz C. Langerhans cell histiocytosis: literature review and descriptive analysis of oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;1:14.
7. Ariza S, Cardona AF, Rueda X. Histiocitosis de células de Langerhans. Diez años de experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008;16:178-84.
8. Valdivielso M, Bueno C. Langerhans cell histiocytosis *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:275-84.
9. Toro AM, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2009;17:34-44.

Lesiones arciformes migratorias palpables

Palpable migratory arciform lesions.

Lucy García¹, Sara Lozada², Liliana Muñoz³.

1. Médica dermatóloga, M.Sc. Ciencias Básicas con énfasis en Inmunología; docente de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Médica residente, tercer año de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Médica dermatóloga, dermatopatóloga; docente de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Correspondencia:

Lucy García.

Email: lucyga47@hotmail.com

Recibido: 9 de diciembre de 2009.

Aceptado: 10 de febrero de 2010.

No se reportan conflictos de interés.

Resumen

Se presenta el caso de un paciente de 56 años, de sexo masculino, con historia de 30 años de evolución de la aparición de placas, infiltradas, arciformes, sin descamación, en lado izquierdo de la cara anterior del tórax, que aparecen y desaparecen sin ningún tratamiento.

En la histopatología se observó la epidermis sin cambios y, en la dermis, un gran infiltrado dérmico superficial y profundo de linfocitos, con compromiso alrededor de los anexos. La tinción para mucina con azul alciano fue fuertemente positiva, la coloración para *Borrelia* sp. fue negativa y en la inmunohistoquímica se observó un infiltrado predominante de linfocitos T CD3+ CD5+ CD30-. Se han visto hallazgos histopatológicos similares en otras enfermedades cutáneas, como la infiltración linfocítica de Jessner, el eritema anular centrífugo, la erupción polimorfa lumínica, la mucinosis reticular eritematosa, linfomas y pseudolinfomas, entre otras. Es difícil hacer el diagnóstico sólo por histopatología. Este cuadro, con infiltrado superficial y profundo de linfocitos T, con compromiso alrededor de los anexos, sin compromiso epidérmico, fuertemente positivo para mucina y negativo para *Borrelia* sp., es característico de lupus eritematoso *tumidus*.

PALABRAS CLAVE: lupus eritematoso cutáneo crónico, lupus eritematoso *tumidus*, infiltración linfocítica de Jessner-Kanof.

Summary

A 56-year-old man presented with an elevated arciform, annular, erythematous plaque of thirty years on the left side of his upper trunk. The lesion had shown spontaneous resolution with the formation of new arciform or semiannular lesions.

The histological findings showed the epidermis unchanged, in the dermis a dense superficial and deep lymphocytic infiltration, perivascular and periadnexal; Alcian blue staining revealed a significant amount of mucin between collagen bundles, which was negative for *Borrelia* spp. Immunohistochemistry stains showed that the majority of lymphocytes had a T-cell phenotype, CD3+ CD5+ positive, and CD30- negative. Similar histopathological findings are seen in other pathologies such as Jessner-Kanof lymphocytic infiltration, erythema annular centrifugum, *Borrelia* spp. infection, polymorphic light eruption, reticular erythematous mucinosis or pseudolymphoma, and, consequently, histological differentiation may be difficult. This case with non-scarring, erythematous, succulent plaques with no surface changes over sun exposed areas, perivascular and periadnexal superficial and deep lymphocytic infiltration, and interstitial mucin deposition is characteristic of lupus erythematosus *tumidus*.

KEY WORDS: chronic cutaneous lupus erythematosus, lupus erythematosus *tumidus*, Jessner-Kanof lymphocytic infiltration.

Introducción

El lupus eritematoso *tumidus* fue descrito por primera vez en 1909 por Hoffman¹ y se consideró como un subtipo de lupus eritematoso cutáneo crónico desde 1930, por Gougerot y Burnier².

Se caracteriza clínicamente por presentar placas eritematosas, de superficie lisa no cicatrizales, de curso crónico, recurrente y benigno, localizadas en cara, tronco y extremidades. En algunos casos las lesiones pueden adquirir una configuración anular, imitando las lesiones anulares del lupus eritematoso cutáneo subagudo y del eritema anular profundo. Se acompaña de acentuada fotosensibilidad, hasta en 70% de los pacientes^{3,4}. Representa el 16% de los casos de lupus eritematoso cutáneo crónico y, en cuanto a la distribución por sexo, en la serie de Kuhn *et al.*⁵ fue más frecuente en hombres que en mujeres (55% Vs. 45%), y en la serie de Vieira *et al.*⁶ no se encontró diferencia por sexo; esto contrasta con una mayor prevalencia en mujeres en todos los otros subtipos de lupus eritematoso cutáneo crónico. La edad de inicio (49 años) es más cercana a la edad de inicio del lupus eritematoso cutáneo crónico y más tardía que en el lupus eritematoso cutáneo subagudo, aunque se han descrito casos en niños.

Los hallazgos histopatológicos en lupus eritematoso *tumidus*^{6,7} se caracterizan por un denso infiltrado linfocitario dérmico, alrededor de los anexos y los vasos, y la presencia de abundante depósito de mucina intersticial. A diferencia del lupus eritematoso cutáneo subagudo y del lupus eritematoso difuso, no se encuentra hiperqueratosis folicular, atrofia epidérmica, degeneración vacuolar ni engrosamiento de la membrana basal.

La mayoría de los pacientes mejoran después de la terapia sistémica con antipalúdicos, esteroides tópicos, una adecuada protección solar y evitando el hábito de fumar.

Recientemente⁷, se ha descrito que la activación cons-

tante de las células dendríticas plasmocitarias (CDp) por la radiación ultravioleta provoca un aumento en la producción de interferón y liberación de quimiocinas como CXCL9 y CXCL10, por parte de los queratocitos; esto, a su vez, favorece el reclutamiento de más CDp e influxo de células T, con la formación del infiltrado inflamatorio del lupus eritematoso *tumidus*, que se traduce, finalmente, en la aparición de las placas eritematosas y edematosas.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de 56 años de sexo masculino con historia de 30 años de evolución de aparición intermitente (cada 4 a 6 meses con duración de 3 a 4 meses), de una placa eritematosa, infiltrada, arciforme, sin cambios en la superficie, ubicada en el lado izquierdo de la cara anterior del tórax, de crecimiento centrífugo y asintomática (FIGURA 1A). En el último mes le aparecieron dos nuevas placas de características similares en el hemitórax derecho (FIGURA 1B).

Se tomó biopsia para histopatología en la que se observó una epidermis sin cambios y, en la dermis, un denso infiltrado linfocitario, alrededor de los vasos y de los anexos, que afectaba los plexos vasculares superficial y profundo, y se extendía alrededor de los folículos pilosebáceos y dentro de ellos, y alrededor de las glándulas ecricinas hasta el tejido celular subcutáneo (FIGURA 2).

Las coloraciones para descartar microorganismos, como la de Fite-Faraco para micobacterias, la modificada de Dieterle para *Borrelia* spp. y la de Giemsa, fueron negativas. La coloración para mucina, azul alciano, resultó fuertemente positiva (FIGURA 3).

En las tinciones para inmunohistoquímica se observó un infiltrado linfocitario constituido predominantemente por linfocitos T (CD3+ CD5+) en un porcentaje mayor del 90%, con un índice CD4+/CD8+ conservado. No se encontraron células CD30+. Además, había escasos



FIGURA 1.

- A) Lesión arciforme, infiltrada, en hemitórax izquierdo de seis meses de evolución.
 B) Desaparición de la lesión anterior y aparición en dos meses de nuevas lesiones en el hemitórax derecho.
 C) Resolución de la lesión de hemitórax derecho después de dos semanas del inicio del tratamiento.

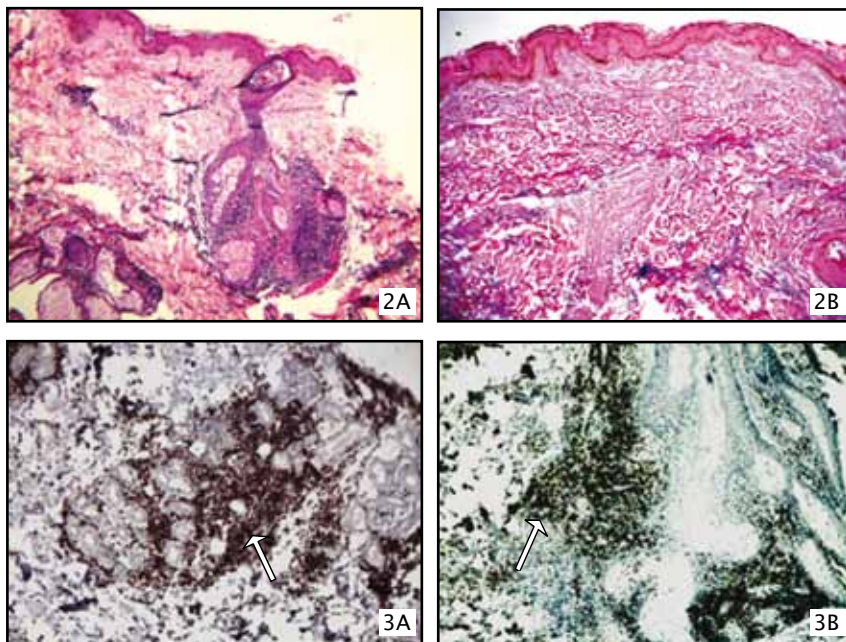


FIGURA 2. A) Epidermis sin cambios, infiltrado linfocitario denso alrededor de los anexos y de los vasos en la dermis media y reticular. Hematoxilina eosina. B) Gran cantidad de depósitos de mucina entre las fibras de colágeno. Azul alciano.

FIGURA 3. A) Inmunohistoquímica positiva para CD3 y B) Inmunohistoquímica positiva para CD5.

linfocitos B (CD79a+ CD23+ CD5-) sin alteraciones morfológicas, ni inmunohistoquímicas. Se consideró que el infiltrado linfocitario era de origen policlonal.

Como antecedentes de importancia, era fumador desde hacía 30 años.

Los resultados de los exámenes paraclínicos fueron negativos para anticuerpos antinucleares, virus de la inmunodeficiencia humana y sífilis. El hemograma y las pruebas de función hepática y renal estuvieron dentro de los límites normales.

Con los hallazgos clínicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos y de las coloraciones especiales, se hizo el diagnóstico de lupus eritematoso tumidus. Se inició tratamiento con cloroquina, protección solar y se le prohibió fumar, con lo cual se obtuvo la resolución de las lesiones, sin recurrencia hasta 10 meses después (FIGURA 1C).

Discusión

Los hallazgos histopatológicos descritos en el lupus eritematoso tumidus presentan estrechas similitudes con otras enfermedades como la erupción polimorfa lumínica, la infiltración linfocitaria de Jessner, la mucinosis reticular eritematosa y el lupus eritematoso crónico subagudo, y con otras con otros infiltrados profundos de linfocitos, como el eritema anular profundo, la infiltración por *Borrelia* spp., los linfomas y los seudolinfomas.

El lupus eritematoso crónico subagudo se caracteriza clínicamente por lesiones pápulo-escamosas o anulares, eritematosas, no cicatrizales, con hipopigmentación

central y telangiectasias, en áreas de exposición solar; en la histopatología se encuentra atrofia epidérmica, degeneración vacuolar de la unión dermo-epidérmica y un infiltrado linfocitario alrededor de los vasos e intersticial superficial; la coloración para mucina es negativa.

En la erupción polimorfa lumínica se encuentra un infiltrado linfocitario profundo alrededor de los vasos, acompañado de edema en la dermis y, ocasionalmente, espongirosis. No hay depósito de mucina en la dermis. Clínicamente se presenta con pápulas eritematosas o pápulo-vesiculares, o placas pruriginosas, generalmente, monomorfas, que aparecen horas después de la exposición solar, y desaparecen en horas o días. En el lupus eritematoso tumidus la lesión aparece más tardíamente y dura semanas a meses.

La infiltración linfocitaria de Jessner⁸ se caracteriza por presentar un infiltrado en parches alrededor de los vasos y, en ocasiones, alrededor de los anexos, compuesto de linfocitos, algunos histiocitos y células plasmáticas. Aunque originalmente no se describió con depósitos de mucina, se cree que muchos casos descritos en la literatura como infiltración linfocitaria de Jessner eran en realidad casos de lupus eritematoso tumidus. Otro elemento en común es la respuesta a los antipalúdicos y la fotosensibilidad.

La mucinosis reticular eritematosa⁹ es una rara forma de mucinosis cutánea primaria, que se caracteriza clínicamente por eritema reticular persistente, induración eritematosa o pápulas o placas localizadas, principalmente, en la parte central del pecho y en la porción superior de

la espalda, ocasionalmente en brazos, y rara vez en cara o abdomen. Hasta en 20% de los pacientes con mucinosis reticular eritematosa existe asociación con enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso crónico difuso, púrpura trombocitopénica idiopática y diabetes mellitus; también, con neoplasias malignas, enfermedades tiroideas, paraproteinemia y miopatías. Presenta exacerbación con la exposición a la radiación ultravioleta y, también, responde a los antipalúdicos.

El eritema anular centrífugo, variedad profunda, (eritema girado o eritema arciforme migratorio palpable), fue descrito por Darier. Se caracteriza por áreas anulares de eritema, palpables, con mejoría central y ausencia de cambios en la superficie, con un comportamiento migratorio. Se diferencia del lupus *tumidus* porque en este último se encuentran acúmulos de mucina en el tejido conjuntivo.

En la erupción linfomatoide a drogas¹⁰ se observan pápulas, placas o nódulos, generalmente, únicos. Se encuentra asociada, especialmente, a anticonvulsivos. En la histopatología se observa un infiltrado linfocitario de tipo mixto –linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos– que desaparece al suspender el medicamento.

La reacción linfocitaria a *Borrelia* spp.¹¹, también denominada linfocitoma cutis hace parte del espectro de las manifestaciones cutáneas de la infección por *Borrelia* spp. Clínicamente, son placas o nódulos solitarios que pueden curar sin tratamiento. La histología se caracteriza por los infiltrados dérmicos de leucocitos e histiocitos y la formación de centros germinales.

En conclusión, en nuestro caso, los hallazgos clínicos, epidemiológicos, inmunohistoquímicos e histopatológicos con la presencia de mucina, sumados a la buena respuesta a los antipalúdicos, nos permiten hacer el diagnóstico de lupus eritematoso *tumidus*.

Referencias

- Hoffman E. Isolierter lupus erythematosus tumidus der gesichtshaut. *Derm Zeitschr* 1909;16:159-60.
- Gougerot H, Burnier M. Lupus erythematosus tumidus. *Bull Soc Fr Derm Syph*. 1930;12:91.
- Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T, *et al*. Phototesting in lupus erythematosus tumidus: review of 60 patients. *Photochem Photobiol*. 2001;73:532-6.
- Teixeira M, Ferreira M, Alves R, Selores M. Lupus erythematosus tumidus: an underestimated entity. *Lupus*. 2006;15:296-300.
- Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus—a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: report of 40 cases. *Arch Dermatol*. 2000;136:1033-41.
- Vieira V, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT, Martínez W, Fonseca E. Lupus erythematosus tumidus: a series of 26 cases. *Int J Dermatol*. 2006;45:512-7.
- Obermoser G, Schwingshackl P, Weber F, Stanarevic G, Zelger B, Romanin N, Sepp N. Recruitment of plasmacytoid dendritic cells in ultraviolet irradiation-induced lupus erythematosus tumidus. *Br J Dermatol*. 2009;160:197-200.
- Rémy-Leroux V, Léonard F, Lambert D, Wechsler J, Cribier B, Thomas P, *et al*. Comparison of histopathology and clinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus: Multicenter study of 46 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:217-23.
- Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous mucinoses: microscopic criteria for diagnosis. *Am J Dermatopathol*. 2001;23:257-67.
- Albrecht J, Fine LA, Piette W. Drug-associated lymphoma and pseudolymphoma: recognition and management. *Dermatol Clin*. 2007;25:233-44.
- Grange F, Wechsler J, Guillaume JC, Tortel J, Tortel MC, Audhuy B, *et al*. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:530-4.

XXVIII
CONGRESO
COLOMBIANO
DE DERMATOLOGÍA

XVI
REUNIÓN
INTERNACIONAL
DE TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA

15 al 19 de Septiembre de 2010
Bogotá, Colombia

Mayores informes: www.asocolderma.com