

Editora

Ana Francisca Ramírez

Esp. en Dermatología Oncológica. Hospital Universitario del Valle, Fundación Valle del Lili, Santiago de Cali, Colombia.

Director Comercial

Carlos Horacio González Esp. en Dermatología, Armenia.

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.

Rodrigo Restrepo

Esp. en Dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Comité Científico

Carlos Serrano

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

Lucy García

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

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.

Luis Antonio Castro

Esp. en Dermatología, Esp. en Inmunodermatología. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá DC.

Omar Lupi

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

Corrector de Estilo

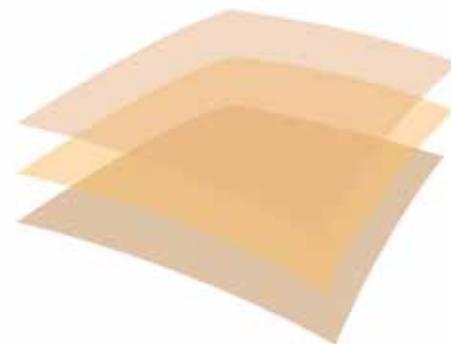
Carlos Arturo Hernández.

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

2010-2012

Presidente Nacional

Angela Seidel (Armenia D.C.)

Vicepresidente

Elkin Omar Peñaranda (Bogotá D.C.)

Presidente Honorario

Ángela Inés Zuluaga (Medellín)

Presidente del Congreso

Hernán Emilio Duque (Pereira.)

Secretaria general

Lucia Van Den Enden Medina (Manizales)

Tesorera

Mónica Elena Jay-Lung (Bogotá D.C.)

Vocales

Edgar Augusto Moreno (Bucaramanga)

Yolanda Giraldo (Bogotá D.C.)

Luis Felipe Reyes (Sincelejo)

Aurelio Falabella (Santiago de Cali)

José Gustavo Corredor (Santiago de Cali)

Julian Cadavid (Medellín)

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 minicasos, máximo tres. El número de fotos podrá ser aumentado a seis cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del comité editorial. Las fotografías deben enviarse en formato JPEG o TIFF en alta resolución (300 DPI) en un archivo anexo al artículo. Deben numerarse con cifras arábigas, tener

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

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

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

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son pro-

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

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

©1991 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

Diseño y diagramación:

al punto.

email: alpunto32@gmail.com

Impresión:

Impresora Feriva S.A.

Cali - Colombia, 2010

Editorial

188

Saludo de la nueva presidenta
Angela Seidel. Armenia, Colombia.

Artículos de Investigación

189

Staphylococcus aureus: sensibilidad y resistencia a los antibióticos en una muestra de pacientes con dermatitis atópica
Manuel Darío Franco, Adriana Motta, Natalia Mendoza. Bogotá, D.C., Colombia 189

Manejo eficiente del prurito con emolientes y gabapentina en el paciente urémico y su impacto en la calidad de vida
Laura Elena Parra, Flavio Alberto Restrepo, Luz Marina Gómez, John Jairo Vargas. Medellín, Colombia. 196

Artículos de revisión

205

Diagnóstico y manejo del linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoides y síndrome de Sézary
Oscar Jairo Valencia, Johana Marcela Pérez, Margarita María Velásquez. Medellín, Colombia. 205

Células dendríticas y melanoma
Mónica Lorena Cárdenas, Lucy García. Cali, Colombia. 218

Revisiones de tema

225

Infeccion diseminada por *Fusarium* spp. en un paciente con anemia aplásica
Carolina Giraldo, Margarita María Velásquez, Luis Alfonso Correa. Medellín, Colombia. 225

Reportes de caso

233

Dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado (tumor de Bednar)
Mariam Rolón, José Leonardo Tovar, Carolina Hernández. Bogotá, D.C., Colombia 233

Síndrome de Sturge-Weber tratado con láser de colorante pulsado
Ana Milena Montes, Ana Milena Toro, María Isabel Arredondo, Juan Esteban Arroyave, Luz Adriana Vásquez, Verónica Molina. Medellín, Colombia. 236

Mucinosi folicular primaria
Liliana Bohórquez, Ana Cristina Ruiz, Luz Adriana Vásquez, María Isabel Arredondo, Verónica Molina, Juan Esteban Arroyave. Medellín, Colombia. 239

Pioderma gangrenoso idiopático en una paciente de tres años
Juana Gabriela López, Francisco Javier López, Jairo Victoria, Marysol Rebolledo. Cali, Colombia 242

Manifestaciones cutáneas de la infección por citomegalovirus en un paciente con compromiso inmunitario
Isabel Bolívar, María Andrea Ocampo, Mariam Rolón. Bogotá, D.C., Colombia 245

Acantosis nigricans: dos presentaciones de una misma enfermedad.
Liliana González, Elkin Peñaranda. Bogotá, D.C., Colombia 248

FOTOGRAFÍA DE LA PORTADA: Nódulo eritemato-violáceo con borde con descamación en la región hipotenar derecha. Tomada del artículo Infeccion diseminada por *Fusarium* spp. en un paciente con anemia aplásica. Carolina Giraldo, Margarita María Velásquez, Luis Alfonso Correa. Medellín, Colombia.

Editorial

Saludo de la nueva presidenta

Estimados colegas:

Es un gusto para la nueva presidencia de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, enviarles a través de este medio un cordial saludo, deseando que se encuentren bien en cada una de sus actividades.

Quisiera, en primer lugar, agradecerles por su apoyo y confianza en este nuevo grupo de dermatólogos que fueron elegidos por ustedes en la asamblea de septiembre para dirigir en los próximos dos años los destinos de la Asociación, reiterándoles nuestro ánimo de trabajo en las tareas planteadas, labor que nos comprometemos a hacer de manera juiciosa, ética y transparente, propendiendo siempre por el crecimiento de nuestra especialidad.

También quiero agradecerles por haber elegido a la ciudad de Armenia como sede del próximo Congreso Colombiano de Dermatología. Para la ciudad y para la región es una gran oportunidad de mostrarles su crecimiento, sus lindos paisajes y su amable gente, y esperamos organizar un evento de gran calidad como todos ustedes se lo merecen.

En esta primera comunicación oficial, quiero recordarles que Asocolderma es de todos ustedes, y que la junta requiere de la colaboración y el compromiso de las regionales, las filiales, las escuelas de Dermatología y de todos y cada uno de ustedes, dermatólogos independientes, para lograr el éxito de esta labor que nos hemos propuesto.

Estamos a su disposición para recibir sus observaciones, inquietudes y sugerencias, las cuales serán atendidas oportunamente.

Finalmente, quisiera invitarlos a todos para que nos unamos alrededor de la Asociación y, de esta forma, podamos seguir fortaleciendo la Dermatología colombiana.

Muchas gracias.

Angela Seidel Arango

Presidenta Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Staphylococcus aureus: sensibilidad y resistencia a los antibióticos en una muestra de pacientes con dermatitis atópica

Staphylococcus aureus: sensitivity and resistance to antibiotics in a sample of patients with atopic dermatitis. Bogota, Colombia

Manuel Darío Franco¹, Adriana Motta², Natalia Mendoza³.

1. Dermatólogo, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
2. Dermatóloga. Directora del posgrado de dermatología, Universidad El Bosque. Directora del departamento de dermatología, Hospital Simón Bolívar, Bogotá, Colombia.
3. Dermatóloga, Universidad Javeriana. Maestría en bioestadística clínica, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción: El *Staphylococcus aureus* se presenta en el 90% de los niños con dermatitis atópica, siendo un factor de frecuentes exacerbaciones de la enfermedad.

Objetivos: Buscamos determinar la frecuencia del *Staphylococcus aureus* en las lesiones de piel de pacientes con dermatitis atópica y de sus cuidadores, midiendo la sensibilidad y resistencia a los antibióticos convencionales.

Metodología: Este es un estudio observacional descriptivo con una muestra de 100 pacientes y sus cuidadores. Se cultivaron las lesiones de los pacientes y las fosas nasales (reservorios) de sus cuidadores en el período comprendido entre mayo y julio de 2009.

Resultados: Reclutamos 46 niñas y 54 niños con sus respectivos cuidadores. En total se obtuvieron 56 cultivos positivos con SA, 23 niños y 33 cuidadores, y de éstos, 9 eran concordantes cuidador-paciente. 3 cultivos fueron de SA meticilino resistente (SAMR). 51 cultivos fueron resistentes a cefalexina (91%), 56 resistentes a cefadroxilo (100%), 2 resistentes a oxacilina (3.5%), 1 resistente a clindamicina (1.7%), 1 resistente a gentamicina (1.7%), 2 resistentes a mupirocina (3.5%), y ninguna fue resistente a trimetropim sulfametoxazol o a ácido fusídico.

Discusión: Consideramos una posible asociación entre cuidador y paciente como colonizadores para los pacientes de SA. Existe un buen perfil de sensibilidad general, pero llama la atención la alta resistencia a cefalosporinas y no a penicilinasas, lo que sugiere una posible inducción de resistencia dada la alta frecuencia en su uso. Los antibióticos tópicos en reservorios muestran en general una buena sensibilidad frente al *S. aureus*, incluso frente al SAMR. Llama la atención la presencia de éste en la población general (1.5% en nuestro estudio) lo que nos hace alertar sobre su adquisición en la comunidad.

PALABRAS CLAVE: dermatitis atópica, *Staphylococcus aureus*, agentes antibacterianos.

Correspondencia:

Manuel Darío Franco

Email: manuefrancomd@gmail.com

Recibido: 21 de octubre de 2010.

Aceptado: 16 de noviembre 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Introduction: *Staphylococcus aureus* is present in 90% of patients with atopic dermatitis, being a factor for frequent exacerbations of the disease.

Objectives: To determine the frequency of *Staphylococcus aureus* (SA) in skin lesions of patients with atopic dermatitis and their caregivers, measuring the

sensitivity and resistance to conventional antibiotics.

Methodology: This is a descriptive study with a sample of 100 patients and their caregivers. We cultured skin lesions of the patients and nasal reservoirs of their caregivers in the period between May and July of 2009.

Results: We recruited 46 girls and 54 children with their caregivers. In total 56 positive cultures were obtained with SA, 23 children and 33 caregivers, and of these, 9 were concordant between caregiver and the patient. 3 cultures were methicillin resistant SA (MRSA). 51 cultures were resistant to cephalixin (91%), 56 resistant to cefadroxil (100%), 2 resistant to oxacillin (3.5%), 1 resistant to clindamycin (1.7%), 1 gentamicin-resistant (1.7%), 2 resistant to mupirocin (3.5%), and none was resistant to trimethopim-sulfamethoxazole or to fusidic acid.

Discussion: We consider a possible association between caregiver and patient as colonists for patients with SA. There is good general susceptibility profile, but calls the attention the high resistance to cephalosporins and not to penicillinase, suggesting a possible induction of resistance given the high frequency in cephalosporins use. The topical antibiotics in reservoirs generally show a good sensitivity to *S. aureus*, including against MRSA. Noteworthy is the presence of the in the general population (1.5% in our study) that makes us alert to its acquisition in the community.

KEY WORDS: atopic dermatitis, *Staphylococcus aureus*, anti-bacterial agents.

Introducción

En los últimos años, se ha observado un incremento en la resistencia de *Staphylococcus aureus* a los diferentes antibióticos usualmente empleados para el tratamiento de las infecciones sistémicas y en piel, y de particular importancia, el surgimiento de *S. aureus* resistente a la meticilina (SAMR). La resistencia antibiótica se le ha atribuido al uso inadecuado y excesivo de los antimicrobianos¹⁻⁴.

Staphylococcus aureus ha sido identificado, al menos, en dos terceras partes de los pacientes con alguna enfermedad en la piel, y los de dermatitis atópica son unos de los que con mayor frecuencia portan esta bacteria (90%)^{1,5,6}. La infección por *S. aureus* predispone a los pacientes con dermatitis atópica, a exacerbaciones frecuentes y prolongadas, y, en algunos casos, de difícil tratamiento⁵.

En nuestro medio no existe literatura reportada sobre la resistencia del *S. aureus* a los tratamientos antibióticos convencionales, ni tampoco sobre la prevalencia de SAMR en los pacientes pediátricos con dermatitis atópica.

Este estudio buscó determinar la frecuencia de *S. aureus* en las lesiones de los pacientes con dermatitis atópica y en el reservorio nasal de su cuidador, determinando la sensibilidad y resistencia antibiótica de la bacteria a los tratamientos convencionales, en una muestra de población pediátrica de Bogotá y sus cuidadores, pertenecientes a un servicio de dermatología de Bogotá, durante

el periodo comprendido entre mayo y julio de 2009. Con los resultados obtenidos se espera proporcionar información para establecer las bases del tratamiento de la dermatitis atópica sobreinfectada con *S. aureus* para optimizar su desenlace.

Materiales y métodos

Se incluyeron los pacientes con dermatitis atópica que asistieron por conveniencia a la consulta externa de Dermatología del Hospital Simón Bolívar, durante tres meses. Una vez el paciente y su cuidador habían sido seleccionados, se les explicó el estudio haciendo énfasis en los objetivos, los riesgos y beneficios, y se les proporcionaron a los padres o representantes legales y el paciente, los consentimientos informados para su lectura, comprensión, resolución de dudas y, finalmente, si aceptaban participar, la firma de ambos.

El paciente fue evaluado clínicamente por el dermatólogo, previamente entrenado y con sesiones de estandarización, para determinar el tipo y la gravedad de la dermatitis atópica.

Con escobillón estéril humedecido en solución salina (0,85%) estéril, se tomó la muestra de la nariz del cuidador y de la lesión clínica más significativa del paciente; para esto, el escobillón se pasó por los sitios indicados haciendo presión en ellos. Inmediatamente, el escobillón se introdujo en el medio de transporte AMIES, BBL. Posteriormente, las muestras se llevaron a la Unidad de

CATEGORÍA	MEDICAMENTO	FRECUENCIA
Antihistamínico	Hidroxicina	1%
	Loratadina	1%
Corticoide tópico	Betametasona	35%
	Hidrocortisona	17%
	Mometasona	9%
	Desonida	7%
	Diprogenta	2%
	Metilprednisolona	2%
	Betametasona más clotrimazol y neomicina	1%
	Clobetasol	1%
	Dexametasona más ketoconazol y ácido fusídico	1%
Inmunosupresor	Prednisolona	2%
	Prednisolona/ azatriopina	1%
Otros	Clotrimazol	1%

TABLA 1. Distribución de tratamiento anterior por categoría.

Genética y Resistencia Antimicrobiana, UGRA, de la Universidad El Bosque, teniendo en cuenta que el tiempo de transporte no fuera superior a tres horas. Una vez llegaron al laboratorio de referencia, se procesaron en un tiempo menor de 24 horas.

Las muestras se cultivaron en platos de agar sangre, agar infusión cerebro-corazón (BHI) y caldo BHI a una temperatura de 37°C por 18 a 24 horas, bajo condiciones aerobias. A las colonias que se desarrollaron en los cultivos se les practicaron pruebas diferenciales para diagnóstico de género y especie, por medio de ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) bajo las recomendaciones de Martineau *et al.*⁷

La sensibilidad antimicrobiana se evaluó por medio de la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) por el método de macrodilución en agar Mueller-Hinton, bajo las recomendaciones de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁸. La CIM se determinó para los siguientes agentes antimicrobianos: oxacilina, dicloxacilina, trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina, clindamicina, cefadroxil, cefalexina, mupirocina y ácido fusídico. Igualmente, se valoraron por el método de difusión por disco para los antibióticos mupirocina y ácido fusídico, siguiendo las recomendaciones del CLSI⁹. Para el control de calidad se utilizó la cepa ATCC 29213 normal de *S. aureus*.

Los datos de edad, sexo, nivel educativo, nivel socioeconómico, tipo y gravedad de la dermatitis atópica, tratamientos tópicos, tratamientos orales, dosis y tiempo de tratamiento, enfermedades concomitantes, último trata-

miento antibiótico recibido, dosis y tiempo, se tomaron de la historia clínica del paciente y por la entrevista, y se registraron en el formato de recolección de datos desarrollado para el estudio, por dos de los investigadores.

Resultados

Entre mayo y julio de 2009 se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica, en el Servicio de Dermatología del Hospital Simón Bolívar, con sus respectivos cuidadores. Del total de pacientes de la población de estudio, 54% eran de sexo masculino. La población tenía entre cero y 15 años, y el grupo de 1 a 4 años fue el más representativo (48%), seguido del de 5 a 9 años (23%) y del de 10 a 14 años (21%). La población menor de un año correspondió a 6%, mientras que la de 15 o más años fue solamente de 1%, con un solo paciente en estudio.

Debido a que el 77% de la población en estudio era menor de 9 años, solamente 27% refirió haber terminado primaria completa; el resto de sujetos se encontraban cursando algún nivel de primaria o no la habían iniciado. En cuanto al nivel educativo del cuidador, 46% tenía primaria completa, 35% secundaria completa, 5% universitaria, 8% técnica y 6% no había completado la primaria.

El 58% de la población de estudio correspondió a los estratos 1 y 2, y el restante (42%) a estratos 3 y 4. No se presentaron pacientes del estrato 5 o 6.

En cuanto a los signos y síntomas clínicos presentados, se pudo determinar que la totalidad de los pacientes

presentaron prurito; 93%, eritema; 57%, costras; 37%, edema, y 35%, secreción serosa o purulenta.

Según la gravedad de los signos o síntomas en los pacientes, se encontró lo siguiente:

- **Eritema:** en 51% se evidenció como leve, en 40% como moderado y en 2% como grave.
- **Edema:** referido por 32% como leve, por 4% como moderado y por 1% como grave.
- **Costras:** en 41% fueron leves, en 13% moderadas y en 3% graves.
- **Prurito:** en 23% fue leve, en 51% moderado y en 26% grave. Éste, además de ser el síntoma presentado por el 100% de la población de estudio, fue el que mayor gravedad evidenció.
- **Secreción serosa, hemática o purulenta:** en 28% fue leve, en 6% moderada y en 1% grave.

En cuanto a la seriedad clínica otorgada al paciente según los hallazgos, se encontró que en 48% se catalogó como mínima, en 31% como leve y en 16% como moderada a grave. Según el tipo de lesión presentada, en 99% de los pacientes se evidenció placas; en 52%, costras; en 18%, fisuras, y en 14%, liquenificación.

Las regiones anatómicas que presentaron lesiones en más de 50% de la población de estudio fueron: pliegue antecubital en 68% y pliegue poplíteo en 59% de los pacientes. Les siguieron los brazos, el cuello, las mejillas y las piernas, con porcentajes entre 34% y 42%; la espalda, los antebrazos, la región lumbar, el abdomen y los glúteos, con porcentajes entre 20% y 29%; y, por último, las manos y los pies, la región peribucal, la región periauricular y periorbitaria, con porcentajes entre 7% y 13%.

Se encontró que 81% de los pacientes estudiados había recibido algún tipo de tratamiento anteriormente, mientras que el restante 19% no había sido tratado para dermatitis atópica.

De los pacientes tratados con anterioridad para dermatitis atópica, 77% recibió corticoides tópicos (75%, sólo corticoide), y los más frecuentes fueron: la betametasona y la hidrocortisona; 3%, inmunosupresor (2% con adición de corticoide tópico), 2%, antihistamínicos, y 1%, otro tipo de medicamento. En la **TABLA 1** se presenta el tipo de tratamiento recibido con anterioridad, aunque la terapia antibiótica se especifica más adelante.

De los medicamentos mencionados, 45% de los pacientes refirieron haber recibido hasta un mes de tratamiento; 18%, 2 meses; 11%, de 3 a 6 meses, y 7%, entre 6 meses y 2 años.

El 33% de la población en estudio refirió que había recibido terapia antibiótica: 10% en los 3 meses previos al estudio; 20%, en los 6 meses previos al estudio, y 3% en un periodo mayor de 6 meses. El más frecuente fue el uso de dicloxacilina en 17 niños (17%), seguido de gentamicina en 15 niños (15%), cefalexina en 14 niños (14%), ácido

fusídico en 6 niños (6%), trimetoprim-sulfametoxazol en 2 niños (2%) y clindamicina en 1 niño (1%). Ninguno de los pacientes refirió haber sido tratado con muciprocina o cefadroxil.

Además, se encontró lo siguiente en relación con otros factores que afectan la presentación clínica de la dermatitis atópica:

- **Tiempo de baño:** en 48% era menor de 5 minutos; en 25%, de 5 a 10 minutos, y en 27%, mayor de 10 minutos.
- **Temperatura de baño:** 15% con agua fría, 74% con tibia, 10% con caliente y 1% con agua muy caliente.
- **Tipo de jabón:** suave (jabón para bebés), 71%; normal, 19%, y antibacteriano, 10%.
- **Uso de humectantes:** sólo el 50% de los pacientes habían utilizado humectantes.
- **Uso de estropajo:** 77% refirieron no utilizarlo.
- **Tipo de secado:** 59% refirió secado fuerte y el restante, suave.

El 21% de la población de estudio había utilizado terapias no convencionales para el tratamiento de la dermatitis atópica, y los más utilizados habían sido la caléndula (10%) y el agua de ortiga (6%), aunque lo usual es que en las terapias no convencionales se realicen diferentes intervenciones al mismo tiempo.

El 60% de los pacientes presentaba otra alteración simultáneamente, principalmente atópica: rinitis alérgica en 57% (en 42% no asociada a otras enfermedades), asma y rinitis alérgica en 12%, y otras enfermedades en 6%.

Según el plantamiento del trabajo de investigación, se hizo cultivo para *S. aureus* en el 100% de los pacientes y cuidadores, y se encontró que 23% de los pacientes y 33% de los cuidadores eran positivos para este germen. De éstos, 9 parejas paciente-cuidador fueron positivos ambos. Sólo 3 cultivos fueron positivos para SAMR (1,5%), en 2 pacientes y 1 cuidador, ninguno de ellos concordante paciente-cuidador. De los 23 niños con *S. aureus*, 78% tenía algún tipo de secreción en las lesiones clínicas.

En cuanto al perfil de sensibilidad de *S. aureus* en los niños (n=23), 100% fueron sensibles al ácido fusídico, la gentamicina, la clindamicina y al trimetoprim-sulfametoxazol, 96% a muciprocina y 91% a dicloxacilina; el 100% fueron resistentes a cefadroxil y 96% a cefalexina.

De los cuidadores positivos para *S. aureus* (n=33), el 100% fueron sensibles al ácido fusídico y al trimetoprim-sulfametoxazol, y 97% a gentamicina, muciprocina, clindamicina y dicloxacilina; el 100% fue resistente a cefadroxil y 88% a cefalexina, razón por la cual se concluyó que el perfil de resistencia antibiótica era muy similar en pacientes y cuidadores.

Llamó la atención que una pareja que presentó cultivo

positivo para *S. aureus* fue resistente a mupirocina, con CIM mayor de 256, pero se encontró como un hecho aislado y no representó un mayor porcentaje para la resistencia a este antibiótico (3,5%).

Discusión

Staphylococcus aureus ha sido identificado como un agente que puede desencadenar exacerbaciones de dermatitis atópica, por dos mecanismos: la sobreinfección de las lesiones clínicas de la enfermedad y la estimulación de las células presentadoras de antígenos por medio de los antígenos de *S. aureus*, lo que perpetúa la reacción inflamatoria mediada por linfocitos T^{6,10,11}.

La población en nuestro estudio mostró características clínicas típicas de la dermatitis atópica, como es el prurito (100% de los niños), el compromiso de las áreas de flexión y las enfermedades concomitantes asociadas de la atopia (asma y rinitis hasta en 54%), lo que concuerda con lo propuesto por Bogueniewicz *et al.*, quienes consideran la atopia como una enfermedad sistémica con manifestaciones en la piel¹².

Este estudio proporcionó valiosa información sobre el desempeño del Servicio de Dermatología del Hospital Simón Bolívar. Se evidenció que más de 75% de nuestros pacientes había sido tratado anteriormente con corticoterapia tópica, 79% tenía un compromiso mínimo o leve de la enfermedad y más de la mitad tenían el hábito de aplicar humectantes, usar jabones para bebés, evitar baños prolongados y no emplear esponjas ni estropajos. Lo anterior refleja que el Servicio de Dermatología está siendo efectivo en el seguimiento de los protocolos para la dermatitis atópica y en la educación al paciente.

En nuestro estudio, sólo 23% de los niños presentó cultivos positivos para *S. aureus*, lo cual contrasta con lo descrito en la literatura, en la que se menciona colonización en pacientes con dermatitis atópica hasta de 90% en el Reino Unido y en Asia^{1,5}.

Este estudio describe, por primera vez, la colonización por *S. aureus* en una población de niños latinoamericanos con dermatitis atópica y sus cuidadores. Nuestros hallazgos se pueden explicar debido a que 33% de los pacientes había recibido previamente tratamiento con antibióticos al momento de la toma de la muestra, la mayoría en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio (20%). Sin embargo, esto también indica que la reinfección no es frecuente, aun en estratos socioeconómicos y con niveles educativos bajos.

De los 23 niños con cultivos positivos para *S. aureus*, 18 (78%) presentaban lesiones que clínicamente tenían algún tipo de secreción, y se confirmó que *S. aureus* predomina sobre las lesiones húmedas más que sobre las secas.

Llama la atención la presencia de *S. aureus* en 33% de los

cuidadores; es una cifra mucho mayor a la colonización normal y habitual descrita para esta bacteria en portadores normales, que es hasta de 20% en Norteamérica¹³. Esto sugiere una posible asociación de colonización cuidador-paciente, 9 de nuestras parejas presentaban concomitantemente la bacteria. Sin embargo, es importante anotar que una de las limitaciones del estudio es no poder determinar con exactitud si la cepa bacteriana en estas parejas de pacientes era la misma. Se podría pensar que son las mismas cepas, dado el hallazgo en una pareja de *S. aureus* sensible a meticilina pero resistente a mupirocina, con exactamente el mismo grado de dilución en la CIM (mayor de 256).

En cuanto a la resistencia antibiótica, se evidenciaron varios hallazgos muy importantes. Las resistencias más elevadas fueron contra las cefalosporinas. El 91% de las cepas fueron resistentes a cefalexina y el 100% fueron resistentes a cefadroxilo. En México, Paniagua *et al.* describieron resistencia de *S. aureus* hasta de 4,4% a las cefalosporinas. Rajendran *et al.* describieron resistencia de *S. aureus* frente a cefalexina hasta de 5% en Estados Unidos, incluso en cepas que mostraron resistencia a la meticilina. Este incremento tan acentuado en el tiempo puede deberse al uso indiscriminado que se le ha dado a las cefalosporinas en nuestro medio. Sin embargo, es importante resaltar que estas resistencias se presentan *in vitro*, lo cual hace posible que el comportamiento del antibiótico sea distinto en su uso clínico.

En nuestro estudio se encontró una resistencia baja (3,5%) a la dicloxacilina y no encontramos resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol, a diferencia de lo reportado por Paniagua, quien reportó resistencia de 13% y 27%, respectivamente. Además, encontramos una resistencia muy baja (1,8%) contra la gentamicina, dato similar al 2,8% reportado en México. Este último dato muestra un perfil interesante de sensibilidad ya que, al contrario de lo que se creía, este aminoglucósido sigue teniendo una muy buena efectividad *in vitro* contra *S. aureus*⁹.

Dado que ninguno de los pacientes reportó uso previo de cefadroxilo como antibiótico, se plantea la posibilidad de resistencias cruzadas con las otras cefalosporinas o penicilinas, lo cual confirma nuevamente que se presentan cepas bacterianas que son resistentes sin necesidad de haber tenido exposición previa al antibiótico.

La clindamicina mostró una resistencia muy baja, con sólo un cultivo resistente a este antibiótico y con CIM mayor de 32; esta cepa se encontró en el reservorio nasal de uno de los cuidadores.

El ácido fusídico no mostró resistencia alguna en nuestro estudio. Esto contrasta con lo descrito por Grey, en su revisión del 2003, en el que informa que en su hospital de Birmingham, en el Reino Unido, se encontró una resistencia de 68% en las cepas de *S. aureus* cultivadas en

niños que se presentaron al servicio de dermatología con diagnóstico de impétigo, habiéndolo usado previamente en 50% para otras condiciones de la piel. Igualmente, Brendan *et al.* realizaron en el 2003 un estudio retrospectivo de la sensibilidad antibiótica de varios centros y una revisión sobre la formulación del ácido fusídico; encontraron una elevada e indiscriminada tasa de formulación del mismo para condiciones en las cuales no se requería dicho antibiótico³.

En nuestro medio, la tasa de formulación del ácido fucídico no es tan elevada, dado que no está cubierto por el sistema de salud colombiano y a que representa un elevado costo para los pacientes de nuestra institución. Seis de nuestros pacientes habían recibido previamente ácido fusídico en cursos cortos de tratamiento, en preparaciones tópicas combinadas con otros componentes (corticoides, antifúngicos). Nuestros hallazgos son concordantes con lo reportado por Menday *et al.*, en cuanto a tratamientos cortos con ácido fusídico y tasas emergentes de resistencia muy bajas de *S. aureus* a este antibiótico.

Es de especial interés el reporte de tres casos de SAMR adquirido en la comunidad, dos en pacientes y uno en el reservorio nasal de un cuidador. Esto refuerza una vez más que es necesario tener guías de manejo de enfermedades que busquen reducir o controlar la resistencia antibiótica. Nuestro estudio mostró un buen perfil de sensibilidad de SAMR a antibióticos como el trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, ácido fucídico y mupirocina, proporcionando alternativas de tratamiento en caso de presentarse como patógeno potencial y no como colonizador normal de los reservorios nasales (tanto en pacientes como en cuidadores) o de lesiones clínicas por dermatitis atópica.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentran las siguientes:

- La muestra se obtuvo de un solo servicio de dermatología que cuenta con estructura universitaria y, por ende, académica. Esto significa que, en general, se siguen los protocolos establecidos por la escuela e, igual, existe una continua supervisión de los tratamientos y conductas clínicas proporcionadas a los pacientes. Es llamativo que las tasas de resistencia no fueron mayores, aunque la mayoría de los pacientes y cuidadores pertenecían a estratos socioeconómicos bajos y con limitada educación, lo que hubiera podido llevar a falta de cumplimiento del tratamiento, tratamientos incompletos (menos días de los recomendados), dosis subclínicas, etc.
- La gravedad de los pacientes con dermatitis atópica fue reportada como mínima o leve, lo que puede indicar que *S. aureus* no se encontraba presente, disminuyendo la prevalencia encontrada.

- La confirmación de la cepa de *S. aureus* proveniente de los pacientes con dermatitis atópica y sus cuidadores no fue posible, por las limitaciones económicas del estudio.

En Colombia no hay estudios publicados que indiquen el comportamiento de *S. aureus* frente a los antibióticos comúnmente utilizados para el tratamiento de la dermatitis atópica. Esto lleva a que los especialistas formulen a sus pacientes de acuerdo con estudios realizados en el exterior o basados en su propia experiencia.

Con este estudio se buscó proporcionar las primeras bases para lograr la optimización en la formulación de los antibióticos, usándolos en forma racional, para disminuir la posibilidad del surgimiento de mayores resistencias por parte de *S. aureus*, especialmente de SAMR adquirido en la comunidad, y mejorar el pronóstico de los pacientes que sufren de dermatitis atópica.

En conclusión, en nuestro hospital la colonización por *S. aureus* (23%) no se presenta en proporciones tan elevadas como en otros países.

La resistencia antibiótica de *S. aureus* a las cefalosporinas, antibióticos ampliamente usados en la práctica clínica diaria dermatológica, se ha incrementado en nuestro medio de manera sorprendente, lo que no es concordante con lo reportado en la literatura mundial.

Igualmente, se encontró una menor proporción de *S. aureus* en pacientes que sufren dermatitis atópica. La necesidad real de tratar con antibióticos a los pacientes con dermatitis atópica debe basarse en la presentación clínica del paciente y en la falta de mejoría de las lesiones a pesar del tratamiento adecuado.

La transmisión de *S. aureus* de los cuidadores a los pacientes con dermatitis atópica, y la necesidad de dar tratamiento de reservorios no sólo a los niños con dermatitis atópica sino también a sus cuidadores, necesitan de estudios a mayor escala.

Referencias

1. Higaki S, Kitagawa T, Kagoura M, Morohashi M, Yamagishi T. Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from various skin diseases. *J Int Med Res.* 2000;39:187-90.
2. García-Rodríguez JA, Gutiérrez N, Muñoz J. Ácido fusídico. *Rev Esp Quimioterap.* 2003;16:161-71.
3. Dobie D, Gray J. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Arch Dis Child.* 2004;89:74-7.
4. Mason B, Howard A, Magee J. Fusidic acid resistance in a community isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* and fusidic acid prescribing. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:1033-6.
5. Arkwright P, Titilayo D, Debasis S, Timothy D, Patel L. Age-related prevalence and antibiotic resistance of pathogenic *Staphylococci* and *Streptococci* in children with infected

- atopic dermatitis at a single-speciality center. Arch Dermatol. 2002;138:939-41.
6. Poyner TF, Dass BD. Comparative efficacy and tolerability of fusidic acid/hydrocortisone cream (Fucidin H cream) and miconazole/hydrocortisone cream (Daktacort cream) in the infected eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1996;7(Suppl.1):S23-30.
 7. Martineau F, Picard FJ, Lansac N, Menard C, Roy PH, Oullette M, Berteron M. Correlation between the resistance genotype determined by multiplex PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000;44:231-8.
 8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M7-A7. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
 9. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2006). Performance standards for antimicrobial Disk susceptibility tests: M2-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
 10. Ramsay C, Savoie JM, Gilbert M, Gidon M, Paul K. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1996;7(Suppl.1):S15-22.
 11. Cardona ID, Cho SH, Leyng DY. role of bacterial superantigens in atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2006;7:273-9.
 12. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:S475-9.
 13. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of Staphylococcus aureus: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev. 1997;10:505-20.
-
-

Manejo eficiente del prurito con emolientes y gabapentina en el paciente urémico y su impacto en la calidad de vida

Treatment of the uremic patient's pruritus with emolients and gabapentine and life quality impact.

Laura Elena Parra¹, Flavio Alberto Restrepo², Luz Marina Gómez³, John Jairo Vargas⁴.

1. Médica, residente en Dolor y Cuidado Paliativo, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médico, residente en Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
3. Médica dermatóloga; jefe, Servicio de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
4. Médico, especialista en Dolor y Cuidado Paliativo; jefe, Servicio de Dolor y Cuidado Paliativo, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Resumen

Introducción. Entre los síntomas que con mayor frecuencia presentan los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en la terapia de reemplazo renal de tipo hemodiálisis y diálisis peritoneal, se encuentra el prurito urémico.

Objetivo. Comparar la efectividad de los emolientes con la de la gabapentina en el manejo del prurito urémico y el impacto en la calidad de vida en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en terapia de reemplazo renal de tipo hemodiálisis y diálisis peritoneal, en el Servicio de Terapia Renal del Hospital Pablo Tobón Uribe, entre enero y abril de 2010.

Metodología. Se realizó un ensayo clínico controlado de asignación aleatoria, sin cegamiento, en el que se administraron tratamientos con emolientes o gabapentina a grupos de pacientes con insuficiencia renal crónica y prurito, que acudieron al Servicio de Terapia Renal del Hospital Pablo Tobón Uribe, para recibir terapia de reemplazo renal, ya fuera hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Resultados. En ambos grupos se observó mejoría sustancial del prurito. En 15 pacientes que fueron tratados con gabapentina, se encontró una disminución de la intensidad del prurito, medido por la escala visual análoga, pasando de una media de 6,6 al inicio a una de 1,1 al final. Del mismo modo ocurrió con los 18 pacientes del grupo que recibió emolientes, pasando de una media de 5,2 al inicio a una de 1,3 al final. Con respecto a la evaluación de la calidad de vida, se observó diferencia únicamente para el dominio de la funcionalidad social en el grupo de emolientes entre la primera y segunda evaluación, sin apreciarse diferencias significantes en el grupo de gabapentina.

Conclusión. Los pacientes experimentaron una mejoría estadísticamente significativa en el prurito con los dos tratamientos; sin embargo, cuando se compararon, no se observó diferencia significativa, por lo que no se puede aseverar, con el tamaño de muestra obtenido, que un tratamiento sea mejor que el otro. En cuanto a la calidad de vida, únicamente en el grupo de emolientes se apreció mejoría en el dominio de funcionalidad social.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia renal crónica terminal, diálisis peritoneal, hemodiálisis, prurito, gabapentín, emolientes.

Correspondencia:

Flavio Alberto Restrepo
Email: flavioski1@yahoo.com

Recibido: 20 de noviembre de 2010.

Aceptado: 3 de diciembre de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Introduction: The symptom that patients most often present with end stage

renal disease (ESRD) in renal replacement therapy (RRT) like hemodialysis and peritoneal dialysis is uremic pruritus.

Objective: To compare the effectiveness of emollients vs gabapentin in the management of uremic pruritus and the impact on the quality of life in patients with ESRD in RRT type hemodialysis and peritoneal dialysis at the Hospital Pablo Tobón Uribe's Renal therapy service between January and April of 2010.

Methodology: We conducted a clinical trial, controlled randomized, unblinded. We administered emollients or gabapentin as a treatment in groups of patients with chronic renal failure and itching who came to the Hospital Pablo Tobón Uribe's Renal therapy service to receive renal replacement therapy like hemodialysis or peritoneal dialysis.

Results: Both groups noted substantial improvement of the pruritus. 15 Patients treated with gabapentin, found a decrease of intense itching, measured by the visual analogue scale, from an average of 6.6 at the start to 1.1 at the end. The same case happened with the 18 patients in the group that received emollients, from an average of 5.2 at the start to 1.3 at the end. With regard to the evaluation of the quality of life, differences were observed only for the domain of social functionality in the group of emollients, between the first and second evaluation without seen significant differences in the Group of gabapentin.

Conclusions: With the both treatment, the patients experienced a statistically significant improvement in the itching, however, when compared the two treatments, there was no significant difference in the improvement. So, we cannot be asserting, with the obtained sample size that a treatment is better than another. As regards the quality of life, only the Group of emollients appreciated improvement in the domain of social functionality.

KEY WORDS: end stage renal disease peritoneal dialysis, hemodialysis, pruritus, gabapentin, emollients..

Introducción

La enfermedad renal crónica es reconocida como un problema de salud pública, con una alta prevalencia a nivel mundial, pues afecta entre 12% y 16% de la población general, con un aumento significativo de la incidencia de la enfermedad renal crónica terminal en la última década, llegando a afectar a 354 personas por millón en el 2007¹.

Entre los síntomas que con mayor frecuencia presentan los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en terapia de reemplazo renal, se encuentra el prurito urémico. Aunque no existen cifras exactas de su frecuencia, se ha reportado entre 50% y 90%². En pacientes sin diálisis es de 33% y se incrementa a 86% en los reciben hemodiálisis y a 70% en los que están con diálisis peritoneal³.

La causa del prurito no es clara, aunque se han implicado múltiples factores, entre los que se encuentran la xerosis, las alteraciones metabólicas y las alteraciones del sistema nervioso periférico, entre otras, pero ninguna explica con certeza su etiología⁴. Esto nos lleva al hecho de que no existe un tratamiento ideal y específico de este síntoma, lo que conduce a alteraciones importantes en la calidad de vida de estos pacientes.

Varios tratamientos se han implementado con el objetivo de controlar el prurito, con resultados polémicos⁵. Entre ellos se encuentran los medicamentos tópicos, como los emolientes⁶, la capsaicina⁷⁻⁹, los esteroides y los inhibidores de la calcineurina¹⁰⁻¹², y los tratamientos sistémicos, como la fototerapia¹³⁻¹⁶, la gabapentina^{19,20} los antihistamínicos¹⁹⁻²¹ y los antagonistas de la serotonina, entre otros²²⁻²⁵, pero ninguno se destaca como el más eficaz²⁶. Algunos estudios reportan mejoría de este síntoma al implementar mejores técnicas de diálisis, teniendo en cuenta que el trasplante renal es la única terapia verdaderamente efectiva²⁷.

Debido a esto, es indispensable la búsqueda de diferentes tratamientos que sean efectivos, para así poder mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren de prurito urémico. De esta forma, decidimos evaluar la eficacia de la gabapentina frente a los emollientes, ya que estos dos medicamentos, se convierten en alternativas promisorias en el tratamiento de este síntoma²⁸⁻³⁰.

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia de los emollientes y de la gabapentina en el manejo del prurito urémico y el impacto que tienen en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica

terminal en terapia de reemplazo renal en el Servicio de Terapia Renal del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Metodología

Se llevó a cabo un ensayo clínico controlado de asignación aleatoria, sin cegamiento, en el que se administraron emolientes o gabapentina como tratamiento a dos grupos de pacientes con insuficiencia renal crónica y prurito que acudieron al Servicio de Terapia Renal del Hospital Pablo Tobón Uribe para recibir terapia de reemplazo renal, ya fuera hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Población de referencia. Todos los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en terapia de reemplazo renal que acudieron al Servicio de terapia renal del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Muestra. Al Servicio de Terapia Renal del Hospital Pablo Tobón Uribe acuden 200 pacientes, en promedio, por mes. De éstos, 40% presenta prurito, por lo que se estimó en 79 pacientes la población de la muestra.

El tamaño de la muestra se calculó teniendo en cuenta una confiabilidad del 95%, una potencia de 80%, una proporción mínima de mejoría en el grupo de gabapentina de 70% contra 30% en el grupo de emolientes; bajo estas condiciones el tamaño mínimo de la muestra era de 29 pacientes con prurito por grupo.

La asignación aleatoria del tratamiento se hizo alternando la asignación de acuerdo con el orden de entrada de los pacientes al estudio; para la selección del tratamiento del primer paciente que ingresó al estudio, se sorteó con una moneda y se escogió gabapentina, al segundo paciente se le asignó vaselina y así sucesivamente. En ningún caso se cambió el tratamiento que le correspondía al paciente.

Criterios de selección. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con edad mayor o igual a 18 años, hombres y mujeres, que hubieran dado su consentimiento escrito para participar en el estudio y que hubieran acudido al Servicio de Terapia Renal del Hospital Pablo Tobón Uribe para recibir diálisis peritoneal o hemodiálisis por padecer insuficiencia renal crónica y prurito, entre los enero y abril de 2010, y que no tuvieran antecedentes personales de diabetes mellitus.

Técnicas y procedimientos. Después de la asignación del tratamiento, se evaluó la respuesta a los mismos durante 12 semanas, realizando evaluaciones a las semanas 0, 6 y 12, con la escala visual análoga. Asimismo, al inicio se tuvo en cuenta información sobre edad, sexo, enfermedades concomitantes –como hipertensión arterial–, alteraciones hepáticas, cáncer, infección con

virus de la insuficiencia humana (VIH) y valores de los exámenes basales de laboratorio, como las pruebas de función renal, nitrógeno ureico en sangre (blood urea nitrogen, BUN) y creatinina.

La dosis de gabapentina empleada fue de 300 mg por vía oral antes de cada diálisis, es decir, tres veces por semana. En el caso del tratamiento con emolientes, se empleó vaselina, la cual se administró dos veces al día.

Los esquemas de tratamiento fueron administrados por personal médico calificado que, a su vez, interrogó al participante en busca de algún tipo de reacción adversa al tratamiento.

La escala visual análoga se utilizó como una línea recta sin números en su interior; en los extremos se encontraban el 0, que significaba ausencia, y el 10, máximo prurito; la longitud de la escala fue de 10 cm y, para medir la intensidad del prurito, se tomó una regla y se puso el número al que correspondía la señal del prurito.

En el presente estudio se empleó la escala SF-36 (*The Medical Outcomes Study Short Form 36 Item Health Survey*), validada para Colombia por Lugo *et al.*, quienes evaluaron dicha escala en 605 pacientes que sufrían de dolores músculo-esqueléticos, diabetes mellitus o depresión mayor, y en pacientes sanos, y concluyeron que es confiable (mayor de 0,70) para medir la calidad de vida en salud³¹.

Dicho instrumento evalúa ocho conceptos de salud: funcionalidad física (10 ítems), limitación del desempeño del rol por problemas físicos (4 ítems), limitación del desempeño del rol por problemas emocionales o personales (3 ítems), funcionalidad social (2 ítems), dolor corporal (2 ítems), energía/fatiga (4 ítems), bienestar emocional (5 ítems) y percepciones generales de salud (5 ítems). Esta escala también se encuentra validada por la Universidad de Antioquia, grupo que se encargó de los resultados.

Hipótesis de estudio. La efectividad de la gabapentina es mejor que los emolientes en el manejo del prurito urémico, y presenta un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal.

Análisis de resultados. Una vez terminado el periodo de recolección de la información, se procedió a crear una base de datos en el programa SPSS®, versión 17.0, programa con el que se analizó la información.

Para las variables cuantitativas se calcularon las medidas estadísticas descriptivas y para las cualitativas se estimaron las proporciones. Posteriormente, se procedió a comparar los resultados de cada tratamiento y entre los tratamientos. Para evaluar la diferencia entre los puntajes de prurito y de las dimensiones del SF36 en las medidas repetidas en cada individuo, se utilizó el test de Friedman, cuando las evaluaciones eran tres, y el test de Wicolxon se utilizó cuando las mediciones eran dos; para contrastar

Característica	Grupo		Valor de la prueba estadística	Valor de p
	Gabapentina (n=15)	Emolientes (n=18)		
Edad en años; mediana (Rango intercuartílico)	38 (30-50)	48 (33,2-51,2)	1,630*	0,202
Sexo masculino; n (%)	9 (60)	9 (50)	0,330†	0,566
Enfermedad concomitante				
Hipertensión arterial; n(%)	12 (80)	15 (83,3)	0,610†	0,805
Neuropatía; n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	
VIH/sida; n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Hepatopatía; n (%)	2 (13,3)	0 (0,0)	2,555†	0,110
Cáncer; n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Tipo de TRR; n (%)				
Hemodiálisis	9 (60)	9 (50)	0,330†	0,566
Diálisis peritoneal	6 (40)	9 (50)		
Tiempo en meses de TRR (mediana) (rango intercuartílico)	90,0 (60-114)	60 (36-96)	2,248*	0,135
Variables metabólicas				
Creatinina (mediana) (rango intercuartílico)	2 (1,8-2,3)	2,2 (1,7-2,5)	2,795*	0,095
BUN (mediana) (rango intercuartílico)	34,2 (27,2-42,7)	36,6 (27,5-49,8)	0,036*	0,874

*: X^2 con corrección de Yates para el test de medianas

†: X^2 con corrección de Yates

TRR: terapia de reemplazo renal; BUN: *blood urea nitrogen*

TABLA 1. Características generales de los grupos de estudio.

los puntajes de prurito y de las dimensiones del SF36 entre los grupos según el momento de evaluación, se empleó la U de Mann-Whitney. Se aceptó la significancia estadística si el valor de probabilidad era menor de 0,05

Para las variables que medían proporciones se aplicó la prueba de X^2 ; también, se asumió que las diferencias eran significativas si el valor de probabilidad era inferior de 0,05.

Resultados

En esta investigación se seleccionaron 49 pacientes que cumplían con los requisitos de sufrir de enfermedad renal crónica y prurito, en terapia de reemplazo renal y que no sufrieran de diabetes mellitus. De éstos, 13 abandonaron el tratamiento, 2 del grupo de emolientes y 11 del grupo de gabapentina. Las causas de abandono fueron: por hospitalización, 2; sin inicio del tratamiento, 3; traslado de ciudad, 2; aumento del prurito, 1, y mala tolerancia al medicamento, como náuseas, vómito, mareo y somnolencia, 5. Quedaron 15 pacientes a quienes se

les brindó tratamiento del prurito con gabapentina y 18 pacientes tratados con emolientes. En la TABLA 1 puede apreciarse que los grupos son comparables entre sí, porque en ninguna de las características las diferencias observadas fueron significativas.

La edad mediana de los pacientes fue de 38 años en el grupo de gabapentina y de 48 años en el grupo de emolientes; por sexo, 60% de los pacientes de gabapentina eran hombres, mientras que, en el de emolientes, fue la mitad, aunque como ya se mencionó anteriormente, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La enfermedad concomitante más frecuente en ambos grupos fue la hipertensión arterial: ocho de cada 10 pacientes que se presentaron en cada grupo; y se reportaron dos casos de enfermedad hepática en el grupo de gabapentina. Ninguno de los pacientes que ingresaron al estudio tenía neuropatías, VIH/sida, ni cáncer.

La mediana del tiempo en meses de terapia de reemplazo renal fue de 90 para el grupo de gabapentina y de 60 para el de emolientes; el tipo de terapia de reemplazo

Tratamiento Valor	Gabapentina (n=15)			Emolientes (n=18)		
	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 3	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 3
Mínimo	2,0	0,0	0,0	2,0	1,0	0,0
Máximo	10,0	6,0	3,0	9,0	7,0	4,0
Media	6,6	3,1	1,1	5,2	3,5	1,3
Desviación estándar	2,2	1,9	1,0	1,7	1,7	1,1
Mediana	7,0	3,0	1,0	5,0	3,0	1,0
Cuartil 1	5,0	2,0	0,0	4,0	2,0	1,0
Cuartil 3	8,0	5,0	2,0	6,0	5,0	2,0

TABLA 2. Estadística descriptiva de la escala de prurito según el grupo de tratamiento y el momento de evaluación.

Dominios	Grupo	Medición		Valor de p †
		Primera (mediana, RI*)	Segunda (mediana, RI*)	
Funcionalidad física	Gabapentina	80 (60, 90)	80 (60, 85)	1,000
	Emolientes	83 (70, 100)	85 (70, 100)	0,726
Dolor corporal	Gabapentina	74 (31, 100)	72 (51, 100)	1,000
	Emolientes	62 (52, 100)	77 (42, 100)	0,726
Salud mental	Gabapentina	76 (60, 88)	72 (60, 88)	1,000
	Emolientes	86 (60, 100)	94 (60, 100)	0,289
Funcionalidad social	Gabapentina	75 (62, 87)	87 (62, 100)	0,125
	Emolientes	75 (50, 100)	100 (72, 100)	0,021
Desempeño físico	Gabapentina	75 (25, 100)	100 (50, 100)	0,453
	Emolientes	100 (25, 100)	100 (25, 100)	1,000
Desempeño emocional	Gabapentina	100 (0, 100)	100 (66, 100)	0,625
	Emolientes	100 (0, 100)	100 (75, 100)	1,000
Vitalidad	Gabapentina	60 (50, 75)	60 (50, 80)	0,687
	Emolientes	80 (61, 96)	88 (49, 95)	0,631
Salud general	Gabapentina	50 (40, 80)	60 (40, 85)	0,726
	Emolientes	75 (60, 86)	83 (74, 90)	0,612
Cambio de salud	Gabapentina	80 (60, 100)	80 (60, 100)	1,000
	Emolientes	90 (60, 100)	100 (80, 100)	0,059

†: RI: rango intercuartílico

*: significancia estadística para el test de Wilcoxon

TABLA 3. Valores medianos de los dominios del SF36 en cada uno de los grupos de estudio y valores de probabilidad de la diferencia entre los momentos de medición dentro de los grupos

renal fue: 18 pacientes en hemodiálisis y 15 pacientes en diálisis peritoneal. En las variables metabólicas se observa una mediana en el valor de creatinina de 2,0 mg/dl para el grupo de gabapentina y de 2,2 mg/dl para el grupo de emolientes; la mediana para BUN fue de 34,2 mg/dl para el grupo de gabapentina y de 36,6 mg/dl para el grupo que recibió emolientes.

En la **TABLA 2** se observa la estadística descriptiva de

la escala de prurito en los grupos de tratamiento. En ambos se aprecia que los valores medianos de la escala disminuyen de una evaluación a otra.

Se realizó la prueba no paramétrica del test de Friedman, con el fin de evaluar si las diferencias entre las medianas de las evaluaciones repetidas en cada individuo en cada uno de los grupos se debían al azar, y se observó que eran estadísticamente significativas en

cada uno de los tratamientos (gabapentín, $X^2=27,745$, $p<0,001$; emolientes: $X^2=31,731$, $p<0,001$). También, se compararon los puntajes de prurito obtenidos por cada grupo de tratamiento en los momentos de evaluación, y se encontró que no había diferencia entre los grupos en ninguna de las evaluaciones. En la evaluación 1 se obtuvo $U=184.000$, $p=0,088$; en la evaluación 2, $U=124.500$, $p=0,700$; y en la evaluación 3, $U=127.500$, $p=0,771$.

Se analizó si había diferencia en cada uno de los grupos de estudio entre la primera y la segunda medición del instrumento SF36 para los dominios que lo componen. En la TABLA 3 se puede apreciar que para el grupo de gabapentina no hubo ninguna diferencia significativa entre los dos momentos de evaluación para los dominios del SF36. En cambio, para el grupo de emolientes se apreció mejoría significativa en el dominio de funcionalidad social, cuando cambió el puntaje de la mediana de 75 a 100; otra diferencia que casi alcanza la significancia, fue en el cambio en la salud percibida al compararla con la de un año atrás, la cual mejoró de 90 a 100 de la primera a la segunda evaluación.

Los valores de probabilidad de las diferencias entre los grupos de estudio según el momento de evaluación y dominio del SF36, se muestran en la TABLA 4. Puede observarse que únicamente en dos dominios se presentaron diferencias en los puntajes que alcanzaron la significancia: en salud general en las medianas de los dos momentos de evaluación (primera: gabapentina=50 y emolientes=75, segunda: gabapentina=60 y emolientes=83), aunque el grupo de gabapentina subió de una a otra evaluación 25 puntos, el de emolientes subió 23 puntos.

En el dominio de vitalidad se apreció diferencia significativa también en el primer momento de evaluación, cuando el grupo de gabapentina tuvo una mediana de 60, mientras que el de emolientes tuvo 80. Para el segundo momento de evaluación, el grupo de gabapentín se mantuvo en 60 y el de emolientes subió a 88; esta diferencia entre los grupos para el segundo momento estuvo cerca de la significancia estadística.

Discusión

En este estudio la mediana de edad para los pacientes en el grupo de gabapentín fue de 38 años y para el de emolientes de 48 años; la mayoría se pueden clasificar como adultos jóvenes. Estos resultados están de acuerdo con la literatura donde se reporta que sólo 20% de los pacientes que inician la terapia de reemplazo renal tipo diálisis son mayores de 75 años^{32,33}.

La enfermedad concomitante más común para ambos grupos fue de tipo cardiovascular, manifestada como hipertensión cardiovascular. De acuerdo con la enfermedad concomitante en casos de enfermedad renal crónica

Dominios	Valor de p para la medición*	
	1	2
Funcionalidad física	0,149	0,093
Dolor corporal	0,839	0,616
Salud mental	0,215	0,063
Funcionalidad social	0,839	0,358
Desempeño físico	0,467	0,948
Desempeño emocional	0,733	0,676
Vitalidad	0,025	0,061
Salud general	0,049	0,014
Cambio de salud	0,861	0,293

*: significancia estadística para el test de U de Mann-Whitney

TABLA 4. Valores de probabilidad de la diferencia entre los momentos de medición entre los grupos de estudio según dominios del SF36.

terminal, después de la diabetes mellitus (40%), excluida del estudio, la enfermedad cardíaca correspondió a 30%³⁶ y la enfermedad cerebrovascular a 10%. Además de los síntomas que se atribuyen a su enfermedad renal, es decir, náuseas, vómito, adinamia, dolor, estreñimiento y prurito, entre otros, estos pacientes son recurrentemente sintomáticos y por esto se incrementa la necesidad de los cuidados paliativos³⁵.

En Colombia, la prevalencia de la enfermedad renal crónica ha ido en aumento, pasando de 44,7 por millón en 1993 a 294,6 por millón en 2004; sus principales causas son: diabetes mellitus (30%), hipertensión arterial (30%) y glomerulonefritis (7,85%)³⁶⁻³⁸.

Los síntomas que manifiestan los pacientes con enfermedad renal crónica son múltiples, pero son de mencionar los relacionados con la alteración dermatológica concomitante, ya que interfieren de manera importante con la calidad de vida.

El prurito está comúnmente asociado a condiciones dermatológicas específicas o a enfermedades sistémicas. La causa puede ser multifactorial o una alteración subyacente simple. El tratamiento es usualmente inefectivo y puede ser bastante debilitante en algunos pacientes⁴¹. Es un síntoma común que afecta a los pacientes en terapia de reemplazo renal de tipo diálisis peritoneal y hemodiálisis, y tiene una prevalencia entre 50% y 90%. Es una sensación desagradable y uno de los síntomas que mayor incapacidad producen en pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Éstos tienden a evocar una respuesta

motora compulsiva de rascado o frote de la piel que, de alguna manera, produce trastornos del sueño, alteraciones laborales, de la función sexual y de otras actividades de la vida diaria, lo que identifica conductas de sufrimiento en los pacientes que presentan prurito urémico⁴⁰.

La causa de prurito en estos pacientes no es clara. Se reporta que, aproximadamente, 66% a 93% de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal tienen xerosis asociada, la cual es una de las causas más frecuentes relacionadas con dicho síntoma⁴¹. Otras causas que podrían estar implicadas en la producción de prurito son: alteraciones metabólicas como acumulación de iones en la piel, aumento de calcio, fósforo, magnesio y aluminio; aumento de productos azoados; hiperparatiroidismo secundario; síndrome anémico; hipoalbuminemia; hipervitaminosis A, y daño del nervio simpático por neuropatía autonómica y periférica, entre otras^{42,44}.

Entonces, la enfermedad renal crónica se define como una condición inflamatoria crónica en la cual, además, se ha encontrado relación del prurito con el incremento de serotonina en sangre, la cual es un débil productor de prurito que estimula las fibras C de las terminaciones nerviosas involucradas en la fisiopatología de dicho síntoma. Gonella *et al.* consideran a la eficiencia de la diálisis como un factor desencadenante del prurito⁴⁴ y también se relaciona al HLA B35 con predisposición genética para presentarlo en pacientes con enfermedad renal crónica terminal.

La literatura médica es anecdótica en lo que se refiere al prurito y su manejo. La única medida curativa que se puede utilizar cuando se presenta en la enfermedad renal es el trasplante de riñón. Debido a su poca accesibilidad, se han desarrollado otros tratamientos que disminuyen los síntomas y mejoran la calidad de vida de los pacientes, entre los que se encuentran las medidas generales, y las terapias tópicas y sistémicas⁴⁵.

Gran parte del control del prurito se basa en la implementación de medidas que mitiguen su aparición. Se recomienda permanecer en un ambiente fresco no muy seco, utilizar ropa ligera, evitar el contacto con irritantes como lana y productos animales, no bañarse con agua caliente, mantener la piel hidratada con emolientes con alto contenido de agua y compresas de agua fría⁴⁶.

Entre los medicamentos tópicos que se han utilizado, se encuentran: el ácido gamma-linoleico, que interviene en la función de los linfocitos T y las linfocinas⁴⁹; las cremas con endocannabinoides y lípidos fisiológicamente estructurados, aunque se cree que su efecto se debe a la disminución de la xerosis más que a la acción de los endocannabinoides⁴⁸; la capsaicina; los esteroides tópicos; los anestésicos locales y los inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimus y el pimecrolimus^{49,50}.

En este estudio participaron 15 pacientes que reci-

bieron gabapentina y 18 que recibieron emolientes. A pesar de ser un número pequeño, se observó mejoría del prurito urémico. Aunque se observó significancia estadística en la reducción del prurito en cada uno de los grupos de tratamiento, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ellos; esto podría apoyar el planteamiento de una etiología múltiple.

En anteriores investigaciones se han obtenido resultados similares con emolientes y gabapentina por separado⁵¹⁻⁵⁴. Sin embargo, también se ha encontrado mejoría con múltiples medicamentos tópicos y orales. Recientemente, Rzeghi *et al.* realizaron un estudio en 25 pacientes con enfermedad renal crónica y prurito, administrando 100 mg de gabapentina, tres veces por semana en un período de 4 semanas, y encontraron una reducción importante del prurito, lo cual sugiere la eficacia de este medicamento en dichos pacientes⁵⁵.

La terapia con emolientes ha demostrado ser una alternativa parcialmente efectiva en el tratamiento de este síntoma, aunque no es claro su mecanismo fisiopatológico. Se ha postulado que su efecto se debe a su poder humectante cutáneo, el cual puede mitigar la xerosis que sufren estos pacientes^{56,57}.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, podemos afirmar que los emolientes y la gabapentina se convierten en alternativas efectivas en el tratamiento del prurito urémico. Infortunadamente, el tamaño de la muestra no permite aseverar cuál de los dos es más efectivo. Sin embargo, con base en los efectos adversos y los costos, se podría recomendar el uso de los emolientes de forma rutinaria en estos pacientes.

El tratamiento tópico se debe complementar con fármacos sistémicos para alcanzar un porcentaje mayor de efectividad. Se ha utilizado colestiramina, eritropoyetina^{58,59}, antagonista de los opioides como la naltrexona⁶⁰, talidomida, antagonistas de la serotonina, montelukast⁶¹ y ondansetrón, con poco éxito. Por el contrario, medicamentos como la gabapentina y el tratamiento con luz ultravioleta B de banda estrecha se presentan como una mejor opción terapéutica como tratamientos sistémicos⁶²⁻⁶⁴.

No existen reportes previos que evalúen la SF-36 en los pacientes con prurito urémico, por lo que el presente estudio se convierte en el primero. En éste no encontramos una diferencia significativa en el cambio de la calidad de vida en los pacientes tratados con gabapentina; en cambio, en el grupo que recibió emolientes se encontró una diferencia significativa favorable en el dominio de la funcionalidad social, lo que se traduce en una mejor integración del paciente en su ámbito social, además de una mejoría en la percepción del estado general de salud, con respecto a un año antes. Esto nos puede sugerir que los emolientes pueden considerarse como superiores al

gabapentín en el tratamiento de esta alteración.

En conclusión, en este estudio se encontró que con ambos tratamientos los pacientes experimentaron una mejoría estadísticamente significativa del prurito. Sin embargo, al comparar los dos tratamientos, no se observó diferencia significativa, por lo que no se puede aseverar, con el tamaño de muestra obtenido, que un tratamiento sea mejor que otro. En cuanto a la calidad de vida, únicamente en el grupo de emolientes se apreció mejoría en el dominio de funcionalidad social.

Referencias

1. Traue DC, Ross JR. Palliative care in non-malignant diseases. *J R Soc Med.* 2005;98:503-6.
2. US Renal Data Systems. USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2009.
3. Akhyani M, Ganji MR, Samadi N, Khamesan B, Daneshpazhoo M. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatol.* 2005;24:5-7.
4. Stahle-Backdahl M. Uremic pruritus. *Semin Dermatol.* 1995;14:25-9.
5. Mistik S, Utas S, Ferahbas A, Tokgoz B, Unsal G, Sahan H, *et al.* An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:672-8.
6. Aucella F, Gesuete A. Uremic pruritus: An unresolved challenge. *G Ital Nefrol.* 2009;26:585-99.
7. Weisshaar E, Dunker N, Gollnick H. Topical capsaicin therapy in humans with hemodialysis-related pruritus. *Neurosci Lett.* 2003;345:192-4.
8. Makhloogh A. Topical capsaicin therapy for uremic pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4:137-40.
9. Lysy J, Sistiery-Ittah M, Israelit Y, Shmueli A, Strauss-Liviatan N, Mindrul V, *et al.* Topical capsaicin – a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus ani: A randomized, placebo controlled, crossover study. *Gut.* 2003;52:1323-6.
10. Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alschler DM, Kuhlmann U, Mettang T. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int.* 2000;20:802-3.
11. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1895-901.
12. Duque MI, Yosipovitch G, Fleischer AB Jr, Willard J, Freedman BI. Lack of efficacy of tacrolimus ointment 0.1% for treatment of hemodialysis-related pruritus: A randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:519-21.
13. Ivard JR, Henry W. Ultraviolet phototherapy for pruritus. *Dermatol Ther.* 2005;18:344-54.
14. Hsu MM, Yang CC. Uraemic pruritus responsive to broadband ultraviolet (UV) B therapy does not readily respond to narrowband UVB therapy. *Br J Dermatol.* 2003;149:888-9.
15. Berneburg M, Cken M, Benedix F. Phototherapy with narrowband Vs. broadband UVB. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:98-108.
16. Pugashetti R, Lim HW, Koo J. Broadband UVB revisited: Is the narrowband UVB fading limiting our therapeutic options? *J Dermatolog Treat.* 2009; 21:326-30.
17. Manenti L, Vaglio A. Gabapentin for uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1278-9.
18. Gunal A, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:3137-9.
19. O'Donoghue M, Harp MDT. Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther.* 2005;18:333-40.
20. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD, Schulman ES, Besarab A, Goyal S, *et al.* Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol.* 1991;30:884-9.
21. Rosner MH. Cromolyn sodium: A potential therapy for uremic pruritus? *Hemodial Int.* 2006;10:189-92.
22. Pauli-Magnus C, Mikus G, Alschler DM. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:514-9.
23. Balaskas EV, Bamihis GI, Karamouzis M, Voyiatzis G, Tourkantonis A. Histamine and serotonin in uremic pruritus: Effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. *Nephron.* 1998;78:395-402.
24. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, *et al.* Kappa-opioid system in uremic pruritus: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3742-7.
25. Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG, Daly MJ, Chrystyn H. Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:827-31.
26. Greaves MW. Itch in systemic disease: Therapeutic options. *Dermatol Ther.* 2005;18:323-7.
27. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:413-9.
28. Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, Meysamie AP, Togha M, Khashayar P. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2009;31:85-90.
29. Vila T, Gommer J, Scates AC. Role of gabapentin in the treatment of uremic pruritus. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1080-4.
30. Boaz M, Shtendik L, Oron M, Portugal-Cohen M, Kohen R, Biro A, *et al.* A randomized controlled clinical trial comparing the efficacy of dead sea mineral-enriched body lotion versus two types of placebo in the treatment of cutaneous dryness, itching, peeling and tightness in hemodialysis patients (EDIT). *Nephron Clin Pract.* 2009;113:169-76.
31. Lugo LH, García HI, Gómez C. Confiabilidad del cuestionario de calidad de vida en salud SF-36 en Medellín, Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2006;24:37-50.

32. Kuypers DR. Skin problems in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009;5:157-70.
33. Kosmadakis GCh, Papakonstantinou S, Theodoros C, Emmanouel P, Demetrios V, Nicolas Z. Characteristics of uremic pruritus in hemodialysis patients: Data from a single center. *Kidney Int.* 2008;74:962-3.
34. Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2008;21:161-5.
35. Novak MJ, Sheth H, Bender FH, Fried L, Piraino B. Improvement in Pittsburgh Symptom Score index after initiation of peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2008;24:46-50.
36. Gómez RA. Renal disease in Colombia. *Ren Fail.* 2006;28:643-7.
37. Gómez R, editor. Datos colombianos de diálisis y trasplantes para el Registro Latinoamericano de Diálisis [internet]. Bogotá: Asociación Colombiana de Nefrología de Hipertensión Arterial; 2005. Disponible en: <http://www.slanh.org>.
38. Sanabria M, Muñoz J, Trillos C, Hernández G, Latorre C, Díaz CS, et al. Dialysis outcomes in Colombia (DOC) study: A comparison of patient survival on peritoneal dialysis Vs. hemodialysis in Colombia. *Kidney Int.* 2008;108(Suppl.):S165-72.
39. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM.* 2003;96:7.
40. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet.* 2003;361:690.
41. Gilchrest BA, Stern RS, Steinman TI, Brown RS, Arndt KA, Anderson WW. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol.* 1982;118:154.
42. Aucella F, Vigilante M, Gesuete A, Maruccio G, Specchio A, Gesualdo L. Uraemic itching: Do polymethylmethacrylate dialysis membranes play a role? *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:S8-12.
43. Wikstrom B. Itchy skin, a clinical problem for haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:S37-8.
44. Gonella M, Calibrese G, Mazzotta A, Vagelli G. Uraemic pruritus in RDT patients: Is it still a problem? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3495-505.
45. Murphy M, Carmichael AJ. Renal itch. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:103-6.
46. Ponticelli C, Becini PL. Uremic pruritus: A review. *Nephron.* 1992;60:1-5.
47. Chen YC, Chiu WT, Wu MS. Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:69-76.
48. Szepietowski JC, Szepietowski T, Reich A. Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipids with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: A preliminary study. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2005;13:97-103.
49. Mettang M, Weisshaar E. Pruritus: Control of itch in patients undergoing dialysis. *Skin Therapy Lett.* 2010;5:1-5.
50. Pereira U, Boulais N, Lebonvallet N, Pennec JP, Dorange G, Misery L. Mechanisms of sensory effects of tacrolimus on the skin. *Br J Dermatol.* 2010; 163:70-7.
51. Manenti L, Vaglio A, Borgatti PP. Gabapentin as a therapeutic option in uremic pruritus. *Kidney Int.* 2008;73:512-3.
52. Manenti L, Vaglio A. Gabapentin use in chronic uraemic itch is in line with emerging pathogenetic hypothesis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3669-70.
53. Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:2031-6.
54. Ostlere LS, Taylor C, Baillod R, Wright S. Relationship between pruritus, transepidermal water loss, and biochemical markers of renal itch in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9:1302-4.
55. Razezghi E, Eskandari D, Ganji MR, Meysamie AP, Togha M, Khashayar P. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2009;31:85-90.
56. Durrant-Finn U, Osten B, Mügge C, Nenoff P. Pruritus and dryness of the skin in chronic kidney insufficiency and dialysis patients - a review. *Wien Med Wochenschr.* 2009;159:317-26.
57. Dyachenko P, Shustak A, Rozenman D. Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int J Dermatol.* 2006;45:664-7.
58. Tercedor J, López-Hernández B, Rodenas JM, Herranz MT, Serrano-Ortega S. Erythropoietin therapy for uremic pruritus. *N Engl J Med.* 1992;327:734.
59. Balaskas EV, Uldall RP. Erythropoietin treatment does not improve uremic pruritus. *Perit Dial Int.* 1992;12:330-1.
60. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic mu-opioid receptor antagonists: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: 680-8
61. Nasrollahi AR, Miladipour A, Ghanei E, Yavari P, Haghverdi F. Montelukast for treatment of refractory pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis.* 2007;1:73-7.
62. Yosipovitch G, Fleischer A. Itch associated with skin disease: Advances in pathophysiology and emerging therapies. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:617-22.
63. Greaves MW. Pathogenesis and treatment of pruritus. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10 :236-42.
64. Seckin D, Demircay Z, Akin O. Generalized pruritus treated with narrowband UVB. *Int J Dermatol.* 2007;46:367-70.

Diagnóstico y manejo del linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoides y síndrome de Sèzary

Diagnosis and treatment of cutaneous T cells lymphoma.

Oscar Jairo Valencia¹, Johana Marcela Pérez², Margarita María Velásquez³.

1. Médico y cirujano, Universidad de Antioquia; residente de Dermatología, Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Medellín, Colombia
2. Médico y cirujano, Universidad de Antioquia; Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
3. Dermatóloga, doctor en Ciencias Básicas Biomédicas con énfasis en Inmunología; profesora, Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad De Antioquia; Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Medellín, Colombia

Resumen

La micosis fungoides y el síndrome de Sèzary constituyen el grupo más frecuente de linfomas cutáneos de células T; tienen un curso lento y progresivo y un impacto negativo en la calidad de vida del paciente. En los estadios iniciales, la curación es anecdótica y en los casos avanzados pueden comprometer la vida del paciente; con las opciones terapéuticas actuales se consigue disminuir la sintomatología y se logran remisiones temporales.

Para los estadios tempranos se propone el uso de terapias dirigidas a la piel, como los esteroides tópicos, la fotoquimioterapia PUVA y la radioterapia localizada, y otros no disponibles en nuestro medio, como la quimioterapia tópica y el bexaroteno, mientras que, para los estadios más avanzados, se recomiendan terapias que combinan las dirigidas a la piel con tratamientos sistémicos, como el interferón alfa, el vorinostat y la poliquimioterapia.

PALABRAS CLAVE: linfoma cutáneo de células T, micosis fungoides, síndrome de Sèzary, corticosteroides tópicos, fototerapia, quimioterapia, radioterapia, interferón, inhibidores de la histona deacetilasa.

Summary

Mycosis fungoides and the Sèzary syndrome are the most frequent cutaneous T-cell lymphomas; they have a slowly progressive course and impact negatively the quality of life of patients. In early stages, healing is anecdotal and in advanced cases they may compromise patient's life. Current treatment options reduce the symptoms and achieve temporary remission.

For early stages we propose the use of therapies targeted to the skin as topical steroids, PUVA photochemotherapy, and localized radiation therapy, and others not available in our environment such as chemotherapy and topical bexarotene, and for more advanced stages, combined therapies aimed to the skin with systemic therapies such as alpha interferon, and chemotherapy vorinostat.

KEY WORDS: lymphoma, T-Cell, cutaneous, mycosis fungoides, Sèzary syndrome, topical steroids, phototherapy, chemotherapy, radiotherapy, interferon, histone deacetylase inhibitors.

Correspondencia:

Margarita Velásquez
Email: mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 20 de mayo de 2010.

Aceptado: 3 de octubre de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

Los linfomas cutáneos de células T son neoplasias del sistema inmunitario. Bajo esta denominación se agrupa

una serie de entidades que tienen en común la proliferación de un clon de linfocitos T malignos, cuyo órgano blanco primario es la piel. Las variantes más comunes del

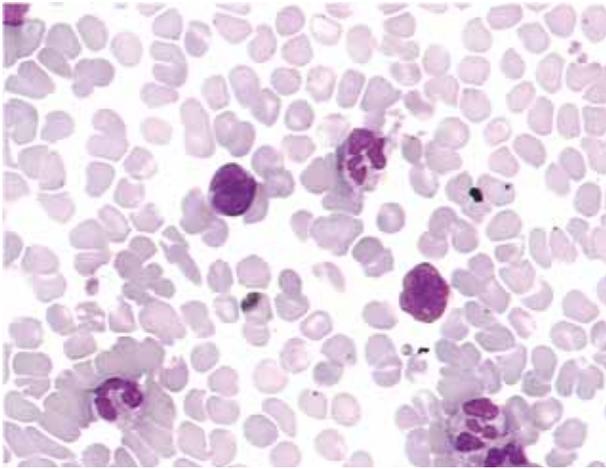


FIGURA 1. Extendido de sangre periférica. Células de Sèzary: mononucleares de núcleo cerebriiforme, arriñonado y citoplasma escaso.

linfoma cutáneo de células T son la micosis fungoides y el síndrome de Sèzary.

La micosis fungoides es una enfermedad de evolución lenta y progresiva, que puede llegar a comprometer la vida del paciente por la invasión de los ganglios linfáticos y la médula ósea, y por complicaciones relacionadas con la inmunosupresión producida por el tumor, entre éstas, la aparición de infecciones y segundas neoplasias. El síndrome de Sèzary es la variante leucémica, caracterizada por la afectación extensa de la piel y la presencia en la circulación de linfocitos atípicos llamados células de Sèzary.

Este artículo de revisión está enfocado en la descripción de las recomendaciones de los procedimientos diagnósticos y las modalidades terapéuticas para la micosis fungoides y el síndrome de Sèzary, con base en la bibliografía más relevante y las recomendaciones vigentes de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)¹.

Generalidades

La micosis fungoides es la forma más frecuente de linfoma cutáneo de células T, producida por la infiltración y proliferación de un clon de linfocitos T malignos en la piel. El inmunofenotipo de la mayoría de las micosis fungoides CD4+CD45RO+CLA+, representa células de memoria que expresan el antígeno cutáneo linfocitario (*Cutaneous Lymphocyte Antigen*, CLA), el cual les permite adherirse al endotelio de los vasos dérmicos e ingresar a la piel. Además, las células malignas disminuyen o pierden la expresión de los antígenos como CD7, CD5, CD2 y CD26.

No se cuenta con estudios epidemiológicos que agrupen

las estadísticas en Colombia. En los Estados Unidos se reporta la aparición de 1.000 nuevos casos de micosis fungoides cada año, con una incidencia que ha aumentado en los últimos años; para el 2007 la incidencia era 4,6 por millón. Afecta con mayor frecuencia a los hombres que a las mujeres (1,9:1), a los mayores de 50 años y a los afroamericanos, con una incidencia máxima de 24,6 por millón en el grupo etario de los 70 a los 79 años².

La micosis fungoides es de curso lento y progresivo y en las etapas iniciales semeja otras enfermedades inflamatorias de la piel, tanto en sus características clínicas como histopatológicas, lo cual hace difícil establecer el diagnóstico temprano en un gran número de pacientes. El diagnóstico puede tardarse seis años, en promedio. La micosis fungoides puede llegar a comprometer gravemente la piel, los ganglios linfáticos y la médula ósea, y causar la muerte³.

La causa última de la micosis fungoides y del síndrome de Sèzary se desconoce. En su patogénesis se describe la asociación con los alelos del HLA (*Human Leukocyte Antigen*) de clase II DR5, DRB1*11 y DQB*03; este último fue reportado en seis familias con varios miembros afectados por linfoma cutáneo de células T. También se ha relacionado con la exposición a tóxicos industriales y con factores ocupacionales de la industria del papel y el vidrio, y se ha visto mayor frecuencia en agricultores. La asociación con infecciones varía de acuerdo con la población estudiada; entre los agentes involucrados están el virus linfotrópico humano (HTLV-1), el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) y los superantígenos de *Staphylococcus aureus*⁴⁻¹¹.

En la micosis fungoides, las lesiones cutáneas evolucionan de un estadio de parches a placas y, finalmente, a lesiones tumorales y eritrodermia. La presencia en la circulación de más de 5% de células de Sèzary o recuentos mayores de 1,000 células/mm³, permiten definir el diagnóstico del síndrome de Sèzary, la variante leucémica del linfoma cutáneo de células T (FIGURA 1)⁴⁻¹¹.

Con excepción del trasplante hematopoyético, la mayoría de los tratamientos empleados en el linfoma cutáneo de células T, incluyendo el más usado, la fotoquimioterapia PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A), se consideran paliativos. La curación ha sido posible en pacientes que reciben tratamiento temprano; ésta se define como la ausencia de signos clínicos e histopatológicos luego de cinco años de haber finalizado el tratamiento¹⁴⁻¹⁵.

Manifestaciones clínicas

Existe una forma clásica de presentación y múltiples variantes inusuales. La micosis fungoides clásica presenta tres fases evolutivas: estadio de máculas o parches, estadio en placas y estadio tumoral.

Estadio de máculas o parches

Se presentan máculas circulares u ovals, eritematosas o parches eritemato-escamosos, no infiltrados, bien delimitados y raras veces de límites difusos. Se ubican en áreas no expuestas al sol, como el tronco y la región proximal de las extremidades. Con menor frecuencia pueden encontrarse máculas rosaceiformes, psoriasiformes, erupciones papulosas o vesiculosas. La parapsoriasis en grandes placas, ocasionalmente con áreas de atrofia y pigmentación (poiquilodermia atrófica vascular), se considera una micosis fungoides en fase inicial³⁻⁵.

Estadio en placas

Se presenta infiltración paulatina de la piel sana o de las lesiones previas, que forma figuras anulares de centro deprimido rosado o escamoso, con un borde rojo intenso y elevado, y zonas de piel sana (FIGURA 2). Raramente se erosionan en el centro. El prurito es más constante^{3,4}.

Estadio tumoral

Se instala gradualmente sobre la piel sana o previamente afectada. Son tumores hemisféricos o en forma de hongo por constricción de la base, de color rojo intenso, superficie lisa y consistencia dura que, generalmente, se ulceran³⁻⁵.

Eritrodermia

Los pacientes con micosis fungoides pueden desarrollar eritrodermia durante el curso de la enfermedad, raramente pueden verse afectados los ganglios linfáticos y presentarse células neoplásicas circulantes (células de Sèzary); de esta manera, con completa superposición de las características clínicas del síndrome de Sèzary. Este último presenta unas características particulares desde el inicio (eritrodermia, afectación linfática y células neoplásicas circulantes). Afecta a individuos de edad avanzada de ambos sexos, con predilección por los hombres. Se caracteriza por prurito intenso y descamación, y puede acompañarse de queratodermia palmoplantar, onicodistrofia y alopecia; algunas áreas de la piel, como las axilas y las ingles, pueden estar respetadas.

Diagnóstico

Se hace con base en criterios clínicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos y moleculares. Mediante la clínica se diagnostica el 50% de los casos, con la correlación clínico-patológica el 75%, sumando la inmunohistoquímica el 80% y, adicionando el estudio molecular, se alcanza el diagnóstico hasta en 85% a 90% de los casos¹⁶.

El estudio histopatológico se complementa con la inmunofenotipificación del infiltrado celular por métodos de inmunohistoquímica, el cual incluye el análisis de la expresión de los antígenos celulares CD3, CD4, CD8,

CD2, CD5, CD7 y CD30, entre otros. Otra forma de determinar el inmunofenotipo es mediante el análisis por citometría de flujo de las células que infiltran la piel o circulantes. El genotipo es el análisis de biología molecular de los receptores; se determina por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y permite establecer la presencia de clones en el infiltrado celular. Los criterios diagnósticos propuestos por la *International Society for Cutaneous Lymphomas* (ISCL) para la micosis fungoides temprana se presentan en la TABLA 1^{16,17}.

Condiciones de la biopsia cutánea para el estudio de linfomas cutáneos de células T de tipo micosis fungoides o síndrome de Sèzary

Las biopsias para el estudio histopatológico e inmunohistoquímica se preservan en formol al 10% en solución tampón. Deben acompañarse de una historia clínica detallada que incluya el aspecto, el tamaño, la ubicación de las lesiones y el tiempo de evolución. Idealmente, deben tomarse tres biopsias de las lesiones clínicamente más representativas. La muestra se debe obtener por sacabocado, preferiblemente de 6 mm de diámetro (aunque también se utilizan de 4 mm) o con biopsia por incisión¹⁸.

Para evaluar la infiltración celular por citometría de flujo, la biopsia se preserva en medio de cultivo RPMI-1640 refrigerado, para su procesamiento en las primeras cuatro horas. Para los estudios moleculares, dependiendo de la técnica, la muestra se transporta inmediatamente al laboratorio en un frasco estéril vacío. También pueden realizarse en las muestras fijadas en formol y preservadas en parafina¹⁸.

Histopatología

Todos los pacientes deberían tener un adecuado diagnóstico histopatológico e inmunofenotípico, idealmente realizado por patólogos con experiencia en dermatopatología. En los casos necesarios, se deben hacer estudios de biología molecular. En el estudio histopatológico es importante reconocer la presencia o la ausencia de epidermotropismo, el patrón del infiltrado, la morfología y la citología de las células atípicas y la presencia de células grandes, foliculotropismo, siringotropismo, formación de granulomas, angiocentricidad e infiltración del tejido celular subcutáneo (FIGURA 3)¹⁶⁻¹⁸.

Los principales hallazgos histopatológicos según el tipo de lesión son los siguientes:

- **Lesiones tempranas:** infiltrado de linfocitos e histiocitos que presenta una distribución liquenoide,



FIGURA 2. Miosis fungoides en estadio de placas y tumores. Fotos: Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

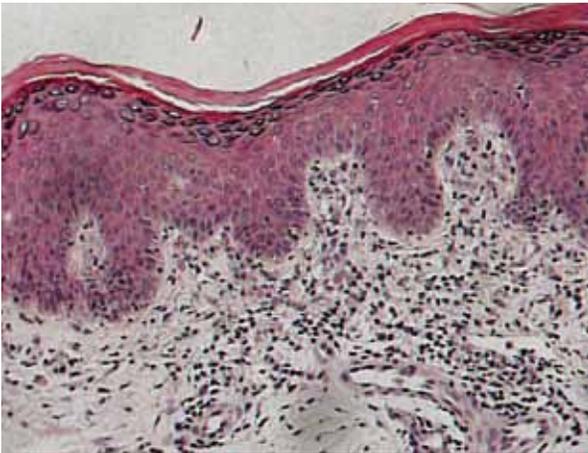


FIGURA 3. Extenso infiltrado de linfocitos atípicos en la dermis, marginación en la unión dermo-epidérmica e infiltración de la epidermis (epidermotropismo). Hematoxilina eosina, 10X. Fotos: Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

superficial y en banda. Hay pocas células atípicas pequeñas a medianas, con núcleo cerebriforme y, a veces, hiper cromático, confinadas en la capa basal de la epidermis. Los linfocitos atípicos están aislados, a menudo, rodeados de un halo o con configuración lineal en la unión dermo-epidérmica¹⁶.

- **Lesiones en placas:** epidermotropismo pronunciado. Se presentan microabscesos de Pautrier, muy característicos de la miosis fungoides, pero se observan sólo en una minoría de los casos.
- **Lesiones tumorales:** extenso infiltrado de linfocitos malignos que ocupan la dermis, con pérdida del epidermotropismo. Los linfocitos malignos presentan pleomorfismo, núcleo cerebriforme e, incluso, pueden observarse blastos. La transformación a un linfoma difuso de células grandes CD30+ es de mal pronóstico (**TABLA 2**)¹⁸.

CRITERIOS CLÍNICOS:

Básico:

Parches y placas persistentes y/o progresivas

Adicionales:

Localización en áreas no fotoexpuestas

Tamaño y/o forma variable

Poiquilodermia

Puntaje:

2 puntos para el criterio básico mas dos criterios adicionales

1 punto para el criterio básico mas uno de los criterios adicionales

CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS:

Básico:

Infiltrado linfocitario superficial

Adicionales:

Epidermotropismo sin espongiosis

Linfocitos atípicos

Puntaje:

2 puntos para el criterio básico mas los dos criterios adicionales

1 punto para el criterio básico mas uno de los criterios adicionales

CRITERIOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR:

Rearreglo clonal del gen del TCR (receptor de células T)

Puntaje:

1 punto por clonalidad

CRITERIOS INMUNOPATOLÓGICOS:

<50% de células T CD2+, CD3+, y/o CD5+

<10% células T CD7+

No concordancia de CD2, CD3, CD5 o CD7 epidérmica o dérmica.

Puntaje:

1 punto para uno o más criterios

TABLA 1: La ISCL propone para el diagnóstico de MF temprana un total de 4 puntos.

Inmunofenotipificación

El inmunofenotipo en muestras de parafina debe incluir los marcadores T CD3, CD4, CD8, CD7, CD2 y CD5, marcadores B, como CD19 o CD20, y el marcador de activación CD30. Los marcadores citotóxicos (TIA-1), de monocito/macrófago (CD68) y el de células NK (CD56), pueden ser útiles en la evaluación de algunas variantes de linfoma cutáneo de células T³.

Autores	Criterios
Ackerman	<ul style="list-style-type: none"> •Exocitosis sin espongiosis •Linfocitos solitarios alineados a lo largo de la capa basal •Linfocitos epidérmicos más grandes que los linfocitos dérmicos •Fibrosis dérmica papilar con infiltrado liquenoide
Shapiro y Pinto	<ul style="list-style-type: none"> •Infiltrado superficial perivascular o intersticial de linfocitos •Linfocitos a lo largo de la capa basal •Linfocitos atípicos dentro de la epidermis •Epidermotropismo leve con mínima espongiosis
Smoller <i>et al.</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Linfocitos con un halo claro a su alrededor •Microabscesos de Pautrier •Epidermotropismo desproporcionado •Linfocitos epidérmicos más grandes que los dérmicos •Linfocitos a lo largo de la membrana basal
EORTC	<ul style="list-style-type: none"> •Linfocitos cerebriformes a lo largo de la epidermis o nidos en la dermis •Epidermotropismo sin espongiosis •Linfocitos atípicos
Santucci <i>et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> •Linfocitos enrollados con núcleo mediano, solos o en racimos en la epidermis o lineales en la dermis •Poco significado: fibrosis de la dermis y número de blastos en la dermis •Microabscesos de Pautrier •Epidermotropismo desproporcionado •Linfocitos epidérmicos más grandes que los dérmicos

TABLA 2. Criterios de diagnóstico histológico para LCCT.

Los fenotipos más frecuentes de las células neoplásicas son: CD3+, CD4+, CD8-, CD7-, CD5low, CD2+/-low, CD45RO+ y TCRb+ (cadena beta del receptor del linfocito T, TCR), CD30-. Con la evolución de la enfermedad se pierden algunos antígenos, especialmente el CD7, cuya expresión está ausente en 70% de los linfocitos malignos. En la infancia y en la adolescencia es más frecuente la micosis fungoides de linfocitos T citotóxicos CD8+, TIA1+, CD2+ y CD7-³⁻⁵.

Estudios moleculares para detectar clones, evaluación de los rearrreglos del receptor del linfocito T

Los estudios moleculares para detectar los rearrreglos del TCR (T cell receptor) se realizan por técnicas de PCR y secuenciación. Hacen parte de los criterios diagnósticos descritos previamente. Su utilidad es relativa puesto que hasta en 10% de los casos con histopatología, inmunohistoquímica y manifestaciones clínicas muy sugestivas de micosis fungoides, no se logra determinar los clones, por ejemplo, en los casos de linfoma cutáneo temprano de células T. Por otro lado, en cerca de 20% de

los casos se pueden detectar dos o más clones celulares en la piel.

El valor de los estudios moleculares también se limita, puesto que afecciones benignas como la psoriasis, presentan clones, por lo que se han denominado dermatosis por clones³⁻⁵.

Estudios de extensión

Biopsia de médula ósea

Está indicada en todos los pacientes con micosis fungoides en estadios IIB, III y IV, y en todos los pacientes con compromiso de sangre periférica. El aspirado de médula ósea no es adecuado para el diagnóstico del compromiso medular, por lo que no se recomienda practicarlo¹⁹.

Estudios de laboratorio

Se usan el hemograma completo con extendido de sangre periférica para cuantificar células de Sèzary, la deshidrogenasa láctica, la microglobulina beta 2 y la IgG para HTLV-1. También son útiles los análisis de subpoblaciones de linfocitos anormales por conteo de células de Sèzary con determinación absoluta del número, o por citometría de flujo (incluyendo CD4/CD7 o CD4/CD26) o mediante ambas técnicas, y estudios de clones

T: piel
T1: parches limitados, pápulas o placas que cubran <10% de la superficie de la piel T1a: parches únicamente T1b: placas ± parches
T2: parches, placas o pápulas que afectan >10% de la superficie de la piel T2a: parches únicamente T2b: placas ± parches
T3: 1 o más tumores (>1 cm de diámetro)
T4: eritema confluyente que afecta una superficie ≥ 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 LN0-2 N1a: rearreglo del TCR negativo N1b: rearreglo del TCR positivo
N2: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 2 o NCI LN3 N2a: rearreglo del TCR negativo N2b: rearreglo del TCR positivo
N3: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 3-4 o NCI LN4; rearreglo del TCR 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: menor de 5% de células de Sèzary, y no cumplen criterios para ser B2. B0a: rearreglo del TCR negativo B0b: rearreglo del TCR positivo
B1: bajo compromiso tumoral: > 5% de células de Sèzary en sangre periférica pero sin cumplir criterios para ser B2 B1a: rearreglo del TCR negativo B1b: rearreglo del TCR positivo
B2: alto compromiso tumoral: conteo absoluto de células de Sèzary ≥1.000/μl con rearreglo del TCR

TABLA 3. Gravedad del linfoma cutáneo de células T, sistema TNMB. Rearreglo del TCR (receptor del linfocito T): evidencia molecular de la presencia del clon maligno.

del TCR en sangre¹⁹. El aumento en la deshidrogenasa láctica en suero, especialmente las isoenzimas 1, 2 y 3, puede utilizarse para el seguimiento de la enfermedad y para evaluar la respuesta al tratamiento; junto con la eosinofilia, son los parámetros que, al parecer, están mejor relacionados con la enfermedad^{20,21}. Otros factores de mal pronóstico son el tratamiento con esteroides sistémicos, la edad avanzada y la leucocitosis mayor o igual a 20.000 células/μl²².

Determinación del estadio de gravedad

La gravedad de la enfermedad se clasifica de acuerdo con la extensión de las lesiones en la piel, el compromiso de los ganglios linfáticos, la presencia de metástasis extralinfáticas y la circulación de células atípicas en sangre, según la clasificación TNMB (TABLA 3)²³.

Extensión de la enfermedad (T)

Se determina mediante el examen físico completo, calculando el porcentaje de la superficie corporal afectada y la presencia de tumores, de acuerdo con la regla de los 9 o tomando la palma del paciente como 1% (FIGURA 4)²³.

Adenopatías (N)

Requiere la palpación de las cadenas ganglionares. En caso de detectarse adenomegalias mayores de 2 cm, se debe practicar biopsia por escisión para determinar la presencia de compromiso por linfoma cutáneo de células T²⁴.

El linfoma cutáneo de células T puede comprometer los ganglios linfáticos entre 6 meses y 6 años después del diagnóstico dermatológico, que no necesariamente tiene que estar en su fase activa²⁴.

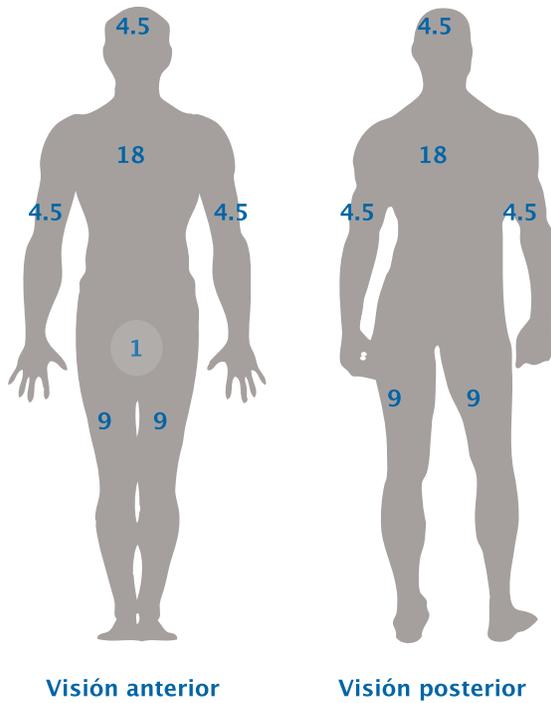
Las adenopatías dermatopáticas axilares e inguinales mayores de 2 cm, generalmente, no son dolorosas, ni presentan características inflamatorias ni asociación con enfermedades infecciosas que tengan el drenaje que sigue el ganglio. Los estudios histopatológicos descartan la afectación de estos ganglios linfáticos²⁴.

Metástasis viscerales (M)

Se valoran por medio de la imaginología: radiografía de tórax y ecografía abdominal para los estadios IA y IB, y tomografía computadorizada simple de tórax, abdomen y pelvis, para los estadios IIA a IV²³.

Células atípicas en sangre periférica (B)

El extendido de sangre periférica debe ser evaluado por personal de laboratorio entrenado. Debe informarse el porcentaje sobre el total de linfocitos y el número absoluto de células de Sèzary circulantes. En los centros



Cabeza: 9%
 Tronco anterior: 18%
 Tronco posterior: 18%
 Extremidades superiores cada una: 9%
 Inferiores cada una: 18%

FIGURA 4. Regla de los 9. Cálculo del porcentaje de superficie corporal afectada.

donde los estudios moleculares estén disponibles, se deben cuantificar las células malignas circulantes^{23,24}.

Indicadores de un pronóstico desfavorable

- Compromiso ganglionar.
- Presencia del clon de linfocitos T malignos en sangre periférica.
- Fenotipo de TCR $\gamma\delta$.
- Proporción reducida de linfocitos CD8+ en el infiltrado tumoral.
- Transformación a linfoma de células grandes CD30+.
- Mucinosiis folicular.
- Inicio de la enfermedad después de los 60 años.
- Aumento de la deshidrogenasa láctica.
- Eosinofilia.
- Recaída luego de un ciclo completo de PUVA²⁰.

Estadio	T	N	M	B	Supervivencia a 5 años (%)
IA	1	0	0	0,1	96 – 100
IB	2	0	0	0,1	73 – 86
IIA	1,2	1,2	0	0,1	49 – 73
IIB	3	0-2	0	0,1	40 – 65
III	4	0-2	0	0,1	
IIIA	4	0-2	0	0	40 – 57
IIIB	4	0-2	0	1	
IVA1	1-4	0-2	0	2	15 – 40
IVA2	1-4	3	0	0-2	
IVB	1-4	0-3	1	0-2	0 - 15

TABLA 4. Estadificación ISCL/EORTC para MF/SS y sobrevida a 5 años.

Tratamiento de la micosis fungoides y el síndrome de Sèzary

Recomendaciones generales

1. La modalidad terapéutica varía según el estadio clínico. Los estadios iniciales sólo requieren tratamientos locales. Las terapias sistémicas se utilizan en pacientes que no responden a la terapia local o que están en estadios avanzados.
2. El objetivo es alcanzar y mantener la remisión, reducir la morbilidad y prevenir la progresión de la enfermedad.
3. No hay estudios que demuestren mayor supervivencia asociada a un tratamiento en particular.
4. La enfermedad tiene una naturaleza crónica, insidiosa y las recaídas son frecuentes¹⁸⁻²⁵.

Máculas y placas, estadios IA, IB Y IIA

Recomendaciones de primera línea

Política expectante: se usa para los estadios iniciales (IA) y con un seguimiento muy estricto. El paciente debe ser evaluado por el dermatólogo cada 3 a 6 meses^{18,25}.

Quimioterapia sistémica: no se recomienda como tratamiento de primera línea; no mejora el pronóstico en pacientes en estadios tempranos¹⁸⁻²⁵.

Terapias directas sobre la piel

Fotoquimioterapia PUVA. Es la administración del fotosensibilizador, psoraleno, más luz ultravioleta A (longitud de onda de 320 y 400 nm). Esta terapia puede generar remisiones por largos periodos. El efecto secundario más común se relaciona con la ingestión del psoraleno (metoxaleno, tabletas de 10 mg); el 10% de los pacientes refiere náuseas. Otro efecto adverso frecuente es la aparición de prurito en 10% de los pacientes que reciben PUVA²⁶.

Con la terapia PUVA se consiguen respuestas completas en 74% a 90% de los casos según diferentes series, con respuestas globales de 95% y períodos extensos libres de enfermedad (43 a 53 semanas). En nuestro medio se recomienda el cumplimiento de, mínimo, 58 sesiones de PUVA, en pacientes que logran la mejoría clínica e histológica de las lesiones.

Aunque existe controversia, la recomendación actual apunta a evitar el tratamiento de mantenimiento pues, al parecer, no previene las recaídas y aumentaría el riesgo de carcinoma espinocelular. Los estudios realizados por la Universidad CES de Medellín sugieren que el tratamiento de mantenimiento no evita las recaídas futuras²⁶.

Se ha reportado que la terapia PUVA mejora los porcentajes de respuesta cuando se combina con interferón alfa 2b o retinoides, como el acitretín²⁷⁻²⁹. La terapia PUVA también se ha usado como mantenimiento posterior a la terapia de irradiación de electrones del total de la piel. Cuando las placas son gruesas, escasas y localizadas, se recomienda la radioterapia localizada³⁰.

Fototerapia UVB. Está disponible la UVB total (longitudes entre 290 y 320 nm) y la UVB de banda estrecha (311 a 313 nm). Existen reportes de control exitoso de la enfermedad pero, en general, debería ser usada especialmente en lesiones de tipo parche y en niños, y no en pacientes con placas, puesto que la UVB sólo alcanza las capas superficiales de la piel²⁹.

Recientemente, la utilización de UVB de banda estrecha ha demostrado ser efectiva, aunque la duración de la remisión a largo plazo puede ser inferior. Las ventajas de la fototerapia UVB sobre la terapia PUVA son su mayor disponibilidad para su uso domiciliario (en algunos países) y que la toxicidad oftalmológica puede ser menor. Las desventajas son las menores tasas de respuesta y la poca efectividad en las lesiones de tipo tumoral³⁰⁻³².

Corticosteroides tópicos. Se recomienda el uso de esteroides muy potentes o de clase 1 (dipropionato de betametasona en crema al 0,05%, propionato de clobetasol en crema al 0,05%), sólo para el estadio en parche, por 2 a 3 meses, y continuar con la aplicación por un mes más, luego de la desaparición de las lesiones. Se reporta una respuesta global mayor de 80%, y completa para las formas T1 de 63% y de 25% para las formas T2³³.

Radioterapia localizada. Se utiliza ortovoltaje, es decir, voltaje entre 100 y 350 kV para tratar individualmente placas o tumores. En la literatura se reporta su uso en dosis total de 30,6 Gy, fraccionada en 1,8 a 2,0 Gy cada día, con desaparición completa de las lesiones entre 4 y 8 semanas luego del tratamiento. Las dosis menores de 30 Gy se relacionan con mayores recaídas³³.

Radiación corporal total con haz de electrones. Es la aplicación de 31 a 36 Gy de haces de alta energía (4 a 6 MeV), en tres tratamientos como máximo. Entre los efectos secundarios más importantes se describe que todos los pacientes presentan alopecia total (no cicatricial), estasis ungular y, raramente, pérdida de las uñas, eritema y descamación en la piel; el 50% de los pacientes experimenta edema en manos y pies. Se describe infertilidad en los hombres, por lo que se recomienda preservar semen en un banco de muestras si el paciente lo requiere. Debido a la gran frecuencia de quemaduras y efectos adversos relacionados con su uso, se requiere un equipo de radioterapeutas expertos en el manejo de este tratamiento en el linfoma cutáneo de células T³³.

Mostaza nitrogenada tópica. Viene en formulación acuosa o pomada al 0,01% o 0,02%. No se encuentra disponible para tratamiento en Colombia. Hasta 67% de los pacientes presenta reacciones de contacto, especialmente con la forma acuosa que, por ser inestable, se debe usar inmediatamente³⁴.

En la enfermedad localizada se recomienda que la mostaza nitrogenada tópica se aplique cada noche en toda la piel, excepto en la cara y los genitales. Después de la aplicación del producto, se debe evitar el contacto con niños y mujeres embarazadas, hasta que no se limpie. La respuesta clínica puede tomar, aproximadamente, seis meses^{35,36}.

Carmustina tópica. Se usa en aplicaciones de una solución de 10 mg de carmustina en 60 ml de alcohol al 95% o en pomada al 20% o 40%. No se encuentra disponible para tratamiento en Colombia. El principal efecto secundario es la supresión de la médula ósea (10% a 30%), por lo que se recomienda realizar controles de hemograma hasta seis semanas después de haber terminado el tratamiento. Otros efectos secundarios menos frecuentes son la toxicidad gastrointestinal y la renal²⁰.

Recomendaciones de segunda línea

Terapias sistémicas

Bexaroteno. El retinoide es capaz de unirse al receptor RXR (*retinoid X receptor*), y modula vías relacionadas con la proliferación, la diferenciación celular y la apoptosis.

Se presenta en tabletas para administración oral a una dosis diaria de 300 mg/m² por tiempo indefinido en los pacientes que responden. Está indicado en los pacientes

que no responden al tratamiento convencional. Se recomienda seguimiento con pruebas de función hepática y tiroidea, y perfil lipídico, puesto que sus principales efectos secundarios son cambios en la función hepática, hipercolesterolemia mixta e hipotiroidismo.

Su presentación en gel, aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de las lesiones de micosis fungoides en los estadios iniciales, se utiliza sobre la piel afectada con un margen de aplicación sobre la piel sana circundante de 1 a 2 cm, comenzando la primera semana un día de por medio; la segunda semana, una vez por día, y luego puede aumentarse paulatinamente hasta una aplicación máxima de 4 veces por día según la tolerancia. Puede producir dermatitis de contacto hasta en 70% de casos, debiendo reducirse la dosis o complementar con corticoides tópicos^{25,37}.

IFN α alfa y 2β beta. Se usa en un esquema de 3 a 9 millones de unidades tres veces por semana; se puede utilizar por vía subcutánea, intramuscular o intralesional. La regresión global es de 50% a 75% y la remisión completa es de 25%. En general, se considera una terapia de poca toxicidad a largo plazo. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. El tratamiento de mantenimiento probablemente disminuya las recaídas y prolongue la remisión. Los efectos secundarios reportados son: fatiga, anorexia y síntomas similares a los de la influenza, elevación moderada de las transaminasas, reducción del conteo de leucocitos e inducción de anticuerpos neutralizadores³⁸.

IFN α más retinoides (ácido retinoico 13 cis, acitretín). La respuesta fue similar a la observada en los pacientes tratados con monoterapia con IFN α ²⁵.

Inhibidores de la histona deacetilasa. El vorinostat (ácido suberoilánilida hidroxámico) es un agente oral derivado del ácido hidroxámico, que inhibe las histonas deacetilasas de clase I (nucleares) y de clase II (nucleares y citoplasmáticas), las cuales, entre otras funciones, producen una regulación negativa de la apoptosis por el receptor nuclear Nurr 77. Estos medicamentos inducen la expresión de proteínas responsables de la detención del crecimiento celular y la apoptosis (P21 WAF1)³⁹.

Además, los inhibidores de la histona deacetilasa han demostrado tener efectos anticancerígenos por medio de su tropismo por vasos sanguíneos del tumor, impidiendo la propagación de la angiogénesis⁴⁰⁻⁴².

El vorinostat fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T resistente al tratamiento y para sus recaídas. En los estudios de fase 2 se reporta mejoría en 24% de los pacientes tratados y reducción del prurito en 58%. En estudios posteriores, se observó una respuesta en 30% de los pacientes en estadio IIB o mayores⁴²⁻⁴⁵.

En general, es bien tolerado, su administración es oral,

con las comidas, en una dosis diaria de 400 mg por 5 a 7 días a la semana. En caso de intolerancia, se recomienda disminuir la dosis a 300 mg diarios. Debe individualizarse la dosis para obtener el mejor beneficio clínico y los menores efectos adversos⁴².

Los efectos secundarios más comunes son: fatiga, letargia, trombocitopenia leve a moderada, leucocitosis, elevación de la creatinina, hiperglucemia, alteraciones del gusto y, además, otras alteraciones gastrointestinales como diarrea. Aún no se dispone de estudios controlados que lo comparen con otros tratamientos. Los efectos secundarios serios incluyen tromboembolia pulmonar hasta en 5% de los pacientes tratados²⁵.

Otros inhibidores de la histona deacetilasa en desarrollo, como el romidedpsin (depsipeptide), el panobinostat y el belinostat, han demostrado respuestas en micosis fungoides y síndrome de Sèzary, pero no se encuentran aprobados para su uso. El vorinostat está disponible en Colombia.⁴⁶⁻⁴⁸

Denileukin difitox. A una dosis de 18 μ g/kg diarios, estudio de fase III, podría ser útil en los pacientes resistentes al tratamiento. Como efectos secundarios se han reportado hipotensión, edema, hipoalbuminemia, síntomas como los de la influenza, vómito y anorexia⁴⁹.

Dosis bajas de metotrexate. Los estudios sobre su utilidad en la micosis fungoides son limitados. En reportes que utilizan esquemas de 25 a 75 mg por semana por 15 meses, 12% de los pacientes tuvieron mejoría completa, 22% mejoría parcial y 9% fallas en el tratamiento por efectos adversos^{49,50}.

Terapias sistémicas combinadas con terapias directas sobre la piel

IFN α más PUVA. En dosis de 9 a 12 millones de unidades más 3 J/cm² es efectiva, aunque su superioridad sobre la PUVA sola no ha sido suficientemente documentada²³⁻²⁷.

Retinoides (acitretín) más PUVA. Se ha demostrado una eficacia menor comparada con la terapia combinada IFN α más PUVA²³.

Bexaroteno más PUVA. Faltan hallazgos que demuestren la superioridad de esta combinación frente al uso de sólo el tratamiento con PUVA²³⁻²⁷.

Tumores cutáneos: estadio IIB

Primera línea

PUVA + IFN α . Los estudios han reportado respuesta en 77% de los pacientes, incluyendo una respuesta completa en 33%^{27,28}.

Radiación corporal total con haz de electrones. En la radiación corporal total con haz de electrones se

utiliza una dosis de 30 a 36 Gy fraccionada a lo largo de 9 a 10 semanas. Es muy mal tolerada en el tratamiento de la eritrodermia. Se reporta una respuesta completa mayor de 90% para los estadios I y II, y de 36% en el estadio IIB.

Radioterapia localizada. La radioterapia localizada se asocia a otras modalidades terapéuticas, para las lesiones persistentes. Se utiliza como tratamiento de los tumores, como terapia de primera o segunda línea para los estadios T2 o T3, y, ocasionalmente, T4, y en pacientes que no respondan a los tratamientos tópicos. La dosis total es de 20 a 30 Gy^{33,51}.

Segunda línea

Bexaroteno. Los estudios de fase II/III de 41 pacientes tratados con una dosis de 300 mg/m² diarios, demostraron una respuesta global en 57% de los pacientes²⁵.

Denileukin diftitox. Se utilizan dosis de 9 a 18 µg/kg diarios; un estudio de fase III describió mejoría clínica en 19 pacientes en estadio IIB²⁵.

Vorinostat. Se administra en dosis de 400 mg diarios con las comidas. Si se presenta intolerancia, hay que bajarla a 300 mg diarios, 5 días a la semana²⁵.

Quimioterapia. Se utiliza la monoterapia o terapias combinadas (pentostatina, 2 clorodeoxiadenosina, doxorubicina liposómica). Un total de 331 pacientes han sido tratados, y se han obtenido respuestas parciales o completas en 81%, y con respuestas entre las 5 y 40 semanas, aunque muchos de los estudios se han realizado con pocos pacientes²⁵.

Eritrodermia, estadio III

El estadio III corresponde a la presencia de eritema confluyente que afecta una superficie de 80% o más de la superficie corporal total (T4, del sistema de clasificación TNMB), con afectación ganglionar o sin ella y sin metástasis. La micosis fungoides eritrodérmica debe ser diferenciada del verdadero síndrome de Sèzary.

Primera línea de tratamiento

- PUVA más INF α
- IFN α
- Metotrexato. La dosis inicial es de 20 a 30 mg por semana y se aumenta hasta 60 a 70 mg por semana⁴⁹⁻⁵⁰.
- Radiación corporal total con haz de electrones y radiación superficial³⁰
- Mostaza nitrogenada
- Fotoféresis extracorpórea
- PUVA más acitretín o bexaroteno^{22,52}

Segunda línea

- Bexaroteno.
- Vorinostat.
- Denileukin diftitox.²⁵
- Quimioterapia. Se usan diferentes protocolos de tratamiento: ciclofosfamida, vincristina y prednisolona (CVP) o idarubicin, etopósido, ciclofosfamida, vincristina, y prednisolona (VICOP-B)^{22,52}.

Metástasis ganglionares y viscerales, estadios IV A-IVB, tratamiento paliativo

- Quimioterapia^{25,53}
- Radiación corporal total con haz de electrones y radiación superficial³³
- Bexaroteno³³⁻³⁷
- Denileukin diftitox²⁵
- IFN α ⁴⁸
- Alemtuzumab, anti-CD52. El mecanismo de acción es la lisis mediada por el complemento al unirse al CD52. Se usa en dosis de 30 mg/m² tres veces por semana durante 12 semanas. La respuesta global es de 38%. Se reportan citopenia (12% a 25%), cardiotoxicidad, y reactivación de infecciones virales como herpes y citomegalovirus (20%)⁴⁸.
- Bajos dosis de metotrexate⁴⁹⁻⁵⁰

Síndrome de Sèzary

Se caracteriza clínicamente por eritrodermia pruriginosa, linfadenopatía generalizada y presencia de linfocitos malignos circulantes con un conteo absoluto de células de Sèzary de 1.000/µl o mayor. Corresponde a un estadio IV, pero con consideraciones terapéuticas particulares.

Primera línea

Fotoféresis extracorpórea. Esta terapia de inmunointervención se basa en la manipulación ex vivo de leucocitos con psoraleno fotoactivado con UVA. Por un acceso venoso periférico, se realiza flebotomía y separación de los leucocitos por centrifugación. En el interior de la máquina de fotoféresis, los leucocitos pasan por una fotocelda y posteriormente son nuevamente infundidos al paciente. Generalmente, se realiza por dos días sucesivos cada cuatro semanas; se mantienen hasta por seis meses luego de la respuesta clínica. No está disponible en Colombia³⁷.

Segunda línea

- Bexaroteno.
- Quimioterapia. Se usan: etopósido, vincristina,

doxorrubicina, bolos de ciclofosfamida y prednisona (EPOCH), o idarubicin, etopósido, ciclofosfamida, vincristina, y prednisona (VICOP-B).

- Alemtuzumab. Se administra en dosis intravenosa de 30 mg tres veces por semana, durante 12 semanas o hasta alcanzar una respuesta clínica.
- Metotrexate. Se debe iniciar con 20 a 30 mg por semana y se aumenta hasta 60 a 70 mg por semana³⁷.

Recomendaciones adicionales

Talpur *et al.* recomiendan dar tratamiento a los pacientes colonizados por *S. aureus*, mantener el pH ácido de la piel para que limite el crecimiento de estas bacterias, y vigilar la recolonización en pacientes con crisis de eritrodermia y la contaminación de catéteres en los críticamente enfermos. Estas medidas adicionales previenen muertes, disminuyen morbilidad y prolongan la supervivencia¹².

Se debe evitar el uso de inhibidores del TNF α para otras indicaciones en individuos con linfoma cutáneo de células T o aquellos con lesiones sospechosas que no hayan sido demostradas por histopatología⁵⁴. Debido a un mayor riesgo de segundas neoplasias, tanto de melanoma como del tipo no melanoma, se recomienda un examen físico cuidadoso y seguimiento de las lesiones melanocíticas que así lo ameriten. Se deben vigilar las segundas neoplasias, especialmente adenocarcinoma de mama y de colon¹³.

Seguimiento

Estadios IA, IB y IIA (máculas y placas)

En estos casos, el seguimiento debe hacerse cada cuatro meses los dos primeros años, cada seis meses los tres años siguientes y cada año desde el quinto año^{53, 55, 56}.

Estadios IIB, III, IVA y IVB

En estos casos, el seguimiento debe hacerse cada tres meses los dos primeros años, cada cuatro meses los tres años siguientes y cada seis meses desde el quinto año^{53, 55, 56}.

La práctica de exámenes de laboratorio depende de la condición clínica del paciente^{53, 55, 56}.

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. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, *et al.* EORTC consensus recommendations for treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006;42:1014-30.
2. Criscione V, Weinstock M. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*. 2007;143: 854-9.
3. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 2004;350:1978-88.
4. Morales MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, *et al.* Viral infection, atopy, and mycosis fungoides: A European multicentre case-control study. *Eur J Cancer*. 2003;39: 511-6.
5. Lessin SR, Vowels VR, Rook AH. Retroviruses and cutaneous T cell lymphoma. *Dermatol Clin*. 1994;12: 243-53.
6. Ghosh K. CMV seropositivity and mycosis fungoides—the Indian perspectives. *Blood*. 2003;102:2706-7.
7. Herne KI, Talpur R, Breuer-Mc, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2003;101:2132-6.
8. Hodak E, Klei T, Gabay B, Ben-Amitai D, Bergman R, Gdalevich M, *et al.* Familial mycosis fungoides: report of 6 kindred and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:393-402.
9. Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, *et al.* Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer Causes Control*. 2005;16:1253-9.
10. Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, *et al.* Are alcohol intake and smoking associated with mycosis fungoides? A European Multicenter Case-Control Study. *Eur J Cancer*. 2001;37:392-7.
11. Morales-Suarez-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.
12. Talpur R, Basset R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2008;159:105-12.
13. Evans AV, Scarisbrick JJ, Child FJ, Fraser-Andrews EA, Spittle M, Russell Jones R, *et al.* Cutaneous malignant melanoma in association with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:701-5.
14. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, *et al.* Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2005;115:798-812.
15. Girardi M, Heald PW, Wilson LD, Lynn D. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 2004; 350:1978-88.
16. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow S, *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.

17. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Burg G, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*. 1997;90:354-71.
18. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeflner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:1053-63.
19. Oshory S, Apisarnthanorav N, Guillian A, Cooper K, Meyerson H. Usefulness of flow cytometry in the diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:454-62.
20. Valle L, Laffargue J, Ramón F, Suárez M, Rueda M, Gallego S, et al. Linfomas cutáneos primarios. *Revista de la Asociación Médica Argentina*. 2008;121:28-38.
21. Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol*. 2009;48:243-52.
22. Perry ZH, Palivatkel M, Yanculewitch N, Koren L, Rosenberg N. Burns—risk factors and treatment. *Harefuah*. 2009 Jun;148(6):375-80, 412, 411.
23. Rupoli S, Barulli S, Guiducci B, Offidani M, Mozzicafreddo G, Simonacci M, et al. Low dose interferon-alpha2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Cutaneous- T Cell Lymphoma Multicenter Study Group*. *Haematologica*. 1999;84:809-13.
24. González A. Valoración clínica general del síndrome adenopático. *Quirón*. 2007;15:15-20.
25. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary Syndrome. *Blood*. 2009;114:4337-53.
26. Gaitán MF, Díaz SC, Sánchez MA, Zuluaga A, Jiménez SB, Torres Y, et al. ¿Es necesaria la terapia de mantenimiento con PUVA en pacientes con micosis fungoide en estadios tempranos? Evaluación de una guía de manejo. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2009;17:67-75.
27. Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kühl P, Zwingers T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretin versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood*. 1998;92:3578-81.
28. Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage: a report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol*. 1989;69:536-8.
29. Quiros PA, Jones GW, Kacinski BM, Heald P, Edelson R, Braverman I, et al. Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38:1027-35.
30. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1999;135:1377-80.
31. Parker S, Bradley B. Treatment of cutaneous t-cell lymphoma/mycosis fungoides: topical mechlorethamine/nitrogen Mustard. *Dermatol Nurs*. 2006;18:566-75.
32. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:191-7.
33. Funk A, Hersley F, Krempien R, Neuhof D, van Kampen M, Treiber M, et al. Palliative total skin electron beam therapy (TSEBT) for advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Dermatol*. 2008;18:308-12.
34. Vonderheid E, Tan E, Kantor A, Shrager L, Micaily B, van Scott E. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:416-28.
35. Berthelot C, Rivera A, Duvic M. Skin directed therapy for mycosis fungoides: a review. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:655-66.
36. Hoppe RT, Fuks Z, Bagshaw MA. The rationale for curative radiotherapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1977;2:843-51.
37. Tsiringatis P, Pappa V, Papageorgiou S, Kaoasunali V, Gianapoulou V, Girkus K, et al. Extracorporeal photopheresis in combination with bexaroten in the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 2007;157:1362-402.
38. Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, Hazarika P, Kelly C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*. 2007;109:31-9.
39. Rook A, Junkins-Hopkins J. Immunomodulatory therapy of cutaneous T-cell lymphoma: A multimodality approach in advanced disease. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:1056-8.
40. Bolden J, Peart M, Johnstone R. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5:769-84.
41. Kuo P, Carlson K, Christensen I, Girardi M, Heald P. FDG-PET/CT for the evaluation of response to therapy of cutaneous t-cell lymphoma to vorinostat (suberoylanilide hydroxamic Acid, SAHA) in a phase II trial. *Mol Imaging Biol*. 2008; 10: 306-14.
42. Rivera Del Valle N, Gao S, Miller C, Fulbright J, Gonzales C, Sirisawad M, et al. PCI-24781, a novel hydroxamic acid HDAC inhibitor, exerts cytotoxicity and histone alterations via caspase-8 and FADD in leukemia cells. *Int J Cell Biol*. 2010;2010:207420
43. Mann B, Johnson 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.
44. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco T, Foss F, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:3109-15.
45. Mann BS, Johnson JR, He K, Sridhara R, Abraham S, Boothet B, et al. Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2318-22.
46. Prince HM, Bishton MJ, Johnstone RW. Panobinostat (LBH589): a potent pan-deacetylase inhibitor with promising activity against hematologic and solid tumors. *Future Oncol*. 2009;5:601-12.

47. Gimsing P. Belinostat: a new broad acting antineoplastic histone deacetylase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:501-8.
 48. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, *et al*. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sèzary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*. 2007;92:784-94.
 49. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:873-8.
 50. Tao R, F de Zoeten E, Özkaynak E, Chen C, Wang L, Porrett P, *et al*. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells. *Nat Med*. 2007;13:1299-307.
 51. Pérez-Quintela BV, Suárez JM. Linfomas cutáneos de células T: Revisión de los aspectos histopatológicos más relevantes. *Rev Esp Patol*. 2004;37:181-94.
 52. Aguilar C, Guadarrama R, Luna H, Jiménez E. Micosis fungoide. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex*. 2009;25:317-20.
 53. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, Lade S, Ryan G, Blewitt O, *et al*. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large-cell transformation. *Blood*. 2008;112:3082-7.
 54. Chuang G, Wasserman D, Byers H, Demierre M. Hypopigmented T-cell dyscrasia evolving to hypopigmented mycosis fungoides during etanercept therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:S121-2.
 55. Toro JR, Howard L, Stoll Jr, Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sèzary syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:58-67.
 56. Zackheim H, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:418-25.
-
-

Células dendríticas y melanoma

Dendritic cells and melanoma

Mónica Lorena Cárdenas¹, Lucy García².

1. Médica, residente de tercer año de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia
2. Médica dermatóloga, M.Sc.; docente de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Resumen

La supervivencia de los pacientes con melanoma diseminado no ha aumentado a pesar de décadas de investigación. La erradicación de las células tumorales o la inducción de un estado de tolerancia depende de la interacción entre las células del melanoma y las células del sistema inmunitario, como las células dendríticas, los linfocitos T efectoros y los linfocitos T reguladores.

Las células dendríticas son las responsables de la generación de una respuesta inmunitaria antitumoral específica mediante la presentación y procesamiento de los antígenos tumorales. El número y la función de las células dendríticas se encuentran comprometidos en las neoplasias como el melanoma.

El entendimiento de la naturaleza y de las funciones de estas células ha permitido el desarrollo de vacunas basadas en células dendríticas para diferentes enfermedades, siendo el melanoma el más estudiado en este campo. La vacunación de células dendríticas con antígenos tumorales ha logrado conferir inmunidad protectora y regresión de tumores en modelos en ratón y en humanos con melanoma.

PALABRAS CLAVE: células dendríticas; vacunación; inmunoterapia; melanoma.

Summary

The survival of patients with disseminated melanoma has not improved despite years of research. The immune eradication of tumor cells or inducing a state of tolerance depends on a complex interaction between melanoma cells and several cell types of the immune system including dendritic cells, effector T cells and regulatory T cells.

Dendritic cells are responsible for the generation of tumour-specific immunity through the processing and presentation of tumour-associated antigens. The number and function of dendritic cells can be altered in different neoplasias including melanoma.

Understanding the nature and functions of this cell population has allowed the development of vaccines based on dendritic cells for different diseases, and melanoma is the most studied entity in this field.

KEY WORDS: dendritic cells; vaccination; immunotherapy; melanoma.

Introducción

El melanoma es la principal causa de muerte por enfermedades dermatológicas (40%), con tasas de mortalidad que varían de 1 a 3 por 100.000 pacientes; su pronóstico depende de la extensión de la enfermedad, con una supervivencia de 90% en los tumores localizados, la cual

se reduce a menos de 15% en los melanomas con metástasis. En el 2007, la *American Cancer Society* reportó 59.940 nuevos casos de melanoma (4% de todos los cánceres) con una mortalidad de 13% (1% a 2% de todas las muertes por cáncer)¹.

El melanoma con metástasis es, generalmente, resistente a la radioterapia y a la quimioterapia, razón por la

Correspondencia:

Lucy García

Email: lucyga47@hotmail.com

Recibido: 21 de febrero de 2010.

Aceptado: 16 de agosto 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

cual se hace urgente la búsqueda de alternativas terapéuticas. La erradicación de las células tumorales requiere una interacción efectiva entre las células del melanoma y los diferentes integrantes del sistema inmunitario, como linfocitos T, linfocitos B, linfocitos T reguladores (LTreg), linfocitos Th17, células asesinas naturales, linfocitos T NK (*natural killer*, NK) y las células presentadoras de antígenos incluyendo las células dendríticas.

La densidad de células dendríticas en el tumor y alrededor de él y su estado funcional, se relacionan con el estadio de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes². Bajo condiciones estables, la incorporación de células en apoptosis (células que han sufrido muerte celular programada sin inflamación) por las células dendríticas inmaduras favorece un estado de tolerancia a los autoantígenos, con producción de citocinas antiinflamatorias, como la Interleuquina 10 (IL-10), y el factor transformador de crecimiento beta (*Transforming Growth Factor beta*, TGF- β).

Por el contrario, los patógenos y las células necróticas interactúan con los receptores de patrones de reconocimiento, desencadenando vías de señalización que inducen la maduración de las células dendríticas que llevan a la producción de citocinas pro-inflamatorias³. Esas células dendríticas maduras son esenciales para el estímulo de la célula T y el subsiguiente desarrollo de una respuesta inmunitaria específica.

La alteración de las funciones de las células dendríticas tiene un impacto negativo en el desarrollo de diversos trastornos, que incluyen enfermedades autoinmunitarias y cánceres⁴. La captura y posterior presentación de antígenos por las células dendríticas pueden derivar en el desarrollo de tolerancia o respuesta inmunitaria, dando lugar al desarrollo o a la prevención de tumores. Este conocimiento y los casos de pacientes con melanoma con metástasis con regresión completa relacionado con una respuesta inmunitaria específica antitumoral, la expresión de citocinas pro-inflamatorias y con la presencia de infiltrados de células T intratumorales⁵, han estimulado la investigación y el desarrollo de diversos ensayos terapéuticos en melanoma y otros tumores⁶. Desde 1998 se vienen desarrollando y probando clínicamente diferentes vacunas contra el melanoma⁷.

Poblaciones de células dendríticas

Las células dendríticas se derivan de progenitores mieloides totipotenciales CD34+ de la médula ósea, a partir de los cuales se originan dos grandes líneas celulares: un progenitor linfático común y un progenitor mieloides común, los cuales dan origen a las células del sistema inmunitario y de la sangre.

En presencia de la citocina FLT3 (*FMS-like tyrosin kinase-3*) cualquiera de estos dos progenitores comunes se va a diferenciar en las dos grandes poblaciones de células dendríticas que se han encontrado en humanos: las células dendríticas convencionales, también denominadas mieloides, y las células dendríticas “plasmocitoides”, conocidas como células dendríticas linfáticas⁸. Las células dendríticas convencionales expresan el marcador CD11c+, CD4+, y receptores tipo *toll* (*Toll-Like Receptor*, TLR) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 10, interceptan los invasores en los tejidos periféricos, inician su proceso de maduración y migran a los tejidos linfáticos secundarios regionales, donde presentan los péptidos antigénicos derivados de los microorganismos o células tumorales a las células T vírgenes específicas para ese antígeno.

Las células dendríticas convencionales son consideradas como las mejores presentadoras de antígenos, producen citocinas pro-inflamatorias e inmunorreguladoras (IL-12), y están comprometidas en la inducción de una respuesta de tipo Th1⁹. Pueden ser residentes en tejidos linfáticos y no linfáticos, como también circulantes. Se subdividen según su localización tisular, en: células dendríticas de la piel, como las de Langerhans en la epidermis, las dérmicas y las asociadas a mucosas; células dendríticas asociadas al tejido linfático, como las de la zona marginal del bazo, las interdigitantes (*interdigitating DCs*) de la zona de células T, las del centro germinal y las del timo; y células dendríticas intersticiales, que incluyen las del pulmón y del hígado^{10,11}.

Por otro lado, las células dendríticas “plasmocitoides” con fenotipo CD11-, CD4+, CD123+, expresan receptores tipo *toll* (TLR) 1, 6, 7, 9 y 10. Se encuentran de preferencia en la circulación, desde donde migran directamente a los órganos linfáticos secundarios para ser activadas y producir grandes cantidades de IFN- α ; cada célula dendrítica “plasmocitoide” produce hasta 1.000 veces más IFN- α que cualquier otra célula en el organismo. Tienen menor potencial como presentadoras de antígenos, un compromiso mayor en la inducción de la respuesta de tipo Th2 y juegan un papel importante en la protección contra las infecciones producidas por virus, gérmenes oportunistas y frente a ligandos de TLR7 y 9¹².

Funciones de las células dendríticas

Las células dendríticas son presentadoras de antígeno, reconocen la presencia de patógenos invasores mediante varios receptores de reconocimiento de patrones [*pattern recognition receptors* (PRRs)]; una vez activadas, secretan citocinas pro-inflamatorias involucradas en la defensa del huésped, uniendo, de esta manera, la inmu-

nidad innata con la adaptativa¹³. Proveen señales necesarias para la expansión de células T y su diferenciación, participan en la regulación de la respuesta inmunitaria mediada por células T, incluyendo células Th1, Th2 y Th17. Son fundamentales para el inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa así como para el mantenimiento de la tolerancia periférica frente a autoantígenos¹⁴.

Proceso de maduración de la célula dendrítica

El fenotipo de la célula dendrítica cambia según el nivel de maduración, y sus funciones efectoras también son diferentes. Cuando la célula dendrítica inmadura es expuesta a estímulos exógenos o endógenos, se incrementa la expresión de MHC clase II (*Major Histocompatibility Complex*) y de las moléculas coestimuladoras CD80/CD86. En condiciones normales, a las 2-4 horas tras la exposición al antígeno producen quimiocinas, como CXCL1, CXCL2, CXCL3 y CXCL8, las cuales atraen células NK y neutrófilos¹⁵. CXCL9 y CCL 3-5 son producidas 4 a 8 horas después y atraen células T de memoria y monocitos.

Finalmente, en la etapa tardía, más de 12 horas, las células dendríticas inician su migración a los ganglios linfáticos e inician su proceso de maduración, con pérdida de receptores "endocíticos" y de fagocitosis, aumento de la expresión de complejos MHC-péptido, moléculas coestimuladoras (CD80, CD86, PDL-1 PDL2, CD40,) y marcadores restringidos a las células dendríticas (CD 83, p55); además, cambios en la morfología con pérdida de estructuras adhesivas, reorganización del citoesqueleto y adquisición de motilidad celular, activación de la maquinaria para el procesamiento antigénico, incluso el cambio en los compartimentos lisosómicos y el incremento de la proteína de membrana asociada a lisosomas (CD-PMAL)¹⁶.

Se produce secreción de citocinas, como la IL-12, que favorece la diferenciación de linfocitos T a células Th1 y, junto con la IL-23 y la IL-27, promueve la diferenciación de células T en Th17, secretora de IL-17 asociada a la inflamación. Poseen la capacidad de activar células de la inmunidad innata como las células asesinas naturales y las células NKT. Este proceso de activación y maduración de las células dendríticas es muy eficiente en las infecciones, pero no ocurre lo mismo en los tumores¹⁷. Los antígenos de las células tumorales logran evadir el sistema de detección de lo propio y lo no propio, e inducir tolerancia inmunológica, lo cual crea un microambiente inmunosupresor local y altera las funciones de las células dendríticas; esto permite el crecimiento de las células tumorales¹⁸.

Células dendríticas en el melanoma

En los pacientes con melanoma, la densidad, la distribución de las células dendríticas y el estado de activación de los linfocitos T en el tejido tumoral, se relacionan con el grosor del tumor, las metástasis y la supervivencia del paciente, por lo cual adquieren valor para el pronóstico. Las células dendríticas inmaduras están distribuidas dentro de los nidos celulares del melanoma y en el estroma circundante, mientras que las células dendríticas que expresan marcadores de maduración, como DC-PAML (CD208) y CD83, están confinadas a las áreas alrededor del tumor.

Los vasos sanguíneos relacionados con el tumor no expresan receptores de tipo E-selectina (CD62E), P-selectina (CD62P) ni la molécula de adhesión intercelular-1 (*Inter-Cellular Adhesion Molecule 1*, ICAM-1), lo que compromete el reclutamiento de células T efectoras en el sitio del tumor¹⁹. Estos hallazgos se utilizan para definir el pronóstico²⁰ y para medir la respuesta a los diferentes tratamientos en los ensayos clínicos.

En un estudio reciente se encontró que las células dendríticas "plasmocitoides" en casos de melanoma expresan grandes cantidades de la quimiocina CCR6 si se comparan con los controles sanos y son capaces de migrar hacia su ligando CCL20 en las células tumorales; esto sugiere que la molécula CCL20 puede participar en el reclutamiento de las células dendríticas de la sangre al tejido tumoral²¹.

Evación inmunitaria de las células de melanoma

Las células de melanoma son capaces de evadir la respuesta antitumoral específica por diferentes mecanismos: disminuyendo la expresión de moléculas del MHC de clase I y II; favoreciendo la apoptosis de los linfocitos T de infiltración, por medio de su expresión de moléculas apoptóticas, como B7-H1 y Fas-L, y de moléculas inhibitorias, como B7-H3 y B7-H4; aumentando su secreción de citocinas inhibitorias, como el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β), el cual se une al péptido asociado a la latencia expresado por la célula dendrítica inmadura, lo cual limita la activación de las células T²².

La presencia de TGF- β precede las metástasis de células tumorales al ganglio linfático e induce apoptosis de linfocitos TCD4+ y células dendríticas en el ganglio centinela. Las células malignas producen cantidades masivas de TGF- β . En los modelos experimentales de melanoma, éste promueve el desarrollo de metástasis óseas osteolíticas, por la expresión de factores pro-metastásicos, como la proteína relacionada con la hormona

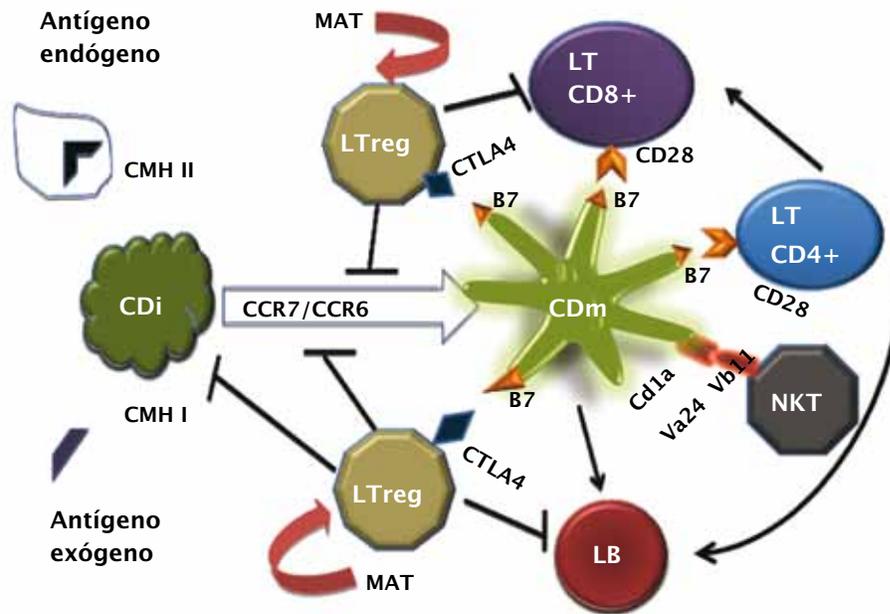


Figura 1. Papel de las CDs y mecanismos de inmunosupresión mediados por el tumor. La vía del procesamiento de antígenos exógenos por las CDs (células cancerígenas apoptóticas) y la activación de LTC comprende presentación cruzada de los antígenos tumorales por CDs, migración de las CDs a los nodos linfáticos por CCR7. Las CDs maduras inducen respuestas efectoras contra las células tumorales por activación de LT CD4+, LTC CD8+, células NK resultando en muerte tumoral. La activación inmune puede ser interferida por la inducción de la tolerancia inmune por el tumor o por las CDs inmaduras por estimulación antigénica inadecuada o débil, y los LTreg pueden interferir con la interacción del linfocito T efector con las CDs e inhibir la activación de la CD resultando en anergia inmune. Los LTreg son activados por macrófagos asociados a tumor (MATs) e interfieren con el proceso de polarización de la CD. La inmunosupresión ejercida por los LTreg es mediada a través de la interacción de CTLA4 con su ligando B7⁴³

Convenciones: CMH I y II : complejo mayor de histocompatibilidad I Y II; Va24 Vb11 receptor de célula NKT; LTreg: linfocito T regulador; CD1a: molécula implicada en la presentación de antígenos glicolípidicos a las células NKT; CTLA-4: Antígeno de linfocitos T citotóxico 4 del inglés Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4.

paratiroidea, la IL-11, el receptor quimiotáctico CXCR4 y la osteopontina. El melanoma metastásico también secreta grandes cantidades de IL-10; esta citocina polariza las células T hacia Th2, regula la expresión de moléculas CD1α sobre las células dendríticas, interfiriendo con su capacidad de presentación de antígenos, e induce la secreción dominante de IL-4 e IL-13, las que favorecen el crecimiento de las células tumorales²³.

La producción de ácido láctico durante el proceso de glucólisis de las células de melanoma, participa en los mecanismos de evasión mediante la modulación del fenotipo de la célula dendrítica y la inhibición de los linfocitos T citotóxicos. La presencia de enzimas metabólicas, como la indolamina dioxigenasa (IDO) y la óxido nítrico inducible sintetasa, contribuyen a la evasión inmunitaria por sus efectos sobre la función de las células T. Las grandes

concentraciones de factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) en el melanoma, presentan una asociación negativa con la diferenciación de las células dendríticas, impidiendo su maduración, debido a la inducción de la expresión de genes antiapoptóticos²⁴. Finalmente, si la presentación cruzada de los antígenos tumorales a células T CD8+ ocurre por las células dendríticas inmaduras, la respuesta de los linfocitos T citotóxicos da origen a un crecimiento tumoral incontrolado²⁵ (FIGURA 1).

Vacunas de células dendríticas en melanoma

El objetivo de vacunar con células dendríticas es inducir una respuesta inmunitaria Th1 y activar los linfocitos T

citotóxicos para facilitar la eliminación del tumor. Las células dendríticas son generadas a partir de monocitos autólogos extraídos del huésped, y su maduración *in vitro* es inducida utilizando factores como el estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*, GM-CSF), IL-4, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-6, prostaglandina E2 (PGE2), IL-1, o utilizando una combinación denominada cóctel de maduración con TNF- α , poli-C e interferón gamma (IFN- γ).

Posteriormente, estas células dendríticas son pul-sadas²⁶ con proteínas²⁷, lisados de tumor²⁸, péptidos, cuerpos apoptóticos o necróticos, ARN mensajero, epítomos específicos (MART-1, MAGE-1, 2 o 3, gp100), HLA-epítomos sintéticos, o secuencias de ADN o ARN en vectores virales, componentes microbianos como hemocianina, toxoide tetánico, antígeno de superficie para hepatitis B o amastigotes de leishmania²⁹ y, finalmente, se administran al huésped por diferentes vías, como intradérmica³⁰, intravenosa, subcutánea, intralinfática o intraganglionar.

La naturaleza de la respuesta inmunitaria varía con la ruta de la administración; por ejemplo, las células dendríticas administradas por vía intravenosa se acumulan en los pulmones y luego se distribuyen a hígado, bazo y médula ósea. Por vía intradérmica o subcutánea, migran al ganglio linfático regional³¹. La inyección intradérmica o intravenosa induce a la célula T a producir IFN- γ , y la vía intravenosa resulta en una respuesta humoral. La administración intraganglionar se considera superior a la inyección periférica³². Generalmente, como adyuvante se utiliza la IL-2³³, capaz de inducir la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T en células efectoras, y expandir las células T reguladoras CD4+CD25+ *in vivo* en pacientes con cáncer^{34,35}.

Se han reportado más de 150 investigaciones en cáncer, en las que se utilizan vacunas basadas en células dendríticas^{36,37}. El melanoma es el tipo de cáncer más estudiado³⁸, seguido del cáncer de próstata, el cáncer renal, el cáncer de mama, el mieloma múltiple, la leucemia, el cáncer colorrectal y los gliomas^{39,40,41}.

Sobre melanoma se han desarrollado, aproximadamente, 40 ensayos clínicos controlados, de vacunas basadas en células dendríticas en pacientes con melanoma metastásico⁴², 626 pacientes en total, sólo 1 en fase III; ninguno ha reportado efectos secundarios ni toxicidad, hasta el momento, con una tasa objetiva de respuesta de 5% a 10%. La mayor dificultad al analizar estos estudios es que no son comparables, dado que los antígenos utilizados y la técnica de cultivo de las células no son los mismos en todos los estudios^{43,44}.

A pesar de lograrse la activación de las células T con células dendríticas maduras y antígenos tumorales espe-

cíficos, la respuesta es usualmente transitoria y rara vez produce regresión de las metástasis tumorales o estabilización del tumor⁴⁵. La falta de éxito de esta terapia no sólo depende de la vacuna⁴⁶, los tumores tienen la habilidad de liberar citocinas que inhiben la función de los linfocitos T efectores (IL-10, VEGF), inducen la formación de linfocitos Treg y disminuyen la expresión del MHC I⁴⁷.

Se están desarrollando diferentes estrategias para controlar estas variables antes descritas, utilizando citocinas estimuladoras o bloqueando señales inhibitorias, como el CTLA⁴⁸, o mejorando los métodos de maduración utilizando células autólogas de melanoma⁴⁹ e, incluso, inmunoglobulinas⁵⁰.

Conclusiones

Las células dendríticas son una población celular heterogénea fundamental en el desarrollo y el mantenimiento de la inmunidad adquirida. Las investigaciones adelantadas en los últimos 40 años han hecho posible el entendimiento de su naturaleza y función, lo que ha permitido el desarrollo de vacunas basadas en células dendríticas para diferentes enfermedades, como el melanoma. Las investigaciones en este campo son continuas y prometedoras⁵¹, y su uso se propone como terapia asociada a la quimioterapia para esta letal enfermedad; de ser satisfactorio, se convertirá en una herramienta terapéutica para el dermatólogo.

Referencias

1. Zbytek B, Carlson JA, Granese J, Ross J, Mihm MC Jr, Slominski A. Current concepts of metastasis in melanoma. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3:569-85.
2. Elliott B, Scolyer RA, Suci S, Lebecque S, Rimoldi D, Gugerli O, *et al*. Long-term protective effect of mature DC-LAMP+ dendritic cell accumulation in sentinel lymph nodes containing micrometastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3825-30.
3. Li YP, Latger-Canard V, Marchal L, Li N, Ou-Yang JP, Stoltz JF. The regulatory role of dendritic cells in the immune tolerance. *Biomed Mater Eng*. 2006;16:S163-70.
4. Blanco P, Palucka A, Pascual V, Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008;19:41-52.
5. McGovern VJ. Spontaneous regression of melanoma. *Pathology*. 1975;7:91-9.
6. Tuettenberg A, Schmitt E, Knop J, Jonuleit H. Dendritic cell-based immunotherapy of malignant melanoma: success and limitations. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5:190-6.
7. Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, *et al*. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med*. 1998;4:328-32.

8. Wu L, Liu YJ. Development of dendritic-cell lineages. *Immunity*. 2007;26:741-50.
9. Sato K, Fujita S. Dendritic cells-nature and classification. *Allergol Int*. 2007;56:183-91.
10. Ueno H, Klechevsky E, Morita R, Asford C, Cao T, Matsui T, *et al*. Dendritic cell subsets in health and disease. *Immunol Rev*. 2007;219:118-42.
11. Ishikawa F, Niuro H, Iino H, Yoshida S, Saito N, Onohara S, *et al*. The developmental program of human dendritic cells is operated independently of conventional myeloid and lymphoid pathways. *Blood*. 2007;110:3591-660.
12. Lebre MC, Tak PP. Dendritic cell subsets: their roles in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2008;33:35-45.
13. Steinman R. Dendritic cells: Understanding immunogenicity. *Eur J Immunol*. 2007;37:s5360
14. Huang Q, Liu D, Majewski P, Schulte LC, Korn JM, Young RA, *et al*. The plasticity of dendritic cell responses to pathogens and their components. *Science*. 2001;294:870-5.
15. Barral DC, Brenner MB. CD1 antigen presentation: how it works. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:929-41.
16. Joffre O, Nolte MA, Sporri R, Reis e Sousa C. Inflammatory signals in dendritic cell activation and the induction of adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2009;227:234-47.
17. Sada-Ovalle I, Torre L, Jiménez M, Martínez S, Zenteno E, Lascrain R. La vía de CD1 y la activación de células T NK hacia los antígenos glicolípidicos de *Mycobacterium tuberculosis*. *Gac Méd Méx*. 2005;141:35-41.
18. Polak MA, Borthwick NJ, Jager MJ, Cree IA. Melanoma vaccines: The problems of local immune suppression. *Human Immunol*. 2009;70:331-9.
19. Elliot B, Scolyer RA, Suci Stefan, Lebecque S, Rimoldi D, Gugerli O, *et al*. Long-term protective effect of mature DC-LAMP+ dendritic cell accumulation in sentinel lymph nodes containing micrometastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3825-30.
20. Lanadyl A, Kiss J, Somlal B, Fejos Z, Mohos A, Gaudi I, *et al*. Density of DC-LAMP(+) mature dendritic cells in combination with activated T lymphocytes infiltrating primary cutaneous melanoma is a Sorong independent prognostic factor. *Cancer Immunol Immunother*. 2007;58:1459-89.
21. Charles J, Di Domizio J, Salameire D, Bendriss-Vermare N, Asford C, Muhammad R, *et al*. Characterization of circulating dendritic cells in melanoma: role of CCR6 in plasmacytoid dendritic cell recruitment to the tumor. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1646-56.
22. Llopiz D, Dotor J, Casares N, Bezunarte J, Díaz-Valdés N, Ruiz M, *et al*. Peptide inhibitors of transforming growth factor-beta enhance the efficacy of antitumor immunotherapy. *Int J Cancer*. 2009;125:2614-23.
23. Jarnicki AG, Lysaght J, Todryk S, Mills KH. Suppression of antitumor immunity by IL-10 and TGF-beta-producing T cells infiltrating the growing tumor: influence of tumor environment on the induction of CD4+ and CD8+ regulatory T cells. *J Immunol*. 2006;177:896-904.
24. Polak ME, Borthwick NJ, Gabriel PG, Johnson P, Higgins B, Hurren J, *et al*. Mechanisms of local immunosuppression in cutaneous melanoma. *Br J Cancer*. 2007;96:1879-87.
25. Polak ME, Johnson P, Di Palma S, Higgins B, Hurren J, Borthwick NJ, *et al*. Presence and maturity of dendritic cells in melanoma lymph node metastases. *J Pathol*. 2005;207:83-90.
26. Lesterhuis WJ, Aarntzen E, De Vries I, Schuurhuis D, Figdor C, Adema G, *et al*. Dendritic cell vaccines in melanoma: From promise to proof? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66:118-34.
27. Palucka AK, Dhodapkar MV, Pacesny S, Burkeholder S, Wittkowski KM, Steinman RM, *et al*. Single injection of CD34+ progenitor-derived dendritic cell vaccine can lead to induction of T-cell immunity in patients with stage IV melanoma. *J Immunother*. 2003;26:432-9.
28. Vilella R, Benítez D, Mila J, Lozano M, Vilana R, Pomes J, *et al*. Pilot study of treatment of biochemotherapy-refractory stage IV melanoma patients with autologous dendritic cells pulsed with a heterologous melanoma cell line lysate. *Cancer Immunol Immunother*. 2004;53:651-8.
29. Bertholet S, Goldszmid R, Morrot A, Debrabant A, Afrin F, Collazo-Custodio C. Leishmania antigens are presented to CD8+ T cells by a transporter associated with antigen processing-independent pathway *in vitro* and *in vivo*. *J Immunol*. 2006;177:3525-33.
30. Nasi ML, Lieberman P, Busam KJ, Prieto V, Panageas KS, Lewis JJ, *et al*. Intradermal injection of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) in patients with metastatic melanoma recruits dendritic cells. *Cytokines Cell Mol Ther*. 1999;5:139-44.
31. Fong L, Brockstedt D, Benike C, Wu L, Engleman EG. Dendritic cells injected via different routes induce immunity in cancer patients. *J Immunol*. 2001;166:4254-9.
32. Jonuleit H, Giesecke-Tuettenberg A, Tuting T, Thurner-Schuler B, Stuge TB, Paragnik L, *et al*. A comparison of two types of dendritic cell as adjuvants for the induction of melanoma-specific T-cell responses in humans following intranodal injection. *Int J Cancer*. 2001;93:243-51.
33. Escobar A, López M, Serrano A, Ramírez M, Pérez C, Aguirre A, González R, *et al*. Dendritic cell immunizations alone or combined with low doses of interleukin-2 induce specific immune responses in melanoma patients. *Clin Exp Immunol*. 2005;142:555-68.
34. Tuyaerts S, Aerts JL, Corthals J, Neyns B, Heirman C, Breckpot K, *et al*. Current approaches in dendritic cell generation and future implications for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2007;56:1513-37.
35. Figdor CG, de Vries IJ, Lesterhuis WJ, Melief CJ. Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. *Nat Med*. 2004;10:475-80.
36. Ballestrero A, Boy D, Moran E, Cirmena G, Brossart P, Nencioni A. Immunotherapy with dendritic cells for cancer. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 60:173-83.
37. De Gruijl T, van den Eertwegh A, Pinedo H, Scheper R. Whole-cell cancer vaccination: from autologous to allogeneic-tumor- and dendritic cell-based vaccines. *Cancer Immunol Immunother*. 2008;57:1569-77.

38. El Marsafy S, Bagot M, Bensussan A, Mauviel A. Dendritic cells in the skin potential use for melanoma treatment. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;22:30-41. Dendritic cells in the skin potential use for melanoma treatment. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;22:30-41.
39. Aamtzen EH, Figdor CG, Adema GJ, Punt CJ, de Vries IJ. Dendritic cell vaccination and immune monitoring. *Cancer Immunol Immunother.* 2008;57:1559-68.
40. Banchereau J, Palucka AK. Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:296-306.
41. Koski GK, Cohen PA, Roses RE, Xu S, Czerniecki BJ. Reengineering dendritic cell-based anti-cancer vaccines. *Immunol Rev.* 2008;222:256-76.
42. Alexandrescu DT, Ichim TE, Riordan NH, Marincola FM, Di Nardo A, Kabisgting FD, *et al.* Immunotherapy for melanoma: current status and perspectives. *J Immunother.* 2010;33:570-90.
43. Engell-Noerregaard L, Hansen TH, Andersen MH, Thor Straten P, Svane IM. Review of clinical studies on dendritic cell-based vaccination of patients with malignant melanoma: assessment of correlation between clinical response and vaccine parameters. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58:1-14.
44. Poehlein C, Rüttinger D, Ma J, Hu H, Urba W, Fox B. Immunotherapy for melanoma: the good, the bad, and the future. *Curr Oncol Rep.* 2005;7:383-92.
45. Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, Nestle FO, Enk A, Bröcker EB, *et al.* Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Ann Oncol.* 2006;17:563-70.
46. Banchereau J, Palucka AK, Dhodapkar M, Burkeholder S, Taquet N, Rolland A, *et al.* Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34(+) progenitor-derived dendritic cell vaccine. *Cancer Res.* 2001;61:6451-8.
47. Rosenberg SA, Sherry RM, Morton KE, Scharfman WJ, Yang JC, Topalian SL, *et al.* Tumor progression can occur despite the induction of very high levels of self/tumor antigen-specific CD8+ T cells in patients with melanoma. *J Immunol.* 2005;175:6169-76.
48. Met O, Wang M, Pedersen AE, Nissen MH, Buus S, Claesson MH. The effect of a therapeutic dendritic cell-based cancer vaccination depends on the blockage of CTLA-4 signaling. *Cancer Lett.* 2006;231:247-56.
49. O'Rourke MG, Johnson M, Lanagan C, See J, Yang J, Bell JR, *et al.* Durable complete clinical responses in a phase I/II trial using an autologous melanoma cell/dendritic cell vaccine. *Cancer Immunol Immunother.* 2003;52:387-95.
50. O'Rourke MG, Johnson MK, Lanagan CM, See JL, O'Connor LE, Slater GJ, *et al.* Dendritic cell immunotherapy for stage IV melanoma. *Melanoma Res.* 2007;17:316-22.
51. Jandus C, Speiser D, Romero P. Recent advances and hurdles in melanoma immunotherapy. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;22:711-23.

Infección diseminada por *Fusarium* spp. en un paciente con anemia aplásica

Disseminated infection by Fusarium spp. in a patient with aplastic anemia.

Carolina Giraldo¹, Margarita María Velásquez^{2,4}, Luis Alfonso Correa^{3,4}

1. Médica, residente de tercer año de Dermatología, Universidad de Antioquia.
2. Médica dermatóloga, Doctor en Ciencias Biomédicas énfasis en Inmunología, Universidad de Antioquia.
3. Médico patólogo, docente de Dermatopatología, Universidad de Antioquia.
4. Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Resumen

La fusariosis diseminada es una infección oportunista producida por el hongo hialino *Fusarium* spp. que se presenta, principalmente, en pacientes con procesos hematológicos malignos, debido a la neutropenia prolongada, con una mortalidad hasta del 76% en las series de casos descritas.

Sus manifestaciones clínicas son variables e incluyen la asociada a dispositivos, la localmente invasiva (en la que se describen las manifestaciones cutáneas) y la fusariosis diseminada. En su diagnóstico se destaca la importancia del estudio histopatológico y del cultivo. El tratamiento generalmente no es efectivo, a no ser que se logre restaurar la inmunidad celular.

Se presenta el caso de un hombre de 46 años con diagnóstico de anemia aplásica de *ново*, con lesiones polimorfas en piel de donde se cultivó *Fusarium* spp. Se revisan los aspectos históricos, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: anemia aplásica, *Fusarium* spp., neutropenia febril.

Summary

Disseminated fusarium is an opportunistic infection by *Fusarium* species, that occurs primarily in patients with hematologic malignancies due to prolonged neutropenia, with a mortality of up to 76% in case series described.

Its clinical manifestations are varied and include associated devices, locally invasive, which describes the cutaneous manifestations and disseminated fusarium. Its diagnosis highlights the importance of histopathologic and culture findings. Treatment is generally not effective unless it restores cellular immunity.

A case of a man of 46 years with de *ново* diagnosis of aplastic anemia is presented, with polymorphous skin lesions and *Fusarium* spp. was cultured from it. We review the historical, epidemiological, clinical, diagnostic and treatment aspects of the disease.

KEY WORDS: aplastic anemia, *Fusarium* spp., febrile neutropenia.

Correspondencia:

Carolina Giraldo
Email: carolinagiraldos@hotmail.com

Recibido: 13 de mayo de 2010.

Aceptado: 20 de septiembre 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La fusariosis diseminada es una infección oportunista producida por las diferentes especies del hongo hialino *Fusarium* que se presenta, principalmente, en pacientes

con procesos hematológicos malignos con una mortalidad hasta del 76%. Se caracteriza por tener manifestaciones clínicas muy variables y una respuesta tórpida al tratamiento. A continuación se describe el caso de un paciente con dicho cuadro clínico.

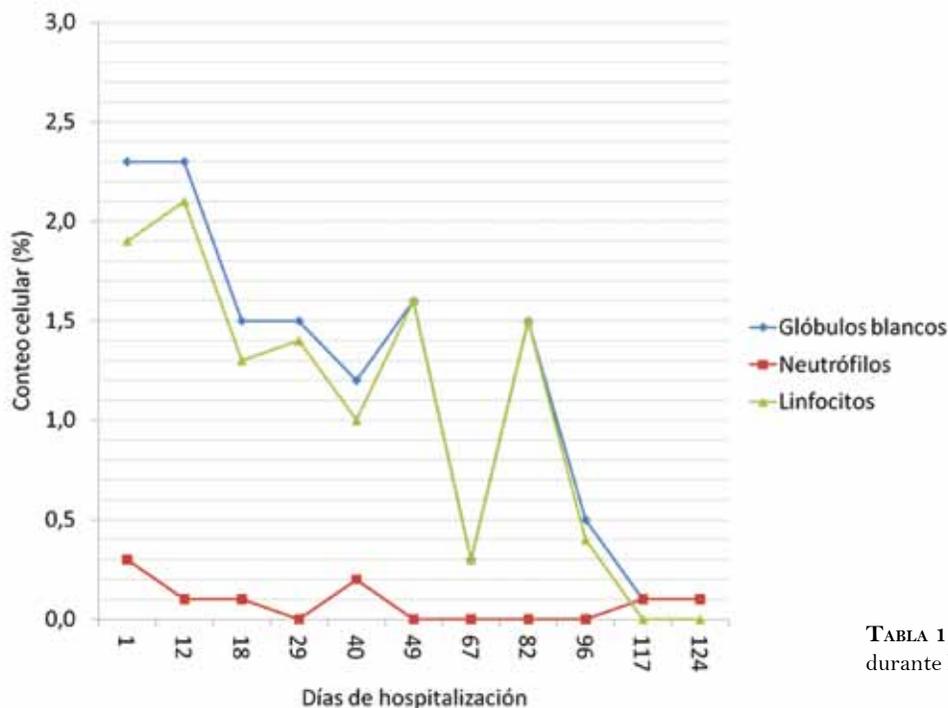


TABLA 1. Perfil hematológico durante la hospitalización

Reporte de caso

Se trata de un hombre de 46 años, natural y residente en Santa Rosa de Osos (Antioquia), que consultó al Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín y a quien se le diagnosticó anemia aplásica *de novo* y neutropenia febril (TABLA 1), por persistencia de fiebre con cifras que oscilaban entre 38°C y 40,5°C durante toda su hospitalización, para lo cual recibió múltiples antibióticos, antimicóticos y antivirales, e ingresó al protocolo de pretrasplante alogénico.

Fue evaluado por el Servicio de Dermatología por un cuadro clínico de un día de evolución de aparición de un nódulo eritematoso con centro blanquecino en la región frontal (FIGURA 1), placa eritematoedematosa indurada con centro ulcerado en la región escapular derecha (FIGURA 2) y nódulo eritematovioláceo con borde descamativo en región hipotenar derecha (FIGURA 3).

Además, por resonancia magnética se demostró una tenosinovitis de los músculos flexores de la mano derecha y, por tomografía de abdomen, una tiflitis neutropénica. Además, los hemocultivos mostraron bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, y el coprocultivo, colonización fecal por *Enterococcus gallinarum*.

Posteriormente, se le practicó trasplante alogénico de células hematopoyéticas, para lo cual recibió tratamiento con ciclosporina, ciclofosfamida, globulina antitumoral, filgrastim, metotrexato, alopurinol, danazol y mesna.

Con la impresión diagnóstica de una infección oportu-

tunista, se le tomó una biopsia de piel para tinción con hematoxilina-eosina, en la cual se observaron hifas hialinas en la zona perivascular e intravascular (FIGURA 4), que se confirmaron con la presencia de estructuras micóticas en la tinción de PAS (*Periodic acid-Schiff*) y de plata metenamina (FIGURAS 5 Y 6); además, se hizo cultivo de tejido en el que se aisló *Fusarium* spp., aunque no se pudo identificar dicho microorganismo en sangre periférica.

Para la neutropenia febril había recibido previamente 50 mg intravenosos de caspofungina cada 24 horas; luego del aislamiento del *Fusarium* spp., se adicionó anfotericina B a dosis de 18 a 32 mg intravenosos cada 24 horas y, ante la falla terapéutica, se le adicionó voriconazol, 200 mg intravenosos cada 12 horas. No hubo respuesta de las lesiones en piel, aparecieron otras nuevas y presentó deterioro progresivo, por lo que se decidió cambiar a posaconazol, pero el paciente entró en choque séptico resistente al tratamiento y falleció.

Discusión

La fusariosis diseminada se describe dentro de las hialohifomicosis, término usado para designar las infecciones causadas por hongos que tienen hifas hialinas tabicadas, como son *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Acremonium* spp. y *Pacilomyces* spp.

Fusarium spp. es un hifomiceto ubicuo, gracias a su capacidad de crecer en una amplia gama de sustratos y a sus mecanismos eficientes para la dispersión; además,



FIGURA 1. Nódulo eritematoso con centro blanquecino, de 1 cm de diámetro en la frente.

FIGURA 2. Placa eritemato-edematosa con centro costroso en la región escapular derecha.

FIGURA 3. Nódulo eritemato-violáceo con borde con descamación en la región hipotenar derecha.

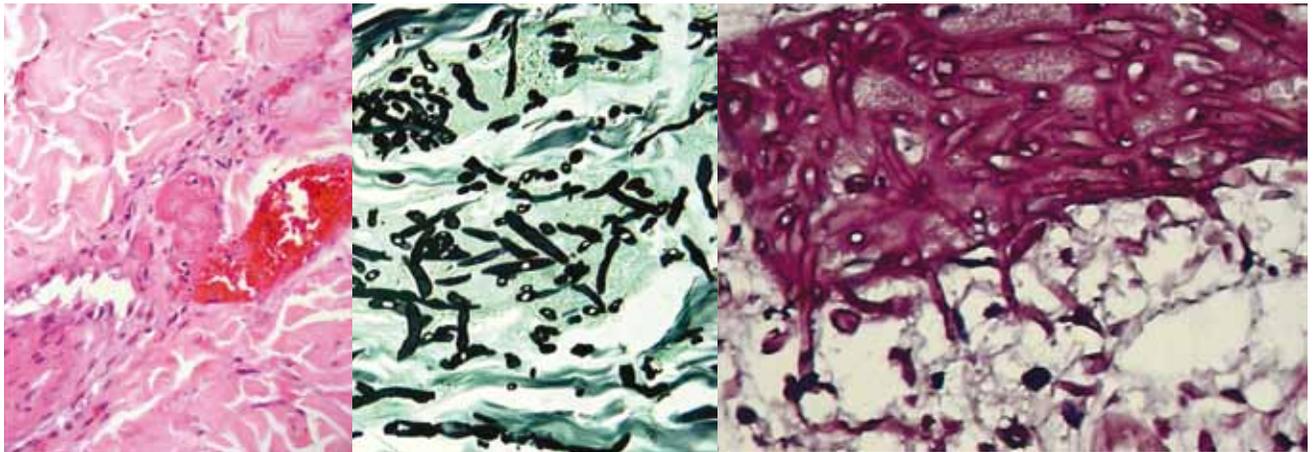


FIGURA 4. Hifas hialinas tabicadas que obliteran la luz de los vasos. Hematoxilina eosina, 40X.

FIGURA 5. Hifas tabicadas dicotómicas. Plata metenamina, 10X.

FIGURA 6. Hifas hialinas tabicadas. Periodic acid-Schiff, PAS, 10X.

se considera saprófito y patógeno ocasional para plantas, animales y humanos, produciendo infecciones o micotoxicosis. Se han identificado más de 50 especies de *Fusarium*, incluyendo patógenos vegetales y animales; las especies más frecuentes causantes de enfermedad en humanos son *F. solani*, *F. oxysporum* y *F. moniliforme*, las cuales son difíciles de diferenciar en cultivo sólo por su presentación morfológica, consistente en hifas hialinas tabicadas, macroconidias y mesoconidias en forma de medialuna con algunos tabiques transversales, por lo que se pueden requerir estudios moleculares para su identificación¹⁻³.

Epidemiología

El primer caso de fusariosis diseminada fue descrito en 1973 por Cho *et al.*⁴ en una niña con leucemia linfóide aguda y, posteriormente, en 1994, Martino *et al.* describieron una serie de 81 pacientes con compromiso inmunitario⁵ e identificaron *F. solani* en 20 casos, *F. oxysporum* en 10 casos y *F. moniliforme* en 9 casos. Actualmente, se describe una incidencia

de hasta 5,97 casos por cada 1.000 pacientes con trasplante de médula ósea⁶ y hasta el 85% de los pacientes con fusariosis diseminada presenta lesiones en piel. Se ha recopilado una serie de factores de riesgo para desarrollar fusariosis diseminada, en pacientes con procesos hematológicos malignos, entre los que se incluyen⁷⁻¹¹:

Factores relacionados con el trasplante como: neutropenia prolongada, enfermedad injerto contra huésped, aguda y crónica, depleción de las células T, infección por citomegalovirus y enfermedad venooclusiva del hígado.

Factores relacionados con el paciente como: edad, tipo de enfermedad hematológica, infección fúngica previa, sobrecarga de hierro, bacteriemia, uso de catéter venoso central y enfermedades concomitantes como infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección por virus de Epstein-Barr, tumor sólido, quemaduras, úlceras por insuficiencia venosa, heridas quirúrgicas o picaduras de insecto.

Factores relacionados con el ambiente como: clima, estaciones, colonización previa por microorganismos y

ausencia de filtros de alta eficacia en las habitaciones de los pacientes neutropénicos.

Factores relacionados con el uso de fármacos, como son: antibióticos de amplio espectro, corticosteroides, quimioterapia, inmunosupresión relacionada con la prevención de la enfermedad injerto contra huésped, medicamentos utilizados para la profilaxis antifúngica como los triazoles y la anfotericina B y, por último, fármacos relacionados con la reconstitución inmunitaria como el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos.

Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico, *Fusarium* spp. puede causar enfermedad oportunista localizada o generalizada en el humano, así como intoxicación por la ingestión de micotoxinas. Tiene como puertas de entrada la piel, las uñas, la vía aérea, el sistema gastrointestinal o los ojos y, como en toda infección, la gravedad y su curso dependen del número de microorganismos y de la profundidad de la penetración, sumado a la respuesta inmunitaria del individuo².

La inoculación, generalmente, es por trauma con material vegetal pero, también, se puede adquirir por soluciones oftálmicas o de lentes de contacto contaminados con el moho, por su inhalación por vía respiratoria, por su ingestión o por colonización de heridas en la piel, como sitios de inserción de catéteres, quemaduras, heridas quirúrgicas o úlceras. Cuando el huésped tiene una respuesta inmunitaria defectuosa, como en los pacientes con enfermedad hematológica subyacente, la reacción inflamatoria en el sitio inicial de la infección es limitada; el hongo crece y se disemina, lo que lleva a la formación de lesiones granulomatosas y a que el moho alcance la luz de los vasos sanguíneos y produzca émbolos sépticos con necrosis de tejidos y formación de abscesos^{2,12}.

Aunque existe poca información disponible sobre los mecanismos de defensa del huésped contra las especies de *Fusarium*, el mecanismo de invasión es similar al de la aspergilosis diseminada y los factores de riesgo, ya descritos, son igualmente compartidos. La importancia de la inmunidad en la patogenia de la fusariosis es apoyada por estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, por la presentación más común en los pacientes inmunocomprometidos y por la fuerte correlación entre la reconstitución inmunológica y la recuperación clínica.

La inmunidad innata juega un papel importante en la defensa contra las infecciones por hongos, ya que los macrófagos y los neutrófilos destruyen las hifas, por medio del interferón gamma (IFN- γ), el factor estimulante de colonia de granulocitos-macrófagos (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*, GM-CSF), la

interleucina-15 (IL-15) y la interleucina-8 (IL-8)¹⁴. Más recientemente se ha planteado el papel de los receptores de tipo *toll-like* en el reconocimiento inmunológico innato de los hongos, aunque el receptor para *Fusarium* spp. aún no ha sido identificado¹³. La importancia de la inmunidad adquirida de tipo celular contra *Fusarium* spp. se ilustra por la aparición de fusariosis diseminada en pacientes neutropénicos, con trasplante de células madre hematopoyéticas o que reciben múltiples tratamientos para su enfermedad de base¹⁴.

Además, se ha descrito una serie de factores de virulencia entre las especies de *Fusarium* que les confieren mayor patogenicidad, entre ellas, se incluyen la capacidad de producir micotoxinas, incluidos los tricotecenos, que suprimen la inmunidad humoral y celular, pueden causar también ruptura de tejidos³ y, por otro lado, tienen la capacidad de adherirse a material protésico y producir proteasas y colagenasas¹⁴.

Manifestaciones clínicas

La infección por *Fusarium* spp. se puede presentar de manera local o asociada a dispositivos, localmente invasiva o diseminada. A continuación se describe cada una de ellas.

Infección local o asociada a dispositivos: entre las infecciones locales se describen la queratitis y la endoftalmitis, las cuales se presentan con una incidencia que oscila de un mínimo de 8% en India a un máximo de 75% en Tanzania¹⁵; se asocian a trauma con material vegetal o animal, a cirugía ocular y al uso de lentes de contacto o de soluciones oftálmicas contaminadas con el moho¹⁶ e, igualmente, se presentan en pacientes con una enfermedad corneal subyacente que usen corticosteroides tópicos o antibióticos. Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, pero podrían incluir dolor ocular, inyección conjuntival y secreción; el diagnóstico requiere del cultivo de la secreción o del tejido para aislar el microorganismo¹⁷.

Por otro lado, la peritonitis fúngica asociada al catéter para diálisis peritoneal continua ambulatoria, se ha descrito desde 1981, cuando McNelly *et al.* reportaron dos casos¹⁸ caracterizados por dolor abdominal, fiebre y líquido turbio de la diálisis. El diagnóstico se confirmó al aislar el moho en el líquido de la diálisis y el tratamiento incluyó retirar el catéter, teniendo en cuenta la afinidad de *Fusarium* spp. por los cuerpos extraños o intravasculares, y la administración concomitante de antifúngicos de amplio espectro como la anfotericina B^{17,19}.

Finalmente, la fungemia asociada a la colonización de un catéter venoso central, ha sido reportada en varias series de casos^{20,21}, lo que está en relación con la afinidad del moho por dichos dispositivos. El éxito y el buen pronóstico de esta entidad dependen de la sospecha clínica, ya que al cultivar la punta del catéter se puede aislar el moho y,

al retirar el dispositivo y adicionar terapia antimicótica efectiva, hay resolución de la fungemia¹⁷.

Infección localmente invasiva: en este tipo se debe tener en cuenta la sinusitis, la neumonía y las lesiones en piel.

La sinusitis en pacientes competentes inmunitariamente se puede presentar como alérgica o crónica y, en los que tienen compromiso inmunitario, como una sinusitis invasiva e, incluso, ser la puerta de entrada para una fusariosis diseminada¹⁷. Se presenta hasta en 20% de los pacientes con cualquier tipo de compromiso inmunitario en comparación con 6% de aquéllos sin alteración inmunológica y hasta en 22% de los que padecen procesos hematológicos malignos. Se manifiesta con síntomas indistinguibles de la aspergilosis, como son obstrucción, cefalea y rinorrea, y otros más graves, como la necrosis del paladar y la celulitis periorbitaria y paranasal²²⁻²⁴.

El compromiso pulmonar, dado por la neumonía, es común en la fusariosis diseminada. En una serie de 84 pacientes con fusariosis y enfermedad hematológica subyacente, los infiltrados pulmonares estuvieron presentes en el 54% de los casos y se presumía que estaban asociados a la infección fúngica descrita.

Se presenta hasta en 42% de los pacientes con algún tipo de compromiso inmunitario a diferencia de en 16% de aquellos sin alteración inmunológica. Se manifiesta con síntomas como tos seca, dolor pleurítico y disnea, con hallazgos radiológicos inespecíficos, como infiltrados intersticiales y alveolares, nódulos y cavidades.

Los métodos diagnósticos y su porcentaje de efectividad incluyen: la autopsia (63%), seguido de esputo (17%), aspirado bronquial (8%), biopsia de pulmón (7%), y el lavado broncoalveolar (5%)^{1,17,25}. Entre las manifestaciones localmente invasivas encontramos las lesiones en piel, caracterizadas por su compromiso localizado o generalizado, así como lesiones unguales.

Fusarium spp. como agente causal de onicomicosis alcanza una prevalencia del 13,8%, según un estudio realizado por la Corporación para Investigaciones Biológicas de Medellín, entre los años de 1994 y 2003²⁶; las especies de *F. solani* y *F. oxysporum* fueron las más identificadas y pueden presentar manifestaciones clínicas variables, como la onicomicosis subungular proximal, distal y lateral, al igual que la blanca superficial²⁷⁻²⁹. Según varios autores, la presencia de una onicomicosis subungular proximal asociada a una paroniquia aguda o subaguda, en un paciente inmunosuprimido, debe hacer sospechar que su agente causal sea *Fusarium spp.*, lo cual puede convertirse en una puerta de entrada para una infección diseminada en este tipo de enfermos^{27,30,31}. Las manifestaciones en piel de la infección por *Fusarium spp.* son variables, se presentan hasta en 70% a 80% de los casos de fusariosis diseminada; generalmente, hay historia de trauma previo o diseminación desde otro órgano

identificado. Se presenta fiebre asociada a mialgias y en piel, con aparición de lesiones polimorfas y poco específicas, las cuales se localizan en tronco y extremidades, aunque también se pueden encontrar en cara, cuero cabelludo, palmas y plantas^{27,32}.

Clínicamente, se manifiesta como máculas eritematosas redondeadas difusas de 1 cm de diámetro, aproximadamente, que pueden evolucionar a pápulas o nódulos dolorosos eritemato-violáceos de 0,5 a 2 cm de diámetro³³ y a lesiones más extensas, de tipo celulitis, que se pueden ulcerar y tomar un aspecto denominado como pioderma o ectima gangrenoso. Se han descrito algunas manifestaciones atípicas, como los nódulos subcutáneos, lesiones de tipo granuloma anular o granuloma facial o lesiones en diana^{27,32,34}. Además, se ha encontrado que los pacientes con lesiones diseminadas en piel, tienen una tasa de mortalidad mayor (76%) en comparación con aquellos con lesiones localizadas (43%)¹.

El diagnóstico requiere de la biopsia de piel, con tinciones de rutina y específicas para hongos y cultivo de tejidos, en las cuales se evidencian hifas hialinas tabicadas, macroconidias y mesoconidias en forma de medallona con algunos tabiques transversales del mohó y las colonias típicas del mismo en el cultivo^{27,32}.

Infección diseminada: la fusariosis diseminada se define como el compromiso por la infección fúngica de dos o más órganos no adyacentes. Es la forma clínica más frecuente y difícil de tratar en los pacientes con compromiso inmunitario, ya que representa, aproximadamente, el 70% de los casos de fusariosis en esta población. Los pacientes con riesgo de fusariosis diseminada incluyen aquéllos con leucemia aguda y prolongada con profunda neutropenia y los sometidos a trasplante hematopoyético. El patrón más frecuente de la enfermedad diseminada es una combinación de las lesiones cutáneas (76%) y cultivos de sangre positivos, con la afectación en otros sitios o sin ella, aunque en ciertos casos éstos pueden estar comprometidos, como son: pulmón en 54%, senos paranasales en 31% y riñón en 30%.

La presentación clínica típica es la de un paciente con neutropenia prolongada (mayor de 10 días) y profunda (menor de 100/mm³) que está con fiebre persistente y desarrolla lesiones difusas en la piel, con un cultivo de sangre positivo para un mohó. Como era de esperarse, la tasa de mortalidad es en la enfermedad diseminada (76%) en comparación con los pacientes con lesiones en piel localizadas (34%); esta asociación se mantiene estadísticamente significativa, incluso después de controlar la presencia de neutropenia y la enfermedad subyacente^{1,14,16,35,36}.

Diagnóstico

El diagnóstico depende de la forma clínica de la enfermedad. Los métodos diagnósticos que se han utilizado

para la identificación de *Fusarium* spp. incluyen:

Examen directo: a partir de preparaciones en fresco de las secreciones, macerados de tejido o tomas de cultivo, se tiñe con hidróxido de potasio y se observan las hifas hialinas, tabicadas, ramificadas que semejan las de *Aspergillus* spp., *Paecilomyces* spp. o *Scedosporium* spp.².

Cultivo para hongos: se evidencian colonias de crecimiento rápido, cuyo color depende de la especie y del medio de cultivo, pudiendo ser blanquecino, crema, anaranjado, rosa, rojizo o púrpura. El micelio aéreo suele ser abundante y de aspecto algodonoso. La velocidad de crecimiento, la morfología y la pigmentación de la colonia, son datos importantes para la identificación^{2,3}.

Estudio histopatológico: se evidencia la presencia de hifas hialinas dicótomas y en ángulo recto, con predilección por las estructuras vasculares, con la posibilidad de producir oclusión, infarto y necrosis del tejido. Además, se pueden realizar tinciones especiales como PAS y plata metenamina, que confirman la presencia de estructuras micóticas^{2,37,38}.

Hemocultivos: producen resultados positivos que oscilan entre 50% y 70%, gracias al tropismo vascular del moho, a diferencia de *Aspergillus* spp., el cual se detecta en menos del 50% de los pacientes^{27,39}.

Pruebas serológicas: se identifica elevación de anticuerpos contra *Fusarium* spp. en cortes de tejido de pacientes inmunocompetentes^{27, 40}.

Detección de ácidos nucleicos: tienen utilidad clínica, epidemiológica y en investigación, para identificar las especies y diferenciar los subtipos del hongo^{2,41,42}.

Tratamiento

El tratamiento de la fusariosis diseminada incluye medidas generales y específicas. Con respecto a las primeras, se recomienda que, a todo paciente con un proceso hematológico maligno que vaya a recibir quimioterapia o a quien se le vaya a practicar un trasplante hematopoyético, se le practique un examen exhaustivo de la piel y de las uñas, con el fin de descartar o tratar algún foco potencial de infección, ya que la profilaxis para *Fusarium* spp. no es efectiva y la respuesta a los antimicóticos es pobre, teniendo en cuenta que su resolución depende de la recuperación de la mielosupresión^{1,14}.

Con respecto a la infección localizada, de tipo queratitis, generalmente el tratamiento de elección es la natamicina tópica¹⁵. Más recientemente, se ha informado el éxito del tratamiento con voriconazol tópico y oral⁴³. Las lesiones localizadas de la piel en los pacientes con compromiso inmunitario merecen especial atención, ya que pueden ser la fuente de difusión. Su tratamiento incluye desbridamiento local y uso de agentes antifúngicos tópicos, como natamicina o anfotericina B, antes

de iniciar la terapia inmunosupresora. En la infección localmente invasiva y la diseminada, se debe tener en cuenta la sensibilidad al antifúngico, ya que *Fusarium* spp. muestra un perfil típico de relativa resistencia a la mayoría de los agentes antifúngicos; sin embargo, las diferentes especies pueden tener diferentes patrones de sensibilidad, de ahí la importancia de su clasificación; por ejemplo, *F. solani* y *F. moniliforme* (también llamado *F. verticilloides*) usualmente son resistentes a los azoles; por el contrario, *F. oxysporum* puede ser sensible al voriconazol y al posaconazol¹⁴, de ahí el uso de estos imidazólicos y de la anfotericina B para el tratamiento de las fusariosis diseminadas^{27,44-48}.

También se ha utilizado la combinación de terapias, las cuales incluyen: caspofungina más anfotericina B, anfotericina B más voriconazol, anfotericina B y terbinafina y voriconazol más terbinafina, pero los datos clínicos no son suficientes y el potencial de sesgo de publicación no permiten hacer recomendaciones sólidas¹⁴.

Por otro lado, se recomiendan terapias adyuvantes, con las cuales no se ha demostrado mayor efectividad, pero se piensa que pueden ayudar a pacientes con mal pronóstico; éstas incluyen la reducción quirúrgica de los tejidos infectados, la eliminación de catéteres venosos, la transfusión de granulocitos y el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos y de IFN- γ ^{14,49-52}.

El control de la terapia se hace mediante criterios clínicos, como la desaparición de la fiebre y de los síntomas atribuidos a la infección, y la resolución de la fungemia y de las alteraciones radiológicas. En los pacientes con sinusitis por *Fusarium* spp., la endoscopia nasal se debe repetir a fin de verificar que no se desarrollen nuevas lesiones necróticas y, en los pacientes con neumonía por *Fusarium* spp., la interpretación de las imágenes radiológicas puede ser problemático, ya que se evidencian lesiones residuales en los pulmones¹⁴.

Pronóstico

El pronóstico de la fusariosis en el paciente inmunosuprimido está directamente relacionado con su estado inmunológico, con una tasa de mortalidad tan alta como del 76% en casos de inmunodeficiencia persistente o procesos hematológicos malignos. Un análisis de 84 pacientes con enfermedades hematológicas reveló la supervivencia de 30 y 90 días después del diagnóstico en 50% y 21% de ellos, respectivamente⁵³. En este estudio se hizo un análisis multivariado de los factores de mal pronóstico y se encontró que la neutropenia persistente y la terapia con corticosteroides recientes eran los principales, con una supervivencia de 0% para los pacientes con ambos factores de riesgo, de 4% para aquéllos con

neutropenia persistente, de 30% para los que recibían corticosteroides y de 67% para los que no presentaban ninguno de estos factores de riesgo⁵³.

Prevención

Debido al mal pronóstico asociado con la fusariosis y la sensibilidad limitada de *Fusarium* spp. a los agentes antifúngicos, la prevención de la infección sigue siendo la piedra angular del manejo. En los pacientes con inmunodepresión grave, se deben hacer todos los esfuerzos para evitar su exposición al moho, mediante la utilización de filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Arresting*) con presión positiva en la habitación y evitando el contacto con depósitos de *Fusarium* spp. tales como el agua del grifo. Además, se debe ser cauteloso en la inducción de la inmunosupresión en pacientes con historia previa de infección por *Fusarium* spp. y, en lo posible, acortar la duración de la neutropenia o usar factores estimulantes de colonias de granulocitos macrófagos. Igualmente, se recomienda que, ante una infección identificada por *Fusarium* spp., se realicen pruebas de sensibilidad antifúngica o, incluso, se instaure profilaxis con un agente activo^{1,14}.

Conclusión

En conclusión, presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de novo de una anemia aplásica, con lesiones polimorfas en piel que permitieron hacer el diagnóstico clínico, de laboratorio e histopatológico de una fusariosis diseminada, que no respondió al tratamiento instaurado (trasplante alogénico de células hematopoyéticas) ni a la administración concomitante de anfotericina B junto con voriconazol, y falleció por un choque séptico resistente al tratamiento. El caso clínico concuerda con los descritos previamente en la literatura y que corroboran la alta mortalidad de dichos pacientes.

Referencias

- Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis*. 2002;35:909-20.
- Franco L. *Fusarium* spp. En: Restrepo A, Robledo J, Leiderman W. E, Restrepo M, Botero D, Bedoya V, editores. Enfermedades infecciosas. Sexta edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2003. p. 696-9.
- Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:479-504.
- Cho CT, Vats TS, Lowman JT, Brandsberg JW, Tosh FE. *Fusarium solani* infection during treatment for acute leukemia. *J Pediatr*. 1973;83:1028-31.
- Martino P, Gastaldi R, Raccach R, Girmenia C. Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *J Infect*. 1994;28(Suppl.1):7-15.
- Naggie S, Perfect JR. Molds: Hyalohyphomycosis, phaeohyphomycosis, and zygomycosis. *Clin Chest Med*. 2009;30:337-53.
- De La Rosa GR, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Risk factors for the development of invasive fungal infections in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2002;4:3-9.
- Girmenia C, Pagano L, Corvatta L, Mele L, del Favero A, Martino P. The epidemiology of fusariosis in patients with haematological diseases. *Gimema Infection Programme. Br J Haematol*. 2000;111:272-6.
- Flowers ME, Kansu E, Sullivan KM. Pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13:1091-112.
- Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, Volin L, Parkkali T, Koukila-Kähkölä P, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:801-8.
- Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1992;326:845-51.
- Hospenthal DR. Uncommon fungi. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 3068-79.
- Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:1-23.
- Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:695-704.
- Dóczi I, Gyetvai T, Kredics L, Nagy E. Involvement of *Fusarium* spp. in fungal keratitis. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:773-6.
- Tiribelli M, Zaja F, Fili C, Michelutti T, Prosdocimo S, Candoni A et al. Endogenous endophthalmitis following disseminated fungemia due to *Fusarium solani* in a patient with acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2002;68:314-7.
- Nucci M, Anaissie E. Emerging fungi. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:563-79.
- McNeely DJ, Vas SI, Dombros N, Oreopoulos DG. *Fusarium* peritonitis: an uncommon complication of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull*. 1981;1:94-6.
- Flynn JT, Meislich D, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. *Fusarium* peritonitis in a child on peritoneal dialysis: Case report and review of the literature. *Perit Dial Int*. 1996;16:52-7.
- Velasco E, Martins CA, Nucci M. Successful treatment of catheter-related fusarial infection in immunocompromised children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:697-9.
- Raad I, Hachem R. Treatment of central venous catheter-related fungemia due to *Fusarium oxysporum*. *Clin Infect Dis*. 1995;20:709-11.
- Wickern GM. *Fusarium* allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:624-5.

23. Musa MO, Al Eisa A, Halim M, Sahovic E, Gyger M, Chaudhri N, et al. The spectrum of *Fusarium* infection in immunocompromised patients with haematological malignancies and in non-immunocompromised patients: A single institution experience over 10 years. *Br J Haematol*. 2000;108:544-8.
24. Pino Rivero V, Trinidad Ruiz G, Keitiquwa Yáñez T, Marcos García M, Pardo Romero G, González Palomino A, et al. Maxillary sinusitis by *Fusarium* sp. Report of a case and literature review. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 2004;31:341-7.
25. Saubolle MA. Fungal pneumonias. *Semin Respir Infect*. 2000;15:162-77.
26. Zuluaga A, De Bedout C, Tabares A, Cano LE, Restrepo A, Arango M, et al. Comportamiento de los agentes etiológicos de las onicomicosis en un laboratorio de micología de referencia (Medellín 1994-2003). *Med Cutan Iber Lat Am*. 2005;33:251-6.
27. Gupta AK, Baran R, Summerbell RC. *Fusarium* infections of the skin. *Curr Opin Infect Dis*. 2000;13:121-8.
28. Calado NB, Sousa F Jr, Gomes NO, Cardoso FR, Zaror LC, Milan EP. *Fusarium* nail and skin infection: a report of eight cases from Natal, Brazil. *Mycopathologia*. 2006;161:27-31.
29. Castro López N, Casas C, Sopo L, Rojas A, Del Portillo P, Cepero de García MC, Restrepo S. *Fusarium* species detected in onychomycosis in Colombia. *Mycoses*. 2008;52:350-6.
30. Mallo-García S, Coto-Segura P, Santos-Juanes-Jiménez J. Proximal white subungual onychomycosis due to *Fusarium* species. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:742-3.
31. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Fatal hyalohyphomycosis following *Fusarium* onychomycosis in an immunocompromised patient. *Am J Dermatopathol*. 1996;18:196-8.
32. Bodey GP, Boktour M, Mays S, Duvic M, Kontoyiannis D, Hachem R, Raad I. Skin lesions associated with *Fusarium* infection. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:659-66.
33. Zhang CZ, Fung MA, Eisen DB. Disseminated fusariosis presenting as panniculitis-like lesions on the legs of a neutropenic girl with acute lymphoblastic leukemia. *Dermatol Online J*. 2009;15:5.
34. Hamaki T, Kami M, Kishi A, Kusumi E, Kishi Y, Iwata H et al. Vesicles as initial skin manifestation of disseminated fusariosis after non-myeloablative stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:631-3.
35. Segal BH, Walsh TJ, Liu JM, Wilson JD, Kwon-Chung KJ. Invasive infection with *Fusarium chlamydosporum* in a patient with aplastic anemia. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1772-6.
36. Valdez JM, Scheinberg P, Young NS, Walsh TJ. Infections in patients with aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2009;46:269-76.
37. Liu K, Howell DN, Perfect JR, Schell WA. Morphologic criteria for the preliminary identification of *Fusarium*, *Paecilomyces*, and *Acremonium* species by histopathology. *Am J Clin Pathol*. 1998;109:45-54.
38. Kobayashi K, Hayama M, Hotchi M. The application of immunoperoxidase staining for the detection of causative fungi in tissue specimens of mycosis. *Mycopathologia*. 1988;102:107-13.
39. Hue FX, Huerre M, Rouffault MA, de Bievre C. Specific detection of *Fusarium* species in blood and tissues by a PCR technique. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2434-8.
40. Moskowicz LB, Ganjei P, Ziegels-Weissman J, Cleary TJ, Penneys NS, Nadji M. Immunohistologic identification of fungi in systemic and cutaneous mycoses I. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110:433-6.
41. Ahmad S, Khan ZU, Theyyathel AM. Development of a nested PCR assay for the detection of *Fusarium solani* DNA and its evaluation in the diagnosis of invasive fusariosis using an experimental mouse model. *Mycoses*. 2010;53:40-7.
42. Healy M, Reece K, Walton D, Huong J, Frye S, Raad II, et al. Use of the Diversi Lab System for species and strain differentiation of *Fusarium* species isolates. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5278-80.
43. Bunya VY, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Ayres BD, Cohen EJ. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143:151-3.
44. Ho DY, Lee JD, Rosso F, Montoya JG. Treating disseminated fusariosis: amphotericin B, voriconazole or both? *Mycoses*. 2007;50:227-31.
45. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10 (Suppl.1):67-75.
46. Guimerá-Martín-Neda F, García-Bustínduy M, Noda-Cabrera A, Sánchez-González R, Montelongo RG. Cutaneous infection by *Fusarium*: successful treatment with oral voriconazole. *Br J Dermatol*. 2004;150:777-8.
47. Consigny S, Dhedin N, Detry A, Choquet S, Leblond V, Chosidow O. Successful voriconazole treatment of disseminated fusarium infection in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis*. 2003;37:311-3.
48. Stanzani M, Vianelli N, Bandini G, Paolini S, Arpinati M, Bonifazi F, et al. Successful treatment of disseminated fusariosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with the combination of voriconazole and liposomal amphotericin B. *J Infect*. 2006;53:243-6.
49. Muñoz P, Guinea J, Bouza E. Treatment options in emerging mold infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10:473-9.
50. Girmenia C, Iori AP, Boecklin F, Torosantucci A, Chiani P, De Fabritiis P, et al. *Fusarium* infections in patients with severe aplastic anemia: review and implications for management. *Haematologica*. 1999;84:114-8.
51. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, Graybill JR, Hare R, Corcoran G, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1398-403.
52. Hennequin C, Benkerrou M, Gaillard JL, Blanche S, Fraïtag S. Role of granulocyte colony-stimulating factor in the management of infection with *Fusarium oxysporum* in a neutropenic child. *Clin Infect Dis*. 1994;18:490-1.
53. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Solza C, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer*. 2003; 98:315-9.

Dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado (tumor de Bednar)

Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor)

Mariam Rolón¹, José Leonardo Tovar², Carolina Hernández³.

1. Médica dermatopatóloga, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médico, residente de II año, Departamento de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia
3. Médica, residente de III año, Departamento de Dermatología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

El dermatofibrosarcoma *protuberans* es un tumor cutáneo agresivo localmente. Además del tipo convencional, se han descrito múltiples variantes morfológicas, y el tumor de Bednar es una de ellas.

Reportamos aquí el caso de un dermatofibrosarcoma *protuberans* pigmentado, un patrón distintivo. El tumor se presentó en una mujer de 23 años, que consultó por una lesión en el área supraescapular izquierda, de 10 años de evolución.

PALABRAS CLAVE: dermatofibrosarcoma; pigmentado; inmunohistoquímica.

Correspondencia:

Mariam Rolón

Email: mariam-rolon@hotmail.com

Recibido: 19 de mayo de 2010.

Aceptado: 26 de julio de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Dermatofibrosarcoma *protuberans* is a locally aggressive skin tumor. In addition to the conventional type, several morphologic variants have been described and Bednar tumor is one of them.

We report herein a peculiar case of pigmented dermatofibrosarcoma *protuberans* (Bednar tumor), a distinctive pattern. The tumor occurred in a 23-year-old woman who presented with a lesion on her left suprascapular area of 10 years of history.

KEY WORDS: dermatofibrosarcoma; pigmented; immunohistochemistry .

Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 23 años de edad, natural de Ibagué, procedente de México, que consultó por un cuadro clínico de 10 años de evolución de aparición de una lesión violácea en la región supraescapular izquierda, para lo cual había consultado en México donde le realizaron biopsia de la lesión, con reporte de sarcoma de Kaposi. La paciente no presentaba ningún antecedente personal ni familiar de importancia.

En el examen físico se evidenció un área de 4 cm de diámetro, infiltrada, de color violáceo y de centro atrófico (**FIGURA 1**).

En la revisión de un bloque de parafina y de una lámina histológica de la biopsia de la lesión, se observó un tumor de apariencia fibrohistiocítica con un patrón

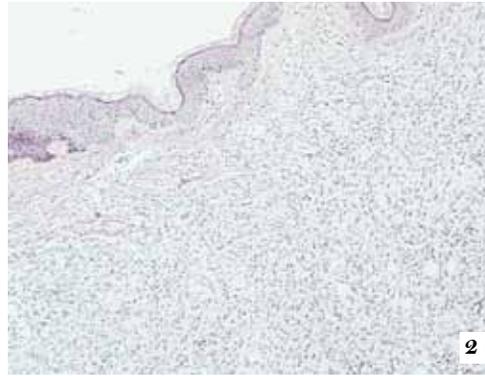
verticilado que comprometía el tejido celular subcutáneo de la muestra examinada y llamaba la atención la presencia frecuente de células entremezcladas con pigmento de melanina, hallazgos indicativos de dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado; los bordes de la sección estaban comprometidos por el tumor.

Se realizó inmunohistoquímica, la cual fue positiva en forma difusa para CD34 en las células tumorales, positiva para S-100 en los melanocitos entremezclados en el tumor, Ki67 menor de 5%, negativa para CD68 y positiva para CD31 en las estructuras vasculares (**FIGURAS 2 A 5**).

En la resonancia magnética se evidenció una lesión de los tejidos blandos de la región supraescapular izquierda por encima del músculo trapecio, bien definida, de bordes lobulados, que se encontraba en íntimo contacto con el músculo sin que pareciera infiltrarlo (**FIGURA 6**).



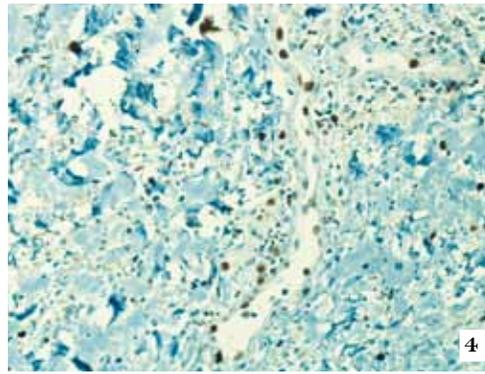
1



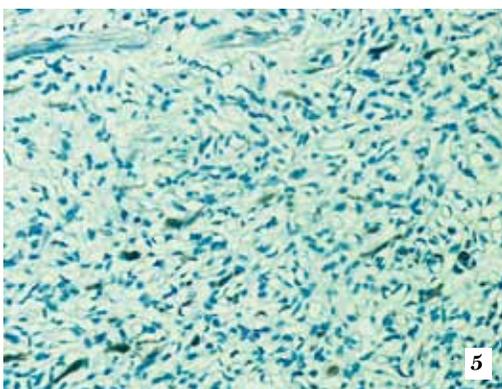
2



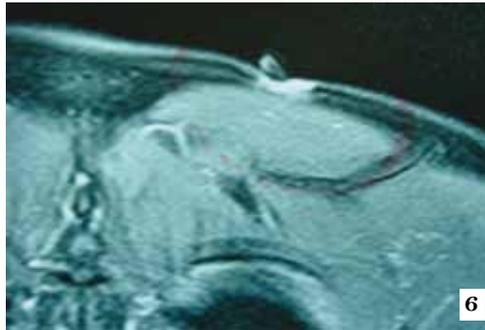
3



4



5



6

FIGURA 1. Área infiltrada, de color violáceo y centro atrófico.

FIGURA 2. Tumor de apariencia fibrohistiocítica con un patrón verticilado y frecuentes células entremezcladas con pigmento de melanina entremezcladas.

FIGURA 3. Resultado positivo de forma difusa para CD34 en las células tumorales. Inmunohistoquímica, 10X.

FIGURA 4. Resultado positivo para S-100 en los melanocitos entremezclados en el tumor. Inmunohistoquímica, 40X.

FIGURA 5. Ki67 menor de 5%. Inmunohistoquímica, 40X.

FIGURA 6. Resonancia magnética. Se observa lesión de los tejidos blandos de la región supraescapular izquierda por encima del músculo trapecio, bien definida y de bordes lobulados.

Discusión

El dermatofibrosarcoma *protuberans* pigmentado, también conocido como tumor de Bednar, es una variante rara que fue descrita por primera vez por Bednar en 1957 como “neurofibroma estoriforme”. La histología es única debido a la presencia de células dendríticas pigmentadas, embebidas en las células fusiformes fibrohistiocíticas que adoptan un patrón estoriforme. Ocurre principalmente en adultos jóvenes, aunque existen reportes de casos en las edades extremas. Afecta especialmente el tronco y las extremidades, y se manifiesta como nódulos o placas de crecimiento lento¹.

Este tipo de tumor tiene un grado maligno intermedio, y comprende el 5% de todos los dermatofibrosarcomas *protuberans*². Su histogénesis continúa siendo motivo de

controversia. Aunque Bednar consideró que estas lesiones eran variantes del neurofibroma, no expresan S-100 de la forma que se esperaría si realmente pertenecieran a este linaje, sólo las células dendríticas pigmentadas asociadas son positivas para S-100, mientras que las células fusiformes que componen gran parte del tumor son positivas para vimentina y CD-34 y negativas para S-100³.

Existen muy pocos datos en la literatura con respecto a la naturaleza del tumor y se encuentran algunos reportes de metástasis⁴, las que pueden ocurrir por vía hematogena y rara vez por vía linfática; el principal sitio de metástasis es el pulmón.

El tratamiento es la resección quirúrgica y a los pacientes con tumor de Bednar se les debe hacer seguimiento estricto para evaluar la recurrencia local, regional o la enfermedad metastásica^{5,6}.

Conclusión

Reportamos el caso de una paciente con una variante atípica de dermatofibrosarcoma *protuberans*, llamado tumor de Bednar, que se caracteriza por la presencia de células dendríticas pigmentadas entre las células fusiformes típicas. El estudio histopatológico, complementado con la inmunohistoquímica, es vital para hacer el diagnóstico de tumor de Bednar.

Es un caso interesante por su presentación clínica, sus hallazgos histológicos y las pocas publicaciones encontradas en la literatura.

Referencias

1. Patnayak R, Prayaga A, Anuradha S, Ahmed F, Jena A, Gupta V. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberance (Bednar tumor). *Eur J Dermatol.* 2008;18:98-100.
2. Lee MS, Kang MJ, Kim MY, Kim HO, Song KY, Park YM. Congenital Bednar tumour (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:509-11.
3. Kagoura M, Toyoda M, Nagahori H, Makino T, Morohashi M. An ultrastructural and immunohistochemical study of pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). *Eur J Dermatol.* 1999;9:366-9.
4. Kini H, Raghuvveer CV, Pai MR, SK. Fibrosarcomatous Bednar tumor with distant metastases –a case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2004;47:26-9.
5. Wang J, Yang W. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans with prominent meningotheelial-like whorls. *J Cutan Pathol.* 2008;35(Suppl.1):65-9.
6. James W, Berger T. *Andrews' Diseases of the Skin. Clinical dermatology.* Tenth edition. Canada: Saunders Elsevier; 2006. p. 612.

Síndrome de Sturge-Weber tratado con láser de colorante pulsado

Sturge-Weber syndrome treated with 589 nm Pulsed Dye Laser

Ana Milena Montes¹, Ana Milena Toro², María Isabel Arredondo³, Juan Esteban Arroyave³, Luz Adriana Vásquez³, Verónica Molina⁴.

1. Médica, residente de primer año de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia
3. Médico dermatólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
4. Médica dermatóloga Hospital Pablo Tobón Uribe; profesora titular, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Correspondencia:

Ana Milena Montes

Email: anamontesg@gmail.com

Recibido: 5 de mayo de 2010.

Aceptado: 26 de julio 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

El síndrome de Sturge-Weber es un trastorno neurocutáneo congénito, esporádico, que se manifiesta con malformación capilar facial, angiomas leptomenígeos y angiomas coroideos que predisponen a glaucoma. Para el manejo de la malformación capilar facial, el láser de colorante pulsado es el que ha demostrado mayor eficacia.

Presentamos el caso de una niña con síndrome de Sturge-Weber, tratada con láser de colorante pulsado, con muy buenos resultados estéticos.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Sturge Weber; láser de colorante pulsado; malformación capilar.

Summary

The Sturge-Weber syndrome is a sporadic, congenital, neurocutaneous disorder. Its clinical manifestations include facial capillary malformation, leptomeningeal angioma, and angiomatous choroidal lesions in the eye predisposing to glaucoma. For facial capillary malformation treatment, pulsed dye laser has shown to be the most efficient way of dealing with it.

We report a Sturge-Weber syndrome case treated with pulsed dye laser with excellent cosmetic results.

KEY WORDS: Sturge-Weber syndrome; pulsed dye laser; capillary malformation.

Caso clínico

Se trata de una niña de 2 meses de vida que fue llevada a consulta por su madre porque desde el nacimiento presentaba una mancha en la cara, sin ningún otro tipo de sintomatología.

En el examen físico se observó una mácula eritemato-violácea en el lado derecho de la cara que comprometía la primera y la segunda rama del nervio trigémino, asociada con leve hipertrofia del labio superior del mismo lado y sin ningún otro hallazgo clínico (FIGURA 1).

Con el diagnóstico de “mancha en vino de oporto” se solicitó que se le practicara resonancia magnética, evaluación por neurología infantil y oftalmología para descartar compromiso ocular y leptomenígeo. Un mes después, antes de practicarse la resonancia magnética y de que fuera evaluada por los otros especialistas, empezó a presentar desvío ocular y cefálico izquierdo, temblor de miembro superior y pierna izquierda de pocos segundos de duración, motivo por el cual fue hospitalizada. Se le hizo una resonancia magnética con la cual se demostró el compromiso leptomenígeo; además, fue evaluada por



FIGURA 1 Mácula eritemato-violácea que compromete la primera y la segunda rama del nervio trigémino, con leve hipertrofia del labio superior del mismo lado.



FIGURA 2. Luego de 4 sesiones con láser de colorante pulsado (PDL).

el servicio de oftalmología pediátrica donde decidieron practicar ecografía ocular que demostró agrandamiento del globo ocular secundario a glaucoma congénito.

Para el manejo de las convulsiones le iniciaron tratamiento con carbamazepina y fenitoína; también, le practicaron corrección quirúrgica del glaucoma y la tonometría ocular de control fue normal. Actualmente, la niña se encuentra en manejo interdisciplinario por los servicios de neurología y de oftalmología infantil.

En cuanto a la malformación capilar facial, se inició tratamiento con láser de colorante pulsado con impulsos de 7, 8 y 9 julios, y anchos de pulso de 0,5, 2 y 6 ms. Hasta el momento lleva cuatro sesiones con muy buenos resultados estéticos (**FIGURA 2**).

Discusión

El síndrome de Sturge-Weber, o angiomasia encéfalo-trigémino, es el más frecuente de los trastornos neurocutáneos congénitos con predominio de anomalías vasculares¹. Aparece de manera esporádica, ocurre, aproximadamente, en 1 de cada 50.000 nacimientos y afecta ambos sexos por igual².

En su forma completa se manifiesta con malformación capilar facial (mancha en vino de oporto), angiomasia leptomeníngea y angiomas coroides que predisponen a glaucoma. Se han reportado formas parciales con compromiso leptomeníngeo y de los vasos de la coroides, en ausencia de compromiso cutáneo, facial y ocular sin hallazgos leptomeníngeos, o compromiso facial y leptomeníngeo en ausencia de compromiso ocular. Sin embargo, algunos autores consideran que sólo cuando hay compromiso de estos tres órganos se considera un síndrome de Sturge-Weber³.

La etiología del síndrome de Sturge-Weber permanece

desconocida. No se han identificado patrones de herencia. Algunos autores creen que la enfermedad es mediada por una mutación genética en el cromosoma 22, la cual produce un desarrollo anómalo del lecho vascular primitivo durante las primeras fases de la vascularización cerebral; sin embargo, esto no se ha confirmado⁴.

Su curso clínico es variable, algunos niños experimentan convulsiones intratables, retardo mental y episodios de isquemia cerebral transitoria, por lo que puede convertirse en una entidad de alto impacto personal y social⁵.

En cuanto a la malformación capilar cutánea, el riesgo de que se asocie al síndrome de Sturge-Weber está determinado por la distribución de la mancha en vino de oporto. Dos grandes estudios de pacientes con este tipo de malformaciones han demostrado que el síndrome de Sturge-Weber ocurre casi exclusivamente en pacientes cuya malformación capilar se localiza en la distribución de la primera rama del nervio trigémino, aunque el glaucoma se ha observado ocasionalmente cuando hay compromiso del párpado inferior. No obstante, existen reportes de compromiso de la segunda rama del nervio trigémino y compromiso leptomeníngeo o glaucoma.

La incidencia global del compromiso ocular o del sistema nervioso central en pacientes con malformaciones vasculares localizadas en la rama 1 y 2 del nervio trigémino es de 8%, aproximadamente, pero aumenta considerablemente cuando hay compromiso de múltiples dermatomas (rama 1, 2 y 3 del nervio trigémino) o cuando hay malformaciones bilaterales, con lo cual llega a presentarse hasta en el 24% de los casos.

La malformación capilar facial está presente desde el nacimiento y puede asociarse a hipertrofia gingival, como en el caso de nuestra paciente. Algunos pacientes presentan una dentición acelerada y, si hay compromiso

de la rama 2 del nervio trigémino puede existir hipertrofia del maxilar⁶. Las malformaciones vasculares leptomeníngicas rara vez están localizadas en la proximidad de la malformación capilar facial; éstas se localizan con mayor frecuencia en el lóbulo occipital, seguido por el lóbulo temporal y el parietal.

Del 75% al 90% de los niños con síndrome de Sturge-Weber desarrollan convulsiones parciales en los tres primeros años de vida, pero la mayoría de estudios no han demostrado que el inicio temprano de las convulsiones indique un peor pronóstico. Sólo la mitad de estos pacientes logran un buen control de las convulsiones con los medicamentos, los demás pueden desarrollar una epilepsia intratable.

Otros hallazgos comunes en este tipo de pacientes son: cefalea, 40% a 60%; retardo mental y retraso en el desarrollo, 50% a 83%; glaucoma, 30% a 70%; hemianopsia, 40% a 45%, y hemiparesia, 25% a 60%. En un estudio reciente realizado por Pascual-Castroviejo *et al.*, encontraron que el inicio temprano de las convulsiones, la pobre respuesta al tratamiento médico, el compromiso cerebral bilateral y las lesiones graves unilaterales eran indicativos de mal pronóstico⁷.

El enfoque del niño que nace con una mancha en vino de oporto en la distribución del nervio trigémino debe ser interdisciplinario e incluir un estudio completo de imágenes diagnósticas, tales como ecografía ocular, tomografía computadorizada y resonancia magnética cerebral. En ocasiones, los angiomas leptomeníngicos no aparecen en la infancia temprana y los estudios longitudinales no han podido definir cuál es la edad óptima para la realización de dichos exámenes. La tomografía computarizada es útil para la evaluación de las calcificaciones cerebrales; sin embargo, la resonancia magnética con contraste es el método de elección para la evaluación completa de estos pacientes⁸.

En cuanto a la malformación capilar facial, el curso es progresivo con crecimiento y oscurecimiento de la lesión en proporción al crecimiento del niño, y aparición de áreas nodulares en la edad adulta que causan significativa desfiguración cosmética. Esto genera importantes consecuencias psicosociales. Por lo tanto, el tratamiento debe estar dirigido a evitar la progresión y la evolución natural de dichas lesiones y, por consiguiente, a mejorar su calidad de vida.

El tratamiento de elección de la malformación capilar facial es el láser de colorante pulsado (*pulsed dye laser*,

PDL). La tasa de respuesta es variable, dependiendo de los parámetros utilizados, el tiempo de evolución de la lesión y el número de sesiones realizadas. Se ha reportado el tratamiento con otros tipos de láser vascular, como el KTP 532 nm y el Nd YAG 1064 nm; este último se puede usar de forma combinada con el láser de colorante pulsado para mejorar los resultados⁹⁻¹⁰.

En conclusión, presentamos un caso representativo de una niña con síndrome de Sturge-Weber, en manejo interdisciplinario con los servicios de neurología y oftalmología; destacamos el tratamiento de su malformación capilar facial con láser de colorante pulsado, con buenos resultados estéticos, con el fin de evitar la progresión de dicha lesión y sus consecuencias futuras en el aspecto psicosocial, y mejorar la calidad de vida.

Referencias

1. Fernández CO, Gómez A, Sardiñaz N. Síndrome de Sturge-Weber. Rev Cubana Pediatr. 1999;71:153-9.
2. Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: A review. Pediatr Neurol. 2004;30:303-10.
3. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations. Part II. Associated syndromes. J Am Acad Dermatol. 2007;56:541-64.
4. Redondo P. Vascular malformations (I). Concept, classification, pathogenesis and clinical features. Actas Dermosifiliogr. 2007; 98:141-58.
5. Rodríguez-Díaz E, De Unamuno P. El síndrome de Sturge-Weber. Med Cín. (Barc) 1993;101:18-9.
6. Comi AM. Advances in Sturge-Weber syndrome. Curr Opin Neurol. 2006;19:124-8.
7. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, Viaño J. Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. Can J Neurol Sci. 2008;35:301-7.
8. Samra J, Portillo G, Argueta W. Enfermedad de Sturge-Weber. Presentación de caso y revisión del tema: diagnóstico y tratamiento basado en medicina por evidencia. Revista Hondureña de Pediatría. 2004;24:20.
9. Stier MF, Glick SA, Hirsch RJ. Laser treatment of pediatric vascular lesions: Port wine stains and hemangiomas. J Am Acad Dermatol. 2008;58:261-85.
10. Hennedige AA, Quaba AA, Al-Nakib K. Sturge-Weber syndrome and dermatomal facial port-wine stains: incidence, association with glaucoma, and pulsed tunable dye laser treatment effectiveness. Plast Reconstr Surg. 2008;121:1173-80.

Mucinosis folicular primaria

Primary follicular mucinosis

Liliana Bohórquez¹, Ana Cristina Ruiz², Luz Adriana Vásquez³, María Isabel Arredondo³, Verónica Molina³, Juan Esteban Arroyave³.

1. Médica, residente de tercer año de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
2. Médica dermatopatóloga, Universidad CES, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
3. Médicos dermatólogos, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Resumen

La mucinosis folicular es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, caracterizada histológicamente por el depósito de mucina dentro de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas.

Se presenta el caso de una paciente de 14 años con diagnóstico de mucinosis folicular primaria con 10 meses de evolución de placas eritematosas infiltradas en mejilla y frente.

PALABRAS CLAVE: mucinosis folicular; alopecia mucinosa; micosis fungoide.

Correspondencia:

Liliana Bohórquez
Email: lilianabp@gmail.com

Recibido: 28 de julio de 2010.

Aceptado: 1 de septiembre de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Follicular mucinosis is a chronic inflammatory disease of unknown etiology, the histopathological picture shows the presence of mucin in follicular epithelium and sebaceous glands.

We present a case of a 14 year-old woman with a 10 month history of primary follicular mucinosis with erythematous plaques infiltrated on her cheek and forehead.

KEY WORDS: mucinosis, follicular; alopecia mucinosa; mycosis fungoides.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 14 años, de sexo femenino, natural y residente en Bolívar, Antioquia, que consultó por presentar dos lesiones en la cara, de 10 meses de evolución. A los 7 años de vida había presentado una placa eritematosa en la mejilla izquierda la cual se resolvió espontáneamente dejando una cicatriz atrófica.

En el examen físico se observaron dos placas numulares, infiltradas, eritemato-descamativas, con pápulas rosadas brillantes en su superficie, en la frente (**FIGURA 1**) y en la región malar derecha (**FIGURA 2**). Además, presentaba unas placas eritematosas atróficas con comedones abiertos en la región malar izquierda (**FIGURA 3**).

El informe de histopatología (con hematoxilina-eosina) reportó una epidermis normal y prominente degeneración mucinosa de la vaina radicular externa de los folículos pilosos, acompañada de infiltrado inflamatorio

compuesto por linfocitos y eosinófilos a nivel perifolicular y perivascular (**FIGURA 4**).

Con los hallazgos histológicos se hizo el diagnóstico de mucinosis folicular y se realizó el estudio de inmunohistoquímica para los marcadores CD3, CD20, CD7, CD4 y CD8, sin observarse la pérdida de ningún marcador ni expresión anormal. Este inmunofenotipo y la ausencia de atipia citológica en los linfocitos perifoliculares descartaron la presencia de micosis fungoides asociada.

La paciente recibió tratamiento con esteroides intralesionales y tópicos de alta potencia, con mejoría de las lesiones.

Discusión

La mucinosis folicular es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, caracterizada histológicamente por el depósito de mucina dentro de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas. La acumulación de



FIGURA 1. Placa numular infiltrada, eritematosa y con descamación en la frente.



FIGURA 2. Placa numular infiltrada con pápulas eritematosas en la región malar derecha.



FIGURA 3. Placa eritematosa con comedones y atrofia en la mejilla izquierda, por lesión antigua.

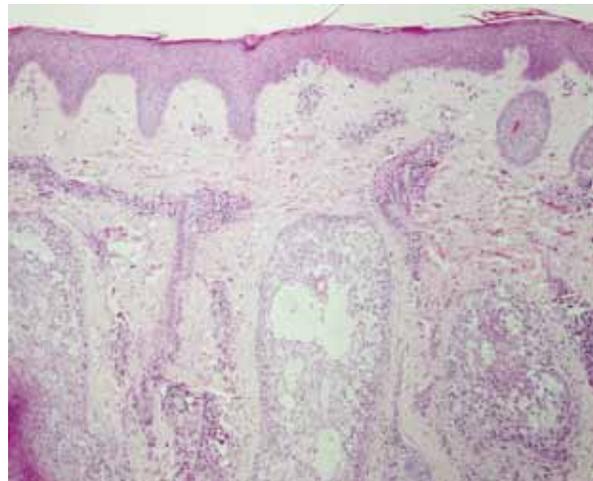


FIGURA 4. Degeneración mucinosa de la vaina radicular externa de varios de los folículos pilosos, acompañada de infiltrado inflamatorio linfocitario perifolicular y perivascular. Hematoxilina eosina, 400X.

mucina puede ser idiopática (mucinosi folicular primaria o benigna) o se puede asociar con procesos malignos de proliferación de linfocitos, como micosis fungoides o linfoma cutáneo de células T.

Con menor frecuencia, la mucinosi folicular se asocia con otras condiciones neoplásicas o inflamatorias¹.

El origen de los depósitos de mucina en los folículos es desconocido; al parecer, los linfocitos T perifoliculares liberan citocinas que estimulan la secreción de mucina por el epitelio folicular².

Los estudios de inmunohistoquímica han demostrado la expansión por clones de las células T en muchos casos de mucinosi folicular primaria “benigna”; sin embargo, el significado de los clones de estas células T es incierto. Se ha sugerido que la mucinosi folicular puede ser una enfermedad inflamatoria con tendencia al desarrollo de clones de linfocitos de resolución es-

pontanea³ y, aunque la posibilidad de clonación no es siempre sinónimo de un proceso maligno, su presencia es un motivo de precaución ya que sugiere mayor riesgo de desarrollar linfoma cutáneo⁴.

Clínicamente, se observa con mayor frecuencia la presencia de pápulas foliculares brillantes rosadas o pálidas, o placas eritemato-descamativas e infiltradas. En los folículos comprometidos se pueden encontrar numerosos tapones córneos o zonas de alopecia. El diagnóstico diferencial debe hacerse con alopecia areata, alopecia cicatricial, eccema crónico y erupciones acneiformes⁵.

Existen tres categorías clínicas de la enfermedad^{4,6}:

1. **Mucinosi folicular idiopática, primaria o benigna:** es típica de niños y adultos jóvenes, con pocas lesiones, limitadas a la cabeza y el cuello o tronco superior, con tendencia a la resolución espontánea entre dos

meses y dos años después de su inicio. Se han descrito variantes: la mucinosi s urticante y la acneiforme⁷.

2. Mucinosi s folicular secundaria o maligna: ocurre en pacientes adultos, las lesiones son más grandes y más diseminadas, y pueden requerir un período más largo para su remisión. Esta forma se ha asociado a condiciones malignas de proliferación de linfocitos que pueden progresar con mayor frecuencia a micosis fungoides.

3. Mucinosi s folicular persistente o crónica benigna: produce lesiones más diseminadas y persistentes; comprende una combinación de las características clínico-patológicas de los dos primeros tipos.

La micosis fungoides o el linfoma cutáneo de células T, se asocian con la mucinosi s folicular en 15% a 30% de los pacientes⁷, y la mayoría de los casos se presenta en adultos y, ocasionalmente, en jóvenes y niños.

La micosis fungoides puede preceder a la mucinosi s folicular, ocurrir simultáneamente o desarrollarse meses o años después del diagnóstico de la mucinosi s folicular.

Es frecuente hacer el diagnóstico en el primer año, pero se han reportado casos de micosis fungoides desarrollados hasta ocho años después del diagnóstico inicial de mucinosi s folicular^{6,7}; existe mayor riesgo en adultos mayores de 40 años con lesiones generalizadas persistentes.

El tratamiento de las formas localizadas puede ser expectante. Para las lesiones persistentes o diseminadas existen diferentes opciones terapéuticas como son: antibióticos tópicos y orales, retinoides tópicos, isotretinoína, esteroides (tópicos, intralesionales, orales), dapsona, metotrexato, interferón α -2b, PUVA, UVA1, terapia fotodinámica, resección y radioterapia, entre otros. Varios estudios han demostrado la remisión completa de la enfermedad con dosis de 200 mg al día de minociclina¹.

El tratamiento de la mucinosi s folicular asociada a una neoplasia está dirigido al proceso maligno de base.

Conclusión

La principal dificultad para el diagnóstico de las mucinosi s foliculares es que no existen características clínicas

o histopatológicas confiables o criterios que permitan diferenciar de forma inequívoca las formas benignas de las asociadas a un proceso maligno. Ocasionalmente, se pueden encontrar mucinosi s foliculares consideradas como idiopáticas que se han transformado en micosis fungoides, por lo que se recomienda hacer en todos los pacientes un seguimiento cuidadoso a largo plazo con revisiones periódicas y biopsias repetidas de las lesiones crónicas, mientras no dispongamos de herramientas adecuadas que nos permitan establecer el comportamiento y el pronóstico de la enfermedad^{7,8}.

Referencias

1. Parker SR, Murad E. Follicular mucinosi s: Clinical, histologic, and molecular remission with minocycline. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:139-41.
2. Wittenberg GP, Gibson LE, Pittelkow MR, el-Azhary RA. Follicular mucinosi s presenting as an acneiform eruption: report of four cases. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:849-51.
3. Leboit PE. Alopecia mucinosa, inflammatory disease or mycosi s fungoides: Must we choose? And are there other choices? *Am J Dermatopathol.* 2004;26:167-70.
4. Passaro EM, Silveira MT, Valente NY. Acneiform follicular mucinosi s. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:396-8.
5. Bonta MD, Tannous ZS, Demierre MF, Gonzalez E, Harris NL, Duncan LM. Rapidly progressing mycosi s fungoides presenting as follicular mucinosi s. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:635-40.
6. Rupnik H, Podrumac B, Zgavec B, Lunder T. Follicular mucinosi s in a teenage girl. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2005;14:111-4.
7. Cervigón-González I, Manzanares FJ, Bahillo C, López-Barrantes O, García-Almagro D. Alopecia mucinosa. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:514-7.
8. Brown HA, Gibson LE, Pujol RM, Lust JA, Pittelkow MR. Primary follicular mucinosi s: long-term follow-up of patients younger than 40 years with and without clonal T-cell receptor gene rearrangement. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:856-62.

Pioderma gangrenoso idiopático en una paciente de tres años

Idiopathic pyoderma gangrenosum in a 3 year old female.

Juana Gabriela López¹, Francisco Javier López², Jairo Victoria³, Marysol Rebolledo².

1. Médica, residente de tercer año de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia
2. Médico dermatólogo, Universidad del Valle, Cali, Colombia
3. Médico dermatólogo; docente, Escuela de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Correspondencia:

Juana Gabriela López

Email: juanalopez81@gmail.com

Recibido: 16 de mayo de 2010.

Aceptado: 30 de agosto de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

El pioderma gangrenoso es una condición inflamatoria de la piel que se caracteriza por la presencia de úlceras dolorosas y, usualmente, está asociada a una enfermedad subyacente.

Reportamos el caso de una paciente de tres años de edad, de sexo femenino, con pioderma gangrenoso idiopático, que requirió terapia combinada con esteroides sistémicos y ciclosporina para lograr un adecuado control.

PALABRAS CLAVE: pioderma gangrenoso; edad preescolar; úlcera cutánea.

Summary

Pyoderma gangrenosum is an inflammatory skin condition that is characterized by painful ulcers and is usually associated with an underlying disease.

We report the case of a three year old female patient with idiopathic pyoderma gangrenosum who required combination therapy with systemic steroids and cyclosporine to achieve adequate control.

KEY WORDS: pyoderma gangrenosum; child, preschool; skin ulcer.

Caso clínico

Se trata de una paciente de sexo femenino de tres años de edad que fue hospitalizada por un cuadro clínico de un mes de aparición de lesiones pustulosas pequeñas en la pierna derecha, asociado con picos febriles. Había recibido tratamiento con antibióticos y curaciones sin ninguna mejoría y las lesiones evolucionaron hasta formar úlceras.

Fue hospitalizada en un centro periférico para terapia parenteral con antibióticos y fue valorada por el Servicio de Dermatología. Se le tomó biopsia de piel que informó hiperplasia pseudoepiteliomatosa, áreas ulceradas y gran cantidad de abscesos constituidos por células polimorfonucleares; las coloraciones de Fite Faraco y de Gomory fueron negativas, y los cambios histológicos observados orientaron el diagnóstico hacia pioderma gangrenoso. Se practicó cultivo de la secreción de la úlcera, y se reportó

crecimiento de *Klebsiella* spp., por lo que se inició manejo con antibióticos de amplio espectro pero, ante la falta de mejoría, decidieron remitirla al hospital de tercer nivel.

En el examen físico inicial se encontró una paciente con mucho dolor, en posición antálgica, irritable, con múltiples lesiones ulceradas de bordes enrollados, grisáceos y eritema alrededor de la lesión, que comprometían la cara anterior de la pierna derecha casi circunferencialmente (**FIGURA 1**), en la región bilateral del trocánter y sacra; además, se evidenciaban pequeñas úlceras de características similares en las zonas de la punción venosa en los brazos y en el dorso de las manos (**FIGURA 2**); también había algunas pústulas en la cabeza y en las piernas.

Los cultivos de las lesiones, los drepanocitos y los ANA (*antinuclear antibodies*) fueron negativos; al analizar los hallazgos clínicos y los resultados de los estudios histológicos y de laboratorio, se consideró que el cuadro correspondía a pioderma gangrenoso con fenómeno de



FIGURA 1. Lesiones ulceradas que comprometían la cara anterior de la pierna derecha.



FIGURA 2. Úlceras en las zonas de la punción venosa en los brazos y en el dorso de las manos.



FIGURA 3. Mejoría de las lesiones con reepitelización y cicatrización.

patergia. Se decidió iniciar tratamiento con prednisolona a una dosis diaria de 1 mg/kg y se continuó el manejo antibiótico instaurado. Al mismo tiempo, se impartió la orden de mínima manipulación de las úlceras, cubrirlas con gasas con vaselina y aplicación de tacrolimus al 0,1% en los bordes de las úlceras y no hacer curaciones.

La paciente presentó un hemograma con leucocitosis importante y trombofilia, por lo que se solicitó valoración por el Servicio de Hematología para descartar la presencia de neoplasia hematopoyética. Se le practicó aspirado de médula ósea, y se reportó hiperplasia reactiva.

A pesar del tratamiento instaurado, la paciente presentó nuevas lesiones y aumento de las antiguas, por lo que se decidió aumentarle la dosis diaria de prednisolona a 2 mg/kg. Se observó que no había aumento de las lesiones, pero sí habían aparecido nuevas lesiones, razón por la cual se decidió adicionar ciclosporina a una dosis diaria de 5 mg/kg. La paciente presentó mejoría de las lesiones con zonas de reepitelización central, bordes sin elevación y disminución del dolor. Después de 20 días de

tratamiento, presentó mejoría de las lesiones con reepitelización y cicatrización (FIGURA 3).

Discusión

El pioderma gangrenoso es una condición inflamatoria de la piel que se caracteriza por la ulceración dolorosa con bordes enrollados, socavados con exudados mucopurulentos o hemorrágicos^{1,2,3}.

La incidencia anual estimada es de 2 casos por millón, y la edad promedio de inicio es entre los 20 y 50 años²; aunque se puede presentar en adolescentes y en niños, se ha estimado que en estos grupos de edad sólo se presenta el 4% de los casos de pioderma gangrenoso y, usualmente, está asociado a una enfermedad subyacente, como enfermedad inflamatoria intestinal o síndromes mieloproliferativos^{1,4,5}. El fenómeno de patergia o de nuevas lesiones que se desarrollan en los sitios de trauma, se ha reportado en 25% a 50% de los pacientes con diagnóstico de pioderma gangrenoso^{2,4}.

Las úlceras pueden resolverse espontáneamente, pero la mayoría de los casos requieren manejo local y sistémico⁵. El tratamiento de primera línea son los esteroides sistémicos a dosis diarias de 1 a 2 mg/kg; como segunda opción está la terapia inmunosupresora usada sola o en combinación con los esteroides^{4,6}. El tratamiento local se debe hacer en todos los casos con apósitos que favorezcan el medio húmedo; también se pueden usar esteroides tópicos de alta potencia⁶.

Reportamos el caso de una paciente preescolar de sexo femenino, previamente sana, con pioderma gangrenoso, a quien se le descartaron enfermedades de base y, al no haber presentado una respuesta adecuada a los esteroides sistémicos a altas dosis, se le adicionó ciclosporina al manejo para lograr un adecuado control de las lesiones.

Referencias

1. McAleer M, Powell F, Devaney D, O'Donnell B. Infantile pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:S23-8.
 2. Hoffman M. Inflammatory ulcers. *Clin Dermatol.* 2007;25:131-8.
 3. Ahmadi S, Powell F. Pyoderma gangrenosum: uncommon presentations. *Clin Dermatol.* 2005;23:612-20.
 4. Callen J, Jackson M. Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:787-802.
 5. Gottrup F, Karlsmark T. Leg ulcers: uncommon presentations. *Clin Dermatol.* 2005;23:601-11.
 6. Gettler S, Rothe M, Grin C, Grant-Kels J. Optimal treatment of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:597-608.
-
-

Manifestaciones cutáneas de la infección por citomegalovirus en un paciente con compromiso inmunitario

Cutaneous manifestations of cytomegalovirus infection in an immunocompromised patient.

Isabel Bolívar¹, María Andrea Ocampo², Mariam Rolón³.

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

Resumen

El citomegalovirus es un patógeno oportunista que frecuentemente afecta pacientes con compromiso inmunitario. Diferentes órganos pueden resultar afectados, y las lesiones en piel son raras e inespecíficas.

Se presenta el caso de un hombre de 70 años con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica e infección por citomegalovirus con manifestaciones cutáneas.

PALABRAS CLAVE: citomegalovirus, piel, histopatología.

Correspondencia:

Mariam Rolón

Email: mariam-rolon@hotmail.com

Recibido: 27 de marzo de 2010.

Aceptado: 10 de septiembre 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Cytomegalovirus (CMV) is an opportunistic pathogen that frequently affects immunocompromised patients. Involvement of different organs results from this infection, cutaneous manifestations are uncommon and non-specific.

We report the case of a 70 year old man diagnosed with chronic lymphocytic leukemia and CMV infection with skin manifestations.

KEY WORDS: cytomegalovirus, skin, histopathology.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 70 años, natural de Norte de Santander y procedente de Bogotá, con antecedente de leucemia linfocítica crónica diagnosticada 5 años antes e infección crónica por virus de la hepatitis B en fase cirrótica, que consultó al Servicio de Urgencias en muy mal estado general, con disnea y anasarca. Como antecedentes, además de lo referido, le habían corregido con pinza (*clipping*) una aneurisma cerebral, le habían realizado una apendicectomía y una ligadura de varices esofágicas.

Durante su hospitalización se observaron lesiones en los miembros inferiores que eran asintomáticas y de extensión progresiva. Se solicitó interconsulta al Servicio de Dermatología observándose pápulas y placas eritemato-violáceas en la cara interna de los muslos. En la cara anterior de la pierna izquierda había una mácula violácea

con flictena de la cual se tomó una biopsia. La impresión diagnóstica fue la de un proceso vasculítico (**FIGURA 1**).

En la biopsia se reportó piel con epidermis de aspecto usual. En la dermis y en el tejido celular subcutáneo se encontraron células del estroma con núcleo prominente e irregular y un infiltrado inflamatorio agudo y crónico con fenómeno de leucocitoclasia y extravasación de glóbulos rojos (**FIGURAS 2 Y 3**). Además, se encontraron vasos sanguíneos dérmicos dilatados, con células endoteliales prominentes e irregulares, algunas de ellas con núcleo hiper cromático (**FIGURA 4**). La coloración de PAS (*Periodic Acid-Schiff*) fue negativa para hongos. Se realizó estudio de inmunohistoquímica para citomegalovirus (CMV), el cual resaltó intensamente las células endoteliales y estromales grandes previamente descritas (**FIGURA 5**). Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de un proceso infeccioso cutáneo viral por citomegalovirus.

Durante la hospitalización el paciente presentó aso-



FIGURA 1. Máculas violáceas y flictena.

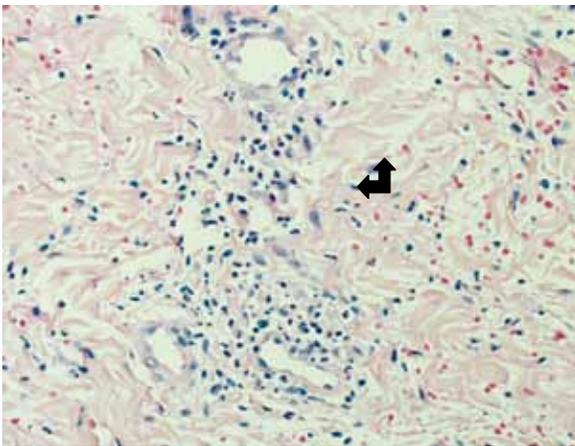


FIGURA 3. Se observa un infiltrado inflamatorio perivascular de neutrófilos y linfocitos, asociado a leucocitoclasia y extravasación de glóbulos rojos. Se identifican células del estroma aumentadas de tamaño (flecha). Hematoxilina-Eosina, 10X

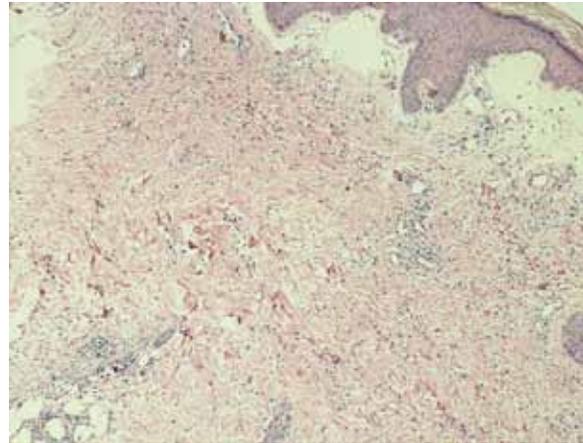


FIGURA 2. Se observa compromiso dérmico y de tejido celular subcutáneo, con inflamación, edema y extravasación de glóbulos rojos. Hematoxilina-Eosina, 5X.

ciado un cuadro de peritonitis bacteriana espontánea, asociado a una encefalopatía de origen hepático e hiperazoemia prerrenal debido a la deshidratación y a la anemia grave. El paciente fue manejado con antibióticos de amplio espectro y soporte, sin embargo presentó una evolución tórpida y falleció dos días después, sin haberse iniciado el tratamiento antiviral.

Discusión

El citomegalovirus es un virus ADN, miembro de la familia de los virus del herpes. Es un patógeno común en personas con compromiso inmunitario¹.

Clásicamente, la infección se manifiesta con fiebre, síntomas constitucionales y compromiso vísceral, como colitis, esofagitis, hepatitis, leucopenia y menos frecuentemente, neumonitis. Las lesiones en piel son una mani-

festación infrecuente de la enfermedad y difícilmente diagnosticada sin biopsia.

Se han descrito en piel erupciones máculo-papulares, petequias, vesículo-ampollas, nódulos, placas, ronchas y úlceras, en algunos casos con compromiso de mucosas, específicamente de los genitales. Ninguna de estas manifestaciones es específica ni patognomónica de la infección^{2,3}.

La microscopia de luz puede evidenciar los vasos sanguíneos dilatados de la dermis con células endoteliales aumentadas de tamaño, de formas irregulares con núcleos hipercromáticos basófilos, e inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas, las cuales frecuentemente poseen un halo claro perinuclear. Otros hallazgos son la presencia de un infiltrado inflamatorio mixto el cual puede tener cambios por leucocitoclasia focales⁴⁻⁶.

Los pacientes con compromiso cutáneo, generalmente, presentan un pobre pronóstico en el momento del diagnóstico, con una mortalidad reportada de hasta el 80%. El citomegalovirus produce un daño en el endotelio que desencadena una vasculitis con oclusión por trombosis y hemorragias⁷.

El tratamiento con medicamentos antivirales en los pacientes inmunocomprometidos ha sido poco reportado. El ganciclovir es el más utilizado, sin que existan datos específicos sobre la duración del tratamiento. Algunos estudios sugieren que dos o tres semanas de tratamiento son efectivas para tratar la infección⁸.

Conclusión

Reportamos el caso de un paciente con compromiso inmunitario y lesiones inespecíficas en piel que sugerían una vasculitis. La biopsia con estudio inmunohistoquímico confirmó el diagnóstico de infección por citomegalovirus.

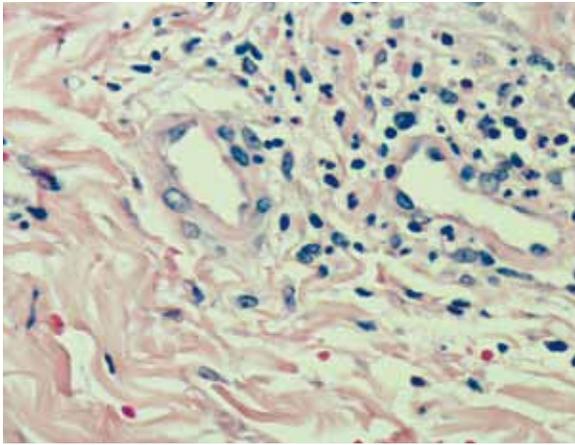


FIGURA 4. Las células endoteliales, de formas irregulares, están aumentadas de tamaño. No se observan inclusiones intranucleares o intracitoplásmicas patognomónicas de citomegalovirus. Hematoxilina-Eosina, 40X

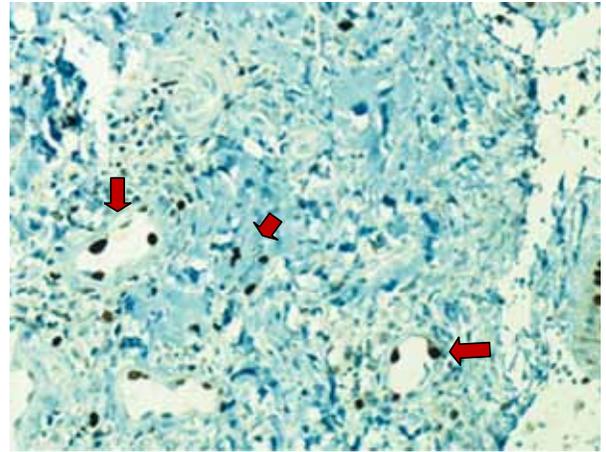


FIGURA 5. El marcador de inmunohistoquímica para citomegalovirus resaltó las células endoteliales y del estroma (flechas). CMV, 40X

En el momento del diagnóstico el paciente se encontraba en muy mal estado general, y falleció a los pocos días. Resulta interesante el caso por lo extraño de su presentación y por las pocas publicaciones encontradas en la literatura^{2,3}.

Referencias

1. Bissinger AL, Sinzger C, Kaiserling E, Jahn G. Human cytomegalovirus as a direct pathogen: correlation of multiorgan involvement and cell distribution with clinical and pathological findings in a case of congenital inclusion disease. *J Med Virol.* 2002;67:200.
2. Trimarchi H, Casas G, Jordan R, Martínez J, Schropp J, Freixas EAR, *et al.* Cytomegalovirus maculopapular eruption in a kidney transplant patient. *Transpl Infect Dis.* 2001;3:47-50.
3. Kaiser MO, Kirwan RM, Strutton GM, Hawley CM, Mudge DW, Campbell SB, *et al.* Cutaneous manifestations of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a case series. *Transpl Infect Dis.* 2008;10:209-13.
4. Choi Y, Kim J, Jang K, Kim DS, Kim WS, Lee JH, *et al.* Characteristics of cutaneous cytomegalovirus infection in non-acquired immune deficiency syndrome. *Br J Dermatol.* 2006;155:977-82.
5. Khoshnevis M, Dvorak P. Cytomegalovirus infections. *Dermatol Clin.* 2002;20:291.
6. Vancikova Z, Dvorak P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent and immunocompromised individuals -a review. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2001;1:179.
7. Persoons MC, Stals FS, van dam Mieras MC, Bruggeman CA. Multiple organ involvement during experimental cytomegalovirus infection is associated with disseminated vascular pathology. *J Pathol.* 1998;184:103-9.
8. Sampathkumar P, Paya CV. Management of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:144-56.

Acantosis nigricans: dos presentaciones de una misma enfermedad

Acanthosis Nigricans: two presentations of the same disease.

Liliana González¹, Elkin Peñaranda².

1. Medico residente de tercer año de Dermatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C.
2. Dermatólogo oncólogo, Hospital Universitario de la Samaritana. Docente, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C.

Correspondencia:

Liliana González

Email: lilisagove@hotmail.com

Recibido: 21 de julio de 2010.

Aceptado: 30 de octubre de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

La acantosis nigricans es una condición de la piel en la que se observa una hiperpigmentación simétrica con textura aterciopelada de los pliegues de la piel. Puede estar en un contexto benigno (asociada a la obesidad y, sobre todo, a la diabetes) o maligno (en el que constituye un síndrome paraneoplásico), y el cáncer gástrico es el que mayor asociación presenta con esta condición.

PALABRAS CLAVE: acantosis nigricans, síndromes paraneoplásicos, resistencia a la insulina, hiperinsulinismo.

Summary

Acanthosis nigricans is an entity where there is a velvety texture with symmetrical hyperpigmentation of the skin. It may be a benign such as those associated with obesity and, especially, with diabetes, or a malignant condition such as a paraneoplastic syndrome. Gastric cancer presents with the greatest association with this condition.

KEY WORDS: acanthosis nigricans, paraneoplastic syndromes, insulin resistance, hyperinsulinism.

Casos clínicos

Caso 1. Se trata de un paciente de sexo masculino de 23 años de edad, que consultó por un cuadro clínico que se inició a los 12 años de edad, de hiperpigmentación parda y alteración de la textura de la piel del cuello, con posterior aparición de lesiones en la región axilar y el tórax.

No había antecedentes personales de importancia. En los antecedentes familiares se encontró un abuelo con diabetes mellitus y la madre con hipertensión arterial. En el examen físico se encontró un índice de masa corporal (IMC) de 27,5, con peso de 71 kg y talla de 1,6 m. En la piel se observaba una placa hiperpigmentada de color marrón, de consistencia aterciopelada, con límites mal definidos en la circunferencia del cuello, en las axilas, en los nudillos de los dedos y en el tórax (FIGURAS 1 Y 2).

En los resultados de laboratorios se informó: hemograma, normal; glucosa, 80 mg/dl colesterol, 170 mg/dl;

HDL (high-density lipoprotein), 45 mg/dl; triglicéridos, 279 mg/dl; curva de glucemia: a los 30 minutos, 109 mg/dl; a la hora, 95 mg/dl; a las 2 horas, 71 mg/dl; a las 3 horas, 80 mg/dl.

Caso 2. Se trata de una paciente de sexo femenino de 71 años de edad, que consultó por un cuadro clínico de verrugas virales en el dorso de las manos. En el examen físico, de forma incidental, se encontraron placas hiperpigmentadas, de consistencia aterciopelada, en la base del cuello, la espalda y la región axilar (FIGURA 3). En las palmas se observaban placas hiperqueratósicas de superficie rugosa (FIGURA 4).

En los antecedentes personales se encontró que le habían detectado un adenocarcinoma de estómago en estadio Borman V; actualmente, está en tratamiento en el octavo ciclo de quimioterapia. Además, había estado recibiendo omeprazol; y se le había practicado una derivación gastro-yeyuno en enero del 2008.

FIGURA 1 Y 2. Nótese la apariencia aterciopelada de las placas de la región cervical y de tórax anterior.



FIGURA 3 Y 4. Se aprecia una placa hiperpigmentada irregular en la región cervical posterior y en la espalda. En las palmas se observan unas placas hiperqueratósicas que le dan el aspecto típico de las palmas callosas.

Discusión

La acantosis nigricans presenta un engrosamiento papilomatoso con pigmentación simétrica de la piel que puede ir de color café a grisáceo-negruczo, en los pliegues de las articulaciones, incluso del pliegue postero-lateral del cuello, las axilas, la ingle, el abdominal, el dorso de los dedos y la boca^{1,2}. El área afectada luce “sucia” y aterciopelada. En algunas ocasiones, puede comprometer la mucosa oral, esofágica, faríngea, laríngea, conjuntival y ano-genital^{3,4}.

Se clasifica en cinco tipos: asociado a obesidad, de síndromes o endocrina, genética, paraneoplásica o inducida por medicamentos¹.

Su prevalencia varía según la raza, con una incidencia de 13% en negros, de 5% en hispanos y menor de 1% en blancos no hispanos¹. No hay diferencias en cuanto a sexo o edad. Tiene una prevalencia de 66% en adolescentes con más de 200% de su peso corporal ideal. La asociación con procesos malignos ha sido baja; un estudio de 12.000 pacientes reveló que sólo 2 la presentaban^{1,5}.

En cuanto a su etiopatogenia, la mayoría de los casos es de causa idiopática y están relacionados con la obesidad. Se postula que en los estados de resistencia a la insulina

y la hiperinsulinemia, la acantosis nigricans se produce por excesiva unión de la insulina con el factor de crecimiento similar a la insulina (*Insulin-like Growth Factor 1*, IGF-1), que ocasiona proliferación de queratinocitos y fibroblastos, lo cual da lugar a la acantosis nigricans^{2,4}.

Cuando la acantosis nigricans se relaciona con alguna endocrinopatía, se conforma el síndrome de acantosis nigricans de tipo A, en la que hay disfunción del receptor de la insulina y está asociado a la obesidad o al síndrome de ovario poliquístico; en este caso en particular, el lugar principal de hiperpigmentación es la vulva². El tipo B, en el cual se encuentran anticuerpos contra los receptores de la insulina, está asociada a enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren o tiroiditis de Hashimoto².

Se han descrito casos de acantosis nigricans de tipo autosómico dominante, en el que no está relacionada con obesidad, endocrinopatías ni anomalías congénitas; se puede presentar desde el nacimiento o la niñez, aunque es más común su aparición en la pubertad².

Algunos medicamentos pueden desarrollar acantosis nigricans, incluidos los corticoides sistémicos, el ácido nicotínico y los estrógenos, como el dietilestilbestrol⁵.

La acantosis nigricans asociada a procesos malignos fue

reportada por Sigmund Pollitzer y Viktor Janovsky, en 1890¹. La acantosis nigricans paraneoplásica es similar clínicamente a la acantosis nigricans por otras causas; su aparición es usualmente brusca y se disemina rápidamente, las lesiones tienden a ser más serias y extensas, y suelen ser sintomáticas, siendo común el compromiso de las mucosas^{2,6,7}. La cavidad oral está comprometida en 25% a 50% de los casos, especialmente en los labios y las comisuras^{2,3,7}. El factor α de transformación de crecimiento (*Transforming Growth Factor alpha*, TGF- α), estructuralmente relacionado con el factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor*, EGF), se ha considerado como la posible causa en este caso^{7,8}.

Su presencia puede preceder al diagnóstico de cáncer hasta en el 17%; en el 61% aparece simultáneamente y en el 22% aparece posteriormente². Se asocia principalmente a cánceres intraabdominales, en los que el adenocarcinoma de estómago puede llegar al 66%. El carcinoma pulmonar es el que se asocia con mayor frecuencia cuando sólo se encuentran las "manos callosas"⁶. Las neoplasias asociadas a la acantosis nigricans tienden a ser agresivas, con una supervivencia media de menos de 12 meses^{2,3}.

Cuando hay afectación de las palmas, la apariencia rugosa de la superficie palmar se ha denominado "palmas callosas" y están usualmente asociadas con acantosis nigricans en el contexto de procesos malignos³.

Histológicamente, se informa papilomatosis con hiperqueratosis y acantosis irregular leve. El color oscuro de la lesión es debido más a la hiperqueratosis que al leve aumento de la pigmentación, dada la melanina que se puede encontrar en algunos casos. Puede hallarse escaso infiltrado dérmico constituido por linfocitos, células plasmáticas y, ocasionalmente, neutrófilos^{1,2}.

El diagnóstico es clínico pero debe hacerse diagnóstico diferencial con nevus lineales, nevus epidérmicos, nevus de los melanocitos, papilomatosis confluyente y reticulada, hemocromatosis o hiperpigmentación posterior a la inflamación, queratosis seborreicas y acrocordones^{1,5}. Cuando hay compromiso oral debe diferenciarse del síndrome de Cowden, de la granulomatosis de Wegener o de la enfermedad de Darier^{1,2,5}.

El tratamiento, en general, debe ir dirigido a la causa identificable²⁻⁴. No hay estudios apropiados sobre el manejo de la acantosis nigricans; algunos reportes de casos han tenido resultados favorables con la administración de retinoides tópicos, orales, calcipotriol y láser⁴. También se ha visto mejoría con la disminución del peso en algunos pacientes obesos². Los medicamentos que mejoran la sensibilidad a la insulina, teóricamente podrían tener algún efecto. La suspensión del medicamento causante, generalmente, mejora la acantosis nigricans. En los pacientes en quienes se encuentra asociado a un proceso maligno, usualmente mejoran con el tratamiento de base^{2,3}.

Referencias

1. Piscoya A, de los Ríos R, Valdivia J, Cedrón H, Huerta-Mercado J, Bussalleu A. Acantosis nigricans maligna: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Perú*. 2005;25:101-5.
2. Hermanns T, Scheen A, Pierard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: Pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:199-203.
3. Gorisek B, Krajnc I, Rems D, Kuhelj J. Malignant acanthosis nigricans and tripe palms in a patient with endometrial adenocarcinoma -a case report and review of literature. *Gynecol Oncol*. 1997;65:539-42.
4. Higgins SP, Higgins, Freemark M, Prose NP. Acanthosis nigricans: A practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J*. 2008;14:2.
5. Sinha S, Schwartz RA. Juvenile acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:502-8.
6. Mullans EA, Cohen PR. Tripe palms: A cutaneous paraneoplastic syndrome. *South Med J*. 1996;89:626.
7. Pentenero M, Carrozzo M, Pagano M, Gandolfo S. Oral acanthosis nigricans, tripe palms and sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma. *Int J Dermatol*. 2004;43:530-2.
8. Kebria MM, Belinson J, Kim R, Mekhail TM. Malignant acanthosis nigricans, tripe palms and the sign of Leser-Trélat, a hint to the diagnosis of early stage ovarian cancer: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2006;101:353-5.