

ISSN 1657 - 0448



REVISTA  
Asociación Colombiana de  
**DERMATOLOGÍA**  
& CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

**Educación Médica  
Continuada**

**Revisión  
de temas**

**Minicasos**

*Criocirugía*

*Micosis fungoides*

*Reacción de contacto alérgico tipo  
liquen rojo plano a la resina butil fenol paraterciario*

*Queratoacantoma gigante y tratamiento  
con 5-fluoruracilo intralesional*

*Síndrome verrucoso*



**Volumen 13, Número 3, octubre de 2005**





Asociación Colombiana de

**DERMATOLOGÍA**  
**& CIRUGÍA DERMATOLÓGICA**



Asociación Colombiana de

# **DERMATOLOGÍA & CIRUGÍA DERMATOLÓGICA**

## ***Directivas***

**2004 - 2006**

Presidente

**Antonio Barrera**  
(Bogotá, D.C.)

Presidente honorario

**Mariano López**  
(Bogotá, D.C.)

Vicepresidente

**Luis Hernando Moreno**  
(Cali)

Secretaria

**Patricia De Castro**  
(Bogotá, D.C.)

Tesorera

**Clara Inés Ortiz**  
(Bogotá, D.C.)

Vocales

**Mónica María Escobar** (Medellín)

**Ángela Seidel Arango** (Armenia)

**Armando Vásquez** (Bucaramanga)

**Alfonso Rebolledo** (Pasto)

**César Burgos** (Bogotá)

**Jairo Fuentes Carrascal** (Barranquilla)



Asociación Colombiana de

## **DERMATOLOGÍA & CIRUGÍA DERMATOLÓGICA**

Comité

*editorial*

### **Editor - Jefe**

Rodolfo Augusto Trujillo Méndez

### **Director Comercial**

Carlos Horacio González

#### **Armenia**

Ángela Seidel

#### **Barranquilla**

Álvaro Julio Correa  
Jairo Fuentes  
Esperanza Meléndez  
Adelita Vargas

#### **Bogotá, D.C.**

Álvaro Acosta de Hart  
Antonio Barrera  
Héctor Castellanos  
Juan Guillermo Chalela  
Gaby Flórez  
Evelyne Halpert  
Mariano López  
Gerzaín Rodríguez  
María Claudia Torres  
Andrés Luque  
Diego Roselli

#### **Bucaramanga**

Luz Stella Montoya  
Miguel Zárate

#### **Cali**

Alberto Alzate  
Adriana Arrunátegui  
Martha H. Campo  
Doralda Castro  
Claudia Covelli  
Rafael Falabella  
Luis F. Balcázar  
María Isabel Barona  
Lucy García  
Ana Francisca Ramírez  
Luis Hernando Moreno  
Ricardo Rueda

Pablo Tróchez  
Jairo Victoria

#### **Cartagena**

Gonzalo Marrugo

#### **Manizales**

Felipe Jaramillo  
Lucía van den Enden

#### **Medellín**

Ángela Zuluaga de Cadena  
Stella Prada de Castañeda  
Alonso Cortés  
José Ignacio Gómez  
Flavio Gómez  
Luz Marina Gómez  
Diego Jaramillo  
Walter León  
Rodrigo José Núñez Rinta  
Ángela Restrepo  
Gloria Sanclemente  
Fernando Vallejo  
Juan Pedro Velásquez

#### **Montería**

Victor Otero

#### **Pasto**

César Arroyo

#### **Pereira**

Adolfo Hormaza  
Hernán Duque

#### **Popayán**

Édgar Altuzarra

#### **Santa Marta**

Teresita Díaz Granados

# Índice

**EDITORIAL** 170

## **EDUCACION CONTINUADA**

**Criocirugía** 175

✓ María Soledad Aluma Tenorio  
✓ Luz Marina Gómez Vargas  
Medellín

## **REVISION DE TEMAS**

**Micosis fungoides** 191

✓ Cristina María Uribe Betancur  
✓ Isabel Restrepo Álvarez.  
Medellín

## **MINICASOS**

**Reacción de contacto alérgico  
tipo liquen rojo plano a la resina butil fenol  
paraterciario.** 209

✓ Rodrigo Núñez Rinta  
✓ Norma González Tobón  
✓ Rodrigo Restrepo Molina  
Medellín.

**Queratoacantoma gigante y tratamiento  
con 5-fluoruracilo intralesional.** 212

✓ Rafael Arango Vélez  
✓ Lucía Van Den Enden Medina  
Manizales.

<b>Síndrome verrucoso</b>	<b>217</b>	<b>Xantomatosis cerebro tendinosa</b>	<b>239</b>
✓ Milton Mejía Montoya		✓ Andrea Vargas	
✓ Mónica Gaviria Muñoz		✓ Luis Alfonso Gómez	
✓ Alejandro Vélez		✓ Fernando Vallejo	
Medellín		Medellín.	
<b>Botriomicosis cutánea</b>	<b>223</b>	<b>Infección diseminada</b>	
✓ Milton Mejía Montoya		<b>por <i>Fusarium</i> spp en un paciente</b>	
✓ Mónica Gaviria Muñoz		<b>trasplantado de médula ósea</b>	<b>245</b>
✓ Rodrigo Núñez Rinta		✓ Andrea Vargas	
✓ Alejandro Vélez		✓ Luis Alfonso Gómez	
Medellín		✓ Margarita Velásquez	
<b>Poliarteritis nodosa cutánea</b>	<b>229</b>	✓ Francisco Cuéllar Ambrosí	
✓ Gener Alejandro Mancilla Díaz		Medellín.	
✓ Fernando Vallejo Cadavid		<b>In memoriam</b>	
✓ Luis Alfonso Correa Londoño		Doctor Jorge Hernando Vidales Díaz	<b>248</b>
Medellín			
<b>Síndrome DRESS</b>	<b>235</b>	<b>Formato de respuestas</b>	<b>251</b>
Ivonne Constanza Angulo Moreno			
✓ Juan Guillermo Chalela Mantilla			
Bogotá.			

## 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 contenidas en el material publicado en esta revista. Ningún procedimiento, prueba o terapia deben ser llevados a cabo a menos que, a juicio del lector, se justifique el riesgo.

Debido a los frecuentes 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 son responsabilidad de los autores.

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son propias 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.

### Copyright 1991

Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

### Todos los derechos reservados.

Depósito legal: 2377 S

Versión electrónica: [www.asocolderma.org](http://www.asocolderma.org)

## REGLAMENTO DE PUBLICACIONES



La Revista Colombiana de Dermatología es un órgano de expresión para 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 los 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:

Rodolfo Augusto Trujillo M., Editor - Jefe  
Revista Asociación Colombiana de Dermatología  
y Cirugía Dermatológica  
Edificio Consumédico, Cali  
Calle 5 No. 38-14 • Consultorio 601  
Teléfono: 558 2816

La Revista acoge las normas publicadas por el *International Committee of Medical Journal Editors* en su *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* 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](http://www.icmje.org)

Todos los miembros de la Sociedad, 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. Profesor invitado

Tema y extensión libres.

### 2. Revisión de temas (monografías)

Hasta seis mil palabras; serán trabajos didácticos, de actualización sobre un campo particular de la dermatología. Son de revisión, pero con una extensión bibliográfica no mayor de setenta referencias. Incluirán: introducción, material y métodos, comentarios y conclusiones según los trabajos revisados y los propios del autor. El resumen, en español y en inglés, no será

mayor de doscientas cincuenta palabras. (Deben indicarse 2-3 "palabras clave").

### 3. Artículo original

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 de máximo ciento cincuenta palabras en español e inglés. (Deben indicarse 2-3 "palabras clave").

### 4. Investigación clínico-terapéutica

Con una extensión máxima de dos mil quinientas palabras, sobre evaluaciones de drogas. Puede añadirse un máximo de cuatro gráficos o cuadros y dos fotografías clínicas a color. Su metodología es similar a la de los artículos originales.

### 5. Investigación epidemiológica

Debe tener una extensión máxima de dos mil quinientas palabras. Incluir: introducción, material y métodos o informe de casos, resultados, comentarios y referencias. Requiere un resumen de mínimo ciento cincuenta palabras en español o inglés. (Deben indicarse 2-3 "palabras clave").

### 6. Ciencias básicas

No mayores de seis mil palabras; serán trabajos didácticos, de actualización sobre un campo particular de la dermatología. Son de revisión, pero con una extensión bibliográfica no mayor de setenta referencias. Incluirán: introducción, material y métodos, comentarios y conclusiones según los trabajos revisados y los propios del autor. El resumen, en español y en inglés, no será mayor de doscientas cincuenta palabras. (Deben indicarse 2-3 «palabras clave»).

### 7. Educación médica continuada

Es un artículo de revisión completa sobre algún tema. Extensión máxima de cinco mil palabras.

### 8. Trabajos del concurso de residentes

Presentación de las investigaciones llevadas a cabo por los residentes de las diferentes escuelas, ya expuestas en los Congresos Colombianos de Dermatología. Su formato será similar al numeral 3.

### 9. Minicasos

Sección de comunicación de experiencias clínico-terapéuticas o histopatológicas. Tienen un resumen de no más de cincuenta

palabras y el desarrollo del caso: minuciosa historia clínica, descripción de la terapia, resultados, un corto comentario y conclusión final. Sólo cinco referencias, relacionadas con el tema. Extensión máxima: mil palabras. Se incluirán tres fotografías clínicas o histológicas.

#### 10. 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.

#### 11. Cirugía dermatológica

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

#### 12. Dermatología en internet

Página dedicada a ofrecer a los lectores información sobre el uso y la utilidad del internet para apoyar su actividad diaria, asistencial y académica. Extensión máxima: mil quinientas palabras.

#### 13. 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.

#### 14. ¿Conoce usted el diagnóstico?

Presentación de un caso, común o infrecuente, para ejercicio mental del lector. Deberá mostrarse la confirmación histológica o de laboratorio. Seguirá el patrón de presentación de un minicaso.

#### 15. Remanso dermatológico

Espacio para las manifestaciones artísticas y creativas de los colaboradores dermatólogos. Cuando se trate de fotografías se exigirán las mismas disposiciones usadas para el material gráfico de la revista. Si se trata de texto, no deberá ser mayor de mil palabras o cien líneas.

#### 16. Correspondencia

Cartas al Editor con comentarios, opiniones o informaciones relacionadas 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.

#### 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 establezca 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 interés, si los hubiere, y no se ha incluido en el escrito. Si hay conflictos de interés deben ser informados en el artículo (Ej.: Auspiciado por el laboratorio X productor del medicamento Y).

El Editor se reserva el derecho de aceptar los artículos y de sugerir modificaciones antes de su publicación. Serán publicados a medida que lo permita el espacio disponible en la Revista, con un riguroso orden de antigüedad en relación con la fecha de su recepción por el Editor, quien enviará inmediatamente una nota de recibo al autor, la cual no es un compromiso de su publicación.

Todo trabajo será enviado en disquete e impreso en hojas tamaño carta, original y dos copias, a doble espacio, por un solo lado, con márgenes laterales de 4 cm y numeradas consecutivamente iniciando desde la página del título. El contenido del disquete y el del trabajo impreso deberán ser idénticos. El disquete debe estar marcado con el título del trabajo y el nombre del autor; no debe contener material diferente del trabajo. La Revista tendrá como idioma oficial el español, pero podrá aceptar colaboraciones en inglés. Ningún material enviado será devuelto.

La primera página incluye:

**Título del trabajo**

**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 (es imprescindible para una comunicación ágil) del**

autor a quien se le enviará la correspondencia, 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 **2-3 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](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)

Sólo debe utilizarse un mínimo de abreviaturas, las cuales serán definidas la primera vez antes de su empleo. Siempre usar nombres genéricos de drogas. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá mencionar una vez, citada entre paréntesis luego de su primera citación.

Toda medida será indicada 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](http://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.

**Ilustraciones y cuadros:** Son suplementarios y no duplicados de lo que se diga en el texto. Cada artículo podrá llevar un número razonable de fotos en blanco y negro y cuatro fotos en color (minicasos: tres). El número de fotos a color podrá ser aumentado a seis cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del Comité Editorial. Para ellas deben enviarse la diapositiva original y dos copias en papel brillante (liso) de tamaño 10 cm x 15 cm, con etiqueta adhesiva en el dorso que indique su número, nombre del autor y una flecha que señale el margen superior derecho. Para las fotos en blanco y negro se requieren igualmente copias de este tipo. Los cuadros, gráficos en línea o diagramas deberán ser enviados en forma de fotografía de alto contraste, similar a las fotos en blanco y negro. No se aceptan impresiones de computador. Las fotos enviadas en medio electrónico deben estar en formato JPEG, con una resolución de 300 DPI y ser grabadas por lo menos al mismo tamaño del que se quieran reproducir. No enviar obras de arte, radiografías u otro tipo de material original. 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. Todo el texto deberá ser enviado aparte en un disquete de 3 1/2", transcrito en un procesador de texto común. Las ilustraciones se numeran con cifras, de acuerdo con su mención en el texto. Las leyendas correspondientes deberán ser escritas a doble espacio y en hojas diferentes de las del texto del trabajo. No deben ser repetitivas de lo indicado en él, sino complementarias. Si han sido publicadas previamente, deberá darse el crédito completo en dichas leyendas y acompañarse de un **permiso escrito** del propietario de los derechos de autor (Copyright). 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 indicarse en el artículo publicado. No se debe incluir información que permita identificar al paciente, como nombre, iniciales, o números de historia clínica.

## Editorial del presidente

**D**ENTRO DEL marco del VI Congreso Colombiano de Dermatología Pediátrica, celebrado los días 7, 8 y 9 de agosto de 2003 en la ciudad de Armenia, se realizó el Primer Encuentro Nacional de Residentes de Dermatología, acontecimiento que califico como trascendente y muy afortunado.

La convocatoria reunió una asistencia mayoritaria de residentes con manifiesto espíritu de entusiasmo, constituyéndose así en el inicio de una integración formal donde hubo espacio para la ciencia médica, el humanismo, el arte, lo mejor de mi escuela y de mi ciudad, etc., y una decidida respuesta a la importante propuesta de agremiación. La novedosa idea de crear la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica y consignar en sus estatutos la categoría de Miembros Aspirantes para los residentes de las escuelas colombianas fue muy aplaudida. Esta propuesta se llevó a la asamblea general de la asociación celebrada durante el XXV Congreso Nacional en octubre de 2004 en la ciudad de Bogotá, y en ella fue aprobada.

En los estatutos esta categoría quedó consignada así:

Miembros aspirantes. "Serán miembros aspirantes los residentes de Dermatología que estén cursando en Escuelas de Dermatología del país y que deseen pertenecer a la Asociación. (...) Art. 14.

Deberes y Derechos de los Miembros Aspirantes. Asistir a los eventos y programas de la Asociación. (...) "Poner en consideración de la Junta Directiva de la Asociación iniciativas que propendan a un mejor ejercicio de la especialidad en cualquiera de sus aspectos científicos, técnicos, profesionales, gremiales, sociales o humanitarios, iniciativas que el Presidente pondrá en conocimiento de los afiliados para posterior consideración de la asamblea. (...) Asistir a las asambleas, en donde tendrán voz pero no voto".

Uno de mis principales propósitos al asumir la presidencia de la Asociación fue organizar y celebrar el II Encuentro Nacional de Residentes de Dermatología. Con el decidido apoyo de la Junta Directiva y del doctor Elkin Peñaranda, y con la anuencia de los jefes de las Escuelas emprendimos la tarea de planear esta especial convocatoria.

Seleccionado como ideal el marco fresco, verde y lacustre de la ciudad de Paipa en Boyacá, celebramos en ella el II Encuentro Nacional de Residentes de Dermatología los días 13 y 14 de agosto de 2005. Pudimos vivir una apacible y verdadera integración de colegas, enaltecida y

honrada por la presencia de los profesores que dirigen las diversas cátedras de la dermatología colombiana y los distintos invitados.

Con un programa rico en contenidos académicos, a cargo de destacados profesores e investigadores, se cumplieron los eventos de dermatopatología y de investigación, las conferencias libres a cargo de cada escuela, se compartieron experiencias y se realizó el simposio de los residentes: lo mejor de mi escuela en temas libres, dermatológicos y afines. Se realizó el simposio de los residentes: Las actividades sociales y las distintas atenciones tuvieron adecuados espacios y el manifiesto apoyo de la industria farmacéutica fue definitivo para su éxito.

Propiciar un encuentro nacional de residentes de dermatología cada dos años fue el consenso de todos los asistentes y de la actual Junta Directiva de la Asociación.

Constituyen ustedes, apreciados residentes, la semilla, la promesa y la novel generación que sabrá dirigir sapientemente nuestra Asociación en el futuro en lo científico, lo académico, lo humano, lo ético y lo gremial en todo el ámbito nacional y sabrá forjar una verdadera familia dermatológica.

Otro propósito no menos importante, oportuno y pertinente fue promover el interés de celebrar dentro del marco del II Encuentro Nacional de Residentes de Dermatología un simposio sobre la enseñanza de la dermatología en posgrado en Colombia, el tercero después del primero realizado en 1992 al cierre del XIX Congreso Nacional en la isla de Providencia y del segundo al final del evento de Cali en 1994.

"Hacer un alto en el camino y analizar en conjunto lo que fue, lo que es y lo que debe continuar siendo nuestra especialidad" fue el lema de la convocatoria del primer simposio. En este certamen se trató de configurar con los diferentes jefes o delegados de las escuelas, un programa que aglutinara los tópicos más importantes que forman la columna vertebral en la formación y práctica de nuestra especialidad. El objetivo práctico es intercambiar ideas entre las directivas de las cátedras de dermatología colombiana que forman especialistas, sobre lo que es y lo que debe continuar siendo la especialidad, dentro del marco de la dinámica de la ciencia médica, con los nuevos conocimientos en biología molecular, ingeniería genética, bioética, genoma humano, economía, informática, robótica, nuevas enfermedades, novedosos métodos diagnósticos y terapéuticos, cirugía, estética, células madres, clonación, etc.

***Editorial del presidente***

El III simposio de la Enseñanza de la Dermatología en Posgrado en Colombia versó sobre temas esenciales: conveniencia o no de programas unificados, la enseñanza interinstitucional, el perfil ideal del dermatólogo colombiano, la unidad dermatológica para la enseñanza, la investigación en dermatología, la sub-especialidad, entre otros.

La Asociación quiere preocuparse por las nuevas generaciones de especialistas formados en las escuelas colombianas y desea propiciar este espacio para que se repitan estos eventos con alguna periodicidad, se compartan

experiencias y se estudien alternativas que conduzcan al buen perfil y a la excelencia de la cátedra y del dermatólogo colombiano. Nuestra especialidad cada vez más ocupa espacios protagónicos en la dinámica vertiginosa de la ciencia médica y en la salud del paciente.

*Antonio Barrera A.*  
Presidente

## Editorial

**H**AY MUCHOS tipos de investigación y diferentes formas de clasificarlos. Ejemplo de ello serían los estudios experimentales, cuasiexperimentales y no experimentales.

Los clínicos generalmente realizan investigación epidemiológica e investigación clínica. A veces confundimos la investigación clínica con la epidemiología, olvidando que ésta es el estudio y tratamiento de las enfermedades que afectan a grandes grupos humanos en amplios sectores geográficos.

La investigación clínica hace mayor referencia a los ensayos clínicos, estudios generalmente experimentales con sujetos elegidos en forma aleatoria.

A veces es difícil conseguir pacientes para realizar ensayos clínicos, porque la enfermedad tiene una incidencia o prevalencia muy baja, o porque es una enfermedad vergonzosa (Ej. sífilis). Para estos casos hay diseños especiales que se llaman ensayos clínicos pequeños (*Small Clinical Trials*), para profundizar en el tema les recomiendo el libro del mismo nombre, de circulación gratuita y disponible en: <http://www.nap.edu/catalog/10078.html>

Con respecto al número de pacientes que se requieren para un estudio, se debe recordar que cuanto menor incidencia tenga la enfermedad, más difícil será conseguir un número suficiente de enfermos. Para determinar el número de pacientes y cuáles son las mejores pruebas estadísticas deberíamos apoyarnos siempre en un bioestadístico. Es difícil conseguir en Colombia estadísticos que se especialicen en esta área, por lo que debemos propender a su formación en las universidades públicas.

Para establecer el buen diseño de un estudio epidemiológico debemos apoyarnos en los epidemiólogos. Si

queremos un diseño de un estudio clínico debemos conseguir ayuda de un investigador clínico experimentado, como aquellos que han trabajado con la industria farmacéutica o con la Organización Mundial de la Salud, o de un epidemiólogo que haya trabajado en estudios clínicos. Obviamente no todo el trabajo se lo dejaremos al epidemiólogo, al bioestadístico o al investigador clínico experimentado que nos apoyan. Debemos conocer, por supuesto, los preceptos generales de los tipos de estudios básicos.

Hay paquetes estadísticos que también nos ayudan (Ej. SPSS 9, Epiinfo 2002), pero somos nosotros quienes imponemos las condiciones: el grado de significancia, por ejemplo (v.gr.  $P < 0.05$ ), y decidimos las pruebas estadísticas a utilizar:

1. t-test: Compara poblaciones.
2. ANOVA: Compara variables.
3.  $X^2$ : Compara porcentajes o proporciones.
4. Kaplan-Meier (regresión de cox): Compara curvas de supervivencia.
5. etc.

Una vez más, si esto es muy complicado, el bioestadístico nos ayuda; pero nosotros debemos decirle qué queremos. En un estudio con muchas variables hay pocas posibilidades de encontrar una relación causal al azar. Debemos orientar al bioestadístico y decirle cuáles variables conectar.

*Rodolfo Augusto Trujillo M.*



Un especialista en protección solar altamente confiable en el cuidado de la piel durante las actividades diarias de sus pacientes.

Preserva la piel saludable y joven.

- Previene el envejecimiento prematuro: arrugas y manchas, alergias e intolerancias.
- Previene del cáncer de piel y quemaduras.
- Contiene Vitamina E y Pantenol.
- Sin perfumes.
- Efectividad y tolerancia clínicamente comprobadas.

Protección UVA y UVB de amplio espectro y larga duración gracias a la fotoestabilidad de sus filtros de última generación, con excelentes propiedades cosméticas.

**TINOSORB® S, TINOSORB® M y Dióxido de Titanio.**

NUEVO



**FPS 25 GEL**

Piel normal a grasa.

**TINOSORB® S + DT**

NUEVO



**FPS 30 Loción**

Piel normal a seca.

**TINOSORB® S + DT**

NUEVO



**FPS 60 Loción**

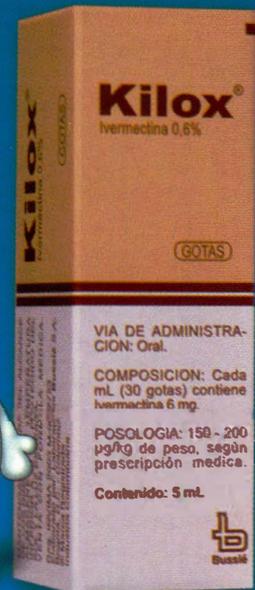
Ultra protección para pieles sensibles al sol.

**TINOSORB® S + M + DT**

# KILOX<sup>®</sup>

Ivermectina 0,6% Gotas

**Único tratamiento  
escabicida oral  
de más fácil  
administración  
que las  
terapias tópicas**



La razón de **PESO** en terapia  
**antiparasitaria**

KILOX<sup>®</sup> 0,6% Gotas

CONTENIDO: 5 mL

COMPOSICION: Cada mL (30 gotas) contiene 6 mg de Ivermectina - Excipientes c.s.p.

DOSIFICACION: 150 - 200 µg/kg de peso, (una gota/kg de peso), o según indicación médica.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: Hipersensibilidad al medicamento. No debe administrarse durante el embarazo ni a madres lactantes. La seguridad en niños menores de 5 años no ha sido probada. Meningitis y enfermedad del sueño. PRECAUCIONES: No debe administrarse a pacientes embarazadas ni madres lactantes durante los tres primeros meses. MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. VENTA CON FORMULA MEDICA. CONSERVESE EN LUGAR FRESCO, PROTEGIDO DEL SOL Y BIEN TAPADO. Reg. INVIMA - 2003 - M - 0002723

Elaborado por laboratorios Bussié S.A. - Bogotá, D.C. - Colombia - ©Marca registrada - Industria Colombiana.

  
Bussié

# Criocirugía

María Soledad Aluma Tenorio

Luz Marina Gómez Vargas

## RESUMEN

**L**A CRIOCIRUGÍA es una técnica quirúrgica que tiene como principio básico el congelamiento para destruir tejido no deseado, y que se considera una opción en cirugía por ser mínimamente invasiva, fácil y rápida de realizar. Se hace una revisión que presenta varios tópicos sobre el tema, incluyendo mecanismos bioquímicos y biofísicos utilizados en la crioterapia, técnicas de monitoreo, técnicas básicas, usos clínicos y complicaciones.

**Palabras clave:** criocirugía, criobiología, tratamiento.

## CRIOCIRUGÍA

En dermatología, la criocirugía se define como la aplicación de frío sobre la piel para producir una destrucción local del tejido de forma eficaz y controlada.<sup>1</sup> Los términos criocirugía y crioterapia son sinónimos; sin embargo, el término más apropiado es el de criocirugía, puesto que la crioterapia se usa para disminuir una inflamación, aliviar un dolor o disminuir una hemorragia, y no para destruir tejidos.

La historia de este método terapéutico se remonta a Egipto, 2500 años a.C. Posteriormente, Hipócrates (470-370 a.C.) la usó para disminuir el dolor. El barón Dominique Jean Lorrey, en la época de Napoleón, logró atenuar con hielo las hemorragias producidas por las amputaciones. Arnot, un médico inglés, utilizó la crioterapia para manejar la

neuralgia y para el tratamiento paliativo de algunos tipos de cáncer.<sup>2</sup> Sin embargo, se considera que la cuna de la criocirugía es Nueva York. En 1899, White sumergió un aplicador en aire líquido para tratar verrugas, nevus, queratosis y neoplasias malignas en la piel. En 1948, Allington empezó a utilizar el nitrógeno líquido como criógeno. En 1969, Zaccarian desarrolló un termo con *spray* que servía como contenedor para el nitrógeno líquido, permitiendo así la evolución y comercialización de este método.<sup>3</sup> Desde 1988 se considera que la crioterapia es el segundo procedimiento más realizado en dermatología en los Estados Unidos.<sup>4</sup>

## CRIOBIOLOGÍA

La congelación puede producir lesión en las células por medio de dos mecanismos de acción que se interrelacionan; el primero es el efecto directo que genera el frío sobre la célula, y el segundo es la estasis vascular. A su vez, la congelación de la célula puede realizarse de forma rápida o lenta, lo que genera cambios fisiológicos diferentes.<sup>5</sup>

El efecto directo de la congelación rápida lleva a los siguientes cambios: al disminuir la temperatura del tejido se produce un enlentecimiento de los procesos químicos y físicos en la célula. Cuando la temperatura llega al rango entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $-15^{\circ}\text{C}$  se empieza a formar hielo extracelular, lo que se conoce como superenfriamiento. En este período la membrana celular intacta impide que los cristales de hielo entren al interior de la célula. A medida que la temperatura continúa bajando a más de  $-15^{\circ}\text{C}$ , se reduce el solvente intracelular, lo que aumenta la concentración de solutos y disminuye el punto de congelamiento. Con pérdidas mayores de temperatura se forma más hielo extracelular, y empieza a formarse hielo intracelular por la solidificación de los solventes y los solutos; esto se conoce como punto eutéctico.<sup>5</sup>

Desde el punto de vista molecular, la congelación rápida produce alteración de la membrana celular por el efecto mecánico de la formación de cristales, cambios en el pH por la concentración anormal de electrolitos intra y extracelulares, daño de la estructura y función de las organelas,

María Soledad Aluma Tenorio, RII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana Medellín, Colombia.

Luz Marina Gómez Vargas, Dermatóloga-Asesora Universidad Pontificia Bolivariana, Departamento de Dermatología, Medellín.

Correspondencia: María Soledad Aluma Tenorio, Carrera 77 No. 35-54, teléfono: 411 0453 Medellín. E-mail: msalumat@yahoo.com

principalmente lipoproteínas, enzimas, mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso, con inhibición de la síntesis de DNA. Todo esto lleva finalmente al shock térmico con muerte de la célula.<sup>7</sup>

A diferencia de lo anterior, cuando se realiza la congelación de forma lenta se produce hielo extracelular, que aumenta a medida que la temperatura disminuye paulatinamente. Esto hace que se reduzca el solvente por fuera de la célula y que se incremente la concentración de solutos. Se crea, entonces, una fuerza osmótica que arrastra el agua que hay en el interior de la célula y produce deshidratación. Aunque no se forma hielo intracelular en el congelamiento lento, ni se lesiona la membrana celular, los cambios osmóticos pueden ser lo suficientemente significativos como para generar efectos deletéreos. Por lo anterior, se concluye que el congelamiento rápido produce daños más graves a la célula.<sup>2,5</sup>

Luego del período de congelación viene una etapa de descongelación. En esta fase pasan solutos al plano intracelular, buscando lograr un equilibrio osmótico. Con ellos se arrastra el agua del exterior, con producción de edema y finalmente la ruptura de la célula. Esto se conoce como efecto de solución. El otro fenómeno que se presenta cuando la descongelación se hace de forma lenta es el de recristalización. Al descongelarse los cristales, resultan formas pequeñas que hacen agregación, y forman grandes estructuras que pueden lesionar la célula de forma mecánica. Este evento se observa cuando el tiempo de descongelación duplica al de congelación. Es claro, entonces, que el descongelamiento lento produce daños más graves, y que el tiempo de congelación debe ser dos veces el tiempo de descongelación.<sup>2,5,6</sup>

El otro mecanismo de acción por el cual la crioterapia lesiona la célula es el de estasis vascular. El frío produce daño directo en el endotelio; esto hace que se aumente la permeabilidad vascular, lo que genera edema en el espacio intersticial. Como consecuencia, se reduce la presión hidrostática y se disminuye la velocidad del fluido intravascu-

lar, lo que facilita la agregación plaquetaria y la formación de microtrombos. Al ocluirse los vasos se produce entonces reducción del aporte de oxígeno a los tejidos, con posterior isquemia y necrosis. Los cambios fisiológicos de este período incluyen una vasoconstricción inmediata en el momento de la congelación, una vasodilatación refleja que inicia en el período de descongelación, y que puede durar entre 20 y 30 minutos, y finalmente la formación de microtrombos, con oclusión completa, que persiste por 30 a 40 minutos. Por consiguiente, la estasis vascular se desarrolla en forma lenta y se completa a los 40 minutos. El fallo de la microcirculación asegura la destrucción celular.<sup>6</sup>

Cuando se repite el ciclo de congelación-descongelación se producen eventos físicos similares a los revisados previamente, con la diferencia que ya hay un condicionamiento y alteración del tejido que facilita los cambios térmicos, disminuyendo el calor y la vascularización, y aumentando la zona de congelamiento. En general, el intervalo entre ciclo y ciclo debe ser de tres a cuatro minutos. Se postula que la repetición del ciclo incrementa la letalidad del proceso.<sup>5</sup>

No todas las células responden de igual forma al frío. Los tejidos más susceptibles son los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, seguidos por los queratinocitos y los melanocitos. Por esto en ocasiones se pueden obtener como complicaciones la alopecia y la hipopigmentación. En cambio, los fibroblastos y el perineuro son resistentes al frío, lo que contribuye a la cicatrización y a que los cambios sensoriales que puedan presentarse después de la crioterapia sean transitorios. Por el contrario, las células tumorales y algunos virus como el PVH requieren de temperaturas muy bajas para su destrucción, pues pueden sobrevivir en el nitrógeno.<sup>8</sup>(Cuadro 1).

Por esta razón, en general se permite un ciclo para la destrucción de lesiones benignas, exceptuando las verrugas, que pueden requerir tres ciclos. Para las lesiones malignas se recomienda de 2 a 3 ciclos.<sup>9</sup> Sin embargo, para Kuflik y Gage todas las lesiones tumorales, benignas o malignas, deberían tratarse mínimo con dos ciclos.<sup>10</sup>

**Cuadro 1. Temperatura necesaria para producir destrucción tisular.**

Folículos Pilosos	Glándulas Sebáceas	Queratinocitos	Melanocitos	Fibroblastos	Perineuro	Células tumorales
0°C a 30°C	0° a -30°C	-30°C	-20 a -40°C	Resistentes	Resistentes	-50 a -60°C

La lesión cutánea resultante de la crioterapia, o lesión criogénica, pasa por diferentes estadios: el primero es una zona blanca que corresponde a la zona congelada. Inmediatamente después, por la liberación de histamina, se produce una lesión urticariforme. El edema se crea por la respuesta inflamatoria y la permeabilidad capilar, y éste aparece en el sitio tratado a las 12 a 24 horas, llegando a su máximo en el plazo de dos a cuatro días. El edema puede ser más prominente en zonas de piel laxa como los labios y los genitales, en la frente y en la región periorbitaria. A las 12 a 24 horas pueden formarse vesículas y ampollas situadas en la unión dermo-epidérmica. Dependiendo del daño vascular, éstas pueden ser seróticas o con contenido hemorrágico. Teóricamente son asintomáticas, posiblemente por el daño temporal del nervio periférico. Las ampollas y las vesículas se rompen aproximadamente a las 48 horas, y dejan una zona de exudación y esfacelación que posteriormente se cubre con una costra que empieza a retraerse en 10 a 14 días.<sup>11</sup>

En general la crioterapia se acompaña de una cicatrización favorable, pues la resistencia de las fibras de colágeno al frío ayuda al proceso reparativo. Los resultados cosméticos se relacionan con la profundidad de la lesión. La cicatriz resultante suele ser blanda, pequeña, sin retracción, y las cicatrices hipertróficas son inusuales. Puede haber cambios en la pigmentación, principalmente hipopigmentación, por la sensibilidad de los melanocitos al frío; sin embargo, se han descrito algunos casos de hiperpigmentación reactiva en la periferia. El tiempo que tarda la cicatrización es mayor que en una cicatrización primaria, y varía entre 2 y 14 semanas. Se considera que cuanto más alejada esté la lesión del rostro, más tardará en cicatrizar.<sup>12</sup>

Los conceptos sobre crioinmunología no son concluyentes. Hay dos fenómenos que han llamado la atención: el primero es que al tratar de forma parcial verrugas vulgares se logró obtener el aclaramiento completo, aun de las lesiones que estaban a distancia, y el segundo, que al tratar lesiones tumorales malignas se consiguió, en algunos casos, la resolución de las metástasis. Esto llevó a considerar que el congelamiento podía actuar como un estímulo antigénico que genera una respuesta inmunológica específica de tipo humoral y celular, todavía no muy bien elucidada, similar a la aplicación de una vacuna; así se originó el término crioinmunización. Con este concepto se ha tratado de desarrollar la crioinmunoterapia como una alternativa para manejar tumores malignos; sin embargo, los estudios posteriores no han logrado mostrar desaparición de las metástasis.<sup>6,13</sup>

Los hallazgos histopatológicos que se observan en la crioterapia se presentan desde los quince minutos posteriores al congelamiento, y consisten en cambios vasculares con aglomeración de eritrocitos en la luz del vaso, con posterior extravasación masiva a toda la dermis. La epidermis inicia un proceso de degeneración cavitaria que se completa a las cuatro horas. Los queratinocitos presentan núcleo picnótico con citoplasma vacuolado, mientras las células de la periferia presentan núcleo basófilo y citoplasma eosinófilo. Hay degeneración leve del colágeno que se resuelve a las dos semanas. El infiltrado inflamatorio inicial es de predominio de polimorfonucleares y eosinófilos, y después es reemplazado por linfocitos y plasmocitos. A los treinta minutos hay edema y necrosis de las células endoteliales; a las dos horas, edema intersticial y necrosis en la hipodermis, que también se resuelve a las dos semanas. A las cuatro horas se observa la destrucción de los melanocitos. A las siete horas se forman las ampollas intraepidérmicas, inicialmente con contenido seroso, y al primer día con material eritrocitario. A las 48 horas se presenta pérdida de la arquitectura de los anexos pilosebáceos y sudoríparos.<sup>12</sup>

## EQUIPO

Los criógenos son sustancias con capacidad de congelación. Se ha utilizado nitrógeno líquido, óxido nitroso, dióxido de carbono e hidrocarburos fluorinados. De éstos, el que tiene mayor capacidad de congelamiento es el nitrógeno líquido, con un punto de ebullición de -95.8°C. A esta temperatura es un líquido incoloro, no inflamable. Actualmente es el criógeno que más se utiliza para realizar la crioterapia. Otro criógeno que aún se comercializa es el dióxido de carbono, en forma de nieve carbónica.<sup>14</sup>

El nitrógeno líquido debe ser almacenado en tanques de doble pared; son sistemas abiertos para permitir la evaporación de este gas, disminuir la presión y evitar la explosión que se generaría en un recipiente totalmente sellado. Los tanques de almacenamiento vienen en diferentes tamaños que van desde los 2 a los 50 litros. Para evitar la evaporación permanente del nitrógeno líquido se han creado unos adaptadores para los tanques, con válvulas de presurización, que tienen además un filtro que limpia el nitrógeno líquido antes de ser envasado en los termos manuales. La limitación de este producto es el costo.<sup>15</sup>

Hay varios métodos para aplicar el nitrógeno líquido: aplicadores de algodón, *spray* o rociador y probetas de contacto.

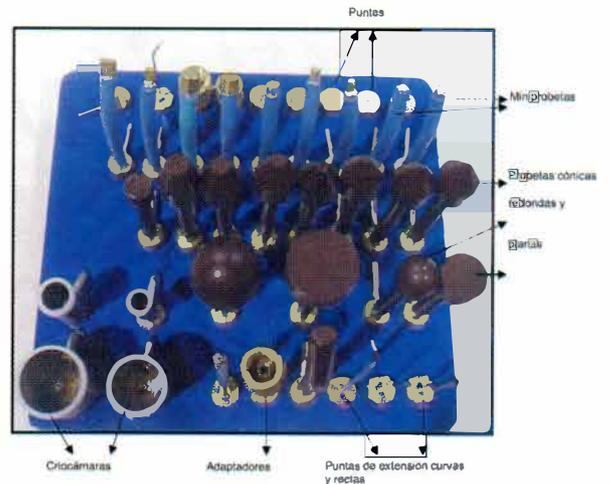
Los aplicadores de algodón son la forma más sencilla y barata de aplicar el nitrógeno líquido, aunque tienen varias desventajas como la incapacidad para obtener bajas temperaturas que permitan la destrucción tisular, la evaporación de buena parte del gas antes de llegar a la lesión, y la transmisión de virus y partículas infectantes. Por estas razones, sólo debe tenerse en cuenta para el manejo de algunas lesiones benignas pequeñas.<sup>4,14</sup>

Para aplicar el nitrógeno líquido con *spray* o rociador se han diseñado dos instrumentos: los recipientes manuales o termos y los equipos automáticos. De éstos, los recipientes manuales son los más utilizados.

Los termos están constituidos por una cavidad de acero inoxidable de doble pared, con un aislamiento térmico al vacío. En la parte superior tienen una tapa con cierre de rosca, una válvula de presión, un gatillo de control y una rosca intercambiadora de puntas. Hay múltiples marcas de termos disponibles en el mercado.<sup>16</sup> (Figura 1). Las características de los equipos manuales se presentan en el Cuadro 2.

Las puntas de *spray* se clasifican por pulgadas. Hay desde la A hasta la F, siendo la A más grande, y la F, más pequeña. En general, las puntas más utilizadas son la B y la C. Una nueva punta es la doble A, que se utiliza principalmente para lesiones inflamatorias de acné y para el crio peeling.<sup>15</sup>

Además de las puntas tradicionales están las puntas de extensión, cuya principal utilidad es en el manejo de lesiones de difícil acceso, como condilomas perianales, rectales o vaginales. Las hay rectas y curvas; estas últimas tienen mayor precisión y alcance, porque permiten rotar 360°.<sup>15</sup>



**Figura 1. Partes de las que están conformados los termos utilizados para crioterapia.**

Además de las puntas para insertar directamente en el termo, existen extensiones anguladas que se pueden ajustar a cualquier punta de *spray*, criocámara o probeta. Tienen la ventaja de permitir cambiar el ángulo de disparo, manteniendo la unidad vertical, lo que facilita tratar con más comodidad a los pacientes que están acostados. Algunas son maleables.

También hay dos tipos de adaptadores: unos permiten poner en su parte superior agujas para el tratamiento de lesiones pequeñas como siringomas, y otros se ajustan a la unidad para prevenir el flujo intermitente que se crea por la formación de microcristales al utilizar puntas pequeñas como la E o la F.

**Cuadro 2. Características de los recipientes manuales.**

Descripción	Capacidad (cc)	Altura (mm)	Peso vacío (g)	Peso lleno (g)	Duración (horas)
Grande: > capacidad y duración	500	286	580	988	20 - 24
Pequeño: > facilidad para trabajar	300	235	485	757	10 - 12

Las criocámaras son elementos que se utilizan también en la técnica con *spray* para confinar el nitrógeno líquido y de esta forma lograr una destrucción precisa y profunda de la lesión. Se recomiendan para el tratamiento de verrugas vulgares, carcinomas basocelulares y escamocelulares. Al utilizarlas, de preferencia deben estar ajustadas a puntas de extensión de ángulo recto o maleables.<sup>14,15</sup>

La otra forma de aplicar el nitrógeno líquido es con las probetas de contacto. Las hay de varias formas: las probetas de contacto planas tienen como principal utilidad el manejo de lesiones vasculares. Las probetas con punta redonda son de elección para tratar tumores ulcerados o grandes, lesiones sobre superficie ósea o lesiones con apariencia en domo localizadas en tejidos blandos. Las probetas cónicas se usan principalmente en áreas ulceradas, porque aumentan de forma importante el área de superficie de congelación. Las miniprobetas tienen la ventaja de dar excelente visibilidad y precisión; se utilizan para lesiones pequeñas cerca del ojo o en el canal auditivo, hiperplasias sebáceas, lentiginos y verrugas pequeñas con poca queratina.<sup>14,15</sup> (Figura 2).

Como accesorios de protección para la crioterapia están los crioconos, que permiten, en la técnica con *spray*, hacer un confinamiento de las lesiones. Están disponibles en neopreno y en plástico. Los crioplatos tienen la misma función que los conos; por ser transparentes proporcionan una mejor delimitación de las lesiones. Accesorios de pro-

tección más sencillos incluyen: bajalenguas, retractor de Jaeger, cucharas, algodón y cintas adhesivas alrededor de la lesión con la ventaja que el margen pigmentario está menos delimitado que al utilizar crioconos, lo que permite obtener mejores resultados cosméticos.<sup>14,15</sup>

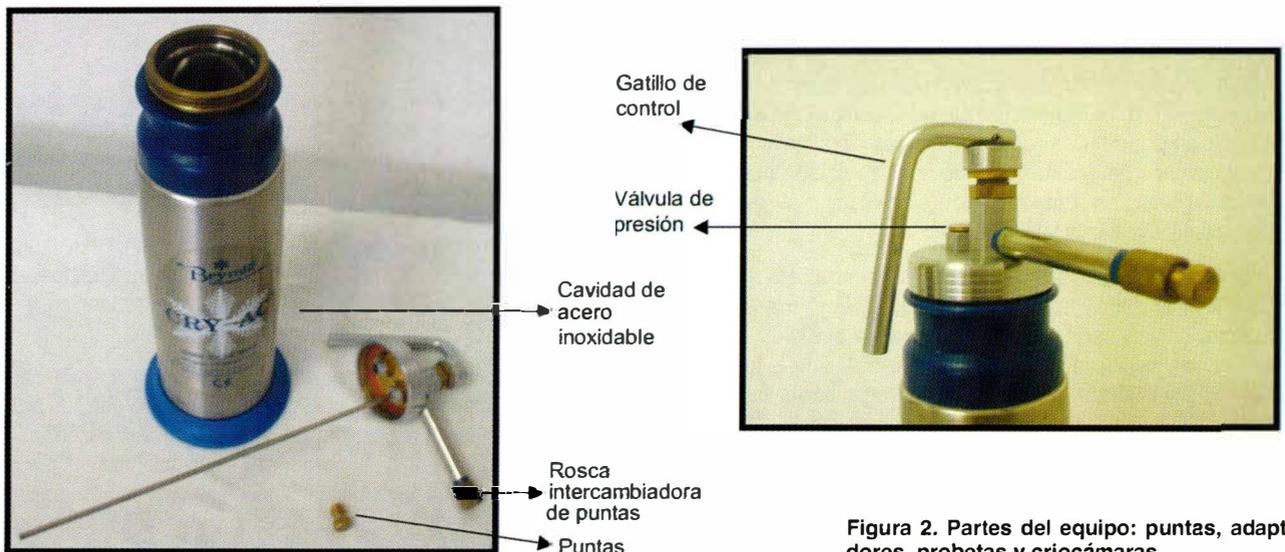
**TÉCNICA**

Para obtener un resultado exitoso con la crioterapia se debe seleccionar la mejor técnica, hacer un congelamiento rápido, alcanzar la temperatura apropiada en el tejido, permitir un descongelamiento completo, repetir el ciclo, incluir un margen de tejido normal y revisar la congelación, en general por inspección y palpación.<sup>2</sup>

La criocirugía puede hacerse mediante sistema cerrado, utilizando probetas, o por sistema abierto con *spray*, aplicadores o pinzas.<sup>14</sup>

El sistema cerrado se hace por medio de una probeta de cobre que es enfriada por el nitrógeno líquido; el gas restante sale por una línea de retorno. Las ventajas que tiene el sistema cerrado sobre el *spray* directo son que el congelamiento es más controlado y que se logra mayor profundidad al hacer mayor presión.<sup>17</sup>

Para realizar la técnica cerrada se debe seleccionar una probeta que en lo posible tenga el mismo tamaño que la lesión. La probeta debe enfriarse previamente para que el gradiente de temperatura entre el tejido y la probeta sea



**Figura 2. Partes del equipo: puntas, adaptadores, probetas y criocámaras.**

mayor, y para que no se apliquen temperaturas subóptimas. Como la piel está seca, se mejora el contacto utilizando agua o un lubricante entre el tejido y la probeta. La excepción son las lesiones que están sobre estructuras nerviosas ya conocidas; en este caso la probeta se aplica directamente sobre la piel sin enfriarla previamente y se hace la congelación para que la probeta se adhiera a la piel; de esta forma se tracciona el tejido y se termina la congelación sin lastimar el nervio. Se debe hacer compresión para aumentar la profundidad de la congelación. Al llegar a cero grados no debe moverse la probeta para no romper la columna de hielo que se está formando. Debe esperarse hasta la descongelación, de otra forma podría correrse el riesgo de lastimar la epidermis.<sup>17</sup>

La otra técnica usada en criocirugía es la del sistema abierto. Ésta puede realizarse en forma directa con *spray*, aplicadores o pinzas, o de forma confinada con crioconos, crioplatos o crioámaras<sup>14</sup>.

La ventaja que tiene la técnica directa con *spray* es la versatilidad para tratar diversas lesiones; las desventajas son la dispersión sobre tejidos sanos y la insuflación subcutánea de nitrógeno líquido que se presenta al congelar zonas cruentas o laxas como el área periorbitaria.<sup>11</sup>

Para la técnica abierta se debe seleccionar la punta del *spray* que más se acomode a la lesión, generalmente las puntas B o C. Preferiblemente se debe delinear la lesión antes de congelar para evitar la dispersión del gas. La distancia del rociador a la piel es de 1 a 2 cm.

En general, en ambas técnicas (cerrada y abierta) se debe congelar la lesión, incluyendo un margen de tejido sano que es de aproximadamente 3 mm para lesiones benignas y 5 mm a 8 mm para lesiones malignas, aunque en algunas lesiones benignas no se recomienda dejar margen.<sup>9</sup> Es importante saber que la extensión de la congelación por fuera de los márgenes es más importante que ser muy riguroso en la medida del tiempo.

La lesión se puede rociar de forma continua o intermitente, obteniéndose mayor efectividad con la primera y mejor control con la segunda. Igualmente, la posición del rociador puede ser perpendicular o tangencial a la lesión. De nuevo, con la primera forma se obtendrá un congelamiento más efectivo, y con la segunda mejor control.

La Figura 3 ilustra que el movimiento que se hace con la mano que sujeta el termo puede ser puntual, lo que permite un mejor congelamiento; rotatorio o en espiral, cuando las lesiones son extensas, o en brocha cuando son exten-

sas y superficiales. Cuando se tienen lesiones mayores de 2 cm puede dividirse la lesión en cuadrantes para ser tratados de forma separada, o como alternativa se utilizarán las otras dos técnicas previamente descritas, si la lesión lo permite.<sup>17</sup>



**Figura 3. Movimientos con el rociador.**

El uso de aplicadores hace parte también de la técnica abierta. Actualmente no hay protocolos definidos para su utilización, pues son múltiples las variantes que pueden hacer esta práctica inefectiva, como la temperatura ambiente, la presión que se ejerce y la distancia que debe recorrer el apósito para tocar la lesión. En caso de decidir utilizarla, se debe escoger un aplicador más pequeño que la lesión a tratar. Éste debe sumergirse en un recipiente aparte que contenga una pequeña cantidad de nitrógeno líquido, para que el resto no se contamine. Se debe escurrir el apósito sobre las paredes del recipiente para evitar salpicar en la piel sana, y rápidamente colocar sobre la lesión haciendo presión. Tanto el aplicador como el recipiente deben desecharse después de ser utilizados.<sup>18</sup>

El uso de aplicadores tiene la ventaja de ser una técnica sencilla y económica, que puede dejarse para algunas lesiones muy pequeñas, benignas y superficiales como verrugas con poco diámetro y queratina, y queratosis delgadas. La principal desventaja que limita su uso es la posibilidad de transmitir infecciones virales como PVH, herpes, hepatitis y VIH. Además, que no alcanzan una temperatura menor de 20°C ni una profundidad mayor de 2 mm a 3 mm, por la evaporación rápida del nitrógeno.<sup>18</sup>

Otra forma de hacer crioterapia con técnica abierta es usando pinzas quirúrgicas. Puede realizarse con las pinzas de Adson o con un portaaguja, que deben enfriarse previamente sumergiendo la punta del instrumental en un recipiente de nitrógeno líquido hasta que haya congelación del metal; inmediatamente después se debe sujetar la base de la lesión hasta congelarla. Esta técnica puede utilizarse con

lesiones pequeñas, superficiales, que sean pedunculadas o filiformes. En teoría esta práctica tendría las mismas desventajas que el uso de aplicadores.<sup>19</sup>

Por último, la técnica abierta puede confinarse utilizando conos, crioplatos y criocámaras. Al utilizar estos elementos se logra limitar y concentrar el flujo del nitrógeno, lo que aumenta la profundidad, disminuye el tiempo de congelación y genera menos malestar para el paciente. Para su realización debe seleccionarse un cono que se ajuste con la lesión. Los conos blandos de neopreno se pueden recortar en forma diagonal o moldear para ajustarse mejor a lesiones irregulares. Igual que con una probeta, debe mejorarse el contacto de la piel seca con agua o con un lubricante. El cono debe agarrarse por la apertura mayor para evitar el congelamiento de los dedos índice y pulgar durante el procedimiento, causa frecuente de suspensión prematura de la congelación y fracaso terapéutico. No deben adicionarse piezas al final del cono porque alteran la superficie de congelación. Se hace compresión, poniéndose el *spray* a 1 cm del cono. La congelación se realiza hasta obtener el margen deseado. Se retira el cono cuando el período de descongelación haya terminado.<sup>20</sup>

## TÉCNICAS DE MONITOREO

La principal forma de monitorear la criocirugía es mediante parámetros clínicos de inspección y palpación. A la inspección se debe determinar el margen de congelación más allá de la lesión. La profundidad de la congelación podría estimarse de forma subjetiva, correlacionando el margen lateral con la profundidad de la lesión congelada. Así, por ejemplo, si el margen lateral corresponde a 3 mm, la bola de hielo se extiende hacia abajo cerca de 3 mm. Al palpar una lesión criogénica se debe determinar la fijación de la masa congelada al hueso o al cartílago subyacente; sin embargo, el juicio clínico puede tener errores. La temperatura del tejido congelado no se puede determinar por su apariencia, como tampoco se puede establecer la profundidad de congelamiento de forma directa, lo cual es en especial grave para las lesiones malignas. Por estas razones se utilizan otros métodos para dar más precisión al congelamiento, como termoagujas, medición de la impedancia o resistencia eléctrica de los tejidos, termografía, ultrasonografía, tomografía axial computarizada y resonancia magnética.<sup>21</sup>

En general, se considera que para lesiones benignas y pequeñas o superficiales malignas la evaluación clínica es suficiente.

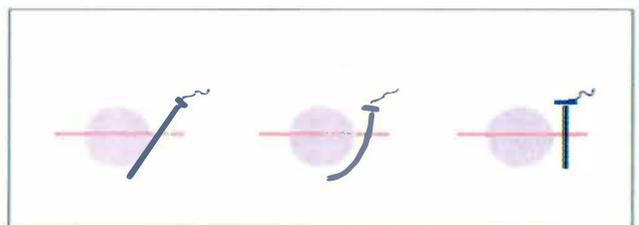
De los métodos no clínicos para monitorear, el de las termoagujas es el más utilizado comúnmente. Requiere la inserción de agujas a la piel; éstas se conectan a un pirómetro que evalúa la temperatura que se alcanzó y la profundidad del tejido congelado; además, monitorea la fase de descongelación y la temperatura del tejido adyacente a la lesión.

Como lo muestra el Cuadro 3, se tiene establecido que las diferentes células requieren una temperatura específica para su muerte. Lo ideal es alcanzar una temperatura de  $-25^{\circ}\text{C}$  para las lesiones benignas y de  $-50^{\circ}\text{C}$  para las lesiones malignas. Esto se debe a que las células tumorales malignas son más resistentes al frío, pues su alto grado de mitosis disminuye el agua intracelular y, por lo tanto, la congelación que se alcanza es menor.

**Cuadro 3. Temperatura requerida para producir la muerte celular.**

Piel y mucosas	$-17^{\circ}\text{C}$ y $-20^{\circ}\text{C}$
Lesiones inflamatorias o no neoplásicas	$-20^{\circ}\text{C}$ a $-30^{\circ}\text{C}$
Cáncer superficial no ulcerado	$-30^{\circ}\text{C}$ a $-40^{\circ}\text{C}$
Cáncer ulcerativo, agresivo o recurrente	$-50^{\circ}\text{C}$ o más

Las termoagujas se pueden insertar de tres formas: diagonal, que es la forma más utilizada y permite evaluar profundidad; con aguja curva, que monitorea también la temperatura de la base; y en el borde de la lesión, poniendo la aguja en el límite del margen de congelamiento, con lo cual se determina el borde lateral de congelación y la profundidad de forma indirecta. Lo ideal es la colocación de varias termoagujas. Se considera que el error del equipo es de aproximadamente 1% a 2%, debido principalmente a la colocación inadecuada de las agujas. Una variación de 1 mm en la inserción puede representar una diferencia de  $10^{\circ}\text{C}$  a  $15^{\circ}\text{C}$ .<sup>22</sup> (Figura 4).



**Figura 4. Técnica para la colocación de termoagujas.**

Otros métodos de monitorización incluyen la termografía, que mide la radiación infrarroja de la superficie del cuerpo y la convierte en señales de video; logra un buen delineamiento de las lesiones en la piel, pero por costos no es muy utilizada. La ultrasonografía mide el tamaño e invasión de la lesión, tiene buena correlación histopatológica y permite monitorear todo el procedimiento. La tomografía axial computarizada es un método sensible, que tiene como principio la absorción de los rayos X proporcional al tejido, siendo el hielo hipodenso; igualmente se limita su uso por el costo. La resonancia magnética se considera que es superior a la ecografía y la TAC, porque proporciona una imagen en tercera dimensión en tiempo real, sin sombra acústica. Sin embargo, hasta ahora se ha utilizado principalmente para monitorear la crioterapia en tumores renales y hepáticos.<sup>23</sup>

## APLICACIONES CLÍNICAS

Una de las ventajas que tiene la criocirugía es que no se requiere anestesia local en la mayoría de lesiones a tratar, dado el efecto anestésico que tiene el mismo frío. Además, es fácil de utilizar, los costos son bajos, la cicatrización es mínima, y no necesita preparación preoperatoria; se pueden tratar múltiples lesiones en una sola sesión, y es rara la infección. Los mejores resultados cosméticos se obtienen en pacientes con piel clara; es fácil de utilizar y los costos son bajos.<sup>15</sup>

Las desventajas son las cicatrices hipopigmentadas, su uso restringido en áreas pilosas por la probabilidad de producir alopecia, y en zonas muy vascularizadas como el cuero cabelludo por el riesgo de fracasos. Además, las áreas tratadas pueden quedar con susceptibilidad a las quemaduras solares.<sup>15</sup>

Se considera que la criocirugía es útil en queratosis o verrugas en pieles con fototipo I y II, en situaciones clínicas como anticoagulación, alergia, individuos VIH positivos con verrugas, moluscos contagiosos o sarcoma de Kaposi, en quienes se les anticipa mala cicatrización, en pacientes con marcapaso, y como tratamiento paliativo de tumores que se consideren irreseccables, como aquellos que invaden cartílago y hueso, ya que este procedimiento tiene bajo riesgo intraoperatorio y pocos efectos secundarios.<sup>2</sup>

Las contraindicaciones absolutas para realizar la crioterapia son compromiso vascular, fenómeno de Raynaud, crioglobulinemias y urticaria al frío.<sup>2</sup>

En 1994, la Academia Americana de Dermatología publicó unas guías sobre criocirugía, donde presentó las nue-

vas indicaciones para tratar lesiones benignas. En ellas se incluían lesiones tumorales, vasculares, quísticas, pigmentarias y cicatrizales, además de infecciosas, y una nueva lista de enfermedades inflamatorias que podían beneficiarse con este tratamiento.<sup>16</sup>

Las lesiones tumorales benignas que tienen una respuesta que va entre excelente a buena con la crioterapia son las queratosis seborreicas, los fibromas laxos y los dermatofibromas.<sup>16</sup>

Las lesiones vasculares que pueden tratarse con la crioterapia son angiomas en cereza, hemangiomas, linfangiomas, granuloma facial, granuloma telangiectásico y lagos venosos. En este último, los mejores resultados terapéuticos se obtienen con este tratamiento.<sup>16</sup>

Las lesiones quísticas benignas como mucocelo, quiste mixoide, quistes de milio y siringomas, tienen en general una respuesta que va entre excelente a buena.<sup>16</sup>

Las lesiones pigmentarias con mejores resultados con la criocirugía son las lentiginos, pero también pueden manejarse de esta forma el melasma, la hipomelanosis guttata, el nevus epidérmico verrucoso y los tatuajes.<sup>16</sup>

La criocirugía también es una buena opción en el tratamiento de cicatrices hipertróficas y queloides.<sup>16</sup>

Las infecciones que más se han tratado con crioterapia son las virales, incluyendo verrugas y moluscos contagiosos.<sup>16</sup>

En una revisión de la literatura que se hizo sobre la efectividad del tratamiento para verrugas anogenitales y moluscos contagiosos, publicada en la revista *Terapia Dermatológica* de 2004, se comparó a la crioterapia con diversas investigaciones que incluían ácido tricloroacético al 95%, podofilina al 20%, interferón, electrocauterización y láser de CO<sub>2</sub>. Los resultados mostraron una tasa de curación mayor con la criocirugía, excepto con las últimas dos formas de tratamiento, que parecen ser superiores. En algunos estudios, las tasas de recurrencias fueron menores con la electrocauterización y el ácido tricloroacético.<sup>24</sup> (Figura 5).

Un punto que debe tenerse en cuenta en el manejo de las verrugas es que la queratina conduce mal el frío, por lo que se requiere aplicar ácido salicílico o láctico una semana antes de realizar el procedimiento, afeitar la lesión antes de congelarla, o humedecerla por 10 a 15 minutos antes de realizar el tratamiento.<sup>25</sup>

Otras lesiones infecciosas que pueden tratarse son la leishmaniasis cutánea, y es de elección en pacientes que

## Criocirugía

no pueden recibir antimoniales, como mujeres embarazadas; también en cromoblastomycosis y larva migrans cutánea.<sup>16</sup> (Figura 6).



**Figura 5. Tratamiento de condilomatosis en pacientes con VIH con criocirugía con spray.**



**Figura 6. Tratamiento de cromoblastomycosis con crioterapia. Lesión en fase de descongelación.**

No se conoce claramente la razón por la cual la criocirugía es efectiva para ciertas lesiones inflamatorias. Se tiene como hipótesis que al producir un trauma por hipotermia, se obliga al tejido a desencadenar una respuesta inflamatoria para cicatrizar la quemadura que se produce; esto, a su vez, obliga a que se atenúe la inflamación inicial que estaba perpetuando la dermatosis. En este caso, la crioterapia actuaría como un inmunomodulador. Se han obtenido buenos resultados en el acné inflamatorio y cicatrizal, en la

rosácea, particularmente en los rinofimas y en la hidradenitis supurativa.<sup>27</sup>

Otras lesiones inflamatorias que pueden ser tratadas con esta técnica son el prurigo nodular, la neurodermatitis y el liquen plano hipertrófico. En estas condiciones, la crioterapia rompe el círculo vicioso del prurito por la quemadura que se produce. Además, puede alterar las fibras desmielinizadas delgadas que transmiten la sensación de prurito, por su alto contenido de agua. También pueden tratarse la amiloidosis macular y liquenoide, la alopecia areata, el lupus discoide y la psoriasis en placas. En el vitiligo se utiliza de forma conjunta con el trasplante de melanocitos<sup>27</sup> y en los casos de vitiligo universal para completar la despigmentación.<sup>28</sup>

La criocirugía también puede utilizarse en lesiones premalignas; es de elección en el tratamiento de la queratosis y de la queilitis actínica. Igualmente, es útil en el manejo del nevus sebáceo de Jadassohn, xeroderma pigmentoso, enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat, queratoacantoma y lentigo maligno.<sup>29</sup>

La lesión maligna más tratada con la criocirugía es el carcinoma basocelular, principalmente cuando sus variantes son nodulares o superficiales. Además, se pueden tratar con este método el carcinoma espinocelular y las formas macular y papular del sarcoma de Kaposi.

En un reciente estudio se evaluó la tasa de curación del cáncer de piel tratado con crioterapia durante 30 años. El estudio incluyó 2932 pacientes con carcinomas basocelulares, escamocelulares y basoescamosos. La tasa de curación fue del 98.6%. Sólo 62 pacientes tuvieron recurrencia.<sup>30</sup>

Un resumen de las indicaciones clínicas previamente citadas se encuentra en el Cuadro 4.

### MANEJO POSOPERATORIO

El manejo posoperatorio de la crioterapia no está bien protocolizado y aún existen puntos que generan controversia. Se dice que el edema que se produce en general no es doloroso, y que no responde a los antiinflamatorios no esteroideos. Algunos sugieren que podría disminuirse utilizando esteroides orales o tópicos, 24 a 48 horas antes de realizar el procedimiento,<sup>31</sup> o dando antihistamínicos después del tratamiento. En general se indica sólo el uso de compresas frías. Es controvertido si la lesión resultante debe o no cubrirse con una gasa seca.

Se debe lavar la lesión con agua y jabón, inicialmente cuatro veces al día hasta que se forme tejido de granulación; a

**Cuadro 4.** Indicaciones clínicas para tratar con criocirugía (E: excelente; B: bueno; A: aceptable)

Lesiones tumorales benignas	Tiempo de congelación	Resultado
Queratosis seborreicas	10''	E - B
Hiperplasias seborreicas	10'' ( <i>spray</i> o probeta)	B - A
Fibromas laxos	10'' ( <i>spray</i> , pinzas o aplicadores)	E - B
Dermatofibromas	30'' ( <i>spray</i> o probeta)	E - B
<b>Lesiones vasculares</b>		
Angiomas en cereza	15 - 20'' (probeta)	B - A
Hemangiomas y linfangiomas	Mínimo 60'' (probeta)	B - A
Granuloma facial	30'' (probeta)	B - A
Granuloma telangiectásico	30'' (probeta o pinza)	B - A
Lagos venosos	15 - 25''	E - B
<b>Lesiones quísticas</b>		
Mucocele	10''	E - B
Quiste mixoide	20 - 40'' ( <i>spray</i> o probeta)	E - B
Quistes de milio	5 - 10'' ( <i>spray</i> , pinzas o aplicadores)	E - B
Siringomas	5''	E - B
<b>Lesiones pigmentarias</b>		
Lentiginos	10''	E - B
Melasma	10''	B - A
Hipomelanosis guttata	5''	B - A
Nevus epidérmico	30''	B - A
Tatuajes	30''	B - A
<b>Infecciones virales</b>		
Verruga vulgar	10 - 30''	B
Verruga plana	5 - 15''	B
Verruga plantar	20 - 40''	A
Moluscos contagiosos	10 - 15'' ( <i>spray</i> o aplicador)	E
<b>Otras infecciones</b>		
Leishmaniasis cutánea	30''	E - B
Cromoblastomicosis	30'' - 4'	B - A
Larva migrans cutánea	5 - 7'' (probeta)	E - B
<b>Lesiones premalignas</b>		
Queratosis actínica	5 - 10''	E - B
Queilitis actínica	15''	E - B
Nevus organoide	30 - 40'' (probeta)	B - A
Enfermedad de Bowen	20''	E - B
Eritroplasia de Queyrat	15''	E - B
Queratoacantoma	30''	E - B
Lentigo maligno	60 - 120''	B - A

partir de este momento se debe disminuir la frecuencia del lavado a dos veces al día. La mayoría de los autores no recomiendan retirar la ampolla, excepto en las verrugas. El ungüento antibiótico se debe recomendar siempre, dos veces al día hasta que ocurra la cicatrización, para evitar la formación de costra y disminuir el riesgo de infección, aunque con la crioterapia la tasa de infección es muy baja. Los antibióticos orales profilácticos sólo se recomiendan en sitios con pobre circulación como piernas y orejas. Siempre se le debe explicar al paciente el tiempo aproximado en que la lesión cicatrizará.<sup>32</sup>

**COMPLICACIONES**

Las complicaciones de la crioterapia se dividen en inmediatas, posteriores, prolongadas y permanentes (Cuadro 5) (Figura 7). El edema subcutáneo sólo se produce en la técnica con *spray* directo, cuando se congelan lesiones cruentas o zonas de piel laxa. Para evitarse se usan los conos o crioplatos, o se congela primero la periferia de la lesión a tratar. Las hiperplasias pseudoepiteliomatosas pueden aparecer dos a cinco semanas después del procedimiento, y pueden confundirse con recidivas tumorales. Pueden persistir por seis a ocho semanas, pero no requieren tratamiento, porque por lo general desaparecen por completo de forma espontánea.

La complicación más frecuente e indeseada de la crioterapia es la hipopigmentación<sup>16</sup>.

Finalmente, la crioterapia es una técnica que no sólo se usa con frecuencia en la dermatología sino también en otras ramas de la medicina, como en ginecología, para el tratamiento de las displasias y el cáncer cervical; en urolo-



**Figura 7. Isquemia localizada posterior a manejo de verruga vulgar con crioterapia, durante tres sesiones de tres ciclos.**

gía para el manejo del cáncer de próstata; en oftalmología para el tratamiento de retinoblastomas, y en cirugía para el manejo paliativo de metástasis hepáticas.

**SUMMARY**

Cryosurgery is a surgical technique that employs freezing to destroy undesirable tissue. It is considered a fast, easy, and minimally invasive surgical technique. A review of several topics of cryosurgery is presented, including biochemical and biophysical mechanisms of tissue destruction during cryosurgery, monitoring techniques, standard techniques of freezing, clinical uses, and complications.

**Key words:** cryosurgery, cryobiology, treatment.

**Cuadro 5. Complicaciones de la crioterapia**

Inmediatas	Posteriores	Prolongadas	Permanentes
Dolor	Infección	Hiperpigmentación	Hipopigmentación
Cefalea	Fiebre	Milio	Atrofia
Edema subcutáneo	Tejido de granulación	Cicatrices hipertróficas	Alopecia
Hemorragia	Hemorragia	Daño nervioso	Ectró pion
Edema	Hiperplasia pseudoepitelio-matosa	Necrosis ósea	
Síncope		Artralgias	
Ampollas			

**Bibliografía**

1. Castillo R, Morales M, Carrasco S. Guía de uso de la criocirugía en atención primaria. *Medicina de Familia*, 2002; 2:114-122.
2. Graham GF, Cernevy K, San Filippo J. Cryosurgery. En: *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. 6a. ed., 2003, Vol. 2, chap. 278: 2575 - 2581.
3. Zacarian A. The Art and Science of Cryosurgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1977; 3 (4): 401-402.
4. Kuwahara RT. Cryotherapy. Disponible en: <http://www.eMedicine.com>.
5. Kuflik E, Gage A. Cryobiology. *Cryosurgical Treatment for Skin Cancer*, 1990; (3): 35 - 51.
6. Dawber R. Historical and scientific basis of cryosurgery. En: *Cutaneous Cryosurgery Principles and Clinical Practice*. Ed.2, 1997. Chap. (2):15 - 25.
7. Rubinsky B. Cryosurgery. *Annual Reviews in Biomedical Engineering*, 2000.
8. Dawber R. Cold Kills. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1988; 13 (3): 138 - 150.
9. Graham G et al. et al. Advances in cryosurgery during the past decade, *Cutis*, 1993 (52): 365 - 372.
10. Kuflik E and Gage A. Basic Technique. *Cryosurgical Treatment for Skin Cancer*, 1990; (3): 65 - 82.
11. Fernández J. Inconveniente, Efectos secundarios y contraindicaciones de la criocirugía, *Perlas Frías*, 1996; 3: 19 - 24.
12. Calvache R, Núñez R. Monografía Crioterapia, 1994: 6 - 28.
13. Zacarian S. Current concepts in cryoinmunology. En: *Cryosurgery for Skin Cancer and Cutaneous Disorders*. Ed.1, 1985. Chap. (17): 306 - 311.
14. Dawber R. Cutaneous Cryosurgery. En: *Principles and Clinical Practice*. Ed. 2, 1997. Chap. (3): 27 - 36.
15. Cryosurgical Products Catalog. Disponible en: <http://www.brymill.com>
16. Mantilla MS., Crioterapia. En: *Terapia Dermatológica*. Ed.2, 2003. Chap. (21): 219 - 229.
17. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, et al. Guidelines of care for cryosurgery. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(4):648-53.
18. Cryosurgery. Disponible en: <http://www.mdconsoult.com>
19. Goodheart H. Cryosurgery for warts. *J Dermatol Online* 2004; 9 (5): 34.
20. Kuwahara R, Rasberry R, Amonette R. Use of Disposable Otoscope Specula in Cryotherapy *Dermatologic Surgery*, 2000; (26): 493.
21. Kuflik E, Gage A. Monitoring Techniques. En: *Cryosurgical Treatment for Skin Cancer*, 83 - 95.
22. Torre D. Cryosurgical Instrumentation and Depth Dose Monitoring. *Clinics in Dermatology*, 1990; (8): 48 - 60.
23. Harada J, Mogami T. Minimally invasive therapy under image guidance emphasizing MRI-guided cryotherapy. *Rinsho Byori*, 2004; 52(2):145-51.
24. Ting PT, Dytcot MT. Therapy of external anogenital warts and molluscum contagiosum: a literature review. *Dermatologic Therapy*, 2004; 17 (1): 68 - 101.
25. Pasquali P, Trujillo B. Criocirugía en niños. *Asoc Col Dermatol Cir Dermatol*, 2003; 11 (4): 315 - 321.
26. Seidel A. Criocirugía en dermatosis inflamatorias. *Asoc Col Derm Cir Dermat*, 2001; 9(2): 527 - 533.
27. Issa CM, Rehder J, Taube MB. Melanocyte transplantation for the treatment of vitiligo: effects of different surgical techniques. *Eur J Dermat* 2003; 34-9.
28. Radmanesh M. Depigmentation of the normally pigmented patches in universal vitiligo patients by cryotherapy. *J Eur Acad Dermat & Vener* 2000; 14: 149.
29. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000 Jan; 42(1Pt2):25-8.
30. Kuflik E. Cryosurgery for Skin Cancer: 30-Year Experience and Cure Rates. *Dermatol Surg* 2004; 30: 297.
31. Hindson et al. Clobetasol propionate ointment reduces inflammation after cryosurgery. *Br J Dermatol*. 1985; 21: 599 - 602
32. Kuflik E. Deep Freeze TX. Disponible en: *Dermatology Times*, May 1, 2003.  
[Interview by Cheryl Guttman]. Available from: <http://www.dermatologytimes.com/dermatologytimes/article/articleDetail.jsp?id=56496>

**AGRADECIMIENTOS**

A la doctora Beatriz Orozco por la Figura 5.

A la doctora Luz Marina Gómez Vargas por las Figuras 6 y 7.

## Preguntas

1. **Una de las siguientes afirmaciones sobre criobiología es falsa. Señálela:**
  - a. En la congelación rápida se forma primero el hielo a nivel extracelular y luego dentro de la célula.
  - b. La congelación rápida inhibe la síntesis de DNA.
  - c. En la congelación lenta se rompe la membrana celular.
  - d. En la descongelación se produce el efecto de recristalización.
  - e. La estasis vascular se completa a los 40 minutos.
  
2. **Los siguientes eventos acompañan la lesión criogénica, excepto:**
  - a. Los cambios sensoriales son transitorios.
  - b. La hipopigmentación es frecuente por la sensibilidad de los melanocitos al frío.
  - c. Los fibroblastos se consideran resistentes al frío.
  - d. La cicatrización se completará en la primera semana.
  - e. Las ampollas pueden tener material hemático.
  
3. **En relación con el equipo utilizado en la crioterapia, señale lo correcto:**
  - a. El criógeno más frecuente es el nitrógeno líquido por tener un punto de ebullición de  $-98^{\circ}\text{C}$ .
  - b. Los tanques de almacenamiento deben ser sistemas cerrados para evitar la evaporación.
  - c. La punta de *spray*F se utiliza para el criopeeling.
  - d. El adaptador de flujo intermitente se utiliza de preferencia con puntas E o F.
  - e. Las criocámaras deben utilizarse de preferencia ajustadas a una punta de extensión.
  
4. **Respecto a la técnica utilizada en crioterapia, señale la falsa:**
  - a. La crioterapia puede hacerse con un sistema cerrado o abierto.
  - b. Siempre se debe enfriar la probeta previamente antes de poner sobre la lesión.
  - c. En todas las técnicas, el margen de congelación por fuera de la lesión es de 3 mm para lesiones benignas y 5 - 8 mm para lesiones malignas.
  - d. Al poner el rociador de forma continua y perpendicular sobre la lesión se obtiene mayor efectividad en la congelación.
  - e. Los aplicadores pueden servir como fomites para virus.
  
5. **Sobre monitorización en crioterapia, cuál de las siguientes afirmaciones es verdadera:**
  - a. La evaluación clínica es suficiente para las lesiones benignas.
  - b. Las termoagujas tienen un margen de error de  $20^{\circ}\text{C}$  por falta en la calibración del pirómetro.
  - c. La resonancia magnética tiene un amplio uso en la monitorización de cáncer de piel.
  - d. Al monitorear lesiones malignas se busca alcanzar una temperatura de aproximadamente  $30^{\circ}\text{C}$ .
  - e. Al monitorear lesiones benignas se busca alcanzar una temperatura de aproximadamente  $30^{\circ}\text{C}$ .

**6. Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de las aplicaciones en crioterapia no es verdadera:**

- a. Puede utilizarse en el manejo de lesiones benignas, premalignas y malignas.
- b. Es útil en pacientes con marcapaso.
- c. Una contraindicación absoluta es la crioglobulinemia.
- d. Es útil en pacientes con sarcoma de Kaposi.
- e. La crioterapia es la terapia de elección para tratar lesiones benignas en cuero cabelludo.

**7. Cuáles de las siguientes afirmaciones no son verdaderas:**

- a. Las hiperplasias pseudoepiteliomatosas requieren el uso de esteroides intralesionales.
- b. La hipopigmentación continúa siendo la complicación más frecuente.
- c. El edema subcutáneo se obtiene sólo con la técnica del *spray* abierto.
- d. En la crioterapia el parámetro más importante es el tiempo de congelación.
- e. La crioterapia es una alternativa para carcinoma basocelular de tipo sólido y superficial.

**8. Las cuatro contraindicaciones absolutas de la crioterapia son:**

- a. \_\_\_\_\_
- b. \_\_\_\_\_
- c. \_\_\_\_\_
- d. \_\_\_\_\_

**RESPUESTAS AL CUESTIONARIO DEL VOLUMEN 13, NÚMERO 2:**

1. d    2. c    3. a    4. a    5. b    6. c    7. c    8. c    9. a    10. d

En el tratamiento de pieles secas, sensibles y atópicas...



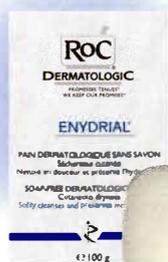
ENYDRIAL®

## Limpieza y humectación

Línea dermatocósmética con pH 5,5

### ENYDRIAL® Limpiadora

Libre de jabón (Syndet) para una alta tolerancia, limpia la piel sin agredirla y restaura el nivel de acidez de su superficie hidrolipídica, manteniéndola hidratada. Deja la piel suave y ayuda a disminuir la sensación de irritación, inflamación e incomodidad.



ENYDRIAL®  
barra dermatológica  
libre de jabón. 100 g



ENYDRIAL®  
gel de limpieza  
antirressequedad. 200 ml

### ENYDRIAL® Humectante

Indicada en el tratamiento de xerosis, piel sensible, eczema atópico e ictiosis. Compensa las deficiencias de la resequedad de la piel, ayuda a su restauración mediante 3 acciones:

#### Acción Restauradora

Liberación prolongada APS  
(Advanced Polymer System)  
Sistema de liberación prolongada de glicerina, exclusivo de RoC.

#### Acción Protectora

Previene la pérdida excesiva de agua transepidérmica.

#### Acción Confortante

Disminuye la sensación de tirantez e irritación.



ENYDRIAL®  
crema facial. 40 ml



ENYDRIAL®  
loción corporal. 200 ml

Fórmulas  
hipoalérgicas

Johnson & Johnson  
DERMATOLOGIC

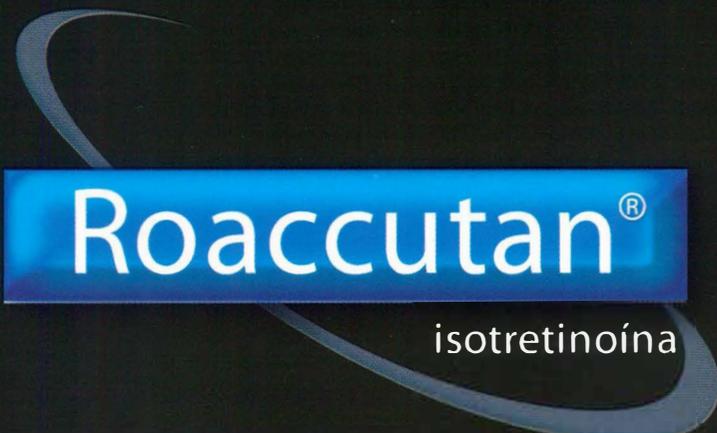
Línea gratuita 01 800 05 17000 • Línea en Cali 651 3453 • www.jnjcolombia.com.co



PROMESAS CUMPLIDAS®



23 AÑOS DE INVESTIGACION CONTINUA.  
**CERCA DE 200.000**  
**HORAS DE TRABAJO**  
**Y MAS DE 12 MILLONES DE**  
**PACIENTES TRATADOS LO RATIFICAN**



**MUCHO MÁS QUE UNA MOLÉCULA**

**RESPALDO · INVESTIGACION · CIENCIA · EXPERIENCIA · CONOCIMIENTO**

Presentaciones: Caja con 30 cápsulas de 10 mg, Reg. San. Invima No. M-008122 R-1  
 Caja con 30 cápsulas de 20 mg, Reg. San. Invima No. 006120 R-1

Referencias: 1. Datos en los archivos de F. Hoffman La-Roche, Basilea, Suiza.

**COMPOSICIÓN:** 1 cápsula contiene 10 ó 20 mg de isotretinoína. **PROPIEDADES:** El mecanismo de acción de ROACCUTAN está asociado con la supresión de la actividad y la reducción del tamaño de las glándulas sebáceas, lo cual ha sido demostrado histológicamente, dependiendo de la posología. **INDICACIONES:** ROACCUTAN está indicado en las formas graves de acné, rebelde a otros tratamientos. Acné quístico y conglobata. **PRECAUCIONES:** En cada caso en particular debe darse especial atención a la eficacia del método contraceptivo escogido. Embarazo: ROACCUTAN es muy teratogénico. Su uso está contraindicado durante el embarazo o en cualquier mujer con probabilidades de quedar embarazada. Existe alto riesgo de malformación del feto si llegara a presentarse un embarazo mientras se sigue tratamiento con cualquier dosis de ROACCUTAN aun durante períodos cortos. Potencialmente todo bebé expuesto puede resultar afectado. Se ha reportado depresión, síntomas sicóticos y rara vez intentos de suicidio en pacientes tratados con ROACCUTAN; por lo tanto todos los pacientes bajo tratamiento con ROACCUTAN deben ser vigilados por sí se presentan signos de depresión y referirse a una terapia apropiada. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:** Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática o renal, hipervitaminosis A, pacientes con hiperlipemia. Debe controlarse la función hepática periódicamente. **ES TERATOGENICO.** ROACCUTAN está contraindicado en toda mujer en edad de procrear. **ASEGURARSE QUE LAS CONDICIONES PARA SU PRESCRIPCIÓN SE CUMPLAN ESTRICTAMENTE - VER vademecum.** La función hepática debe chequearse antes y 1 mes después de iniciando el tratamiento y posteriormente cada 3 meses. Los lípidos séricos (suémenes en ayunas) deben chequearse también (antes y un mes después de iniciada la terapia, al igual que al finalizar períodos de 3 ó 4 meses de tratamiento). En pacientes con alto riesgo de hiperlipidemia (con diabetes, alcohólicos, obesos o con trastornos del metabolismo lipídico) que están bajo tratamiento con ROACCUTAN, se hacen necesarios chequeos con mayor frecuencia. Se recomienda el chequeo periódico de los niveles sanguíneos de glucosa en pacientes diabéticos. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** La mayoría de los efectos secundarios producidos por ROACCUTAN, dependen de la dosis. Como regla general a dosis apropiadas la tolerancia del medicamento es aceptable, teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes observados son aquellos asociados con la hipervitaminosis A, tales como: Resecamiento de las mucosas, lo cual puede aliviarse con la aplicación de un ungüento sobre los labios; resacamiento de la mucosa nasal que puede producir epistaxis y resacamiento de la mucosa faríngea. El resacamiento de los ojos puede causar conjuntivitis, la cual puede tratarse con gotas oftálmicas o con un ungüento oftálmico. Se han reportado casos aislados de trastornos de adaptación a la oscuridad y catarata lenticular. En el posible evitar los lentes de contacto. Igualmente puede producirse dermatitis facial, prurito, sudor y formación acrecentada de tejido granular en las erupciones de acné. Ocasionalmente se han observado adelgazamiento irreversible del cabello (anatómico), alopecia reversible con dosis altas y por períodos largos, o dolor en los músculos y articulaciones y muy raramente inflamación del intestino (colitis, ileitis, hemorragias), hiperuricemia y trastornos psíquicos o del SNC (ej: trastornos de la conducta, crisis convulsivas y depresión). En niños se han observado alteraciones en el sistema óseo e hipostosis (dureza precoz de la epífisis), así como en adultos. **INTERACCIONES:** niveles séricos triglicéridos + colesterol y disminución del HDL. Ver información completa vademecum. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** Debe evitarse el tratamiento concomitante con ROACCUTAN y vitamina A, debido a niveles séricos tóxicos. **SOBREDOSIFICACIÓN:** Aunque la toxicidad aguda del que los síntomas de hipervitaminosis pueden incrementarse. Evitar el tratamiento concomitante con tetraciclinas (puede producir hipertensión intracranial benigna). **POSOLOGIA:** Posología ROACCUTAN es baja, en casos accidentales de sobredosis pueden aparecer signos de hipervitaminosis A. Sin embargo, puede indicarse lavado gástrico en las primeras horas después de la sobredosis. **POSOLOGIA:** Posología ROACCUTAN es baja, en casos accidentales de sobredosis pueden aparecer signos de hipervitaminosis A. Sin embargo, puede indicarse lavado gástrico en las primeras horas después de la sobredosis. **PRESENTACIONES:** Caja de 10 mg con 30 cápsulas - Reg. San. No. Invima No. M-008122 R-1 y caja de 20 mg con 30 y 30 cápsulas - Reg. San. No. Invima M-006120 R-1. Nota: Productos Roche S.A., informe que ROACCUTAN es de formulación exclusiva de especialistas. Mayor información PRODUCTOS ROCHE S.A. Carrera 44 No. 17 - 21 Tel. (571) 471 8860 A.A. 80372. Correo-e: jorge.blanco@roche.com Bogotá, D.C. Colombia.



ROCHE S.A. - BOGOTÁ, COLOMBIA

# Micosis fungoides

Cristina María Uribe Betancur

Isabel Restrepo Álvarez

## RESUMEN

**L**A MICOSIS fungoides es un linfoma de células T (LCCT) periférico no Hodgkin que se presenta inicialmente en la piel; representa el tipo más frecuente de los linfomas cutáneos T y el 50% de todos los linfomas cutáneos primarios. Se caracteriza por una evolución clínica de tres estadios: máculas, placas y tumores.

Múltiples variantes difieren de la forma clásica y son referidas como formas atípicas de la enfermedad que histológicamente se caracteriza por la proliferación de linfocitos cerebriformes y epidermotropismo.

La elección del tratamiento inicial depende del estadio de la enfermedad, del estado general del paciente y de su edad.

**Palabras clave:** micosis fungoides, clínica, diagnóstico y tratamiento.

## DEFINICIÓN

La micosis fungoides es un linfoma de células T (LCCT) periférico no Hodgkin, el cual se presenta inicialmente en la piel. Su incidencia es de 0.5 - 1 / 100.000 anual. Representa el tipo más frecuente de los linfomas cutáneos T y se caracteriza por una evolución clínica lenta de tres estadios: máculas, placas y tumores.<sup>1</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La micosis fungoides (M.F.) se presenta principalmente en adultos entre 40 y 60 años de edad, aunque también hay reportes en niños.

Es más común en la raza negra, menor en los asiáticos y es dos veces más común en hombres que en mujeres.<sup>1</sup>

## ETIOLOGÍA

La etiología de la micosis fungoides aún no ha sido establecida. Se ha pensado que la enfermedad es causada por la estimulación crónica de un superantígeno, que produce una respuesta inicial inflamatoria en la epidermis y genera la proliferación de células T, donde finalmente hay una inducción de clonas celulares.

Otra hipótesis planteada es la etiología viral, similar a los adultos con leucemia asociada a la infección por el virus linfotrópico humano tipo I. Inicialmente se encontró, por la reacción de cadena de polimerasa, que algunos pacientes eran positivos; sin embargo, en otros estudios realizados en poblaciones europeas y americanas con *southern blot* y transcryptasa reversa no se obtuvo asociación con el virus.<sup>2</sup>

El virus de Epstein Barr también ha sido propuesto como posible patógeno por su asociación con procesos linfoproliferativos como el linfoma de Burkitt, que puede producir activación y proliferación de linfocitos T en la epidermis, pero esta hipótesis no ha sido comprobada.<sup>2</sup>

También ha sido considerado el *Stafilococo aureus*, puesto que se han encontrado hemocultivos positivos en pacientes con síndrome de Sézary y con micosis fungoides (M.F.) en placas que progresan a tumores. Se cree que el *Stafilococo aureus* y sus endotoxinas podrían actuar como superantígenos que acelerarían o potenciarían la infiltración linfocítica de la epidermis.<sup>3</sup>

**Cristina María Uribe Betancur.** RIII Dermatología. Instituto de Ciencias de la Salud CES. Medellín. Correspondencia: Calle 3 Sur No. 38 - 112. Apto 714. Medellín (Ant.). Tel.: 300 618 9344. uribecm@gmail.com

**Isabel Restrepo Álvarez.** RIII Dermatología. Instituto de Ciencias de la Salud CES. Medellín.

## Micosis fungoides

Se han sugerido factores causales de riesgo ocupacionales. Se cree que aproximadamente el 30% de los pacientes con M.F. en EE.UU. tienen antecedentes de exposición a químicos u otros factores ocupacionales.

A pesar de la gran cantidad de factores asociados aún se desconoce la etiología de la M.F.<sup>3</sup>

### FISIOPATOLOGÍA

El fenómeno principal es la migración de linfocitos T neoplásicos a la epidermis. Las células T expresan el antígeno linfocítico cutáneo, un receptor específico de migración cutánea; este antígeno interactúa con la E-selectina y con I.C.A.M-1, las cuales son expresadas por los queratinocitos cutáneos en respuesta a la estimulación con I.N.F. $\gamma$ , produciendo así el epidermotropismo. Ese I.N.F. $\gamma$  es quimiotáctico para los linfocitos CD4+, y su expresión está aumentada por la epidermis de las lesiones de M.F. y en los pacientes con síndrome de Sézary.

Estos pacientes también tienen otras alteraciones inmunológicas como disminución de la inmunidad celular con alteración en las células asesinas naturales y en los linfocitos T citotóxicos, eosinofilia, aumento en los niveles de Ig E e Ig A, y disminución de la respuesta de las células T a los antígenos.<sup>4</sup>

### PATOLOGÍA

El diagnóstico de micosis fungoides puede ser realizado con el estudio anatomopatológico de rutina, tinción de H&E, sin el recurso de la inmunotipificación, principalmente en los estadios más avanzados, siendo el reto diagnóstico más difícil en los estadios iniciales.<sup>5</sup> A través del tiempo diferentes autores han descrito un gran número de criterios para realizar un diagnóstico de M.F. Shapiro y Pinto observaron en los estadios tempranos de micosis fungoides un infiltrado superficial perivascular o intersticial de linfocitos, leve epidermotropismo con mínima espongiosis y linfocitos a lo largo de la capa basal de la epidermis.<sup>6</sup>

Ackerman reportó cuatro parámetros como criterios diagnósticos de micosis fungoides temprana: exocitosis sin espongiosis, linfocitos solitarios alineados a lo largo de la membrana basal, linfocitos epidérmicos más grandes que los linfocitos dérmicos, y fibrosis dérmica papilar con infiltrado liquenoide.<sup>7</sup>

Marco Santucci y colaboradores hallaron en un estudio de 37 casos (24 biopsias de 18 pacientes con M.F. temprana

y 13 biopsias de enfermedades simuladoras de M.F.), que la característica más importante para el diagnóstico de micosis fungoides fue la presencia de linfocitos extremadamente convolutos con un núcleo de tamaño mediano a grande, 7-9  $\mu$ m de diámetro, solos o en racimos en la epidermis o dispuestos de forma lineal en la dermis. Ellos concluyeron que la eficacia de un solo criterio histopatológico para el diagnóstico de M.F. temprana es generalmente pobre. Sólo la presencia de células cerebriformes de tamaño mediano a grande en la epidermis o en racimos en la dermis prueba ser una característica altamente confiable de M.F.<sup>7</sup>

Otros parámetros importantes incluyen los microabscesos de Pautrier, el epidermotropismo desproporcionado y los linfocitos epidérmicos más grandes que los dérmicos. Una combinación de criterios histológicos específicos puede ser usada como criterio diagnóstico de micosis fungoides sin necesidad de hacer inmunofenotipificación en la mayoría de los casos.<sup>8</sup>

En la literatura más reciente encontramos que la M.F. en sus estadios iniciales puede simular múltiples dermatosis inflamatorias, psoriasiformes y liquenoides, tanto clínica como histológicamente.<sup>9</sup>

El parámetro histológico más analizado es el epidermotropismo, definido como la presencia de linfocitos tumorales dentro de la epidermis.

El epidermotropismo está representado por linfocitos de núcleo cerebriforme e hiper cromáticos dispuestos en línea en la unión dermoepidérmica o que van hacia capas más altas de la epidermis formando los microabscesos de Pautrier, los cuales se ven en la minoría de los casos, pero si están presentes, es un criterio específico de M.F.<sup>10</sup>

Glusac realizó una revisión crítica para evaluar la sensibilidad y la especificidad de los criterios propuestos para el diagnóstico de M.F., y concluyó que hay relativamente pocos criterios específicos, entre ellos, los microabscesos de Pautrier, característica típica de la micosis fungoides, y los linfocitos epidérmicos de mayor tamaño que los linfocitos dérmicos.<sup>11</sup>

En un estudio coordinado por la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos se encontró que los microabscesos de Pautrier podían ser un criterio muy específico (87%) pero poco sensible (37%), y que otro criterio de menor especificidad pero más sensible es el epidermotropismo basal moderado, definido como uno a cinco linfocitos basales en un campo 20x, el cual tiene una especificidad del 93% con una sensibilidad del 17% para micosis fungoides temprana.<sup>12</sup>

Santucci y colaboradores encontraron linfocitos con núcleo cerebriformes de medianos a grandes, de 7-9 $\mu$ m diámetro, —que se aproximan al tamaño del núcleo de un queratinocito basal—, en 24 de 24 biopsias de M.F. temprana y sólo en 1 de 13 patologías que imitaban M.F. Concluyeron que la presencia de linfocitos cerebriformes es el indicador más confiable de M.F. temprana.<sup>13</sup> Otras características importantes para el diagnóstico de M.F. son la presencia de eosinófilos y células plasmáticas y regiones alternantes de paraqueratosis fina con regiones amplias de ortoqueratosis.<sup>12</sup> Es claro que no existe un único criterio para realizar el diagnóstico de M.F. Sin embargo, Smoller y colaboradores encontraron que una exocitosis desproporcionada y moderada, combinada con pocos o solo un linfocito rodeado por el halo en un campo de 20x era 100% específico para M.F.<sup>11</sup>

## INMUNOPATOLOGÍA

La inmunotipificación en los estadios tempranos de la M.F. sigue siendo controversial. Algunos autores aseguran que la pérdida de CD7 ayuda al diagnóstico, mientras otros no encuentran ese criterio suficientemente aceptable.

La célula predominante en la M.F. es el linfocito CD3+, CD4+. Este es el fenotipo de la célula T ayudadora. Una pequeña porción de pacientes con M.F. tiene un infiltrado de linfocitos compuesto de CD3+, CD8+. En pacientes con edad avanzada los marcadores de la superficie de la membrana celular se pueden perder y anular el fenotipo. Esta técnica debe ser interpretada conjuntamente con la clínica y las características patológicas convencionales.<sup>14,15</sup>

## REARREGLO DEL GEN DEL RECEPTOR DE LAS CÉLULAS T

El análisis molecular es útil particularmente en los casos difíciles de linfoma cutáneo de células T (L.C.C.T.) Los estudios moleculares examinan la existencia de una población clonal detectada por la presencia de un rearreglo del gen del receptor de las células T clonales que expresa cuatro cadenas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ .<sup>16</sup> Este análisis utiliza la reacción en cadena de polimerasa, en tejido fresco y/o fijado en formalina. La detección de una sola banda en la electroforesis confirma la presencia de una población monoclonal, pero la ausencia de la banda no excluye el diagnóstico.

Razones para falsos negativos incluyen un tejido inadecuado, insuficiente D.N.A y una pequeña población de células malignas donde sólo algunas series serían sensibles al ensayo. También se han identificado clonas en el liquen pla-

no, la púrpura pigmentaria, la pitiriasis liquenoide, etc. Los falsos positivos pueden ser del 20% o más y típicamente suceden cuando la reacción en cadena de polimerasa es excesivamente sensible.<sup>5</sup>

## Clonalidad y diagnóstico del linfoma cutáneo

Con técnicas de alta sensibilidad hasta un 90% de las biopsias de pacientes con LCCT van a demostrar reordenamiento clonal del receptor de la célula T, incluidas las lesiones precoces.<sup>17</sup> En estadios precoces de M.F. la sensibilidad oscila entre 45-55%, mientras que en estadio en placa ella es de 52% y del 85% en fase tumoral. Se ha descrito que el estatus de clonalidad se mantiene positivo o negativo durante el curso de la enfermedad y que esta clonalidad es idéntica en todas las lesiones cutáneas.<sup>18,19</sup>

## CLÍNICA

La proliferación de células T en la piel produce diferentes patrones. En general inicia como lesiones planas de apariencia benigna como máculas o parches eritematosos asociados a prurito que persisten por años o involucionan espontáneamente.<sup>20</sup> La invasión de la epidermis por células T está típicamente asociada con estos cambios cutáneos, principalmente la descamación y el prurito. Las células proliferan y las lesiones se vuelven firmes, con bordes y superficies variados. En diferentes porcentajes de la enfermedad se desarrollan tumores y más tarde eritrodermia.<sup>21</sup>

## VARIANTES DE M.F.

### Clásica

Las lesiones tempranas de micosis fungoides usualmente se presentan como pequeños parches eritematosos, pruriginosos, localizados en el tronco, los senos y las caderas; pueden mostrar atrofia y descamación y semejar varias dermatosis inflamatorias como eczema crónico, parapsoriasis, tiña corporis y dermatitis atópica, entre otras (Figura 1).

A medida que la enfermedad progresa las lesiones son más obvias y persisten como placas eritematosas que comprometen el tronco, la cabeza, el cuello y las extremidades, son altamente pruriginosas.<sup>3</sup> Usualmente toma años para que una lesión en parche o placa progrese hacia tumor, el cual puede ulcerarse (Figura 2).

## *Micosis fungoides*



Figura 1. Micosis Fungoides clásica



Figura 2. Micosis Fungoides en estadio tumoral

Sólo una pequeña porción desarrolla eventualmente un compromiso sistémico generalizado.<sup>1</sup>

### **M.F. hipopigmentada**

Es la forma más frecuente en jóvenes de piel oscura, aunque también puede ser observada en pacientes de piel clara. Clínicamente se presenta como parches hipopigmentados levemente descamativos y pruriginosos de bordes irregulares (Figura 3).



Figura 3. Micosis Fungoides hipopigmentada

Los diagnósticos diferenciales se deben realizar con la pitiriasis versicolor, la pitiriasis alba, el vitiligo, la lepra, la sarcoidosis y la hipo-pigmentación residual.

Los cambios clínicos parecen resultar de una disminución en la transferencia de melanosomas a los queratinocitos y de una degeneración de los melanocitos.

### **M.F. como púrpura pigmentaria**

Estos pacientes presentan lesiones persistentes de púrpura pigmentaria con parches violáceos mayores de 4 cm. En el examen histológico hay un infiltrado liquenoide compuesto principalmente por linfocitos cerebriformes acompañados de un gran número de macrófagos, eritrocitos extravasados y algunos histiocitos.<sup>19</sup> Los linfocitos invaden la epidermis haciendo una línea sobre la basal; la mayoría de las células son CD4+ y algunas expresan CD8+.<sup>20</sup>

**M.F. granulomatosa y piel laxa granulomatosa**

La M.F. granulomatosa clínicamente se caracteriza por una pápula o nódulo. La reacción granulomatosa puede adoptar tres patrones de reacción: un patrón sarcoidal, un patrón como granuloma anular y un patrón granulomatoso con múltiples células gigantes multinucleadas.

Alrededor del 40% de los pacientes muestran un curso agresivo de la enfermedad, con un compromiso extracutáneo rápido que los lleva a la muerte en los primeros cinco años después de la instauración de la enfermedad.

La piel laxa granulomatosa se caracteriza por un desarrollo lento de abultamiento e infiltración de piel atrófica en áreas flexurales, principalmente en las axilas y la ingle, con cambios poiquilodérmicos. Histológicamente presenta células gigantes multinucleadas, que contienen de 20 a 30 núcleos dispuestos en forma de corona; algunas de estas células engolfan las células linfoides, fenómeno conocido como emperipolesis, y fibras elásticas, elastofagocitosis.

La M.F. piel laxa granulomatosa difiere de la M.F. granulomatosa en la clínica, puesto que la primera se caracteriza principalmente por la presencia de piel atrófica y cambios poiquilodérmicos, e histológicamente por células gigantes multinucleadas con núcleos dispuestos en forma de corona, más atípicos y abundantes.<sup>1,20</sup>

**M.F. unilesional y reticulosis pagetoide (Woringer Kolopp, WK)**

La M.F. unilesional se caracteriza por la presencia de una sola área de compromiso menor a un 5% de la superficie corporal. Las lesiones se encuentran en los senos, las axilas y las caderas.<sup>21</sup>

Los pacientes con M.F. unilesional muestran una excelente respuesta a la quimioterapia tópica o a la radiación.

El WK típicamente se manifiesta como una placa solitaria de crecimiento lento, principalmente en localización acral y con un curso indolente.

La forma diseminada de la reticulosis pagetoide, enfermedad de Ketrón-Goodman, es ahora reconocida como un linfoma de células T citotóxico epidermotrópico CD8+.<sup>22</sup>

**M.F. folicular**

Esta ha sido descrita en la literatura con el nombre de M.F. foliculotrópica, M.F. pilotrópica, M.F. foliculocéntrica y M.F. asociada a mucinosis folicular. Son pápulas folicula-

res, acneiformes, con formación de tapones como comedones y quistes epidermoides que se unen para conformar placas o tumores con áreas alopecicas en la cara, el cuello y el tronco superior.

La M.F. folicular muestra un comportamiento más agresivo y de peor pronóstico que la clásica micosis fungoides.

Algunos pacientes pueden desarrollar descarga de material mucinoso por los orificios foliculares.<sup>2,23,24,25</sup>

La M.F. folicular debe ser diferenciada de la mucinosis folicular idiopática, la cual usualmente afecta a pacientes jóvenes y como regla general se encuentra en ella una lesión solitaria, de curso benigno.<sup>3</sup>

**M.F. siringotrópica**

Hay un tropismo de linfocitos neoplásicos hacia las glándulas ecrinas tanto en el ducto como en la porción secretora. Clínicamente el paciente presenta placas, parches y pápulas rojo-café, levemente infiltradas y descamativas. No hay sitios de predilección y frecuentemente se observa la pérdida del pelo en las zonas afectadas. Una tercera parte de los pacientes presenta anhidrosis.<sup>26</sup>

**M.F. eritrodérmica**

Denota una condición en la cual la eritrodermia ocurre secundariamente en pacientes con características clínicas típicas de M.F. Estos pacientes no tienen células atípicas en su sangre y las adenopatías son menos prominentes.<sup>26</sup>

**M.F. ampollosa**

Se presenta en pacientes ancianos y no tiene predilección por el género. Se manifiesta por ampollas tensas y flácidas de base eritematosa. El tronco y las extremidades son los sitios de mayor predilección. Las ampollas flácidas pueden mostrar signo de Nikolsky positivo y pueden estar en varias localizaciones: subcorneal, intraepidérmica y subepidérmica. La inmunofluorescencia directa e indirecta es negativa.<sup>26</sup>

**M.F. poiquilodérmica**

Pacientes con características de M.F. clásica pueden desarrollar lesiones poiquilodérmicas caracterizadas por hipo e hiperpigmentación, xerosis, atrofia y telangiectasias (poiquilodermia atrófica vascular). Estas lesiones se desarrollan lentamente en los sitios de parches preexistentes, usualmente donde la ropa roza con la piel.<sup>26</sup>

### **M.F. hiperpigmentada**

Esta variante se caracteriza por hiperpigmentación macular difusa, la cual recuerda la dermatosis cenicienta; no se asocia con poiquiloderma atrófica vascular ni fenómeno de regresión en las lesiones preexistentes. Abundante melanina se encuentra en la capa basal y focalmente en la capa espinosa. Estudios ultraestructurales han demostrado la presencia de gránulos de melanina en los linfocitos neoplásicos, macrófagos, queratinocitos y células de Langerhans de la epidermis.<sup>26</sup>

### **M.F. palmoplantar**

El compromiso de palmas y plantas ocurre en cualquier momento en el curso de la M.F. Un subtipo de pacientes se presentan con lesiones limitadas a las palmas y las plantas. Variaciones clínicas incluyen parches hiperqueratóticos, placas hiperpigmentadas, anulares, psoriasiformes, ulceración, pústulas, lesiones dishidroticas y vesiculares, así como también distrofia ungueal.

### **M.F. hiperqueratósica y verrucosa**

Placas verrucosas en los miembros inferiores, la cara y el tronco que pueden acompañar o no lesiones clásicas de M.F. o hay compromiso de palmas y plantas.

### **M.F. vegetante y papilomatosa**

Comienza en regiones flexurales como la axila y la ingle, el cuello, las mamas, principalmente en el pezón y la areola. Puede recordar la acantosis nigricans o la queratosis seborreica, dependiendo de su configuración, tamaño y color. Histológicamente hay papilomatosis con marcada acantosis y un infiltrado de linfocitos atípicos en banda o difusos.<sup>26</sup>

### **M.F. pustular**

Erupción de pústulas que pueden limitarse a la región palmoplantar o generalizarse. Histológicamente hay espacios intraepidérmicos llenos de una mezcla de linfocitos atípicos, neutrófilos y eosinófilos.

### **M.F. ictiosiforme**

Raro subtipo. Representa el 1.8% de los casos de M.F. Se presenta como lesiones en forma de grandes escamas acompañadas de lesiones comedónicas y pápulas foliculares queratósicas, las cuales comprometen principalmente los miembros inferiores, aunque pueden generalizarse. El

prurito es prominente y las excoriaciones son comunes. Los retinoides orales acompañados de PUVA han mostrado ser el tratamiento más efectivo para este subtipo de M.F.<sup>26</sup>

### **Síndrome de Sézary (S.S)**

El síndrome de Sézary es una variante leucémica de la M.F, que ocurre aproximadamente en el 5% de todos los casos de M.F.<sup>3,4</sup> Para la E.O.R.T.C. el síndrome de Sézary se compone de la triada eritrodermia, linfadenopatía generalizada y presencia de células de Sézary en la piel, sangre periférica y nódulos linfáticos; además, se prefiere la demostración de células T clonales y una expansión de CD4 + en sangre periférica como criterio, más que un conteo absoluto de al menos  $1 \times 10^9$  / L de células de Sézary. Aunque no hay un consenso acerca del número de células de Sézary requeridas para definir el síndrome, se acepta un conteo de más de  $1 \times 10^9$  / L, o mayor del 5%, o un estudio de rearreglo genético positivo con una relación CD4 / CD8 elevada.<sup>27</sup>

Otros criterios adicionales según el fenotipo celular son el aumento de células CD3 o CD4, CD4/CD8 mayor de 10 (citometría de flujo), aumento de células CD4+, CD7-, fenotipo aberrante con pérdida de CD2,<sup>3,4,5</sup> coexpresión CD4/CD8, linfocitosis, células de Sézary de gran tamaño (mayores de 14 micras). Clínicamente el diagnóstico se establece con al menos tres de los cinco signos asociado a la eritrodermia: linfadenopatía, compromiso palmoplantar, linfedema y ectropión.<sup>4</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de M.F. se enfoca en tres puntos primordiales: los hallazgos clínicos, las características histopatológicas y las características inmunofenotípicas.

No existe una guía explícita para el estudio de estos pacientes, pero debe hacerse por medio de una historia clínica completa y un examen físico detallado donde se evalúen la extensión de las lesiones (T), adenopatías (N), hepatoesplenomegalia (M), y al paciente se le debe interrogar por síntomas B (pérdida de peso mayor de 10%, fiebre mayor de 38 grados centígrados por más de tres días y sudoración nocturna). El diagnóstico debe complementarse con hemoleucograma completo y su diferencial, idealmente realizado por citometría de flujo; calcio, fósforo, ácido úrico, pruebas de función hepática y renal. También debe solicitarse una tomografía axial computarizada de tórax (TAC), abdomen y pelvis. De no ser posible, rayos X de tórax y

## Micosis fungoides

ecografía de abdomen. Y, según el paciente, considerar los anticuerpos contra VIH, HTLV, borrelia, EBV y citomegalovirus. Sólo por medio de criterios histológicos y clínicos se diagnostican del 50% al 75% de los linfomas cutáneos. Si se asocian criterios inmunohistoquímicos y genéticos se puede llegar al 80%, restando un 5% - 10% de linfomas que no pueden clasificarse correctamente.<sup>29</sup>

### Diagnóstico de extensión

La extensión extracutánea en LCCT está en relación con el tipo de lesión y la superficie cutánea afectada, de forma que es muy rara en pacientes con lesiones maculares o placas poco extensas, poco frecuente en placas generalizadas (8%), y en pacientes con lesiones tumorales o eritrodermia generalizada (30-42%).<sup>29</sup>

En estadios más avanzados, con enfermedad tumoral, eritrodérmica y/o con ganglios palpables, o en formas atípicas agresivas, es necesario aumentar la sensibilidad de las pruebas de imagen mediante la práctica del TAC o tomografía por emisión de positrones (TEP).<sup>30</sup>

### Estudios de ganglios linfáticos

La valoración clínica, histológica y genética de la afección ganglionar tiene repercusiones pronósticas y terapéuticas. Originalmente se indicaba la necesidad de practicar biopsia en todos los pacientes con LCCT, independientemente de que tuvieran o no adenopatías palpables. Actualmente sólo se realiza biopsia por aspiración con aguja fina donde hay ganglios palpables o visibles mediante TAC. Habitualmente el análisis histológico de un sólo ganglio se utiliza para el estadiaje. Estudios recientes han demostrado que la valoración de más de un ganglio puede modificar el estadiaje, por lo que se recomienda esta forma de estadiaje ganglionar.<sup>31</sup>

### Estudio de médula ósea

La médula ósea puede estar afectada en el 2-14% de pacientes con LCCT en estadios avanzados. Martí y colaboradores evaluaron la utilidad de la biopsia de médula ósea e hígado de pacientes con LCCT y establecieron que, a pesar de haber encontrado compromiso medular en un caso con enfermedad T1, no se puede recomendar la biopsia de médula ósea en todos los pacientes con LCCT. Incluso la existencia de afección sanguínea no es un factor asociado a todos los casos de la lesión de médula ósea (MO), habiéndose descrito en otros estudios compromiso de médula ósea tan solo en el 10% de los casos con afección sanguí-

nea. Por lo tanto, parece recomendable reservar el aspirado y la biopsia de médula ósea para aquellos pacientes con LCCT en estadios avanzados (T3-4), afección ganglionar, células de Sézary circulantes, linfomas citotóxicos (CD8+, CD56+) y ante la presencia de criterios de mal pronóstico.<sup>32,33</sup>

## TRATAMIENTO

La mayoría de los autores involucrados en el desarrollo de terapéuticas específicas para el linfoma cutáneo coinciden en que no existe actualmente un tratamiento curativo para esta patología, lo que unido al curso "benigno" de la mayor parte de los casos y a los efectos secundarios y costos de algunas de estas modalidades terapéuticas nos obligan a ser selectivos a la hora de optar por una u otra de ellas.

Se deben instaurar los tratamientos de forma escalonada, iniciando con medidas de mejor perfil de seguridad y utilizando aquellos tratamientos más complejos sólo en caso de resistencia o enfermedad generalizada. Por ejemplo la quimioterapia y los modificadores de la respuesta biológica, deben reservarse para estadios avanzados o en enfermedad resistente.<sup>32,34,35,36</sup>

Los pacientes con enfermedad limitada a la piel y localizada representan en la clínica el mayor grupo de pacientes con M.F. En ellos los esfuerzos deben ir dirigidos hacia una mejora de la calidad de vida.

Usualmente el tratamiento de elección inicial son los esteroides tópicos o intralesionales, psoralenos con ultravioleta A (P.U.V.A) o U.V.B. Como segunda línea de terapia están la mostaza nitrogenada y los retinoides sistémicos. Para lesiones localizadas, particularmente si son placas gruesas o tumores, la radioterapia local puede ser muy efectiva. Los rayos de electrones corporales totales usualmente se reservan para pacientes con compromiso extenso de la piel en los cuales han fallado terapias anteriores.

Como es una condición incurable el tratamiento se dirige al control sintomático y cosmético con terapia sistémica que incluye el Interferón- $\alpha$ , la quimioterapia sola o múltiple, la fotoféresis y nuevos agentes como la Interleuquina -12, la diftioxina denileuquina, el bexaroteno y el metotrexate.

La elección del tratamiento inicial para la M.F. dependerá de la condición general, la edad del paciente y la progresión de la enfermedad.<sup>3</sup>

## ESTEROIDES, EMOLIENTES, ANTIBIÓTICOS

Los esteroides tópicos de mediana a alta potencia se utilizan de forma intermitente y efectiva en aquellos pacientes con M.F. en un estado limitado de parches o placa.<sup>15</sup> Ellos han mostrado respuestas completas de hasta el 63%, globales del 94% en pacientes en estadio de parches. En estadios avanzados tienen un papel coadyuvante de otras terapias.<sup>37,38</sup> El mayor beneficio de los corticoides tópicos se obtiene en lesiones localizadas y escasamente en lesiones infiltradas y tumorales.<sup>37,38,39</sup> Entre los efectos adversos se describen la aparición de equimosis, dermatitis de contacto, atrofia y estrías y una escasa posibilidad de supresión adrenal. Los corticoides no sólo constituyen la primera línea de tratamiento en la enfermedad localizada sino que deben considerarse como coadyuvantes de cualquier estadio clínico.<sup>32,33</sup>

Para mantener la protección cutánea se deben emplear emolientes a base de glicerina en el tratamiento de cualquier estadio del LCCT.

## MOSTAZA NITROGENADA

La mostaza nitrogenada tópica puede ser utilizada disuelta en agua o como una preparación a base de aceite, aplicándola en la superficie corporal una o dos veces a la semana,<sup>3</sup> respetando áreas intertriginosas, cara y genitales por el alto riesgo de irritación. Las respuestas máximas se obtienen habitualmente entre 3 a 6 meses, y el tiempo necesario para un aclaramiento es mayor con la pomada (6-12 meses) que con la solución.<sup>40</sup>

El mayor inconveniente de la mostaza nitrogenada es que origina en un alto porcentaje dermatitis de contacto. Este efecto adverso es más común con el uso de fórmulas acuosas que con los vehículos grasos.<sup>37,39,41</sup>

En cuanto a la carcinogénesis cutánea secundaria al uso de mostaza nitrogenada, la incidencia de cáncer no melanoma en pacientes con tratamiento prolongado es del 11%. Por tanto, es necesario controlar la posible aparición de tumores cutáneos en pacientes en tratamiento con mostaza nitrogenada.<sup>37,39</sup>

## CARMUSTINA

Se trata de una nitrosurea que ha proporcionado respuestas completas del 86% en T1, 48% en T2 y hasta un 21% en T4, con un tiempo medio para obtener respuesta

completa de 11,5 semanas. La aparición de eritema, telangiectasias permanentes y el desarrollo de mielosupresión hasta en un 10% de pacientes limita el uso de este agente citotóxico tópico. Puede utilizarse en forma de solución alcohólica (2mg/ml) o en forma de pomada al 20% ó 40%.<sup>42,43</sup>

## BEXAROTENO GEL

La forma tópica del primer retinoide para el tratamiento del LCCT ha sido evaluada en diferentes ensayos clínicos, con respuestas completas de hasta el 28% en estadios IA-IIA. La tolerancia del gel de bexaroteno al 1% es similar a la de otros retinoides y produce irritación local en el 70% de los pacientes tratados.<sup>44</sup>

## IMIQUIMOD

El imiquimod es un potente estimulador de la respuesta celular Th-1 con producción de interferón alfa, gamma e IL-12. Aumenta la actividad de células NK, la expresión de FNT-alfa y la presentación de antígenos por parte de las células de Langerhans; además, exhibe una actividad antitumoral prominente. Por la inhibición de las células clonales Th-2 y porque induce la estimulación de una respuesta citotóxica tumor-específica, el imiquimod puede ser una efectiva forma de tratamiento tópico para el LCCT.<sup>45,46</sup> Existe un reporte anecdótico de un caso en el que la aplicación de imiquimod al 5% en lesiones de LCCT en estadio IA dio lugar a remisión completa del cuadro después de cuatro meses de tratamiento, sin recaída luego de diez meses de seguimiento.<sup>45</sup>

## FOTOTERAPIA

La fototerapia, en cualquiera de sus modalidades, se considera de primera línea en el tratamiento en estadios precoces del LCCT. Incluso los baños de sol, que el paciente puede tomar siguiendo los consejos del especialista, son eficaces en micosis fungoides maculares, y por ello son recomendables en áreas geográficas soleadas.

La radiación ultravioleta, por la apoptosis de células T que induce, es una modalidad efectiva y bien tolerada en estadios precoces, ya sea en monoterapia o combinada con otras modalidades.<sup>2</sup>

## Radiación ultravioleta B (UVB)

El uso de UVB (280-320nm) se está extendiendo por la comodidad de que no requiere administrar psoralenos y por

unas tasas de respuestas similares a la fotoquimioterapia con UVA. En estadio I, la aplicación de UVB ha conseguido hasta un 74% de respuesta completa, con períodos de remisión que llegan hasta los 51 meses (22-51 meses) y necesitan cinco meses de tiempo medio para lograr la remisión. Estas respuestas son más evidentes en enfermedad en parches, ya que el UVB no penetra lo suficiente para conseguir aclarar lesiones con infiltración más profunda. Existe una correlación entre el fototipo y la respuesta a UVB, de forma que los pacientes con piel clara responden mejor que los fototipos más altos. Daño solar agudo, cataratas, lesión corneal, fotoenvejecimiento y aumento del riesgo de cáncer de piel son efectos adversos reconocidos.<sup>47,48</sup>

#### **UVB-Banda estrecha (UVB-BE)**

Una reciente modalidad dentro de la fototerapia con UVB la representa la UVB de banda estrecha (311nm), con la que se han conseguido respuestas completas en el 75% de pacientes en estadio en parches. En este caso la respuesta no depende del fenotipo del paciente, pero igual que con el uso de UVB se puede originar eritema, prurito y fotoenvejecimiento.<sup>37,48,49,50</sup>

#### **Luz ultravioleta A más psoraleno (PUVA)**

La utilización de UVA más psoraleno ha demostrado mejores resultados, con mayor efectividad que UVB, y por tanto debe ser la primera elección cuando se necesita fototerapia intensiva en pacientes con linfoma cutáneo en estadio precoz. La utilización de PUVA consigue respuestas completas en 74% a 90% de pacientes según series, con respuestas globales del 95% y períodos libres de enfermedad habitualmente largos (hasta 43 meses). Estas tasas se presentan en su mayoría en pacientes con enfermedad IA-IIA, con pobres respuestas en enfermedad tumoral, eritodérmica y síndrome de Sézary (SS), lo que se añade a la mala tolerancia de este tratamiento en pacientes eritodérmicos y con SS.

A pesar de conseguir prolongados períodos libres de enfermedad, las tasas de recidiva con terapia PUVA son considerables, hasta el 31% en estadio IA, por lo que se precisan habitualmente pautas de mantenimiento con sesiones cada 2-4 semanas. Problemas comunes de la ingesta de psoraleno son la elevación de transaminasas, los trastornos gastrointestinales y los conocidos efectos de la fotoquimioterapia a corto y largo plazos, eritema solar, daño corneal, cataratas, dermatitis fotoalérgica, fotoenvejecimiento y aumento del riesgo de cáncer de piel.<sup>37,51, 52</sup>

El monitoreo histológico de la enfermedad muestra que algunos linfocitos T atípicos persisten en las partes profundas de la dermis, lo que indica que se requiere el mantenimiento de la terapia para que la lesión no recurra.

#### **Fotoféresis extracorpórea (FEC)**

Se trata de una modificación de la terapia PUVA técnicamente más compleja, y consiste en la exposición extracorpórea de las células monucleadas circulantes a UVA después de la ingestión de 8-MOP. La FEC representa el tratamiento de elección en LCCT eritodérmico y SS en aquellos centros donde la técnica está disponible, con respuestas globales de hasta el 80% y respuestas completas entre el 14% y el 26% según series. Estas remisiones se pueden observar a partir de los 6-12 meses de tratamiento.<sup>33,53,54,55,56,57</sup>

Una FEC efectiva precisa de un sistema inmune competente, por lo que deben evitarse pautas de quimioterapia previas al tratamiento con FEC.<sup>53,57</sup>

### **MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA**

#### **Interferón**

El interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) es el agente modificador de la respuesta biológica de uso más generalizado en el tratamiento del LCCT, por sus efectos antiproliferativos, citotóxicos e inmunomoduladores.<sup>37,58</sup>

El IFN- $\alpha$  ha demostrado mayor beneficio en enfermedad limitada a la piel, con respuestas completas del 50-62% en estadio I, 45% en estadio II y del 8-16% en estadios III y IV, por lo que a pesar de ser uno de los tratamientos más activos en el LCCT, en monoterapia es poco eficaz en enfermedad avanzada. La duración media de la respuesta es habitualmente corta, alrededor de seis meses. Como tratamiento intralesional ha conseguido el aclaramiento de las lesiones en el 83% de los casos.<sup>59,60</sup>

Las pautas habituales de IFN- $\alpha$  en el tratamiento del LCCT comprenden la administración de 1,5 a 20 millones de unidades internacionales (UI) tres veces por semana.<sup>59</sup> También se utiliza combinado con PUVA. Se comentará más adelante en la terapia combinada. Frecuentemente se presentan efectos adversos como un síndrome pseudogripal con fiebre, escalofríos, mialgias y malestar general después de cada administración subcutánea. Se han descrito también otros efectos secundarios tales como fatiga, anorexia, diarrea, leucopenia, efluvio telógeno, trombocitopenia, he-

## Micosis fungoides

patitis, confusión y cambios en el estatus mental. Aparece disfunción tiroidea en el 6% de los pacientes, siendo más frecuente el hipotiroidismo que el hipertiroidismo.<sup>61,62</sup>

### Bexaroteno

Aprobado por la FDA en 1999 como tratamiento de pacientes con LCCT resistentes al menos a un tratamiento sistémico previo.<sup>37,63</sup> Es un retinoide sintético con acción selectiva sobre receptores intracelulares X (RXR), que tiene un efecto más específico sobre los mecanismos de apoptosis que los receptores de retinoides – R, siendo este mecanismo responsable de parte de su acción.

Su dosis óptima es de 300mg/m<sup>2</sup>/día, con lo que se han conseguido tasas de respuesta global del 54% en pacientes con enfermedad precoz y del 45% en estadios avanzados. El bexaroteno ha demostrado ser beneficioso en todos los estadios de M.F., tanto en monoterapia como combinado con otras modalidades, e incluso como tratamiento de mantenimiento después de otros tratamientos sistémicos.<sup>64,65</sup>

Entre los efectos secundarios el más frecuente es la alteración de los lípidos en la sangre, apareciendo hipertrigliceridemia en el 79%-83% de los pacientes e hipercolesterolemia en el 22%-62%. Le sigue en importancia y frecuencia el desarrollo de hipotiroidismo central y neutropenia.<sup>66,67</sup> No obstante una adecuada monitorización evita complicaciones mayores en casi todos los casos. Por tratarse de efectos dosisdependientes podemos controlar su aparición comenzando el tratamiento con dosis bajas, 75mg-150mg/día, e incrementarlas según la respuesta clínica y/o la aparición de efectos adversos.<sup>66</sup>

### Denileukin diftitox (Ontak)

Denileukin diftitox es una proteína de fusión recombinante que actúa sobre el receptor de IL-2 de las células T. La molécula combina un dominio de unión al receptor de IL-2 con toxina diftérica. La unión al receptor de IL-2 da lugar a la inhibición de la síntesis proteica mediada por la porción diftérica.<sup>67</sup>

La dosis habitual consiste en la administración intravenosa de 9-18ug/kg/día durante cinco días consecutivos, repitiendo el ciclo cada tres semanas en pacientes con enfermedad refractaria y con presencia de CD25 (receptor de IL-2). Un estudio en fase III describe respuestas parciales del 20% y completas del 10% en pacientes con estadios IB-IV, sin diferencias significativas entre las dos dosis probadas (9 - 18ug/kg/día).<sup>68</sup> No obstante, a dosis de 18ug/kg/día de-

nileukin diftitox ha demostrado especial efectividad en pacientes con enfermedad tumoral (IIB) y estadios más avanzados (>IIB), con respuestas del 50% y 38% respectivamente y con importante mejoría de la calidad de vida.<sup>68,69</sup>

Como efectos adversos aparecen efluvio telógeno crónico, edema, hipoalbuminemia e hipotensión, síndrome seudogripal e hipertransaminasemia.<sup>70</sup>

### Campath- 1H

Campath-1H o alemtuzumab es una inmunoglobulina humana dirigida contra el receptor CD52, el cual se expresa en más del 95% de linfocitos T y B, especialmente malignos. Después de su unión al receptor CD52 es capaz de inducir la lisis mediada por complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos y apoptosis<sup>71</sup>

Campath-1H se administra de forma intravenosa o subcutánea. En un estudio multicéntrico europeo con utilización de campath-1H en linfoma no Hodgkin se obtuvo una respuesta global del 50%, incluyendo dos respuestas completas en ocho pacientes con linfoma cutáneo avanzado resistente a tratamientos previos. Se obtuvo respuesta completa en sangre periférica en el 94% de pacientes y en médula ósea, en el 32%. Más recientemente un estudio en fase II sobre 22 pacientes con M.F./SS avanzada (III/IV) resistente a tratamientos previos mostró tasas de respuesta global del 55% y 32% de respuesta completa. El aclaramiento de células de Sézary fue del 86%, la resolución de la eritrodermia, del 69% y una respuesta global del 40% en placas o tumores. Todos los pacientes tuvieron además importante reducción del prurito.<sup>72,73</sup>

El problema con este tipo de tratamientos es su perfil de seguridad, ya que se asocia con inmunosupresión, reactivación de virus (herpes, CMV), toxicidad aguda, linfopenia en todos los pacientes y neutropenia en el 28% de ellos. También se han descrito infecciones oportunistas, sepsis bacteriana y disfunción cardíaca.<sup>37</sup>

### Radioterapia

Los rayos X convencionales son de gran valor en dos situaciones en la M.F. La primera es el uso a bajas dosis cuando el paciente tiene una enfermedad extensa y no es posible el acceso al PUVA o a la terapia con electrones, y la segunda es cuando el paciente posee una lesión nodular individual. Frecuentemente ocurren efectos secundarios como pérdida temporal del cabello y de las uñas, al igual que desarrollo de telangiectasias permanentes, edema de manos y pies.<sup>74</sup>

**Quimioterapia**

Se han aplicado al tratamiento de linfomas cutáneos los mismos protocolos utilizados para el tratamiento de linfomas sistémicos, con resultados variables pero en general con bajos porcentajes de respuesta, lo que unido a la toxicidad de estos ciclos hace que se reserven para estadios avanzados con compromiso sistémico.<sup>28</sup>

**Poliquimioterapia**

Los tratamientos más favorables con regímenes de poliquimioterapia clásicos, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y COMP (ciclofosmida, vincristina, metotrexate y prednisona) han mostrado respuestas completas del 23% y 57% respectivamente, con duraciones medias de la remisión entre 6 y 12 meses. Esto se une a una importante toxicidad sistémica en forma de mielosupresión, infecciones oportunistas y sepsis.<sup>75,76</sup>

**Metotrexato (MTX)**

Su perfil de tolerancia, una cómoda dosificación, el bajo costo, y sobre todo los resultados obtenidos en pacientes con LCCT en estadio tumoral, eritrodérmico, síndrome de Sézary y proliferaciones CD30+, han convertido al MTX a dosis bajas o medias en la primera línea de tratamiento de algunas de estas situaciones.

La administración de dosis única semanal entre cinco y 125 mg consiguió respuestas completas del 41% en M.F. eritrodérmica y respuesta parcial del 17%. En SS se describen tasas de respuesta completa y parcial de 41% y 35% respectivamente, con una media de supervivencia de cien meses. A dosis de 50-100mg/sem se ha mostrado también efectivo en M.F. en estadio tumoral.<sup>77</sup>

En cuanto a los efectos secundarios encontrados en los diferentes estudios, se describe la aparición de fatiga (47%), náuseas (22%), pérdida de peso (13%), trastornos gastrointestinales (10%), elevación de transaminasas (27%), anemia (11%) y leucopenia (9%). Los efectos secundarios graves son infrecuentes y se relacionan con la toxicidad hepática y pulmonar.<sup>37,78</sup>

**Gemcitabina**

Es un nuevo análogo pirimidínico valorado por su baja toxicidad y sencilla dosificación, ya que se formula una vez a la semana durante tres semanas consecutivas cada mes. Los únicos datos en cuanto a su uso en linfoma cutáneo

provienen de un estudio que incluye treinta pacientes con M.F. previamente tratados en estadio T3-4, en los que se consiguieron respuestas globales del 70% con un 10% de respuesta completa y con mínimos efectos adversos. Supresión de médula ósea, leucopenia, hiperpigmentación, elevación de transaminasas son algunos de los efectos secundarios descritos con su uso. Por su buena tolerancia la gemcitabina puede ser un tratamiento eficaz para la M.F., especialmente en estadios tumorales.<sup>37,79</sup>

**Fludarabina**

La acción de este derivado de la vidarabina en monoterapia se ha probado en estudios con pacientes de M.F. en estadios avanzados, en los que se encontró respuesta global en el 20% de ellos.<sup>80</sup> Otros trabajos han valorado la eficacia de la fludarabina combinada con otras opciones: En un estudio de pacientes con LCCT eritrodérmico, SS y M.F. tumoral que fueron tratados con fludarabina y ciclofosfamida se encontró buena respuesta, por lo que puede considerarse como tratamiento paliativo en estos enfermos.<sup>81</sup> Otro estudio en que se combina fludarabina con IFN $\alpha$  mostró un 51% de respuestas globales y un 11% de respuestas completas, sobre todo en pacientes con Sézary y enfermedad tumoral.<sup>80,82</sup> En cuanto a la toxicidad, se describe mielosupresión grave con un alto riesgo de desarrollo de sepsis e infecciones oportunistas, además de neurotoxicidad.<sup>82</sup>

**Pentostatina**

La pentostatina induce linfoxicidad T específica por medio de la inhibición de la adenosina deaminasa, y muestra eficacia en linfomas cutáneos avanzados y SS.<sup>81</sup> En monoterapia ha conseguido respuestas globales del 35%-40% en linfomas refractarios, con un 7%-11% de respuesta completa, más evidente en enfermedad eritrodérmica. En SS mostró un 62% de respuesta global sin toxicidad significativa en relación con el tratamiento.<sup>84</sup> En combinación con IFN a dosis bajas consiguió tasas de respuesta global del 41%, con respuesta completa en Sézary y eritrodermia. En general, todos estos estudios indican una mayor eficacia de la pentostatina en pacientes con LCCT refractarios, eritrodérmicos o con SS.<sup>85</sup>

El efecto adverso más común de la pentostatina es la toxicidad hematológica con granulocitopenia y trombocitopenia. Se observa inmunosupresión en la mayoría de los pacientes, por lo que se debe indicar profilaxis antiviral y antineumocistis.<sup>83,85</sup>

## Micosis fungoides

### Clorambucil

La administración de clorambucil asociado a prednisona ha sido recomendada como primera línea de tratamiento en pacientes con LCCT eritrodérmico y SS, estadio en el que se ha descrito respuesta en el 58% de los pacientes tratados.<sup>28</sup>

### Trasplante de médula ósea

A pesar de la generalización del trasplante de médula ósea y de células progenitoras de sangre periférica en el tratamiento de leucemias y linfomas sistémicos, su experiencia en linfomas cutáneos es precaria. Una de las limitantes más importantes para esta opción terapéutica la constituye la alteración de la barrera cutánea que presentan estos pacientes, los que se exponen por tanto a un riesgo adicional de infección durante la fase de inmunosupresión.<sup>34</sup>

El trasplante alogénico de células progenitoras tiene el mismo problema, pero evita la contaminación del trasplante por células neoplásicas. La eficacia de esta modalidad se mide especialmente por la respuesta injerto contra huésped que induce. Mediante trasplante alogénico se pueden conseguir respuestas duraderas con ciclos de quimioterapia menos agresivos, por lo que ha sido propuesto por algunos autores como la única opción curativa para los pacientes con M.F.<sup>86,87</sup>

### Tratamientos combinados

La combinación entre las distintas modalidades terapéuticas descritas es una constante en el tratamiento con LCCT. Pocos pacientes conseguirán un control adecuado de la enfermedad con medidas aisladas. La asociación PUVA más IFN- $\alpha$  ha llegado a ser una pauta estándar en el tratamiento de la enfermedad I-IIA, resultando en respuestas completas de 70% y globales del 93%. Estas tasas de respuestas son comparables a las obtenidas con PUVA solo, pero con la ventaja de la utilización de dosis menores de IFN- $\alpha$  y UVA.<sup>33,36</sup> La asociación de PUVA y retinoides consigue igualmente remisiones más rápidas con dosis menores de UVA, aunque la tasa de respuesta no se incrementa de forma significativa. En casos resistentes a las combinaciones anteriores se ha recomendado la asociación PUVA- IFN- $\alpha$  retinoides.<sup>33</sup>

## PRONÓSTICO

El pronóstico de la M.F. depende del estadio. Los pacientes con M.F. con lesiones tipo placa y sin evidencia de

diseminación pueden tener una sobrevida de doce años o más. Cuando presentan tumores, eritrodermia, o una enfermedad en placas con compromiso linfático o sanguíneo, pero no compromiso visceral, la sobrevida media es de cinco años. Los que presentan compromiso visceral tienen una sobrevida media de 2.5 años.<sup>88</sup>

Rigel y colaboradores concluyen que los factores de peor pronóstico son células de Sézary gigantes circulantes, inclusiones citoplasmáticas PAS + en células de Sézary circulantes, linfocitos CD7-; con un criterio el paciente tiene un 58% de posibilidad de sobrevivir cinco años, y con dos criterios tiene un 5% de posibilidades de sobrevivir por igual tiempo.<sup>3</sup>

Otro factor considerado importante en el diagnóstico es la elevación de la enzima deshidrogenasa láctica.<sup>89</sup>

Indicadores de buen pronóstico son la proporción aumentada de linfocitos T CD8 + no neoplásicos acompañando las células tumorales en la biopsia y una densidad de células de Langerhans > 90 células / mm<sup>2</sup>.

Los pacientes de M.F./SS en estadio avanzado (IIB – IV) y con aumento de la  $\beta 2$  microglobulina o de la deshidrogenasa láctica tienen mayor riesgo de presentar un linfoma de célula grande, con peor pronóstico cuando esto ocurre dentro de los dos primeros años posteriores al diagnóstico de M.F.<sup>4,90</sup> Se ha descrito una probabilidad de presentación en el 21% a los 4 años y del 39% a los 12 años de evolución del LCCT, mostrando un mayor riesgo de que ello ocurra aquellos pacientes con LCCT en fase tumoral (46% en T3).<sup>23</sup>

Existen inmunofenotipos que también se relacionan con un curso más agresivo de la enfermedad. Además de la influencia de la expresión de CD30 en el pronóstico del LCCT, la expresión de marcadores como CD8, CD56, TIA-1, granzyme- B y perforinas indica un fenotipo citotóxico correspondiente a linfomas agresivos.<sup>33</sup>

En sangre periférica la existencia de un porcentaje de linfocitos atípicos circulantes superior al 20% y la presencia de un clon de células T son factores independientes de mal pronóstico.<sup>91</sup> Así mismo, la ausencia de respuesta completa inicial al tratamiento se considera de mal pronóstico.<sup>92</sup>

En las formas eritrodérmicas de LCCT, M.F. eritrodérmica y SS se han establecido criterios especiales de pronóstico, de tal forma que la edad superior a 65 años, la presencia de más de un 5% de células de Sézary en sangre periférica y la afección ganglionar y/o visceral acortan la supervivencia. Para un paciente con SS que no presenta

**Micosis fungoides**

ninguno de estos factores se establece una supervivencia de 10.2 años, mientras que ésta se acorta hasta 3.7 años en presencia de un factor y hasta 1.5 años en presencia de dos o más factores.<sup>93</sup>

**SUMMARY**

The micosis fungoide is a lymphoma of cells T (LCCT) peripheral not Hodgkin which is presented initially in the skin; represents the most frequent type of the cutaneous T lym-

phomas and the 50% of all the primary cutaneous lymphomas. It is characterized for a clinical evolution of three estages: parchs, plaques and tumors. Multiple variants differ for the classical form and they are referred as atypical forms of the illness. Histologically the illness is characterized for the proliferation of lymphocytes cerebriformes and epidermotropism. The election of the initial treatment depends on the estage of the illness, the general state and age.

**Key words:** Micosis fungoides, clinic, diagnoses and treatment.

**Bibliografía**

1. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S. 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 (1). p 354- 71.
2. Latkowski JA, Heald P. Cutaneous T Cell Lymphomas. Fitzpatrick T, Freedberg IM. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed.: McGraw – Hill, 2003, p 1537- 58.
3. MacKie, Rona M. Cutaneous lymphomas and lymphocytic infiltrates ROOK / WILKINSON / EBLING *Textbook of Dermatology* 6th ed.: Blackwell Science, 1998, p 2373-2402.
4. Siegel R, Pandolfino T, Guitar J, Rosen S, Kuzel T. Primary Cutaneous T- cell Lymphoma: Review and Current Concepts. *Review. J Clin Oncol* 2000; 18(5): 2908- 25.
5. Prince M.H , O'Keefe R, McCormack C, Ryan G, Turner H, Waring P, Baker C. Cutaneous lymphomas: Which pathological classification ?. *Review. Pathology* 2002; 34: 36-45.
6. Shapiro P.E, Pinto F.J. The Histological Spectrum of Mycosis Fungoides / Sezary Syndrome. A Review of 222 Biopsies Including Newly Described Patterns and the Earliest Pathologic Changes. *Am J Surg Pathol* 1994; 18 (7): 645-67
7. Ackerman AB. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases: An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
8. Guitar J, Kennedy J, Salve R, Chmiel JS, Hsiegh Yi-Ching, Variakojis D. Histological Criteria for the Diagnosis of Mycosis Fungoides: Proposal for a Grading System to Standardize Pathology Reporting. *J Cutan Patol*. April 2001; 28 (4):174.
9. Ruiz E, Jegasothy B.V, Callen J.P, Jorizzo J.L. *Cutaneous T- Cell Lymphoma Dermatological Signs of Internal Diseases*. 2 ed. vol.3. Col: Corcas. 2000:165-71.
10. Naraghi Z, Seirafi H, Valikhani M, Farnaghi F, Kavusi S, Dowlati Y. Assessment of Histologic Criteria in the Diagnosis of Mycosis Fungoides. *Int J Dermatol* 2003 Jan; 42(1):45-52.
11. Glusac EJ. Criterion by Criterion, Mycosis Fungoides. *Am J Dermatopathol* 2003; 25(3): 264-69.
12. Glusac EJ. Of cells and architecture: New approaches to old criteria in mycosis fungoides. *J Cutan Patol* 2001; 28: 169-73.
13. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Burg G. Efficacy Of Histologic Criteria for Diagnosing Early Mycosis Fungoides. *Am J Surg Pathol* 2000; 24 (1): 40-50.

14. Izban K.F, His E.D, Alkan S. Immunohistochemical Analysis of Mycosis Fungoides on Paraffin-Embedded Tissue Sections. *Mod pathol.* 1998; 11(10):978-82.
15. Fung M, Murphy M.J, Hoss D, Grant – Kels J. Practical Evaluation and Management of Cutaneous Lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 325-57.
16. Bergman R. How Useful Are T-Cell Receptor Gene Rearrangement Studies As An Adjunct To The Histopathologic Diagnosis Of Mycosis Fungoides? *Am J Dermatopathol.* 1999; 21 (5): 498-502.
17. Wood GS, Tung RN, Haefner AC y cos. Detection of clonal T- cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sézary syndrome by PCR and DG-GE. *J Invest Dermatol* 1994; 103:34-41.
18. Delfau- Larue MH, Petrella T, Lahet C et al. Value of clonality studies of cutaneous T lymphocytes in the diagnosis and follo-up of patients with mycosis fungoides. *J Pathol* 1998;184:185-90.
19. Delfau – Larue MH, Dalac S, Lepage E et al. Prognostic significance of a polymerase chain reaction-detectable dominant T- lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Blood.* 1998. (1) 92: 3376-80.
20. Howar MS, Smoller BR. Mycosis Fungoides: Classic Disease and Variant Presentations. Review. *Semin Cutan Med Surg.* 2000; 19 (2): 91-9.
21. Cook DI. Early Mycosis Fungoides: Can The Diagnosis Be Made Reliably? *Adv Anat Pathol.* 2001; 8 (4): 240-44.
22. Liu Vincent; Mac Kee Phillip H. Cutaneous T – Cell Lymphoproliferative Disorders: Approach for the Surgical Pathologist: Recent Advances and Clarification of Confused Issues. *Advan in Anato Pathol.* 2002; 9 (2): 79 -98.
23. Rongioletti F, Smoller B. The Histologic Value Of Axillary (Eccrine Gland and Follicle) Infiltration In Mycosis Fungoides. *J Cutan Pathol.*2000; 27 (8):406-9.
24. Cerroni L, Fink P, Back B, Kerl H, Mucinoses Follicular. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 182-9.
25. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous Mucinoses: Microscopic Criteria For Diagnosis. *Am J Dermatopathol.* 2001; (3): 257 -67.
26. DV Kazakov, G, Burgs Kempt. Clinicopathological Spectrum of Mycosis Fungoides. *J Europ Acad* 2004; (49) : 397-422.
27. Glusac E, Shapiro P.E, McNiff J.M. Cutaneous T cell lymphoma. Refinement in the Application of Controversial Histologic Criteria. *Dermatol Clin.* 1999; 17 (3):601-14. Review.
28. Izu R, Díaz-Ramón JL , Díaz-Pérez JL. Linfomas cutáneos de células T. *Micosis fungoide. Síndrome de Sézary. Diagnóstico. Estudio de extensión. Tratamiento.* *Monogr Dermatol* 2001; 14:149-62.
29. Polo M, López I, Manteiga E. del Potro E. Linfomas cutáneos: definición patogénesis, diagnóstico y clasificación. *Rev Cáncer (Madrid)* 2000; 14:1-37.
30. Kulin PA, Marglin SI, Shuman WP et al. Diagnostic imaging in the initial staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 1990;126: 914-8.
31. Breneman DL, Raju US, Breneman JC et al. Lymph node grading for staging of mycosis fungoides may benefit from examination of multiple excised lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:702-6.
32. Martí RM, Estrach T .Linfomas Cutáneos. *Med Cutan Iber Lat Am* 1998;113-36.
33. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J AM Acad Dermatol* 2002;46:325-57.
34. Manteiga E, del Potro E, Polo M, López I. Avances en la terapéutica de los linfoma cutáneos. *Rev Cancer (Madrid)*2000;14:28-37.
35. Duvic M. Current treatment of Cutaneous T- Cell Lymphoma. *Dermatol Online J* 2001; 7:3.
36. Muche JM, Gellrich S, Sterry W. Treatment of Cutaneous T- Cell Lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 2:142-148.
37. Apisarnthanarax N, Talpur R, Duvic M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:193-215.
38. Zackheim HS, Kashani-Sabet, Smita A. Topical steroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998; 134:949-54.
39. Ramsay DL, Meller JA, Zackheim HS. Topical treatment of early cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9:1031-55.
40. Kim Y, Chow S, Varghese A, Hoppe R. Clinical Characteristics and Long – Term Outcome of Patients with Generalized Patch and / or Plaque (T2) Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol.* 1999; 135(1): 26-32.
41. Kim YH, Martínez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Atch Dermatol* 2003;139:165-73.

**Micosis fungoides**

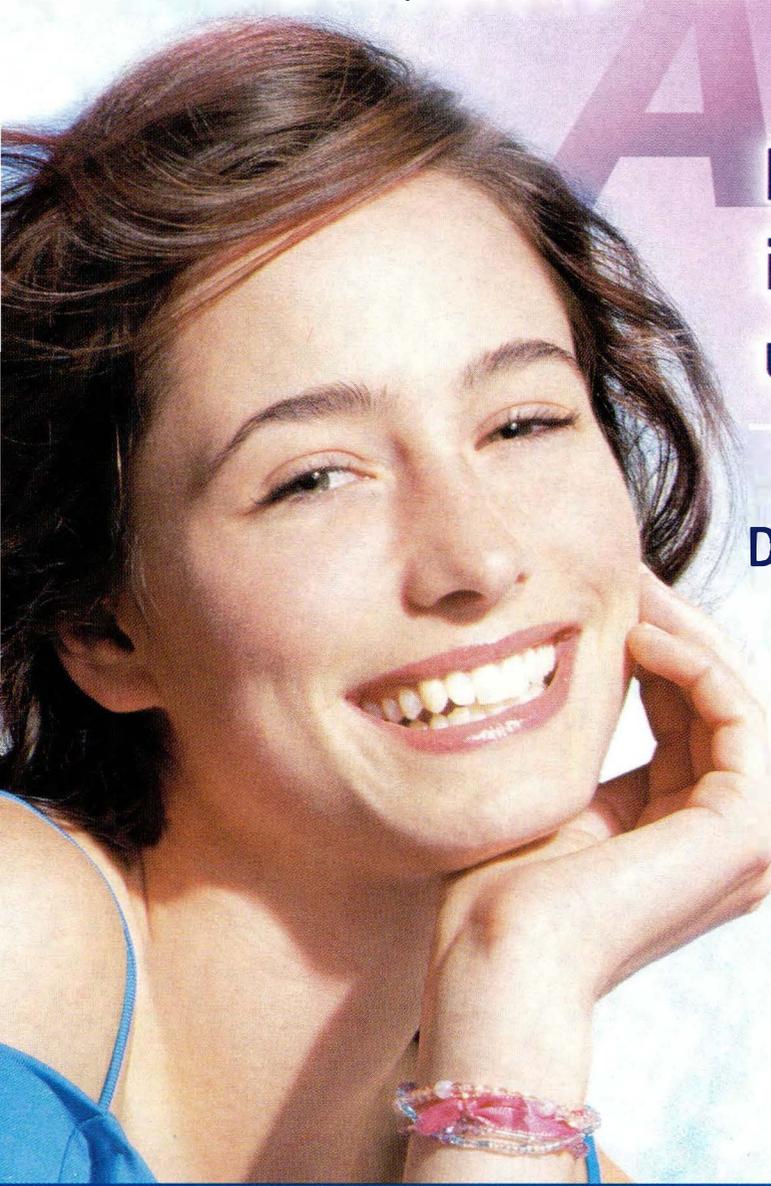
42. Zackheim HS. Topical and intralesional chemotherapeutic agents. En: Wolverton SE ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001; p.595-606.
43. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) for patch/plaque mycosis fungoides. *Semin Dermatol* 1994;13:202-6.
44. Breneman D, Duvic M, Martin A et al. Longterm treatment of patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma bexarotene gel 1%. Póster 229. 60 th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; 22 Febrero 2002; New Orleans (LA).
45. Suchin KR, Junkins-Hopkins JM, Rook AH. Treatment of stage IA cutaneous T-Cell lymphoma with topical application of the immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol* 2002; 138:1137-9.
46. Muche JM, Born A, Sterry W, Gellrich S. Imiquimode in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Clinical Meeting; 13-15 junio 2003; Helsinki.
47. Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA. Ultraviolet – B phototherapy for earlstage cutaneous T – cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1992;128:931-3.
48. Zanolli MD. Cutaneous T-cell lymphoma. En: Zanolli MD, Feldman SR, Clark A, Fleischer A eds. *Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses*. New York: Parthenon Publishing, 2000;p.107-17.
49. Clark , Dawe RS, Evans AT et al. Narrowband TL-01 phototherapy for patch- stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 2000;136:748-52.
50. 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.
51. Herrmann JJ, Roenigk HH, Honigsmann H. Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma . *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1077-88.
52. Herrmann JJ, Roenigk HH, Hurria A et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow- up. *J Am Acad Dermatol* 1995;33: 234-42.
53. Russell-Jones R, Whittaker S. Sézary syndrome: diagnostic criteria and therapeutic options. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19:100-8.
54. Edelson R, Berger C, Gasparro F et al. Treatment of cutaneous T- cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Engl J Med* 1987; 316:297-303.
55. Heald P, Pérez M, Christensen I et al. Photopheresis therapy of cutaneous T-cell lymphoma: The Yale- New Haven hospital experience. *Yale Biol Med* 1989; 62:629-38.
56. Duvic M, Hester J, Lemak A. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:573-9.
57. Russell-Jones R, Fraser – Andrews E, Spittle M et al. Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome. *Lancet* 1997; 350:886.
58. Russell- Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma: inoconsistent data underlie the need for randomized structures. *Br J Dermatol* 2000; 142:16-21
59. Jumbou O, N´Guyen JM, Tessier MH et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol* 1999; 140:427-31.
60. Wolff JM, Zitelli JA, Rabin BS et al. Intralesional interferon in the treatment of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:604-12.
61. Quesada JR, Talpaz M, Ríos A et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: A review. *J Clin Oncol* 1986; 4:234-43.
62. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon- alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and review of the literature. *Thyroid* 1997; 7:891-6.
63. Wong SF. Oral Bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1056-65.
64. Duvic M, Hymes K, Helad P and cols. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001; 19:581-93.
65. Duvic M, Martín AG, Kim Y et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T- cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001; 137:581-93.
66. Vittorio CC, Rook AH, Fencl LE et al. Therapeutic advances in biological response modifiers in the tratment of cutaneous T-cell lymphoma. *BioDrugs* 2001; 15:431-7.
67. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N et al. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 672-84.
68. Olsen E, Duvic M, Frankel A et al. Pivotal phase III trial of to dose levels of denileukin diftitox for the treatment of

- cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:376-88.
69. Duvic M, Catre J, Maize J, Frankel AE. DAB389IL2 diphtheria fusion toxin produces clinical responses in tumor stage cutaneous T cell lymphoma. *Am J Hematol* 1998; 58:87-90.
  70. Foss FM, Bacha P, Kuzel TM. Biological correlates of acute hypersensitivity events with DAB389IL-2 (denileukin diftitox) in cutaneous T-cell lymphoma: decreased frequency and severity with steroid premedication. *Clin Lymphoma* 2001;1:298-302.
  71. Flynn JM, Byrd JC. Campath-1H monoclonal antibody therapy. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:574-81.
  72. Lundin J, Osterborg A, Brittinger G et al. CAMPATH-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II multicenter study. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:3257-63.
  73. Dearden CE. CAMPATH-1H in cutaneous T-cell lymphoma. EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Clinical Meeting; 2003 Jun 13-15; Helsinki.
  74. Jones G.W, Kacinski B.M, Wilson L.D, Willemze R, et al. Total Skin Electron Radiation in the Management of Mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (E.O.R.T.C) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(3): 364-70.
  75. Case DC. Combination chemotherapy for mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, and prednisone. *Am J Clin Oncol* 1984;7:453-5.
  76. Rosen ST, Foss FM. Chemotherapy for mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1109-16.
  77. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Results twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:626-31.
  78. Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. J Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:470-81.
  79. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:2603-6.
  80. Von Hoff DD, Dahlberg S, Hartstock RJ, Eyre HJ. Activity of fludarabine monophosphate in patients with advanced mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1353-5.
  81. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br Dermatol* 2001; 144: 1010-5.
  82. Foss FM, Ihde DC, Linnoila IR et al. Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2<sup>a</sup> in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Clin Oncol* 1994;12:2051-9.
  83. Foss FM. Activity of pentostatin (Nipent) in cutaneous T-cell lymphoma: single-agent and combination studies. *Semin Oncol* 2000;27:58-63.
  84. Dearden C, Matutes E, Catovsky D. Pentostatin treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Huntingt)* 2000;14:37-40.
  85. Greiner D, Olsen EA, Petroni G. Pentostatin (2'-deoxycoformycin) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:950-5.
  86. Burt RK, Guitart J, Traynor A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides: evidence of a graft-versus-tumor effect. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:111-3.
  87. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:91-8.
  88. Zackheim HS, 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.
  89. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides /Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 914-24.
  90. Smoller B.R, Detwiler S.P, Kohler S, Hoppe R.T, Kim Y.H. Role of histology in providing prognostic information in mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1998 Jul; 25 (6):311-5.
  91. Toro JR, Stoll HL, Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:58-67.
  92. Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-10.
  93. Grange F, Bagot M. Prognostic des lymphomas cutanés primitifs. *Ann Dermatol Venerol* 2002; 129:30-40

# Differin

adapalene

desde el  
1<sup>er</sup> día



El manejo del Acné  
inflamatorio requiere  
una terapia combinada

Differin + antimicrobiano...  
...Un abordaje racional

- Rápida mejoría\*
- Mejores resultados\*
- Mayor Tolerancia

\* vs. Antimicrobianos sólo

## Descubre el rostro bajo el acné

NUEVO

Roche



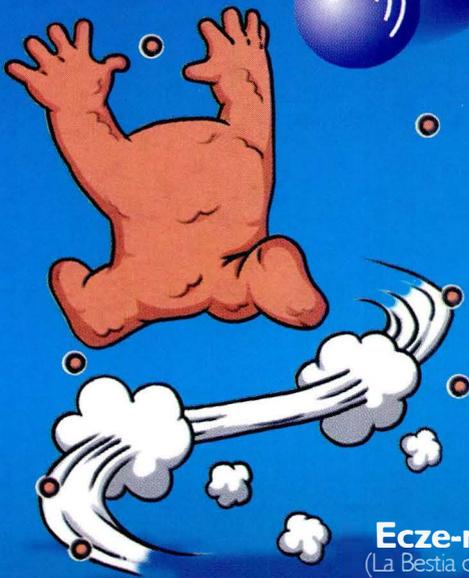
# Protopic®

(tacrolimus) Ungüento 0.03%, 0.1%

## Dramáticamente Diferente

Conozca la nueva arma para el manejo  
**rápido, eficaz y seguro**  
del eczema...

- **Rápido inicio de acción** desde la primera semana <sup>(1)</sup>
- **Eficaz y seguro** en el corto y largo plazo <sup>(3,4,5,6,7)</sup>
- **Sin importar el grado de la dermatitis atópica** contra el Ecze-malito siempre somos severos <sup>(2)</sup>



**Ecze-malito**  
(La Bestia del Eczema)



**Fujisawa**

**Protopic® ya se encuentra disponible en el mercado.**

**PRESENTACIONES:** PROTOPIC® UNGÜENTO AL 0.1% PARA ADULTOS.  
PROTOPIC® UNGÜENTO AL 0.03% PARA NIÑOS MAYORES DE 2 AÑOS.

**Protopic®** (Tacrolimus). **Composición:** Cada 1 g de ungüento contiene Tacrolimus en concentración de 0.3 mg ó 1 mg. **Propiedades y Efectos:** Protopic® un macrólido inmunosupresor producido por *Streptomyces tsukubaensis*. Está indicado para uso dermatológico tópico. **Indicaciones:** Protopic® está indicado para el tratamiento a corto y largo plazo de señales y síntomas de dermatitis atópica en pacientes adultos y pediátricos (> 2 años de edad). **Posología y Modo de Administración:** Protopic® debe ser aplicado de forma tópica, dos veces al día, como una fina capa sobre las áreas afectadas de la piel. No se recomienda usar protecciones oclusivas. **Contraindicaciones:** Protopic® está contraindicado para pacientes con historia de hipersensibilidad al tacrolimus o a cualquier componente de la fórmula del producto. **Advertencias y Precauciones:** El uso de Protopic® puede causar síntomas de corta duración a nivel local, tales como ardor, hormigueo, irritación o prurito. Los síntomas localizados son más comunes durante los primeros días de la aplicación de Protopic®, y generalmente desaparecen con la mejoría de las lesiones de la dermatitis atópica. Los pacientes deben minimizar o evitar la exposición a luz natural o artificial (camas de bronceado o fototerapia UVA/B) mientras están usando Protopic® ungüento. El perfil de reacciones adversas de pacientes geriátricos fue consistente con aquellos de los pacientes adultos. **Embarazo y Lactancia:** No fueron realizados estudios sobre el uso de tacrolimus aplicado de forma tópica en mujeres embarazadas. Tacrolimus es excretado en la leche humana. Por lo tanto, la lactancia debe ser evitada durante el uso de Protopic®. **Efectos Secundarios:** las experiencias adversas más frecuentes asociadas con Protopic® estaban limitadas a irritación local de la piel. En los 3 estudios clínicos controlados, los eventos adversos más frecuentemente asociados a Protopic® fueron sensación de quemazón en la piel y prurito, observados típicamente durante los primeros días de tratamiento, con tendencia a ser de gravedad ligera o moderada, y disminuyeron después de los primeros días de tratamiento. Los eventos menos comunes ocurriendo en 1% - 5% de los pacientes en orden decreciente de frecuencia, incluyen hormigueo de la piel, acné, foliculitis, hiperestesia, (sensibilidad de la piel, sensibilidad aumentada a la temperatura frío / calor), intolerancia al alcohol (rubor facial, enrojecimiento, sensación de calor), dispepsia, herpes-zoster, mialgia y quiste. **Interacciones:** No fueron realizados estudios formales de interacción medicamentosa tópica con Protopic® ungüento. **Sobredosisificación:** En el caso de que ocurra la ingestión oral, debe recurrirse a un médico. **Referencias:** 1. Drugs 2005;65(6):1-10 344(1): 30-37 2. Br J Dermatol 2001;15(70):3-27. 3. Arch Dermatol 2000; 136(8): 999-1006 4. Br J Dermatol 2004; 151(suppl 70): 3-27 5. J Am Acad Dermatol 2005;52:810-22 6. Data on file. Global Product Brand Book Fujisawa Healthcare. 7. J Invest Dermatol 2005;124:695-9. **Para mayor información: Productos Roche S.A. Tel. 417 8860 A.A. 80372 Bogotá-Colombia**

rabihonci y asociados ltda. avirev072005

# Reacción de contacto alérgico tipo liquen rojo plano a la resina butil fenol paraterciario

Rodrigo Núñez Rinta

Norma González Tobón

Rodrigo Restrepo Molina

## RESUMEN

**E**L LIQUEN plano o las erupciones liquenoides se observan frecuentemente luego de la administración de medicamentos y del contacto con ciertos químicos. Describimos un caso clínico de reacción de contacto alérgico tipo liquen rojo plano inducido por la resina butil fenol paraterciario (resina PTBP).

**Palabras clave:** dermatitis de contacto, liquen plano.

## HISTORIA CLÍNICA

Paciente de sexo femenino, de treinta y ocho años de edad, con un año de evolución de lesiones pigmentadas, pruriginosas, en el dorso de los pies, quien había recibido varios tratamientos con esteroides tópicos, despigmentantes y emolientes, sin mejoría. Antecedentes personales negativos.

Al examen físico presentaba placas hiperpigmentadas café, bilaterales y simétricas en dorso de ambos pies, con liquenificación y en la superficie pápulas eritemato-violáceas, planas, brillantes, sin compromiso de las plantas ni de la región interdigital (Figura 1).



**Figura 1.** Placas hiperpigmentadas café, bilaterales y simétricas en el dorso de ambos pies, con liquenificación y en la superficie pápulas eritemato-violáceas, planas, brillantes.

El estudio histopatológico evidenció hiperqueratosis con acantosis del epitelio en diente de sierra y un infiltrado linfocitario en banda en la parte superior de la dermis, acompañado de algunos melanófagos y cuerpos apoptóticos (Figura 2).

Se realizaron las pruebas de parche con la batería estándar europea, y la lectura a las 48 y 96 horas mostró una relevancia actual para la resina paraterciario butil fenol formaldehído (Figura 3).

A la paciente se le instruyó sobre el uso de calzado libre de resina y se le inició tratamiento con esteroides de alta potencia, presentando un año después mejoría notoria de las lesiones sin recidivas.

## DISCUSIÓN

El liquen plano o las erupciones liquenoides se observan frecuentemente luego de la administración de medica-

**Rodrigo Núñez Rinta**, Dermatólogo docente, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

**Norma González Tobón**, RIII Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

**Rodrigo Restrepo Molina**, Docente Dermatopatología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Correspondencia: Norma González Tobón E-mail normananche@epm.net.co. Clínica Universitaria Bolivariana Calle 78B No. 72A-109. Teléfono: 445 5900 Ext. 563 Medellín Colombia.

## Reacción de contacto alérgico tipo liquen rojo plano a la resina butil fenol paraterciario

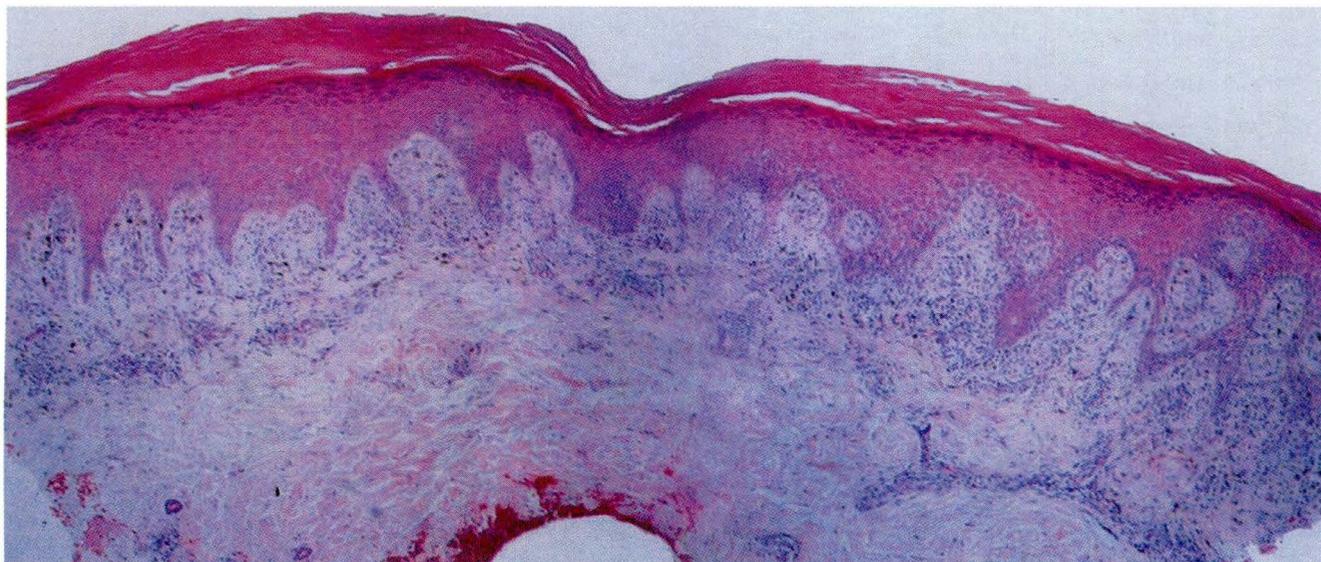


Figura 2. Se observa hiperqueratosis con acantosis del epitelio en diente de sierra y un infiltrado linfocitario en banda en la parte superior de la dermis acompañado de algunos melanóforos y cuerpos apoptóticos.



Figura 3. En las pruebas de parche se observa relevancia actual para la resina paraterciario butil fenol formaldehído.

mentos, ya sea por vía oral o parenteral, como las tiazidas, oro, beta-bloqueadores y los diuréticos, pero son poco comunes luego del contacto directo de la piel con químicos.

Los químicos hasta el momento identificados que pueden causar este tipo de dermatitis de contacto incluyen los agentes reveladores de color,<sup>2</sup> ésteres de metacrilato,<sup>1</sup> sales de níquel, antioxidantes de gomas, aminoglicósidos,<sup>3</sup>

mercurio, cobre y resinas epoxi.<sup>4</sup>

Describimos un caso de una reacción a liquen rojo plano de contacto alérgico inducido por la resina butil fenol paraterciario (resina PTBP). En la bibliografía consultada por los autores no se encontraron casos de reacción a la resina PTBP tipo liquen rojo plano.

Los hallazgos clínicos e histopatológicos de las erupciones liquenoides no siempre muestran las características típicas del liquen plano. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde un eccema hasta una verdadera apariencia de liquen plano con pápulas poligonales, aplanadas, eritematosas o violáceas, que en ocasiones tienen una umbilicación central,<sup>1</sup> lo que resaltamos de nuestra paciente, en la cual tanto los hallazgos clínicos como histológicos son característicos de un liquen rojo plano.

La alergia por contacto al PTBP no es rara. Uno de los primeros reportes de alergia a esta resina lo hizo Malten en 1958, quien describió un eccema ocupacional por la resina PTBP presente en los pegantes de los zapatos.

La resina consiste en un gran número de sustancias, que en su mayoría aún no han sido definidas químicamente. Son resinas sintéticas policondensadas, obtenidas mediante reacciones sucesivas de P-ter-butyl-fenol y formaldehído. Son sustancias de bajo peso molecular y con un alto

## Reacción de contacto alérgico tipo liquen rojo plano a la resina butil fenol paraterciario

poder de sensibilización. Se encuentran principalmente en pegamentos para el calzado, marroquinería, automóviles, bactericidas, pinturas, tintas de imprenta, adhesivos y prótesis, entre otros.

Estos antígenos causan reacciones positivas en el 1.8% de los pacientes a quienes se les realizan pruebas de parche.<sup>5</sup>

La dermatitis de contacto debida a la resina PTBP se puede manifestar clínicamente como:

1. Lesiones eritematosas, descamativas, exudativas y con vesículas frecuentemente localizadas en el dorso de los pies, pero pueden comprometer cualquier parte del cuerpo. Esta forma es la más frecuente.
2. Hipopigmentación: debida a la toxicidad de los melanocitos causada por el fenol.
3. Hiperpigmentación: esta forma es poco frecuente.
4. Liquen plano y reacciones liquenoides.
5. Quemaduras.
6. Eritema multiforme.<sup>5</sup>

En conclusión, reportamos una paciente con una forma clínica poco frecuente de una reacción a liquen rojo plano debida a la resina PTBP.

### SUMMARY

Lichen planus or lichenoid eruptions are frequently observed after drugs administration or chemical skin contact. We describe a patient with red lichen planus reaction to Para tertiary butyl phenol formaldehyde resin.

**Key words:** contact dermatitis allergic, red lichen planus reaction.

### Bibliografía

1. Kamura T, Fukuda S, Ohtake N, Furue M, Tamaki K. Lichen planus-like contact dermatitis due to methacrylic acid esters. *Br J Dermatol.* 1996; 134 (2):358-360.
2. Brancaccio RR, Cockerell CJ, Belsito D, Ostreicher R. Allergic contact dermatitis from color film developers: clinical and histologic features. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28(5 Pt 2):827-830.
3. Lembo G, Balato N, Patruno C, Pini D, Ayala F. Lichenoid contact dermatitis due to aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis.* 1997; 17(2):122-123.
4. Lichter M, Drury D, Remlinger K. Lichenoid dermatitis caused by epoxy resin. *Contact Dermatitis.* 1992; 26(4):275.
5. Salazar LC, Romaguera C. Resinas paraterciario butil-fenol-formol. En: Gimenez JM. *Dermatitis de contacto,* 1999: 271-74, 110, 214-223.

# Queratoacantoma gigante y tratamiento con 5-fluoruracilo intralesional

Rafael Arango Vélez

Lucía Van Den Enden Medina

## RESUMEN

**E**L QUERATOACANTOMA ES un tumor cutáneo de diferenciación controvertida, compuesto de células escamosas queratinizantes que se originan en el folículo pilosebáceo. Sin embargo, puede causar gran destrucción de tejido normal en su fase de crecimiento rápido.

Se presenta el caso de una mujer de sesenta y tres años con un queratoacantoma gigante en el antebrazo izquierdo. Se muestran los excelentes resultados cosméticos y funcionales después de tratamiento con 5-fluoruracilo intralesional.

**Palabras clave:** queratoacantoma, 5-fluoruracilo.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de sesenta y tres años con historia de aparición de una lesión papular en el dorso del antebrazo izquierdo de tres meses de evolución, con crecimiento rápido. Al examen físico se encontró una lesión de aspecto tumoral con bordes regulares elevados y un tapón córneo central de 5 cm x 5 cm de diámetro (Figura 1). Los cortes de histología muestran piel cuya epidermis presenta hiperplasia irregular con hipergranulosis e hiperparaqueratosis. Se aprecia una neoplasia epitelial compuesta por masas irregulares de células que exhiben puentes intercelulares, moderado pleomorfismo, mitosis, hiper cromatismo nucleolar, citoplasma eosinofílico y abundantes focos de cronificación (Figura 2). En la dermis peritumoral



Figura 1. Se aprecia una lesión tumoral morfológicamente típica de un queratoacantoma gigante (mayor de 3 cm de diámetro) en el dorso del antebrazo izquierdo.

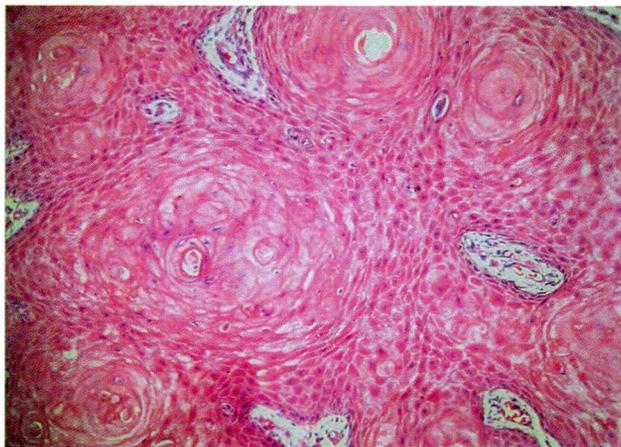


Figura 2. En este corte histológico se observan las proliferaciones epidérmicas y los remolinos córneos con queratinización completa en su centro, moderado pleomorfismo, puentes intercelulares y citoplasma eosinofílico.

Rafael Arango Vélez, RII Dermatología, Universidad de Caldas, Manizales.

Lucía Van Den Erden Medina, Docente Dermatología Universidad de Caldas, Manizales.

Correspondencia: Rafael Arango Vélez. Carrera 25 No. 48-57. Universidad de Caldas. Facultad de Ciencias para la Salud. Sección Dermatología E-mail: rafaelarangoVELEZ@hotmail.com

## Queratoacantoma gigante y tratamiento con 5-fluoruracilo intralesional

se aprecian densos infiltrados inflamatorios mixtos y telangiectasias. Diagnóstico: queratoacantoma.

Se trató con 5-fluoruracilo intralesional no diluido a razón de 2 ml por sesión (50 mg/ml). Se realizaron tres infiltraciones con intervalos de dos a tres semanas cada una. Se suspendió el tratamiento por la involución de más del cincuenta por ciento de la lesión después de la tercera infiltración (Figura 3), con excelente resultado cosmético y funcional después de dos años (Figura 4).



Figura 3. Se aprecia involución de más del 50% del tamaño de la lesión luego de la terapia con 5-fluoruracilo intralesional después de la tercera infiltración.



Figura 4. Se observa la lesión cicatrizal residual del queratoacantoma gigante luego de dos años de tratamiento con 5-fluoruracilo intralesional, sin recidiva del tumor.

## DISCUSIÓN

El queratoacantoma es un tumor cutáneo de diferenciación controvertida compuesto de células escamosas queratinizantes que se originan en el folículo pilosebáceo; y se caracteriza por su crecimiento rápido. La presentación clínica usual es una pápula roja en forma de domo umbilicada en el centro, que crece rápidamente hasta alcanzar su máximo tamaño entre seis y nueve semanas, y en este punto se caracteriza por tener forma de cráter con un tapón córneo central. Al finalizar su crecimiento se estabiliza por unas ocho semanas aproximadamente y típicamente sufre involución espontánea en un período de dos a ocho semanas. Existen diversas variantes clínicas, entre ellas el queratoacantoma gigante, que son definidas como queratoacantomas morfológicamente típicos y tienen un diámetro mayor de tres centímetros. Estas lesiones pueden ser extremadamente agresivas y causan destrucción tisular local en su fase de regresión, dejando como resultado una cicatriz atrófica, especialmente cuando son grandes y cuando se localizan en la zona centrofacial. Existen diferentes tipos de terapias aceptables disponibles para los queratoacantomas. Éstas incluyen: cirugía excisional, curetaje, electrodisecación, radioterapia, terapia tópica o intralesional y terapia sistémica con retinoides o metotrexate.<sup>2</sup> Cualquiera que sea el tratamiento, el promedio de recurrencia está entre el 3% y el 8% dentro de los primeros seis meses después de iniciado el tratamiento.

La escisión quirúrgica de la lesión sigue siendo el procedimiento más indicado en la mayoría de queratoacantomas solitarios de tamaño intermedio o pequeños.

Desde 1962, Klein y colaboradores describieron por primera vez el uso con éxito del 5-fluoruracilo intralesional en el tratamiento de queratoacantomas. Parker y Hanke publicaron en 1986 los resultados del tratamiento con 5-fluoruracilo intralesional y describieron excelentes resultados cosméticos sin complicaciones en queratoacantomas gigantes con localizaciones críticas.<sup>1,2</sup> Los resultados cosméticos han sido superiores a los obtenidos con lesiones similares tratadas con métodos quirúrgicos.<sup>1</sup>

El 5-fluoruracilo es un antimetabolito análogo de las pirimidinas (uracilo y tiamina) que bloquea la timidilato y frena la síntesis de DNA, lo que ocasiona la muerte celular.<sup>5</sup> Es selectivo en células tumorales con rápida división mitótica.<sup>5</sup>

Los efectos tóxicos incluyen estomatitis, náuseas, diarrea y anomalías hematológicas.<sup>5</sup> La mayor complicación es la leucopenia, que se presenta entre siete y catorce

## *Queratoacantoma gigante y tratamiento con 5-fluoruracilo intralesional*

días después del tratamiento. La dosis máxima diaria recomendada para un adulto es de 800 mg.<sup>5</sup>

Se recomienda la infiltración de 50 mg/ml, no diluidos, tanto en la periferia como en la base de la lesión, en forma generosa.<sup>1</sup> Las infiltraciones se pueden repetir con intervalos entre una y cuatro semanas, de acuerdo con la respuesta del paciente.<sup>1</sup>

Siempre debe haber confirmación histológica de la lesión antes de iniciar el tratamiento intralesional con 5-fluoruracilo, puesto que así se puede evitar la demora en el manejo de un carcinoma escamocelular.<sup>2</sup> Además, se recomienda que las lesiones que no regresan o involucionan después de cinco infiltraciones al menos en un 70%-80% se deben reseca por completo y ser sometidas a nueva revisión histopatológica.<sup>2</sup>

### **CONCLUSIÓN**

La paciente, de 63 años, con un queratoacantoma gigante en el dorso del antebrazo izquierdo tratado con 5-

fluoruracilo intralesional, mostró regresión completa del tumor y excelentes resultados cosméticos y funcionales sin recurrencia hasta el momento.

### **SUMMARY**

Keratoacanthoma is a tumor of the skin with disputed differentiation composed of keratinizing squamous cells originating in pilosebaceous follicles. However, it can cause massive destruction of normal tissue during its rapid growth phase. We report a case of a 63 year-old female with a giant keratoacanthoma on the left forearm. We demonstrate the excellent cosmetic and functional results after treatment with intralesional 5-fluorouracil.

**Key words:** keratoacanthoma, 5-fluorouracil.

### ***Bibliografía***

1. Parker CM, Hanke CW. Large keratoacanthomas in difficult locations treated with intralesional 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:770-770.
2. Odom RB, Goette DK. Treatment of keratoacanthomas with intralesional fluorouracil. *Arch Dermatol* 1978; 114:1779-1783.
3. Eubanks SW, Gentry RH, Pattersons JW, et al. Treatment of multiple kerathoacantomas with intralesional fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1982; (7):126-129.
4. Kurtis B, Rosen T. Treatment of cutaneous neoplasm by intralesional injections of 5- fluorouracil (5-FU) . *J Dermatol Surg Oncol* 1980; 6:122-127.
5. Miller E. The metabolism and pharmacology of 5-fluorouracil. *J Surg Oncol* 1981; (3): 309-315.

Una innovación en la terapia contra el Acné

Una sola vez al día **MR**  
**Indoxyl**

Clindamicina 1% y Peróxido de Benzolilo 5%

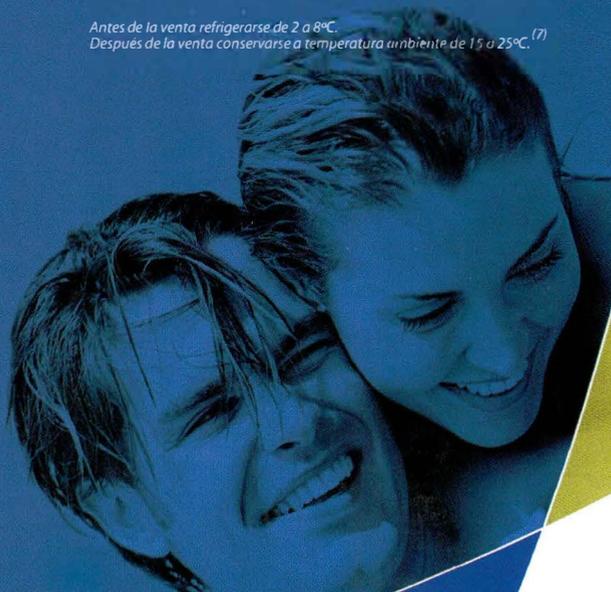
Primera y única combinación lista para ser usada

**Increíbles por sí solos.  
Mejor aún si están juntos.**



- INDOXYL<sup>MR</sup> GEL, actúa sobre 3 de los 4 factores desencadenantes del acné<sup>(1,2)</sup>
- INDOXYL<sup>MR</sup> GEL, rápido inicio de acción<sup>(3)</sup>
- INDOXYL<sup>MR</sup> GEL, mayor eficacia con la menor resistencia<sup>(4,5,6)</sup>
- INDOXYL<sup>MR</sup> GEL, ofrece mayor reducción del P. acnes que otras terapias convencionales por separado<sup>(3,4,7)</sup>

Antes de la venta refrigerarse de 2 a 8°C.  
Después de la venta conservarse a temperatura ambiente de 15 a 25°C.<sup>(7)</sup>



**COMPOSICIÓN:** Indoxyl<sup>MR</sup> Gel contiene Clindamicina fosfato (equivalente a Clindamicina al 1%) y Peróxido de Benzolilo al 5%. **INDICACIONES Y USO:** Indoxyl<sup>MR</sup> Gel está indicado para el tratamiento tópico del acné vulgar. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES:** El uso concomitante de otras terapias tópicas para el acné deberá ser cuidadoso para evitar un efecto irritativo acumulativo, tal como irritación, especialmente cuando se utilizan agentes tópicos descamativos o abrasivos. Deberá evitarse el contacto con los ojos y con las membranas mucosas. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Durante los estudios clínicos se presentaron en forma leve los siguientes efectos secundarios: Eritema, descamación y sequedad de la piel en áreas tratadas. **DOSIFICACIÓN:** Indoxyl<sup>MR</sup> Gel debe ser aplicado una vez al día en las horas de la noche o según las indicaciones del médico, en aquellas zonas afectadas con acné, preferiblemente después de lavada la piel y secada perfectamente. **PRESENTACIÓN COMERCIAL:** Tubo por 30 g, listo para utilizar. El tubo en la farmacia debe ser mantenido refrigerado a una temperatura entre 2 y 8°C. Una vez recibido y abierto el tubo por el paciente el mismo puede mantenerse sin ser refrigerado a una temperatura ambiente de 15 a 25°C. En este caso el tubo permanece activo durante 60 días. **REGISTRO SANITARIO:** INVIMA 2003M-0002838.

**REFERENCIAS:** 1. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D: Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003 Jul;49(Suppl):S1-S7. 2. John E Wolf, Jr. Maintenance Therapy for Acne Vulgaris. SkinMed 2004; Volume 3, Number 1 Pag. 23-26 3. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel. Combined results of two doubleblind investigations. J Am Acad Derm 37(4):590-5 (1997 Oct). 4. Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2001;15 Suppl 3:51-5. 5. Ellis CN, Leyden J, Katz HI, et al. Therapeutic studies with a new combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in acne vulgaris. Cutis 2001; 67 (Suppl 2): 13-20 6. Denise S. Fagundes et al. New Therapy Update-A Unique combinations Formulation in the Treatment of Inflammatory Acne. Cutis Vol 72 Nº 15 July 2003. 7. Clindoxyl Gel Product Monograph, Stiefel Canada Inc.



**STIEFEL**<sup>®</sup>

INVESTIGACION EN DERMATOLOGIA



# EMCLAREX®

*Terapia integral  
despigmentadora y  
antienvjecimiento*

-  Despigmentador eficaz
-  Efecto antienvjecimiento e hidratante
-  Excepcional seguridad para uso diario
-  Ingredientes naturales estandarizados

## ● DESPIGMENTADOR CUTÁNEO

- Melasma
- Efélides
- Léntigo senil
- Pigmentación residual post-inflamatoria

## ● PREVENCIÓN DEL ENVEJECIMIENTO PREMATURO DE LA PIEL



*Tratamiento multifuncional en el cuidado de la piel*

COMPOSICION: Extracto frutal de *PHYLLANTHUS EMBLICA*, ectoína, nanosferas de Blend AHAs, vitamina E, filtros solares UV-B FPS 20, máximo grado de protección UV-A FPA 8,2 SJ, excipientes. PRECAUCIONES: Para uso externo únicamente. Evitar el contacto con los ojos, membranas mucosas. En caso de contacto con los ojos, lave con agua. Si llega a presentarse sensibilidad, discontinuar su uso temporalmente. Manténgase fuera del alcance de los niños. MODO DE USO: Aplicar dos veces al día, mañana y noche sobre el rostro, manos y regiones del cuerpo a tratar. El uso regular de esta crema que contiene moléculas naturales antioxidantes y altamente hidratantes, disminuye la hiperpigmentación y estabiliza el área tratada; además, aumenta los mecanismos de defensa de la piel expuesta a múltiples agentes externos previniendo los signos precoces del envejecimiento.

Fabricado por: M y N y Cia. Ltda. para: Laboratorios Bussié S.A. - Teléfonos: (57-1) 335 1135 - 01800 0911851 E-mail: laboratorios@bussie.com.co - Bogotá, D.C. - © Marca Registrada - Industria Colombiana Registro Sanitario: INVIMA NSC2004CO13211



**Síndrome verrucoso**

# Síndrome verrucoso

**Milton Mejía Montoya****Mónica Gaviria Muñoz****Alejandro Vélez**

## RESUMEN

**S**E PRESENTA el caso de un hombre de raza negra de treinta y tres años de edad, quien consulta por diez años de evolución de una lesión verrucosa en la pierna derecha. Se hace el diagnóstico de síndrome verrucoso, que luego de un análisis epidemiológico, clínico y paraclínico se concluye que es secundario a leishmaniasis cutánea. El paciente es tratado con antimoniato de meglumine, con excelente respuesta.

**Palabras clave:** síndrome verrucoso, leishmaniasis cutánea.

## HISTORIA CLÍNICA

Hombre de treinta y tres años, natural de Medellín y actualmente residente allí, quien vivió diez años en Chocó. Consulta por diez años de evolución de lesión verrucosa en la pierna derecha, con prurito y sangrado ocasional. Antecedente de tuberculosis pulmonar tratada en la infancia. Al examen físico se encuentra una placa infiltrada de 6 cm de diámetro, con centro acrómico, cicatricial y borde indurado, costroso, localizada en cara lateral del tercio proximal de la pierna derecha (Figura 1). Además, se palpan adenopatías inguinales pequeñas, múltiples y dolorosas ipsilaterales. A la histopatología se encontró hiperplasia pseudoepiteliomatosa epidérmica e infiltrado dérmico de predominio mono-

nuclear (Figura 2). Las coloraciones con Gram, Giemsa, plata - metenamina y Ziehl - Nielsen practicadas a la muestra fueron negativas.

Se tiene, entonces, un diagnóstico inicial de síndrome verrucoso, el cual, considerando las características clínicas



Figura 1. Placa de aspecto verrucoso en la pierna derecha.



Figura 2. Fotografía microscópica. Coloración con hematoxilina-eosina (40X) en la que se observa hiperplasia pseudoepiteliomatosa de la epidermis y un denso infiltrado mixto en la dermis.

**Milton Mejía Montoya**, Residente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

**Mónica Gaviria Muñoz**, Docente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

**Alejandro Vélez**, Docente de Patología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Correspondencia: Milton Mejía Montoya; Clínica Universitaria Bolivariana, Calle 78 B # 72-A-109. Medellín, Colombia. E-mail: mejiamont@epm.net.

## Síndrome verrucoso

y epidemiológicas del paciente, se estudia con las siguientes opciones:

1. Esporotricosis fija: Se descarta por coloración con plata-metamina negativa en el tejido afectado y cultivo para *Sporothrix schenckii* sin crecimiento del hongo.
2. Cromoblastomycosis: KOH negativo, ausencia de cuerpos escleróticos de Medlar, coloración con plata-metamina negativa y cultivo negativo.
3. Carcinoma escamocelular verrucoso: histopatología no compatible.
4. Tuberculosis verrucosa cutis: la coloración de Ziehl-Nielsen practicada al tejido fue negativa, al igual que el cultivo para micobacterias.
5. Infección por *Mycobacterium marinum*: cultivo negativo para micobacterias no tuberculosas.
6. Leishmaniasis cutánea: se practicaron múltiples directos, cultivo para *Leishmania* y PCR de tejido que resultaron negativos; pero el antecedente epidemiológico del paciente (residente en zona endémica durante el inicio del cuadro clínico), la cronicidad de la lesión que favorece el aspecto verrucoso, la prueba de Montenegro positiva (mayor de 10 mm con patrón flictenular) y una inmunofluorescencia indirecta para *Leishmania* positiva 1:32 apoyan el diagnóstico.

Se inicia entonces tratamiento con Glucantime® 20 mg/kg/día por vía intramuscular durante 28 días, obteniéndose una excelente respuesta clínica (Figuras 3, 4).



Figura 3. Aspecto de la lesión durante el tratamiento con anti-moniato de meglumine. Nótese la disminución en el espesor de la placa.



Figura 4. Cuatro meses después de finalizado el tratamiento se observa una mácula acrómica con hiperpigmentación periférica residual.

## COMENTARIO

La leishmaniasis cutánea se manifiesta clásicamente por lesiones únicas o múltiples consistentes en úlceras circulares, con bordes elevados y regulares; pero también pueden presentarse lesiones vegetantes, verrucosas o nodulares, usualmente sin dolor local y frecuente compromiso linfático.<sup>1,2</sup> A la histopatología se evidencia infiltrado inflamatorio en el patrón nodular, con formación de granulomas tuberculoides y necrosis; el infiltrado está integrado por histiocitos, linfocitos, plasmocitos y neutrófilos; la presencia de amastigotes es variable según el tiempo de evolución de la lesión clínica.<sup>3,4</sup> En el caso aquí descrito es comprensible la no evidencia de tales estructuras, ya que la lesión llevaba diez años de evolución, observándose a la hematoxilina-eosina sólo un infiltrado inflamatorio nodular dérmico predominantemente mononuclear. Adicionalmente contribuyen al diagnóstico estudios inmunológicos, como la prueba de Montenegro que demuestra la exposición actual o previa del paciente a los antígenos del parásito,<sup>2</sup> y la búsqueda de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Ante la presencia de una placa verrucosa de evolución prolongada como la presentada en este caso, las posibilidades diagnósticas son múltiples, debiéndose tener en cuenta procesos infecciosos generados por diversos agentes como *Leishmania*, hongos y micobacterias tuberculosas o no, además de lesiones neoplásicas, particularmente el carcinoma escamocelular. En estas circunstancias el conocimiento completo de los antecedentes epidemiológicos del paciente mediante una buena historia clínica y el apoyo en

## *Síndrome verrucoso*

un estudio microbiológico e histopatológico bien dirigido son factores decisivos para llegar a un diagnóstico preciso y a una adecuada orientación terapéutica.

### **SUMMARY**

We report the case of a thirty year-old man. He complained of ten years of a verrucous lesion in his right leg.

Initial diagnosis was verrucous syndrome, after a deep epidemiological, clinical and laboratory analysis, the final diagnosis was cutaneous leishmaniasis. Patient was treated with meglumine antimoniate obtaining an excellent response.

**Key words:** verrucous syndrome, cutaneous leishmaniasis.

## *Bibliografía*

1. Smego RA, Jr., Castiglia M, Asperilla MO. Lymphocutaneous syndrome: A review of non-sporothrix causes. *Medicine* 1999; 78:38-63.
2. Klaus SN, Frankenburg S. Leishmaniasis, En: Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolf K, et al. *Dermatology in General Medicine*. USA, McGraw - Hill, 1999:2609-15
3. Grevelink SA, Lerner EA. Leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:257-72
4. Herwaldt BL, Arana BA, Navin TR. The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992;165:518-27





**SCHERING**  
making medicine work

**Diane-35:**

Para el tratamiento de algunas manifestaciones de androgenización en la mujer.

**Composición:**

1 gragea de **Diane-35** contiene 2 mg de acetato de ciproterona y 0,035 mg de etinilestradiol.

**Indicaciones:**

Tratamiento de enfermedades andrógeno-dependientes en la mujer, como por ejemplo: acné, particularmente formas acentuadas y aquellas que van acompañadas de seborrea, inflamaciones o formación de nódulos (acné pápulo-pustuloso, acné noduloquístico); alopecia androgénica, casos leves de hirsutismo.

**Presentación:**

Envases-calendario con 21 grageas.

Para mayor información, consúltense nuestros impresos más detallados.

Reg. San. INVIMA No. M-010011-R1

Schering AG  
Alemania

Schering Colombiana S.A.  
Para mayor información comunicarse a la Línea de atención 018000 910858

Visítenos en internet:  
[www.schering.com.co](http://www.schering.com.co)

# MÍRAME

ES *Diane*<sup>®</sup> 35

Para una piel más limpia *y bonita*

En condiciones  
de extrema hiperqueratosis



# Urealac<sup>®</sup> 40 CREMA

Urea al 40%

Queratolisis e hidratación intensivas

- ◆ Potente queratolítico
- ◆ Rápido alivio clínico
- ◆ Exfoliación más efectiva
- ◆ Mejor reducción de las fisuras
- ◆ Aumenta la eficacia de otros preparados tópicos

Indicado en:

- ◆ Xerosis
- ◆ Ictiosis
- ◆ Queratosis
- ◆ Queratodermia
- ◆ Uñas hiperqueratósicas o distróficas

Crema con 60 g  
Reg. San. INVIMA 2004M-0003886

Bibliografía

1. Ademola J, et al. Clinical evaluation of 40% urea and 12% ammonium lactate in the treatment of xerosis. Am J Clin Dermatol, 2002; 3(3):217-22
2. Hagemann I, et al. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. Acta Der Venereol. 1996; 76:353-6

  
**NovaDerma**  
LABORATORIOS

# Botriomicosis cutánea

Milton Mejía Montoya

Mónica Gaviria Muñoz

Rodrigo Núñez Rinta

Alejandro Vélez

## RESUMEN

**S**E PRESENTA el caso de un hombre de treinta años de edad, con una botriomicosis de seis años de evolución localizada en la rodilla derecha, quien fue sometido a debridamientos quirúrgicos, además de tratamiento con ketoconazol y amoxicilina por vía oral, sin haber esclarecido el diagnóstico. Consulta al servicio de dermatología donde, después de estudiarlo adecuadamente, se aísla *Estafilococo aureus* en varias ocasiones, sensible a trimetoprim/sulfametoxazol, que se administra por un período de seis meses con excelente respuesta terapéutica. Se destaca la cronicidad del cuadro clínico y la dramática mejoría con el tratamiento.

**Palabras clave:** botriomicosis, *Estafilococo aureus*, trimetoprim - sulfametoxazol.

## HISTORIA CLÍNICA

Paciente de treinta años de edad, sexo masculino, quien consulta por "masa" dolorosa localizada en la rodilla derecha y limitación funcional de la misma de seis años de evolución, relacionada con trauma abierto por impacto contra el pavimento. Fue tratado con desbridamiento quirúrgico en varias ocasiones, además de ketoconazol y amoxicilina por vía oral, sin mejoría. No existen otros antecedentes personales o familiares de importancia. Al examen físico se en-

cuentra lesión tumoral indurada de 10 cm x 8 cm, de bordes bien definidos, con múltiples puntos que drenan un material seropurulento y cubierta por una piel eritematoviolácea de aspecto queiloideo que compromete la rodilla derecha (Figura 1).

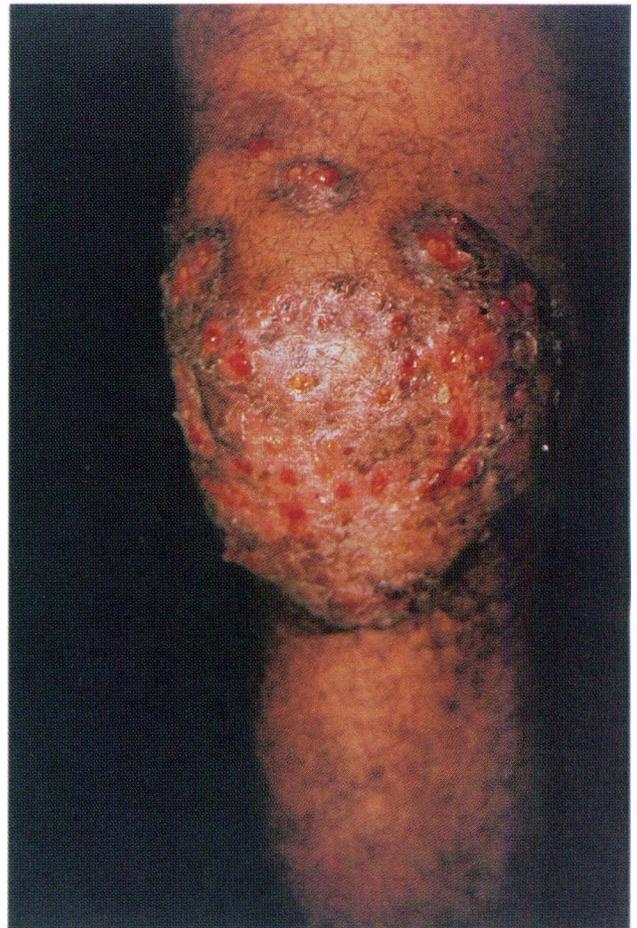


Figura 1. Lesión tumoral en la rodilla. Salida de material seropurulento a través de múltiples puntos en su superficie.

Milton Mejía Montoya, Residente Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Mónica Gaviria Muñoz, Docente Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Rodrigo Núñez Rinta, Docente Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Alejandro Vélez, Docente Patología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. Correspondencia: Milton Mejía Montoya; Clínica Universitaria Bolivariana, Calle 78B No. 72A-109. Medellín, Colombia. E-mail: mejiamont@epm.net.

## *Botriomicosis cutánea*

Se practican exámenes paraclínicos que incluyen: recuento de glóbulos blancos elevado ( $19.300/\text{mm}^3$ ), 66% de granulocitos, 547.000 plaquetas; glicemia en ayunas de 90 mg/dl, nitrógeno ureico y creatinina sérica normales. La prueba de Elisa para el VIH y el antígeno de superficie del virus de hepatitis B fueron negativos. La coloración de Gram practicada a varios directos de la lesión siempre mostró cocos gram positivos con abundantes polimorfonucleares y en el cultivo para piógenos se aisló *Staphylococcus aureus*.

El examen directo y el cultivo para hongos fueron negativos, al igual que los directos y los cultivos para micobacterias tuberculosas o no tuberculosas. A los rayos X de la rodilla no se apreció compromiso óseo. A la histopatología se observó hiperplasia pseudoepiteliomatosa de la epidermis y un infiltrado mixto denso en la dermis (Figura 2), con coloraciones especiales negativas.



**Figura 2. Fotografía microscópica. Coloración con hematoxilina-eosina (40X), en la que se observa hiperplasia pseudoepiteliomatosa epidérmica y un infiltrado inflamatorio mixto denso en la dermis.**

Considerando la evolución clínica, los hallazgos al examen físico y los exámenes paraclínicos se hizo el diagnóstico de botriomicosis. Se dio tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol por seis meses con excelente respuesta (Figuras 3, 4) y con recuperación de los arcos de movimiento en la articulación afectada.



**Figura 3. Durante el tratamiento antibiótico se observa disminución en la tumefacción. No hay salida de material seropurulento.**



**Figura 4. Luego de seis meses de antibioticoterapia se evidencia resolución clínica completa de la lesión.**

**Botriomicosis cutánea****COMENTARIO**

Descrita por Bollinger en 1870, la botriomicosis es una condición rara que compromete la piel y las vísceras. Consiste en una infección granulomatosa supurativa crónica de origen bacteriano, en la cual los microorganismos forman gránulos compuestos de masas bacterianas unidas unas a otras.<sup>1</sup> En la literatura se han descrito hasta la fecha noventa casos de botriomicosis en humanos.<sup>2</sup>

Se consideran factores predisponentes el trauma previo, las enfermedades hepáticas, los tratamientos con corticoesteroides, la fibrosis quística, la inmunosupresión, el alcoholismo y la diabetes mellitus.<sup>2,4</sup> Las lesiones clínicas comúnmente son solitarias y afectan la piel en un 75% de los casos, localizándose principalmente en las extremidades, pero han sido descritas también en los pulmones, el cerebro, el tracto gastrointestinal, la cavidad oral, el hígado, los huesos, los ojos, el pericardio y riñones.<sup>2</sup> La mayoría de pacientes tienen nódulos, fístulas, abscesos y úlceras con secreción seropurulenta y visualización de gránulos macroscópicos de 3-5 mm de diámetro; otros presentan lesiones tumorales, quistes, lesiones verrucosas vegetantes o aspecto clínico de prurigo.<sup>2,3</sup> Generalmente no hay fiebre; puede haber periostitis u osteomielitis como complicación del proceso infeccioso.<sup>3</sup> A la histopatología se evidencia inflamación crónica con infiltrado compuesto por neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, plasmocitos, fibroblastos e histiocitos en la dermis; hay ciertos grados de fibrosis; rara vez se observa la presencia de células gigantes; hay focos supurativos con formación de granos no filamentosos con centro basófilo y periferia eosinofílica, los cuales se colorean con PAS, Giemsa o Gram y que corresponden a acúmulos de microorganismos.<sup>1,4</sup>

El tratamiento de la botriomicosis consiste en la administración de antibióticos según el germen causal y su perfil de sensibilidad, junto con el desbridamiento quirúrgico. Se ha descrito buena respuesta al trimetoprim-sulfametoxazol, a la minociclina, a la eritromicina y a la cefazolina.<sup>2,3</sup> Existen otros reportes con ornidazol 1 g/d por dos meses, seguido de clindamicina 450 mg/d por dos meses más, con excelentes resultados en *Bacteroides fragilis* (un caso)<sup>3</sup>; un caso de botriomicosis en un paciente con sida tratado con cefaclor 2 g/d por seis semanas con buena respuesta<sup>3</sup> y un paciente tratado con láser de CO<sub>2</sub>, igualmente con éxito terapéutico.<sup>3</sup> En este reporte observamos la buena respuesta a la administración de trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg por vía oral cada doce horas durante seis meses, luego de seis años de evolución y múltiples tratamientos fallidos.

**SUMMARY**

It is presented a case of a thirty year-old man with six years of evolution of Botryomycosis located on the right knee, who was subjected to surgical treatments, oral ketoconazole and amoxycillin without a clear diagnosis. A complete laboratory study was practiced, including pyogenic organisms culture. It was isolated a trimethoprim/sulphamethoxazole sensitive *Staphylococcus aureus*, which is given orally for a six months period with excellent therapeutic results. Clinical aspects in terms of chronicity and the dramatic response to treatment are remarked.

**Key words:** botryomycosis, *Staphylococcus aureus*, trimethoprim / sulphamethoxazole.

**Bibliografía**

1. Conti-Díaz IA, Almeida EA, Rondan M, *et al.* Cutaneous botryomycosis: report of the two first Uruguayan cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1996; 38(5):375-378.
2. Bersoff - Matcha SJ, Roper CC, Liapis H, *et al.* Primary pulmonary botryomycosis: case report and review. *Clin Inf Dis* 1998; 26:620-624.
3. Bonifaz A, Carrasco E. Botryomycosis. *Int J Dermatol* 1996; 35(5):381-8
4. Lee PK, Weinberg AN, Swartz MN, *et al.* Botryomycosis, En: Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolf K, *et al.* *Dermatology in General Medicine*. USA, McGraw-Hill, 1999; 2190.



# CADA ROSTRO UNA EXPRESIÓN!

Cada caso... un caso

Los mejores resultados ocurrieron a partir de la individualización de los sitios y dosis del tratamiento.<sup>2</sup>

Cada producto un perfil de eficacia y seguridad<sup>3,4</sup>

La diferencia de los productos farmacéuticos de origen biológico ocurre debido al proceso de fabricación y purificación, formulación, y método de determinación de actividad Biológica.<sup>4</sup>

Conforme consta en los insertos "las unidades de cada preparado son exclusivas y no son intercambiables".<sup>4</sup>



**sac BOTOX**  
Colombia: 018000121300  
Venezuela: 0800-MERKVE  
Perú: 511-2114033 Ecuador: 593-22801287

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1) Haxsel D, Mattos JNP. Consideraciones actuales en estética e rejuvenecimiento facial e sus implicaciones sociales e psicológicas. In: Haxsel, D, Almeida A. e col. *Uso Cosmético de Toxina Botulínica*, 1ª ed. - Editora AGE Porto Alegre, 2002, Cap.2, pp.21-26. 2) Marcelo DR. Selección de pacientes e indicaciones cosméticas. In: Haxsel, D, Almeida A. e col. *Uso Cosmético de Toxina Botulínica*, 1ª ed. - Editora AGE Porto Alegre, 2002, Cap.24, pp.125-130. 3) Aoki RA. Pharmacology of botulinum neurotoxin. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 15(2): 81-85. 4) Aoki RK, Brin MF. Comparación de eficacia, seguridad e duración dos preparações comerciais da toxina botulínica. In: Haxsel, D, Almeida A. e col. *Uso Cosmético de Toxina Botulínica*, 1ª ed. - Editora AGE Porto Alegre, 2002, Cap.12, pp.58-74. • **BOTOX®**. **Composición:** Cada vial contiene: Toxina Tipo A de *Clostridium botulinum*, 4,8 ng (100 U), cloruro de sodio, 0,9%, y albúmina sérica humana, 0,5 mg. **Indicaciones:** Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas por su acción como inhibidor de la liberación de la acetilcolina presináptica. Oftalmología: Mefarespasmo esencial benigno o asociado a distonias, estrabismo y distonía focal. Neurología: parálisis cerebral, trémor, espasticidad, distonias, mioclonías, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica. Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. Otorinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica. Dermatología: Hiperhidrosis refractoria o tratamientos convencionales. Traumatología / ortopedia: padecimientos espásticos, dolores en espalda, cuello y espina dorsal, asociados a contracturas patológicas. Bruxismo temporomaxilar. Proctología: fístula anal. Gastroenterología: eructos. Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes; Cuando se estén administrando antibióticos, aminoglicósidos, estreptomicina o cualquier otro producto que interfiera en la transmisión neuromuscular. Cuando existan trastornos generalizados de la actividad muscular. En caso de inflamación o infección en el punto de inyección. Embarazo. Lactancia. Miesteosis grave. **Advertencias:** Solo administración por especialistas. **Precauciones:** No exceder la dosis y frecuencia de la administración recomendada. La eficiencia del producto depende de su adecuado almacenamiento. **Dosis:** La dosis y frecuencia de administración depende de la indicación y la edad del paciente a tratar. Para estrabismo la dosis máxima recomendada no debe exceder de 25 U y para blefarospasmo no debe exceder de 200 U. **Efectos colaterales:** Prurito, diplopía. **Condiciones de almacenamiento:** Mantener congelado -5°C. Debe reconstituirse en solución salina no preservada. Después de reconstituido debe refrigerarse y usarse en su totalidad antes de 4 horas. **Presentación comercial:** Vial de 100 U, polvo seco al vacío. (Reg. San. No. M-014172 M.). **Registros Sanitarios:** Perú: E-8773 R1. Ecuador: 21.720-11-97. Venezuela: P.B. 863. Para mayor información consulte a su especialista.

Carrera 7 No.99-53 Of.402 PBX: (57-1)3760970 Fax: (57-1)3760966 Bogotá - Colombia  
Venezuela: (58212) 2351379 Perú: (511)2114000 Anexo 1558 Ecuador: (02)2477400 Ext. 164 ó 130

 **ALLERGAN**

**NUEVA  
PRESENTACIÓN  
NUEVO AROMA**

**Pitiriasis Versicolor  
Dermatitis Seborreica  
Caspa**

**Selsun<sup>®</sup>  
Amarillo**

**Sulfuro de Selenio Suspensión al 2.5%**

Selsun amarillo, RX Loción: Líquido antiseborreico, antimicótico, preparado para aplicación tópica; contiene Sulfuro de Selenio al 2.5% en suspensión acuosa. Farmacología Clínica: El sulfato de selenio parece tener un efecto citostático en células de la epidermis y en las folículos epiteliales reduciendo la producción de lesiones. Indicaciones y uso: Tratamiento de la pitiriasis por hongos, dermatitis seborreica y tratamiento para la caspa. Contraindicaciones: No usarlo en pacientes alérgicos a algunos de los ingredientes. Precauciones: General: No aplicar en lesiones inflamatorias o exudativas. Reacciones Adversas: Puede producir irritación de la piel, alopecia y decoloración del pelo (por uso de rinse después del tratamiento). Dosis y Administración: Tratamiento para la Pitiriasis: Aplicar en el área afectada con un poco de agua, dejarlo por 10 minutos y lavarlo, repetirlo 1 vez al día, durante 7 días. Tratamiento para Dermatitis Seborreica y Caspa: Aplicar 2 veces a la semana, por 2 semanas, puede usarse con más frecuencia a la semana por 3 ó 4 semanas. Uso Externo Solamente. Mantener fuera del alcance de los niños. Registro Sanitario: INVIMA M-005710R-1

**CHATTEM**  
  
Chattem, Inc. Chattanooga, TN U.S.A.

Distribuidor exclusivo:  
 **CONTEXPORT**  
CONTINENTAL EXPORT CORPORATION COLOMBIA  
Diagonal 127A Nº 17-96 Of. 203 Tel: 258 9091 Fax: 258 9120.  
E-mail: [contexport@cable.net.co](mailto:contexport@cable.net.co) - Bogotá, D.C.



# Poliarteritis nodosa cutánea

Gener Alejandro Mancilla Díaz

Fernando Vallejo Cadavid

Luis Alfonso Correa Londoño

## RESUMEN

**H**OMBRE JOVEN, quien presentaba nódulos subcutáneos, algunos ulcerados, asociados con lívido reticularis, y la biopsia mostró la presencia de vasculitis leucocitoclástica de arterias de pequeño y mediano calibre, con ausencia de compromiso sistémico. Se hizo el diagnóstico de poliarteritis nodosa cutánea, una entidad poco frecuente, con un curso más benigno que la forma clásica.

**Palabras clave:** poliarteritis nodosa cutánea, lívido reticularis, vasculitis leucocitoclástica.

## INTRODUCCIÓN

La poliarteritis nodosa cutánea es una entidad caracterizada por una vasculitis leucocitoclástica segmentaria que compromete arterias de pequeño y mediano calibre, se localiza en piel y se manifiesta como nódulos subcutáneos y lívido reticularis. A diferencia de la poliarteritis nodosa clásica, no compromete otros órganos.

## CASO CLÍNICO

Se reporta el caso de un hombre de veintidós años, con un cuadro clínico de dos años de evolución consistente en aparición de nódulos eritemato-violáceos, intensamente dolorosos, localizados en las extremidades, que un año después empezaron a ulcerarse con cicatrización espontánea. Dos meses antes de la consulta presentaba una úlcera

en la espalda, dolorosa, acompañada de pérdida de 5 kg de peso, astenia, adinamia, fiebre subjetiva y artralgiyas en las rodillas, los tobillos y las articulaciones metatarsófalgicas del pie izquierdo.

Al examen físico se encontraron múltiples nódulos en los muslos, una úlcera de gran tamaño localizada en la espalda (Figura 1) y otras de menor tamaño en las extremidades, así como lívido reticularis en el antebrazo izquierdo (Figura 2).



**Figura 1.** En la región escapular se observa una úlcera de gran tamaño, parcialmente cicatrizada, cubierta con escamocostra central.

Los paraclínicos demostraron una anemia moderada y elevación de los reactantes de fase aguda. El perfil reumatológico, las pruebas de funciones hepática y renal y la electromiografía con velocidades de neuroconducción fueron todos normales. Las antiestreptolisinas, el antígeno de superficie de hepatitis B y los anticuerpos para hepatitis C fueron negativos. Se tomó una biopsia de piel que demostró una vasculitis leucocitoclástica de arterias de pequeño y mediano calibres, con necrosis fibrinoide e infiltrado inflamatorio principalmente de PMN (Figura 3). Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de poliarteritis nodosa cutánea.

**Gener Alejandro Mancilla Díaz,** *RII Dermatología Universidad de Antioquia, Medellín.*

**Fernando Vallejo Cadavid,** *Jefe Sección Dermatología, Universidad de Antioquia.*

**Luis Alfonso Correa Londoño,** *Docente Dermatopatología Universidad de Antioquia. Patólogo, Congregación Mariana, Medellín.*

## Poliarteritis nodosa cutánea



Figura 2. Se observan lesiones maculares purpúricas en el patrón reticular (livedo reticularis), comprometiendo los miembros superiores.

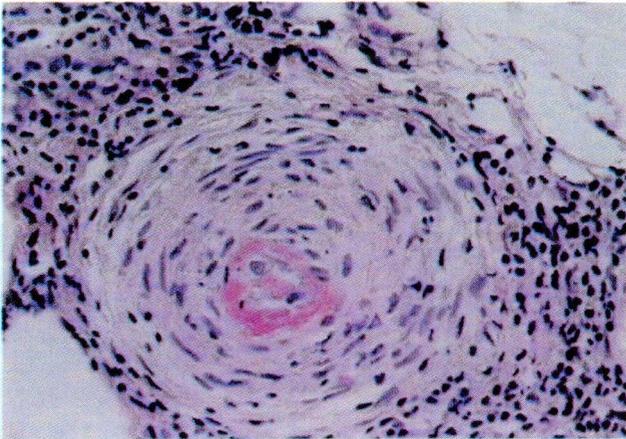


Figura 3. Se observa infiltrado mixto, con predominio de polimorfonucleares: perivascular y en la pared de un vaso arterial, que presenta necrosis fibrinoide central.

nea. Se realizó tratamiento con prednisolona, 1 mg/kg/día, asociado con antiinflamatorios no esteroideos, con buena respuesta.

## DISCUSIÓN

La poliarteritis nodosa clásica es una vasculitis leucocitoclásica segmentaria que compromete arterias de mediano y pequeño calibre y afecta múltiples órganos, principal-

mente el riñón, el corazón, el hígado y el tracto gastrointestinal. La poliarteritis nodosa cutánea es una forma localizada y poco frecuente, en la cual no hay compromiso visceral y que se caracteriza por frecuentes exacerbaciones.

La poliarteritis nodosa clásica fue descrita por Kussmaul y Maier en 1886. En 1931 Lindberg reportó la presencia de una variante cutánea. Aunque la fisiopatología de la enfermedad aún permanece desconocida, se ha asociado con múltiples patologías como infección por el virus de la hepatitis B y C, VIH, virus de Epstein Barr, infecciones por estreptococo, malaria por *P. falciparum*, inmunización para difteria y tétanos, y otras como enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias y enfermedades del tejido conectivo.<sup>1,2</sup> Es una entidad poco frecuente, y la mayoría de las publicaciones reportan casos que dificultan establecer su incidencia.

Clínicamente la entidad se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos y livedo reticularis. Los nódulos subcutáneos característicamente son pequeños, blandos, de 0.5 cm a 2 cm de diámetro, localizados principalmente en los miembros inferiores; se presentan en cerca del 95% de los pacientes y se ulceran en la mitad de éstos. La livedo reticularis se reporta hasta en el 80% de los casos. En la mitad de los pacientes se presentan artralgias. Se pueden encontrar síntomas constitucionales como fiebre en el 30% de los casos y malestar general. También se presentan síntomas neuromusculares limitados al área afectada, como entumecimiento, parestesias, disestesias y mialgias en la mitad de los pacientes.<sup>1,3</sup>

El diagnóstico se realiza cuando se presentan las manifestaciones clínicas características y la biopsia de piel demuestra una vasculitis segmentaria de arterias de pequeño y mediano tamaño, en ausencia de compromiso visceral, que se debe evaluar por medio de la clínica y el laboratorio<sup>4</sup>. También debe buscarse activamente la asociación con alguna de las patologías descritas.

El tratamiento no requiere ser tan intenso como en la poliarteritis nodosa clásica, dado su curso más benigno. El control de la enfermedad se puede realizar con antiinflamatorios no esteroideos, asociados o no con dosis bajas de corticoesteroides o metotrexate, según la respuesta.

Dada la ausencia de compromiso sistémico, el pronóstico en general es bueno, aunque la enfermedad se caracteriza por un curso prolongado con exacerbaciones frecuentes. Se debe realizar seguimiento estricto en busca de la aparición de compromiso visceral<sup>4</sup>.

## *Poliarteritis nodosa cutánea*

### SUMMARY

It is presented the case of a young man, who had sub-cutaneous nodules, some ulcerated, associated to livedo reticularis and a biopsy that showed a leucocitoclastic vasculitis of arteries of small and medium caliber, in absence of

systemic commitment. The diagnosis of cutaneous polyarteritis nodosa was made, a not very frequent entity, with a more benign course than the classic form.

**Key words:** cutaneous polyarteritis nodosa, livedo reticularis, leucocitoclastic vasculitis.

### *Bibliografía*

1. Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarthritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. *Br J Dermatol* 1997; 136(5):706-713.
2. Choonhakarn C, Jirattanapochai K. Cutaneous polyarteritis nodosa: a report of a case associated with melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*). *Int J Dermatol* 1998; 37(6):433-436.
3. Núñez Giraldo A, et al. Panarteritis nudosa cutánea infantil. *Anales Españoles de Pediatría* 2001; 54:506-509.
4. Bauza A, Espana A, Idoate M. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* 2002; 146(4):694-649.



# Tetralysal®

limeciclina



## **Acierto de expertos<sup>1,2</sup>**

**Excelente relación Eficacia / Seguridad**

**Recomendado como primera elección en acné inflamatorio por:**

- Panel de expertos de la Alianza Global de Acné
- Panel de expertos para el Acné en Europa

## **Exclusivo del dermatólogo**

- Sólo para el acné\*
- Disminuye el riesgo de resistencia al antibiótico\*

\*Tetralysal® es la única formulación con limeciclina disponible en el mundo

Referencias:

1. Gollnick H, Cunliffe WJ et al. Management of Acne: A Report From a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1):S1-S7.
2. Dreno B et al. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. In press. *Eur J Dermatol* 2004.



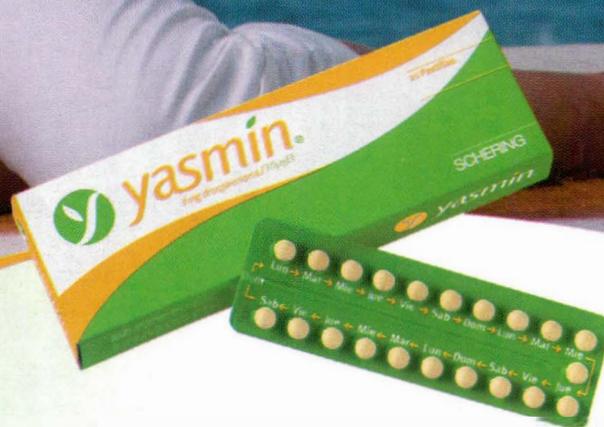
**Potencia dirigida**  
**Pegando suave**

**GALDERMA**  
HEMOS ELEGIDO LA DERMATOLOGIA



 **1<sup>era</sup> Elección en acné inflamatorio**

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



www.yasmin.com.co

El anticonceptivo que ofrece beneficios  
más allá de la anticoncepción:

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



Bienestar en Cada Píldora

**yasmin**<sup>®</sup>  
3mg drospirenona / 30µgEE

**Menos Peso. Mejor Piel.**

Yasmin<sup>®</sup> Anticonceptivo oral  
Composición Cada comprimido recubierto contiene 3 mg de drospirenona y 0,03 mg de etinilestradiol. Indicaciones Anticonceptivo oral, con efectos antimetabolitos y antiandrogénicos también beneficiosos para mujeres que presentan retención de líquidos de origen hormonal y los síntomas resultantes y para mujeres con acné y seborrea. Presentación Envase - calendario que contiene 21 comprimidos recubiertos.

Para una mayor información, consulte nuestros impresos más detallados.  
Schering AG Alemania

**AVISO: No es un tratamiento para la obesidad.**

Schering Colombiana S.A.

Línea de atención: 018000 910858 • Visitenos en internet: www.schering.com.co

REGISTRO SANITARIO INVIMA M-015030

Referencias 1. Mansour D. Experiences with Yasmin: the acceptability of a novel oral contraceptive and its effect on well being. Eur J of Contraception and Reprod Health Care 2002; 7 (Suppl 3):35-41. 2. Freeman EW, Kroll R., Rapkin A., Pearlstein T., Brown C., Parsey K., Zhang P., Patel H., Foegh M. PMS/PMDD Research group. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. J Womens Health Gen Based Med 2001;10:561-9. 3. Mansour D. A new oral contraceptive, a new progestogen: the reason why. Eur J of Contraception and Reprod Health Care 2000; 5 (Suppl 3):9-16. 4. Elger W, Beier S., Pollow K., Garfield R., Qing Shi S., Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone steroids 2003:68-891-905. 5. Willem A., van Vloten WA., van Haselein CW., van Zuuren EJ., Gerlinger C., Heithecker R. The effect of two combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea; Cutis 2002;69:2-15.

# Síndrome DRESS

Ivonne Constanza Angulo Moreno

Juan Guillermo Chalela Mantilla

## RESUMEN

**S**E TRATA de una mujer de treinta y dos años, con erupción cutánea asociada con fiebre, congestión faríngea y dolor muscular, quien venía recibiendo sulfazalacina por sacroileítis crónica. Presentaba múltiples adenopatías cervicales y hepatomegalia. El cuadro hemático mostró leucocitosis, linfocitosis y eosinofilia marcada. Transaminasas muy elevadas y biopsia de piel compatible con reacción medicamentosa confirman el diagnóstico de síndrome DRESS.

**Palabras clave:** eosinofilia, reacción medicamentosa, síndrome DRESS.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), conocido indistintamente como drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome (DIDMOHS),<sup>1</sup> sulphone syndrome, o síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes, es una reacción adversa a un fármaco, idiosincrática, cuya patogenia no está del todo clara.<sup>2</sup> Clínicamente se caracteriza por fiebre, exantema cutáneo y compromiso de órganos internos. Si bien ha sido asociado con el uso de antiepilépticos aromáticos como la fenitoína, la carbamacepina, el fenobarbital y la lamotrigina en su presentación se han implicado otros fármacos.<sup>2,4</sup>

## CASO CLÍNICO

Mujer de treinta y dos años, quien consulta por fiebre, congestión faríngea, dolor muscular y lesiones cutáneas.

Antecedentes de importancia: uso frecuente de sulfazalacina por sacroileítis crónica, acné tratado con espironolactona e historia de rinitis alérgica.

Al examen físico, febril, taquicárdica, con múltiples adenopatías cervicales dolorosas, incontables vesículas eritematosas, algunas de aspecto hemorrágico, que comprometían tronco y extremidades, edema de rostro y manos e hígado palpable a 2 cm por debajo del reborde costal (Figuras 1,2).

Se sospecha una reacción adversa a drogas, muy probablemente síndrome DRESS, y como diagnósticos diferenciales infección viral o brucelosis. Se solicita cuadro hemático, transaminasas, serología para virus, Brucella y biopsia de piel. El cuadro hemático mostró leucocitosis de 28.100, con eosinofilia del 19%, linfocitosis con presencia de linfocitos atípicos y transaminasas elevadas. Serología para virus y Brucella negativos. La biopsia de piel mostró denso infiltrado en dermis papilar de predominio linfocítico, con múltiples eosinófilos (Figura 3).

De esta forma se confirma que se trata de síndrome DRESS y se inicia manejo con líquidos endovenosos, corticoides tópicos y sistémicos, famotidina y N-acetilcisteína con remisión completa de signos y síntomas a la semana de tratamiento y normalización de los parámetros de laboratorio a los ocho meses.

## DISCUSIÓN

La incidencia del síndrome DRESS es difícil de determinar. Los agentes antiepilépticos aromáticos (fenitoína, y fenobarbital) con una incidencia estimada de 1/5000 pacientes y las sulfonamidas son las causas más frecuentes. Otras drogas están asociadas, especialmente alopurinol, sales de oro, dapsona y sorbinil.<sup>5</sup>

*Ivonne Constanza Angulo Moreno, R II Dermatología, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C.*

*Juan Guillermo Chalela Mantilla, Médico Internista-Dermatólogo, Fundación Santafé de Bogotá.*

*Correspondencia: Departamento de Dermatología. Hospital Militar Central. Transv. 3 No. 49-00 Bogotá, Colombia.*

## Síndrome DRESS



Figura 1. Incontables vesículas eritematosas y de aspecto hemorrágico en la mano derecha.

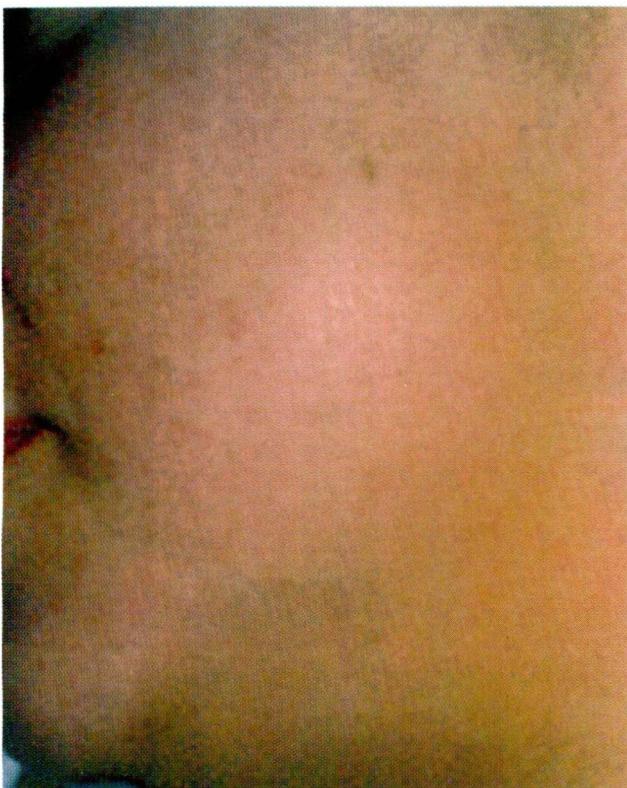


Figura 2. Edema marcado de rostro asociado a erupción maculopapular eritematosa.

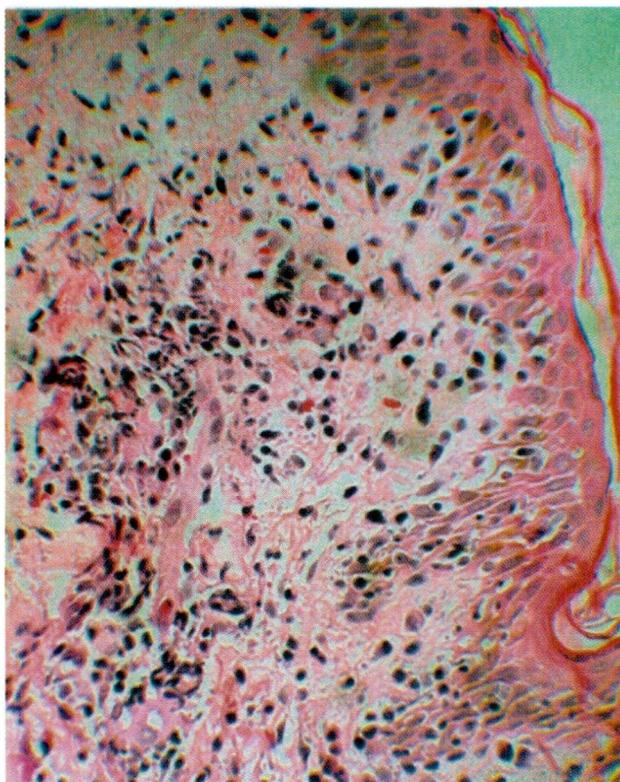


Figura 3. Se observa en la dermis papilar un infiltrado inflamatorio denso, de predominio linfocítico, con múltiples eosinófilos.

No se han encontrado diferencias por edad o sexo. Se han implicado factores hereditarios, estando los familiares de primer grado de un paciente con síndrome DRESS en mayor riesgo de desarrollar este síndrome si se exponen a un fármaco susceptible. Se estima que la tasa de mortalidad en este síndrome es del 10%.<sup>2,6</sup>

Típicamente aparece entre las 2 y las 6-8 semanas después del inicio del medicamento, aunque también se ha atribuido a fármacos administrados por largos períodos.<sup>2,6</sup> La primera manifestación suele ser la fiebre, presente en la mayoría de los pacientes; 24,48 horas más tarde se inician las lesiones cutáneas, asociadas con linfadenopatías, edema facial y ocasionalmente faringitis.

Se presenta un exantema maculopapuloso que compromete inicialmente la cara, la región superior del tronco y las extremidades superiores, con posterior extensión a las

## Síndrome DRESS

extremidades inferiores, compromiso que puede dar lugar a una eritrodermia. Es común el edema facial y periorbitario.<sup>2</sup>

Las linfadenopatías son frecuentes, usualmente debido a hiperplasia linfoideabénigna, ocurriendo ocasionalmente hiperplasia linfoidea atípica y pseudolinfomas que se resuelven con la suspensión del medicamento. Son también frecuentes la hepatitis, la nefritis intersticial y las anomalías hematológicas.<sup>5</sup>

El hígado es el órgano interno involucrado con más frecuencia. Su compromiso puede darse con alteraciones bioquímicas sin repercusión clínica, como una hepatitis aguda anictérica de curso benigno o, en el peor de los casos, insuficiencia hepática aguda por necrosis hepática masiva. Las alteraciones hematológicas pueden ser tóxicas (trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis y/o anemia) o reactivas (linfocitosis atípica o eosinofilia), siendo la más frecuente la leucocitosis, con linfocitos atípicos y eosinofilia.<sup>2</sup> Se han involucrado factores metabólicos, inmunológicos e inflamatorios para explicar su fisiopatología.<sup>2</sup>

Los factores metabólicos incluyen presencia de valores aumentados de reactivos tóxicos, que aparecen como consecuencia del metabolismo del fármaco, desintoxicación deficiente de los mismos y cierta sensibilidad por parte del paciente a los efectos tóxicos de estos reactivos. Los inmunológicos se explican por la hipótesis del hapteno, según la cual los reactivos tóxicos se unen a macromoléculas tisulares para formar complejos inmunes o formación de neoantígenos, con posterior creación de anticuerpos específicos dirigidos contra proteínas celulares nativas o modificadas por el propio fármaco.

La hipótesis de las señales de peligro postula que el daño celular oxidativo causado por los reactivos tóxicos lleva a la producción de citoquinas que estimulan directamente el sistema inmune, eliminando las células modificadas y potencialmente peligrosas.

Los factores inflamatorios incluyen enfermedades intercurrentes de naturaleza infecciosa, oncológica y nutricional. Muchos mecanismos han sido propuestos para explicar la asociación entre la infección por herpes virus y el desarrollo del síndrome DRESS. La activación de células T y drogas específicas pueden inducir la reactivación de virus latentes, o las infecciones virales pueden modificar el metabolismo de la droga e inducir la producción de metabolitos reactivos. Por otra parte, la infección viral puede amplificar la activación de las células T inducida por la reacción medicamentosa.<sup>5,6</sup>

Algunos estudios han demostrado que las células de los individuos infectados por el VIH presentan mayor susceptibilidad a los efectos oxidativos de algunos metabolitos reactivos. También se han implicado el virus de Epstein-Barr, el *Mycoplasma pneumoniae*, el Parvovirus B19 y el VHS-7.

El diagnóstico es eminentemente clínico, y debe suponerse ante la presencia de fiebre, exantema y linfadenopatías en toda persona que reciba tratamiento con algún fármaco susceptible. Los exámenes de rutina que deben ser solicitados incluyen hemograma, pruebas de función renal y hepática, parcial de orina, radiografía de tórax y cultivos de líquidos orgánicos para excluir causas infecciosas. La biopsia de piel muestra un infiltrado denso en la dermis papilar de predominio linfocítico, con algunos eosinófilos y generalmente mayor al que se observa en otras reacciones cutáneas por fármacos.<sup>2</sup>

El diagnóstico diferencial incluye las dermatitis exfoliativas por psoriasis o linfomas, la linfadenopatía angioinmunooblástica, las erupciones virales (hepatitis, influenza, citomegalovirus, VIH, virus de Epstein-Barr), el síndrome de Kawasaki, los linfomas, la sífilis, las porfirias, el síndrome hipereosinofílico y el síndrome de shock tóxico, entre otros.<sup>2,7</sup>

Su abordaje terapéutico inicial es la suspensión del fármaco sospechoso y la monitorización estrecha del paciente controlando funciones renal, hepática y hematológica. Los corticoides locales mejoran las lesiones cutáneas y los sistémicos deben ser considerados en el caso de compromiso sistémico. Ha sido reportado el uso de inmunoglobulina humana, interferón alfa y plasmaféresis, con resultados satisfactorios.<sup>2</sup>

## SUMMARY

We present the case of a 32 year-old woman, with skin rash, fever, pharynx congestion and muscle pain, who has been taking sulfazalacin for chronic sacro pain. The patient has cervical lymphadenopathy and hepatomegaly. Laboratory tests showed leukocytosis, lymphocytosis, eosinophilia, and increased liver enzymes.

Skin biopsy consistent with drug reaction, confirming the diagnostic syndrome Dress (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms).

**Key words:** eosinophilia, drug reaction, syndrome DRESS.

## **Síndrome DRESS**

### **Bibliografía**

1. Sontheimer R, Houtp K. DIDMOHS: a proposed consensus nomenclature for drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134:874-875.
2. Fernández-Chico N, Bielsa I. Síndrome de hipersensibilidad a fármacos. *Piel* 2003;18:252-258.
3. Baruzzi A, Contin M, Barbara G, Cremon C, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms secondary to phenobarbitone. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26:177-178.
4. Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, Depta J, et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1393-1403.
5. Roujeau JC, Stern RS. Medical Progress: severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 10:1272-1285.
6. Mahé E, Bodemer C, Dupic L, Hubert F, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with primary Epstein-Barr virus and human herpes virus 6 infections in a child intestinal transplant recipient. *Transplantation* 2004; 77:479-481.
7. Hashimoto K, Yasukawa M, Tohyama M. Human herpes virus 6 and drug allergy. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2003; 3:255-260.

# *Xantomatosis cerebrotendinosa*

**Andrea Vargas**

**Luis Alfonso Gómez**

**Fernando Vallejo**

## RESUMEN

**P**RESENTAMOS un paciente de cuarenta y dos años de edad con síndrome convulsivo, cataratas, retardo mental, paraparesia espástica de miembros inferiores, xantomas tendinosos, consanguinidad en sus padres, y hermanos con alteraciones similares. Su perfil lipídico era normal, atrofia cerebelosa y biopsia con diagnóstico de xantomas, con lo cual se hace diagnóstico de una xantomatosis cerebrotendinosa.

**Palabras clave:** xantomas tendinosos, xantomatosis cerebrotendinosa.

## HISTORIA CLÍNICA

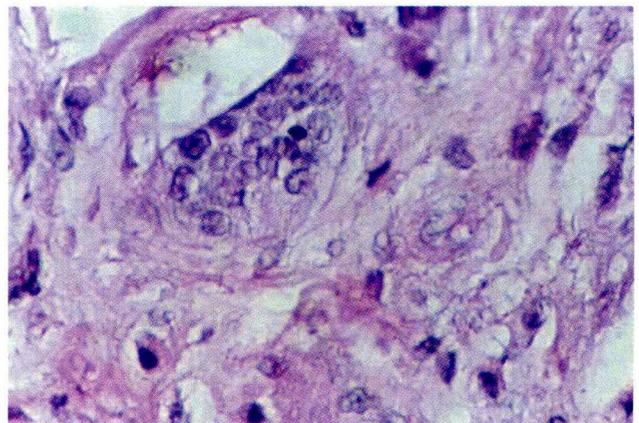
Paciente de sexo femenino de cuarenta y dos años de edad, con dos meses de evolución de convulsiones tónico-clónicas generalizadas de quince minutos de duración, con relajación de esfínteres, asociadas con hipoglicemias y que cedían a la administración de dextrosa. Antecedentes de retardo mental, cirugía de cataratas en la infancia, estrabismo, consanguinidad en sus padres, padre con epilepsia y dos de ocho hermanos con retardo mental, cataratas y xantomas tendinosos. Se hospitaliza para estudio de síndrome neurometabólico.

Examen físico: ataxia cerebelosa, marcha atáxica, hiperreflexia rotuliana, Babinski bilateral (+), paraparesia espástica en miembros inferiores, exotropía izquierda, y unas masas grandes de 10 cm x 15 cm de diámetro, localizadas

en ambos tendones de Aquiles, fijas, firmes, de color amarillo, sin signos de inflamación y cubiertas por piel sana (Figura 1).



**Figura clínica 1:** Masas de gran tamaño, amarillas, firmes, que siguen los movimientos del tendón de Aquiles.



**Figura patología 2:** (40X) Agregados de células espumosas y hendiduras de colesterol, que van reemplazando el colágeno y se encuentran engolfadas por macrófagos.

**Andrea Vargas, RII, Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín.**

**Luis Alfonso Gómez. Docente Dermatopatología Universidad de Antioquia.**

**Fernando Vallejo, Docente Dermatología Universidad de Antioquia.**

## Xantomatosis cerebrotendinosa

### PARACLÍNICOS

EMG-VCN: normal, cuerpos cetónicos en orina y suero negativos, gases arteriales: normales, cortisol sérico normal, VDRL no reactivo; glicemia sérica, 37 mg/dl; citoquímico de orina y urocultivo: infección de tracto urinario; HDL: 33 mg/dl, colesterol total: 153 mg/dl, LDL: 82.3 mg/dl, triglicéridos: 188 mg/dl; transaminasas normales, bilirrubinas normales, fosfatasas alcalinas normales, HLG normal, PCR y VSG normales, CPK total normal, BUN y creatinina normales, DHL: normal, TP y TTPa normales, albúmina: 3.5 g/dl; ionograma normal, TSH y T4 libre: normales, Hb glicosilada e insulina normales. TAC simple de cráneo: atrofia cerebelosa y cerebral del hemisferio izquierdo, resonancia magnética de cráneo: atrofia cerebelosa, alteración de la sustancia blanca, microadenoma de hipófisis; resonancia magnética de abdomen normal; biopsia de piel: depósito de cristales de colesterol y colestanol en el panículo adiposo con células gigantes multinucleadas engolfándolos. (Figura 2) Diagnóstico: xantomas tendinosos.

No se realizó medición de colestanol en sangre ni en orina, ya que la prueba no está disponible en nuestra ciudad.

### DISCUSIÓN

La xantomatosis cerebrotendinosa es un trastorno del metabolismo de los lípidos que se hereda de forma autosómica recesiva y que cursa con normolipemia. Fue descrito por primera vez por Van Bogaert en 1937, y consiste en una mutación en la enzima 27 esterol hidroxilasa hepática del citocromo P450.<sup>1</sup> Posteriormente Cali y colaboradores en 1991 reportaron la mutación en el brazo largo del cromosoma 2 (2q33).<sup>6</sup>

La enzima es fundamental para la oxidación de la cadena 27 esteroidea del colesterol, reacción que finalmente produce el ácido quenodeoxicólico y ursodeoxicólico, fundamentales para la retroalimentación negativa sobre la enzima 7 hidroxilasa, lo cual produce grandes cantidades de colesterol y colestanol que finalmente se acumulan en los tejidos<sup>2</sup> y encuentran niveles circulantes elevados en sangre de colestanol con niveles normales de colesterol.

Se desconoce el mecanismo exacto de acumulación del colestanol en los tejidos, pero se ha observado una relación proporcional entre los niveles circulantes y la gravedad de las manifestaciones clínicas. Se cree que las LDL transportan el colestanol a los tejidos y que adicionalmente

al trastorno del metabolismo del colesterol hay cierta disfunción de las barreras hemato-encefálica, célula-endotelio, sangre-cristalino, sangre-tendón y sangre-nervios, sitios en los cuales se acumula el colestanol.<sup>2</sup>

Las manifestaciones precoces son las cataratas en la infancia y la diarrea intratable. Luego de la primera década aparecen los signos clásicos como el deterioro neurológico progresivo, caracterizado por convulsiones, retardo mental, demencia, paresias, espasticidad, ataxia y otros signos cerebelares, signos extrapiramidales y neuropatía axonal periférica, explicados por inducción de apoptosis neuronal,<sup>2</sup> con ayudas diagnósticas que muestran atrofia cerebelosa, cerebral y medular, para lo cual es ideal la resonancia magnética.

Las marcas dermatológicas son los xantomas tendinosos, que son masas de gran tamaño, amarillas, localizadas en los tendones y en las superficies extensoras como la tibia, el codo y la rodilla, que empiezan a aparecer luego de la primera década de la vida y pueden llegar a causar disfunción articular. Las biopsias muestran acúmulo de cristales de lípidos; en este caso, colestanol.<sup>1</sup>

Otros hallazgos importantes son la aterosclerosis prematura, que constituye la principal causa de muerte, y asociaciones como osteoporosis e hiperinsulinemia transitoria.<sup>1</sup>

El diagnóstico se basa en los antecedentes familiares, los signos clínicos mencionados, un perfil lipídico normal, hallazgos imagiológicos clásicos y finalmente con la determinación urinaria de colestanol o análisis genético de la mutación enzimática.<sup>3</sup>

El tratamiento se realiza con la reposición de ácidos biliares, idealmente el ursodeoxicólico o el quenodeoxicólico, a una dosis de 250 mg cada 8 horas. Este tratamiento detiene la progresión de la enfermedad pero no revierte el deterioro neurológico.<sup>4</sup>

También se han utilizado los inhibidores de la HMGCoA reductasa asociados con aféresis de LDL con respuestas variables.<sup>5</sup>

### CONCLUSIÓN

Se reporta un caso ilustrativo de una paciente con xantomatosis cerebrotendinosa, entidad de ocurrencia muy escasa y que presentó todos los signos clásicos de la enfermedad. Importante para los dermatólogos porque típicamente presenta xantomas tendinosos sin alteraciones en los lípidos plasmáticos y la instauración rápida del tratamiento evita la progresión en la enfermedad.

**Xantomatosis cerebrotendinosa**

Se le realizó tratamiento con lovastatina, 40 mg/ día, previo a la normalización del ácido quenodeoxicólico.

**SUMMARY**

A forty-two year-old patient with convulsive syndrome, cataracts, mental retardation, inferior spastic paraparesia, tendinous xanthoma, consanguinity on their parents, and

siblings with similar affection is presented. He had normal lipid profile, atrophy cerebellar and a skin biopsy with xanthomas. A cerebrotendinous xanthomatosis diagnostic was made.

**Key words:** Tendinous xanthoma, cerebrotendinous xanthomatosis.

**Bibliografía**

1. Bel S, García V, Rodríguez L, *et al.* Cerebrotendinous xantomatosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:292-295.
2. Verrips A, Hoefsloot L, Steenbergen H, *et al.* Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 2000; 123(5):908-919.
3. Chloe M M, Karem SL Lam, Kathryn CB Tan, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis in a Hong Kong Chinese kinship with a novel splicing site mutation IVS6-1G>T in the esterol 27-hydroxylasa gene. *Molecular Genetics and Metabolism* 2004;81:144-146.
4. Mondelli M, Sicurelli F, Scarpini Ch, *et al.* Cerebrotendinous xanthomatosis: 11 year treatment with chenodeoxycholic acid in five patients. An electrophysiological study. *J Neurol Sci* 2001; 190:29-33.
5. Ito S, Kuwabara S, Sakakibara R, *et al.* Combined treatment with LDL apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductasa inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci* 2003; 216:179-182.
6. Cali J, Hsieh C, Francke U, Russell D. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underle cerebrotendinous xanthomatosis. *J. Biol Chem* 1991; 266: 7779-7783.





# Ahora sus pacientes podrán darle la cara al Acné con Lurantal®.

**Lurantal® (Isotretinoína)** es el antiacnéico más revolucionario, respaldado con la calidad Schering®, indicado para que sus pacientes combatan de una manera efectiva el acné, mejorando así sensiblemente su apariencia y por lo tanto, su autoestima.

**Lurantal®**, en su presentación caja con 30 cápsulas blandas por 20 mg:

- Reduce la cantidad de aceite (sebo) que produce la piel.
- Previene la acumulación de piel sobre las aperturas de los poros.
- Reduce la hinchazón (inflamación).

El embarazo debe evitarse sin excepción antes, durante y por un periodo de cuatro semanas después de completar el tratamiento con Lurantal®. Por lo tanto, debe usarse un método anticonceptivo efectivo. Para mayor información, en especial lo referente a Efectos Secundarios y Observaciones, favor consultar nuestros impresos más detallados.

nuevo

Para Darle la Cara al Acné

**Lurantal®**

ISOTRETINOINA

Resultados Definitivos...  
que Se Ven y Se Sienten

**Lurantal®**

Composición: Lurantal 20 mg (Isotretinoína)  
Hardener o sala espalpa (Blanda con base  
de 3.3 mg de Isotretinoína)

Indicaciones: Tratamiento del acné conglobata y quístico y del acné  
severo resistente a otros tratamientos (puntos, comedones, quistes,  
acné de antena y quistes nodulocísticos)

Presentación: Caja con 30 cápsulas blandas por 20 mg.  
Para más información consulte a los representantes o a los distribuidores.  
Schering AG  
Alemania



# Infección diseminada por *Fusarium spp* en un paciente trasplantado de médula ósea

Andrea Vargas

Luis Alfonso Gómez

Margarita Velásquez

Francisco Cuéllar Ambrosí

## RESUMEN

**P**ACIENTE DE catorce años, de sexo femenino, a quien se le realiza trasplante alogénico de médula ósea por leucemia mieloide aguda. El séptimo día postransplante se observó una placa violácea dolorosa en el primer artejo del pie izquierdo. Al decimoquinto día presentó placas violáceas redondas con bordes nítidos, algunas con centro necrótico, en toda la superficie corporal, compromiso sistémico grave y muerte por infección fúngica angioinvasiva por *Fusarium spp*, comprobada por histopatología y hemocultivo.

**Palabras clave:** *Fusarium*, infección fúngica diseminada, trasplante de médula ósea.

## CASO CLÍNICO

Paciente de catorce años, de sexo femenino, quien requirió trasplante de médula ósea por leucemia mieloide aguda (M5). La paciente positiva para citomegalovirus (CMV), recibe como terapia preventiva idarrubicina, fludarabina, citarabina y fligastín; como profilaxis para enfermedad, injerto contra huésped, metotrexate y ciclosporina; y como profilaxis infecciosa, imipenem, livezolid, clindamicina, ceftazidima, metronidazol, anfotericina B, fluconazol y ganciclovir.

Requiere tratamiento antibiótico para bacteremia por *E. faecium* y *E. gallinarum* desde el primer día, y nutrición parenteral por mucositis severa. Entra en aplasia medular y al séptimo día presenta una placa eritemato-violácea, dolorosa, en el primer artejo del pie izquierdo asociado a placa eritematosa en el dorso del pie, a las cuales se les toma aspirado de piel y cultivo de catéter sin mostrar origen infeccioso. En el duodécimo día presentó placas generalizadas, violáceas, redondas, con tendencia a la necrosis en el centro, a las que se les toma biopsia de piel, y se repiten los hemocultivos. El día decimoquinto presentó picos febriles de 42°C y el decimonoveno presentó compromiso sistémico severo con hepatomegalia, disnea y finalmente fallece por falla orgánica multisistémica. En la muestra histopatológica se detectan hifas que invaden el tejido y los vasos sanguíneos, compatibles con infección angioinvasiva por *Fusarium* y comprobada por cultivos de sangre positivos para *Fusarium spp*.



Figura clínica 1: Placas eritemato-violáceas, induradas, con necrosis, edema y calor local, localizadas en el primero y el quinto artejos del pie izquierdo.

Andrea Vargas, Residente de Dermatología, Universidad de Antioquia.

Luis Alfonso Gómez, Docente Dermatopatología Universidad de Antioquia.

Margarita Velásquez, Docente Dermatología Universidad de Antioquia.

Francisco Cuéllar Ambrosí, Docente Hematología, Universidad de Antioquia.

## Infección diseminada por *Fusarium spp* en un paciente trasplantado de médula ósea



Figura clínica 2: Placas diseminadas de aspecto ectima gangrenoso, violáceas, con centro necrótico, muy bien delimitadas.



Figura patología 3: Tinción PAS que permite observar gran cantidad de hifas hialinas ramificadas con angoinvasión.

### DISCUSIÓN

El *Fusarium* es un moho hialino ubicuo que puede ocasionar infecciones localizadas, invasivas localmente o diseminadas; estas últimas usualmente en inmunocomprometidos. Las especies más involucradas son *F. solani*, *F. oxysporum* y *F. moniliforme*, que tienen como puerta de entrada el tracto gastrointestinal, el aparato respiratorio o la piel, desde donde pueden desencadenar una invasión fatal en pacientes inmunosuprimidos.<sup>1</sup>

El 20% al 40% de las infecciones fúngicas en pacientes con malignidades hematológicas son diseminadas, y los patógenos oportunistas más implicados son la *Candida*, el *Aspergillus* y en tercer lugar el *Fusarium*.<sup>2</sup> De las infecciones diseminadas, el 70%-85% tienen manifestaciones cutáneas con una mortalidad del 70%.

Los factores de riesgo para una infección fúngica invasiva ya se encuentran estudiados claramente en los pacientes con trasplante alogénico de médula ósea. La neutropenia explicada por la quimioterapia y radioterapia del régimen condicionante, y la función alterada de neutrófilos en malignidades que comprometen específicamente la línea mieloide, hacen que estas infecciones ocurran en el 57% de los pacientes que tienen neutropenia más de seis semanas, a diferencia del 21% que no tienen neutropenia prolongada. La presencia de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica implica alteraciones en las mucosas y en las funciones de los linfocitos, y adicionalmente requieren corticosteroides en altas dosis para su tratamiento, lo cual prolonga la inmunosupresión. La preexistencia de infección por CMV induce anomalías metabólicas en los linfocitos y monocitos, y requiere ganciclovir para su manejo, cuya principal complicación es la neutropenia. La presencia de infección fúngica previa en la piel, así como la onicomicosis, son factores muy importantes, pues el 50% de ellas se diseminan. Las bacteremias, al igual que el uso de antibióticos de amplio espectro y de fludarabina, producen disrupción de la mucosa intestinal y favorecen el ingreso a la circulación de patógenos menos virulentos, principalmente *Candida*, y el uso de catéteres invasivos produce vías de ingreso apetecidas por los hongos. Todos estos factores de riesgo estuvieron presentes en nuestra paciente.<sup>3</sup>

Las lesiones dermatológicas pueden ser señales de infecciones diseminadas, por lo cual es muy importante reconocerlas. Las lesiones típicas de *Fusarium* inician como celulitis en los dedos y lesiones metastásicas de tipo ectima gangrenoso con placas diseminadas, violáceas, redondas, bien delimitadas, que en ocasiones tienen centro necrótico o pustuloso. Otras lesiones pueden ser nódulos, pústulas o púrpura palpable. La fungemia ocurre en el 50% de estos casos y el compromiso sistémico se presenta principalmente en el pulmón, el cerebro, el riñón y los senos paranasales.<sup>4</sup>

Los hallazgos patológicos son indistinguibles del *Aspergillus*, en donde se observan hifas septadas hialinas con ramificación dicotómica. El cultivo hace el diagnóstico definitivo.

***Infección diseminada por Fusarium spp en un paciente trasplantado de médula ósea***

No hay terapia estandarizada para la infección invasiva por fusarium. Se usa la anfotericina B en fórmulas lipídicas asociada con itraconazol endovenoso y transfusiones de granulocitos; sin embargo, el pronóstico es reservado.<sup>5</sup>

**CONCLUSIÓN**

Se reporta el caso ilustrativo de un paciente con infección diseminada por fusarium, con todos los factores de riesgo atribuibles a un trasplante alogénico de médula ósea, quien desarrolló las manifestaciones clínicas características de esta entidad y que, a pesar de tratamiento agresivo con anfotericina B, itraconazol y granulocitoféresis, tuvo un final fatal.

**ABSTRACT**

An allogenic bone marrow transplant was performed to a fourteen year-old female patient who suffered an acute myeloid leukaemia. Seven days after transplant, she developed a purple painful plaque on the first toe of her left foot. Eight days later showed circular purple plaques covering all the body, someone had sharp borders and another necrotic center. Finally, the patient deaths due to a severe systemic compromise by an invasive *Fusarium spp* infection, as was revealed by histopathology and hemoculture.

**Key words:** *Fusarium*, disseminated fungal infection, bone marrow transplantation.

***Bibliografía***

1. Gupta, Aditya K, Baran, Summerbell, Richard. *Fusarium* infections of the skin. *Curr Opin infect dis*, 2000; 13(2):121-128.
2. Virgili A, Zampino MR, Montovani L. Fungal skin infections in organ transplant recipients. *Am J Clin Derm* 2002; 3(1):19-35.
3. De la Rosa GR, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Risk factors for the development of invasive fungal infections in allogenic blood and marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2002; 4(1): 3-9.
4. Antony SJ. Disseminated *Fusarium* infection in a immunocompromised host. *Int J Derm* 1996; 35(11):815-816.
5. Rodríguez CA, Luján-Zilbermann J, Woodard P, Andreansky M, Adderson EE. Successful treatment of disseminated fusariosis. *Bone Marrow Transplantation* 2003, 31(5):411-412.

## Doctor Jorge Hernando Vidales Díaz

*"Cuando un amigo se va queda un espacio vacío".*

ALBERTO CORTEZ



### Querido Nano:

¡Qué difícil escribir a tu memoria! Son muchos los instantes que hacen la historia de un hombre, y los recuerdos, aunque a veces se tornan vagos, consiguen caminar en la melancolía. Dice el refrán: "No hay hijo bobo ni muerto malo".

Despreocúpate, que no voy a caer en adulaciones ni en falsos elogios. ¡Eso no nos va! Escribir unas cuantas letras sobre alguien que se quiere resulta un quehacer mayor que un compromiso, y mucho más cuando ese alguien no está para defenderse. Usualmente juzgamos y calificamos a los demás según nuestra conveniencia, y tú, como lugar común a los humanos, tenías virtudes y defectos. Eras de esos seres que no a todos agradabas (¡afortunadamente!), pero esto, a ti, tan auténtico, poco o nada te importaba. Igual si te tildaban de loco, aunque quizá tenían razón: ¡Eras un loco por vivir la vida a tu manera! Y bien que lo hiciste: ¡Apasionadamente! ¡Jamás te traicionaste! Irreverente, temperamental, necio, beligerante e intransigente. ¡Nunca pediste permiso, ni aun para morirte! Pero tenías algo que te distinguía y te salva del común: tu corazón bondadoso y tu alma al extremo generosa. No conociste el egoísmo y siempre que podías enseñabas o hacías el bien. Ante todo, eras un hombre íntegro y bueno. Y amaste profundamente: a tu familia, a tus amigos, a tu profesión, "al don de volar" y a la poesía que descifrabas en la vida. No esperaba aún tu despedida y ya he comenzado a extrañarte: tu voz grave y su discurso, tu buen humor y sus carcajadas... Pero tenía que ser así: un último viaje en pos del sueño... Y te has llevado muchas cosas pero no tu recuerdo ni estas lágrimas... Tu partida es un poema triste... ¡Poeta en vuelo eterno, amigo en mi alma, tu muerte se ha llevado la palabra!

### *A la muerte de Nano Vidales*

*Amigos como tú y yo  
volverán a encontrarse*

AMAURY PÉREZ

¡Qué vida bien vivida,  
buen amigo!  
Auténtico,  
gozabas el extremo y el instante:  
A carcajadas  
rompías los esquemas y las normas.  
Como al vino tinto, añejo y noble,  
saboreabas la vida, sorbo a sorbo.  
Tu corazón  
era bondad, justicia  
y abrazo solidario.  
Alma de niño travieso,  
enamorado de la luna,  
desangrabas tu sangre apasionada  
en la palabra.  
Amabas la Tierra:  
Lo verde, el mar y el cielo  
habitaron tu mirada.  
¡Poeta en viaje:  
Fuiste ave del sueño  
que nunca traicionaste!  
El Quijote, Ícaro, Neruda,  
el Che Guevara y Silvio  
han venido a saludarte.  
Irreverente, desafiaste al destino...  
¡Y te bebiste la muerte  
a fondo blanco!  
¡Ahora  
te llevas la palabra  
y el Oriente eterno  
es tu morada!  
¡Qué vida bien vivida  
buen amigo!

*"Tatuska"*(J.J. Atuesta N.)

***In memoriam*****1962-2005**

*"Vive cada día intensamente como si fuera el último día de tu vida".*

BUDA

*"No hay tesoro máspreciado que un verdadero amigo".*

VINCENT VAN GOGH

El pasado 10 de septiembre, temprana e inesperadamente, el dermatólogo, el amigo, el irreverente, el poeta, el "loco" Vidales falleció en un absurdo accidente.

Nano nació en Bogotá el 7 de octubre de 1962, fue el segundo hijo del profesor Hernando Vidales, médico, y doña Helena Díaz, quien falleció prematuramente, lo que marcó su vida. Sus hermanos Marco Aurelio y Juan Carlos, son hoy prestigiosos médicos que ejercen en México.

Recibió sus primeras letras en el Liceo Cervantes, donde se graduó de bachiller. Decidió seguir los pasos de su padre e inició los estudios de medicina en la Universidad del Rosario y en ese claustro se graduó de médico cirujano en 1986. Durante su paso por la universidad se distinguió por su inconformismo intelectual, su amor al prójimo y su desinterés material; este inconformismo lo llevó a explorar doctrinas médicas no tradicionales, incursionando en la medicina natural, campo en el cual se distinguió como uno de sus pioneros y un exponente insigne. Su amor al prójimo lo acercó mucho a sus pacientes y a sus compañeros de trabajo en el hospital, y su desinterés material lo condujo a ayudar siempre a sus semejantes sin esperar recibir nada a cambio, y a enriquecer con su amistad a la gente que lo rodeaba.

Siguió su vocación por la dermatología que siempre lo había atraído desde sus épocas de estudiante de pregrado, cuando sacaba tiempo para asistir a la naciente consulta de la especialidad con el doctor Edgar Olmos, quien lo inició en su formación. Ingresó al Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta de Bogotá, donde se distinguió por su amor al trabajo, y pudo realizar su vocación quirúrgica. Su tesón, su dedicación y su "intensidad" nos indujeron a fundar la Asociación Colombiana de Cirugía Dermatológica, "quijota-

da", como me lo repitió muchas veces, que hoy es una realidad. Tuve la oportunidad de contribuir a su ingreso y desde ese día conté con su amistad sincera, con su lealtad y su apoyo, hasta el día de su prematura muerte.

Durante su residencia en el Dermatológico conoció al amor de su vida, Josefina Mejía, su alma gemela, mujer a quien amó y ella lo acompañó en todas sus aventuras hasta el fin de sus días, junto con sus dos hijos Andrés Camilo y Juan Felipe.

Se graduó de dermatólogo en agosto de 1991, y se dedicó a la docencia en el Lleras durante algunos años; ejerció la especialidad con ética y profesionalismo en su consulta privada y se distinguió como dirigente gremial en las Sociedades de Cirugía Dermatológica y Bogotana de Dermatología.

Te fuiste, Nano, te fuiste muy temprano pero nos dejaste muchas enseñanzas. Nos queda tu poesía inédita, pura, y con una inspiración que sólo tú pudiste tener; nos queda tu irreverencia y tu ahínco por defender tus opiniones aun en contraposición con otros; nos queda tu sencillez y tu manera de ver la vida, como lo dijo José Martí: "La grandeza de un hombre no se mide por el terreno que ocupan sus pies, sino por el horizonte que descubren sus ojos".

Nos dejaste tu ejemplo de amor familiar, tu manera de ser y obrar con los tuyos, nos dejaste una filosofía de vida.

"El secreto de la salud del cuerpo y del alma es vivir plena y sabiamente el presente", dijo Buda.

Y tú sí supiste vivir el momento. Nos dejaste la nostalgia de no poder volver a compartir contigo la bohemia, la vida, el placer de discutir, la poesía, la amistad, muchos sueños que compartimos. Ya lo dijo el nadaísta Gonzalo Arango: "El hombre camina sobre dos pies: un sueño y la acción".

Nos dejaste tu gusto a volar y a la velocidad, tu risa y tu gruesa y dura pero cálida voz que reflejaba amistad, tu sinceridad y el desconocimiento de la hipocresía y un hondo vacío imposible de llenar.

Te fuiste para siempre, mi amigo.

*Eduardo González Gutiérrez*

## *Doctor Jorge Hernando Vidales Díaz*

### **PAPÁ, AMIGO, PARCE**

Quiero decirte todo lo que te amo aunque ya no estés físicamente pero ten por seguro que todos los que te quieren y aman te llevarán por siempre en el corazón.

Amigo: Recuerdo cada uno de esos instantes en los que nos mirábamos fijamente el uno al otro. Cuando escuchábamos juntos canciones y en esos momentos en que regresabas a tu infancia para divertirnos juntos, eran momentos inolvidables. Con eso te digo que fuiste el mejor padre, el mejor amigo y el mejor ser humano que el Gran Arquitecto haya podido crear.

Él te mandó para que cumplieras unas misiones aquí en la Tierra, nos abrieras los ojos, nos aclararas algunos misterios de esta vida en los que tenías la capacidad de hacerlo y por eso doy gracias a él por haberme dejado ser tu hijo y tu amigo; cumpliste tus misiones y has vuelto a ir con Él, has sido una creación especial que nunca más volverá a existir.

Nunca pude darte todas las gracias y decirte todo lo que te amo, por ser ese gran amigo y padre que fuiste con mi hermano y yo. Nunca volveremos a ver algo similar al pensamiento que tenías tú. Ya era hora de que abandonaras esta vida y fueras con los grandes seres a seguir haciendo misiones pero desde allá.

Eras un gran hombre, con valores que ningún otro ser humano tendrá: honestidad, amistad, sensible de corazón, generosidad y amor. No se volverá a ver otro gran dermatólogo, con ese ojo clínico como el tuyo. Un hombre inalcanzable que no volveremos a ver en millones de siglos, como lo dijo tu gran "mama" Hilda Strauss, una mujer con la que sentí confianza, amistad, y en especial, magia.

Mi mago, con esta carta quiero decirte todo lo que te amo y lo especial que fuiste con todos y lo que nos enseñaste cuando te mandaron a cumplir tus misiones; un mago lleno de vitalidad que cada día quería llegar más lejos y seguir avanzando en la humanidad.

Eras el Gran Padre de mis amigos, a los que te ganaste con cada segundo que estuviste aquí en cuerpo humano. Con esto nada más te digo: Papá, te doy las gracias por haberme dejado ser tu hijo y amigo.

Te fuiste hacia el otro mundo misterioso. volando como tú lo querías, sé que estás feliz por haberte ido como una gran gaviota.

Tu hijo:

*Juan Felipe Vidales M.*

### *Poesía a la gran gaviota*

Gran hombre que anhelaba,  
como gaviota volar  
eso lo hacía  
tan sólo soñar

Conseguiste cómo  
tu sueño alcanzar  
a las estrellas tocar,  
y de las gaviotas al lado estar.

Algún día logré otra vez  
a tu lado volver,  
al gran hombre acompañar  
en sus hermosos viajes  
y como gaviota juntos volar.  
Pero ahora,  
nada más me queda decir:  
Padre, vuela, vuela,  
pero nunca dejes de soñar

GURUPITO  
07/10/05

*Formato de respuestas*

# *Formato de respuestas*

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Artículo de educación médica continuada.

## *Criocirugía*

Número 3, Volumen 13, octubre de 2005.

1.	a.	<input type="checkbox"/>	b.	<input type="checkbox"/>	c.	<input type="checkbox"/>	d.	<input type="checkbox"/>	e.	<input type="checkbox"/>
2.	a.	<input type="checkbox"/>	b.	<input type="checkbox"/>	c.	<input type="checkbox"/>	d.	<input type="checkbox"/>	e.	<input type="checkbox"/>
3.	a.	<input type="checkbox"/>	b.	<input type="checkbox"/>	c.	<input type="checkbox"/>	d.	<input type="checkbox"/>	e.	<input type="checkbox"/>
4.	a.	<input type="checkbox"/>	b.	<input type="checkbox"/>	c.	<input type="checkbox"/>	d.	<input type="checkbox"/>	e.	<input type="checkbox"/>
5.	a.	<input type="checkbox"/>	b.	<input type="checkbox"/>	c.	<input type="checkbox"/>	d.	<input type="checkbox"/>	e.	<input type="checkbox"/>
6.	a.	<input type="checkbox"/>	b.	<input type="checkbox"/>	c.	<input type="checkbox"/>	d.	<input type="checkbox"/>	e.	<input type="checkbox"/>
7.	a.	<input type="checkbox"/>	b.	<input type="checkbox"/>	c.	<input type="checkbox"/>	d.	<input type="checkbox"/>	e.	<input type="checkbox"/>
8.	a.	_____								
	b.	_____								
	c.	_____								
	d.	_____								

Nombre:

Dirección:

Teléfono:

Ciudad:

E-mail:

**Envíe sus respuestas al Consejo de Promoción y Mejoramiento  
de la Calidad de la Dermatología a la sede de la Asociación,  
Calle 134 No. 13-83 Oficina 601, Bogotá.**



R E V I S T A



Calle 5 No. 38-14 • Consultorio 601 • Teléfono: (2) 558 2816 • Cali  
e-mail: [editor@asocolderma.org](mailto:editor@asocolderma.org)  
Calle 134 No. 13 - 83 • Oficina 601 • Telefax: (1) 633 3603 • Bogotá, D.C.  
Colombia