

ISSN 1657 - 0448



R E V I S T A

Asociación Colombiana de

DERMATOLOGÍA & CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

**Educación Médica
Continuada**

Anomalías vasculares en la infancia

Ciencias Básicas

Receptores tipo Toll

Actualización en fotoimmunología

Monografía

Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico



Asociación Colombiana de

**DERMATOLOGÍA
& CIRUGÍA DERMATOLÓGICA**

Volumen 12, Número 2, junio de 2004



B I E N V E N I D O S

XXV

Congreso
Colombiano
de Dermatología

Redescubriendo a Bogotá... 16 años después



Hotel Four Points Sheraton, Bogotá

Octubre 14 al 17 de 2004



Asociación Colombiana de

DERMATOLOGÍA & CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Directivas

Presidenta

Evelyne Halpert
(Bogotá, D.C.)

Presidenta honoraria

Stella Prada de Castañeda
(Medellín)

Vicepresidenta

Esperanza Meléndez
(Barranquilla)

Secretario

Elkin Peñaranda
(Bogotá, D.C.)

Tesorera

Clara Inés Ortiz
(Bogotá, D.C.)

Vocales

Adriana Arrunátegui (Cali)
Héctor Castellanos (Bogotá, D.C.)
Verónica Molina (Medellín)
Germán Santacoloma (Manizales)
Mariela Tavera (Bogotá)
Armando Vásquez (Bucaramanga)



Asociación Colombiana de

DERMATOLOGÍA & CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Comité

editorial

Editor - Jefe

Luis Fernando Balcázar Romero

Comité Asesor

María Isabel Barona Cabal

Lucy García Rodríguez

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

Evelyn Halpert

Mariano López

Gerzaín Rodríguez

María Claudia Torres

Andrés Luque

Diego Roselli

Bucaramanga

Luz Stella Montoya

Miguel Zárate

Cali

Alberto Alzate

Adriana Arrunátegui

Jaime Betancourt

Martha H. Campo

Doralda Castro

Claudia Covelli

Rafael Falabella

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

Ángela Restrepo

Gloria Sanclemente

Fernando Vallejo

Juan Pedro Velásquez

Montería

Víctor Otero

Pasto

César Arroyo

Pereira

Adolfo Hormaza

Hernán Duque

Popayán

Édgar Altuzarra

Santa Marta

Teresita Diazgranados

Índice

Editorial

7

Educación médica continuada

Anomalías vasculares en la infancia

11

Ana María Aristizábal D., Ana Cristina Ruiz, Ángela Zuluaga.

Instituto de Ciencias de la Salud (CES), Medellín

Ciencias básicas

Los receptores tipo Toll:

«Los ojos de la inmunidad innata»

29

Ximena Hormaza.

Universidad del Valle, Cali

Actualización en fotoinmunología

41

Adriana Cruz A., Lucy García R.

Universidad del Valle, Cali

Monografía

Fotocarcinogénesis: Un enfoque práctico

51

Adriana Cruz A., Carolina Isaza de L.

Universidad del Valle, Cali

Casos clínicos

Foliculitis pustular eosinofílica en una niña atópica

63

José Johani García Gómez, Juan Carlos Wolff Idárraga, Luis Alfonso Correa Londoño, Amparo Ochoa Bravo. Universidad de Antioquia, Medellín

Carcinoma aneal microquístico	67	Resúmenes de la literatura	91
Paola Plata, Ana Francisca Ramírez Escobar, Álvaro Acosta de Hart, Xavier Rueda C., Mariam Rolón Cadena, José Antonio Bello. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C.		Guillermo González R. Universidad Libre Universidad del Valle, Cali	
Síndrome de blue rubber bleb nevus	71	Anexo - Ejemplos de referencias bibliográficas del ICMJE	94
Diego Espinoza A., Luz Marina Gómez V., Natalia Zuluaga J. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín		Luis Fernando Balcázar R. Editor en Jefe	
Presentación de un caso de lobomiosis	77	In memoriam, Vesna Garavito Jurin	98
José Johani García G., Mario Robledo V., Luis Alfonso Correa L., Sandra Helena Yepes R., Gloria Sanclemente M. Universidad de Antioquia, Medellín			
Carcinoma siringomatoso ecrino bien diferenciado	81	Correspondencia	99
Ana Francisca Ramírez Escobar, Mariam Rolón Cadena, Álvaro Acosta de Hart, Xavier Rueda. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C.		Calendario de eventos dermatológicos	100
Paniculitis en una mujer trasplantada renal y pancreática	87	Fe de erratas	100
José Johani García Gómez, Fernando Vallejo Cadavid, Luis Alfonso Correa Londoño. Universidad de Antioquia, Medellín		Formato de respuestas	101

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

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 de 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:

Luis Fernando Balcázar R., Editor - Jefe
Revista Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica
Clínica Materno-Infantil Los Farallones, Cali
Calle 9C No. 50-25 • Consultorio 706
Telefax: 680 8937

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, 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. Minicases

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 dirigidos a los cirujanos dermatólogos.

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.

Para ser aceptado un trabajo, se sobreentiende que su contenido, en todo o en parte, no ha sido ya publicado. Habrá excepciones, previo permiso de la publicación que posea el Copyright, en casos de interés particular y a juicio del Comité Editorial. El autor deberá realizar los trámites para dicho permiso.

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. La Revista tendrá como idioma oficial el español, pero podrá aceptar colaboraciones en inglés.

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 del autor a quien se le enviará la correspondencia.

Título abreviado para encabezamientos de página.

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

Se debe incluir **2-3 Palabras Clave** referentes al tema central del trabajo.

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 sobreelevados, en su orden de aparición.

La **lista de referencias** secuencial irá a doble espacio, en hojas aparte de las del trabajo. Deberá seguir los requerimientos internacionales (ver ejemplos). Las comunicaciones personales no se deben incluir en esta lista, pero serán citadas entre paréntesis en el texto.

Ilustraciones y cuadros: Son suplementarios y no duplicadores 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 (minicases: 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 éstas deben enviarse la diapositiva original y dos copias en papel brillante (liso) del tamaño «doble postal». 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 enviar obras de arte, radiografías u otro tipo de material original. Deben numerarse con cifras arábigas, tener un título breve y ser autoexplicativas. 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 a las del texto del trabajo. No deben ser repetitivas de lo indicado en éste, sino complementarias. Si han sido publicadas previamente, deberá darse el crédito completo en dicha leyenda 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. Los enfermos se identificarán mediante números y letras, pero no con nombres, iniciales o números de historias clínicas.

Ejemplos de referencia

Artículos con tres autores o menos, nombrarlos todos; con cuatro o más, nombrar los tres primeros y añadir *et al.*

Publicaciones de Revista:

Liu SC, Sanfilippo B, Perroteau, et al. Expression of transforming growth factor-alfa (TGFA) in differentiated rat mammary tumors: estrogen induction of TGFA production. *Mol Endocrinol* 1987; 32:683-692.

Libros:

Dahl MV. *Clinical Immunodermatology*. Chicago; Year Book, 1988.

Capítulos de libros:

Paller AS. Disorders of the immune system. En: Schachner IA, Hansen RC, *et al.* *Pediatric Dermatology*. New York, Churchill Livingstone, 1988:93-137.

Editorial

El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, por su sigla en inglés) se originó a partir del llamado Grupo de Vancouver, un conjunto de editores de revistas médicas que se reunieron en 1978 con el fin de establecer guías para el formato de los manuscritos enviados a estas revistas, y que se publicaron por primera vez en 1979.

Desde ese entonces se han generado varias actualizaciones de los Requerimientos Uniformes para Manuscritos presentados para publicación en Revistas Biomédicas (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*), cuyo contenido se ha ampliado más allá de los requisitos técnicos de los trabajos para incorporar elementos como los principios éticos relacionados con la publicación en revistas científicas y posibles conflictos de interés. La última actualización disponible a la fecha fue realizada en noviembre de 2003. Su texto puede ser reproducido para propósitos educativos sin ánimo de lucro, y a las publicaciones que estén de acuerdo en usar los Requerimientos Uniformes en su proceso de revisión y publicación se les anima a establecerlo así en su sección de Instrucciones a los Autores. Quienes deseen consultar el documento original en inglés, éste se encuentra disponible en la dirección electrónica del comité, www.ICMJE.org. Con seguridad será de mucha utilidad para todos, tanto en su función de autores como de revisores; incluye tanto las instrucciones sobre cómo organizar un manuscrito en sus componentes específicos e indicaciones para el manejo de tablas, figuras, referencias y palabras clave, entre otras, así como también una sección dedicada a los aspectos morales que se generan en todo el proceso de escribir, evaluar y publicar artículos, que comprende temas como autoría y derechos de propiedad, conflictos de interés, relación entre editores, autores y revisores, y publicidad, entre muchos otros.

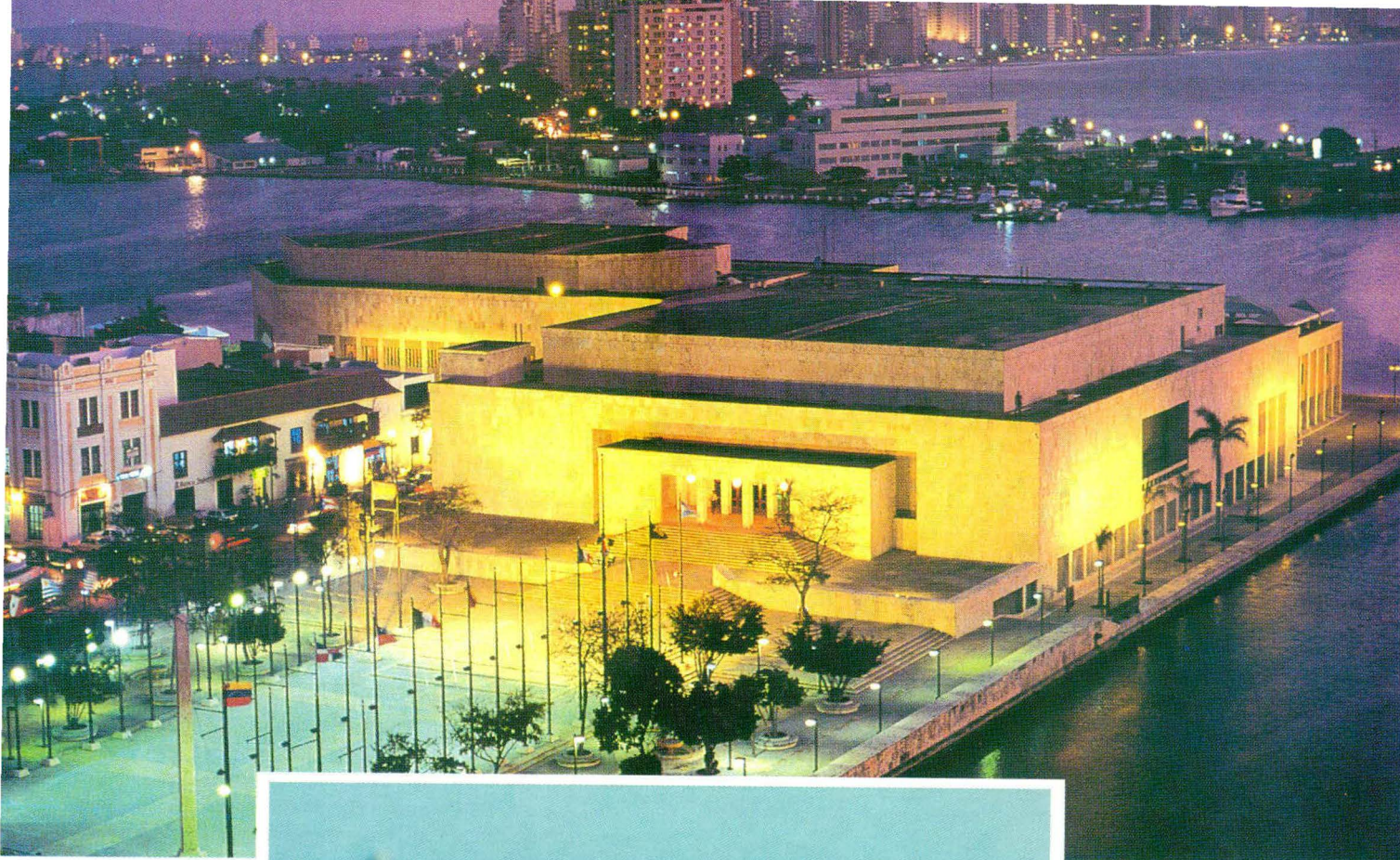
Por otra parte, el Consejo de Editores Científicos (*Council of Science Editors, CSE*) emite las Declaraciones de Política Editorial, cuyo propósito es servir de guía y referencia en aquellas situaciones del proceso de edición y

publicación que pueden llegar a ser controvertidas o cuyos lineamientos pudieran no estar claramente establecidos. Sus recomendaciones cubren áreas que van desde las responsabilidades y derechos de los editores y revisores de las revistas científicas, hasta aquellas concernientes a cuestiones legales y de derechos de acceso a la información. Estas observaciones pueden ser incorporadas al proceso de revisión y publicación de las revistas. Para todos los interesados en el tema, el escrito completo en su versión original en inglés puede ser consultado en internet en la página electrónica www.councilscienceeditors.org.

En consecuencia de todo lo anterior y como parte del proceso de crecimiento de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, ésta modificará a partir del próximo número su sección de Reglamento de Publicaciones para incluir la declaración de adhesión a los Requerimientos Uniformes para Manuscritos presentados para publicación en Revistas Biomédicas, y se harán además los cambios necesarios para este ajuste si es que hubiere necesidad. Como ejemplo, no seguiremos utilizando las indicaciones de norma ISO para bibliografía que vienen apareciendo hasta este número, sino que adoptaremos las recomendadas por el ICMJE. Al anunciar este cambio con antelación queremos dar tiempo para que todos nos acostumbremos y empecemos a utilizar estas directrices con mayor facilidad. Por esta razón al final de este número encontrarán un anexo que contiene instrucciones y ejemplos para citar bibliografía de acuerdo con estos parámetros.

Esperamos que estas modificaciones redunden en beneficio de nuestra Revista y contribuyan a su solidez.

Luis Fernando Balcázar R.
Editor en Jefe



Noviembre 16 al 20 de 2005

Centro de Convenciones “Cartagena de Indias”
Cartagena - Colombia

Anomalías vasculares en la infancia

Ana María Aristizábal Dávila

Ana Cristina Ruiz

Ángela Zuluaga

RESUMEN

Las anomalías vasculares son tumores frecuentes de la infancia. Su nomenclatura y clasificación han sido debatidas en los últimos veinte años, por lo que queremos hacer una revisión de este tema basada en las características clínicas, histopatológicas y radiológicas. De acuerdo con esto, las anomalías vasculares de la infancia se dividen en dos grandes grupos: hemangiomas y malformaciones vasculares. Los hemangiomas son tumores benignos del endotelio vascular que se caracterizan por presentar una fase proliferativa, con rápido crecimiento postnatal, seguida por una involución gradual. Por el contrario, las malformaciones vasculares son anomalías estructurales del desarrollo de capilares, venas, arterias o vasos linfáticos, con un crecimiento proporcional al del niño. Algunas lesiones pueden causar problemas cosméticos importantes, incapacidad funcional o complicaciones que pueden amenazar la vida. Más del 90% de las malformaciones vasculares superficiales en la edad pediátrica se diagnostican fácilmente por las características clínicas. La imagen radiológica rara vez es necesaria para hacer el diagnóstico correcto, pero es importante para delinear la malformación vascular, determinar anomalías dismorfo genéticas asociadas y el tipo de tratamiento.

Palabras clave: malformaciones vasculares, hemangiomas, infancia.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares se clasifican en dos grupos mayores:

1. Tumores vasculares (hemangiomas)
2. Malformaciones vasculares

Esta clasificación fue propuesta en 1996 por la Sociedad Internacional para Estudios de Anomalías Vasculares, basada en reportes previos que incluyen patrones histológicos, radiológicos y clínicos.¹

Los hemangiomas a menudo están ausentes o son pequeños al nacimiento, crecen rápidamente en la infancia temprana durante los primeros seis meses de vida, con un máximo crecimiento al año de edad, involucionan en la niñez y nunca aparecen en la adolescencia o en la edad adulta. El examen microscópico revela una proliferación de células endoteliales. Por el contrario, las malformaciones vasculares están presentes al nacimiento, aumentan en tamaño en proporción al crecimiento del niño y en la histología se caracterizan por canales dilatados con paredes anormales de endotelio aplanado.²

A. CLASIFICACIÓN Y CLÍNICA

1. TUMORES VASCULARES

1.1 Hemangiomas

Son los tumores benignos más comunes de la infancia, presentan una fase proliferativa, seguida por una de estabilización que dura varios meses y, por último, una fase de involución espontánea. Estas lesiones pueden estar presentes al nacimiento (hemangiomas congénitos), pero más a menudo se originan durante las pocas semanas de vida, con una incidencia del 10% al 13% en el primer año de vida.

Los hemangiomas se clasifican, según su apariencia clínica, en hemangiomas superficiales, profundos y mixtos.

Ana María Aristizábal Dávila, *RIII Dermatología, Instituto de Ciencias de la Salud (CES), Medellín.*

Ana Cristina Ruiz, *Docente Patología CES.*

Ángela Zuluaga, *Jefe del Departamento de Dermatología CES.*

Correspondencia: Ana María Aristizábal, calle 10D No. 30A-178, Edificio Galicia, apto. 201, teléfono 315-5527338, Medellín, Colombia. E-mail: aristy@epm.net.co

Anomalías vasculares en la infancia

Los superficiales se caracterizan por ser placas cutáneas vasculares rojas que pueden semejar fresas ("hemangiomas capilares" o "en fresa"). (Figura 1).

Los hemangiomas profundos (antes llamados cavernosos) están localizados en la dermis y en el tejido celular subcutáneo, y se observan como tumores de color violáceo con una epidermis normal.

Los hemangiomas de tipo mixto tienen características tanto de los superficiales como de los profundos.



Figura 1. Hemangioma superficial en fase proliferativa.

1.1.1 Epidemiología

Los hemangiomas o sus precursores pueden ser identificados en el 1,1% a 2,6% de los neonatos y su frecuencia es del 10% al 12% dentro del primer año de vida. Ocurren en niños de todas las razas, aunque pueden ser menos comunes en descendientes africanos o asiáticos.³

Es más probable que se afecten los neonatos femeninos en tasas de 3-5:1 al compararlos con los masculinos; también son más comunes en infantes prematuros con un peso menor de 1.500 g.

Se observa una incidencia de hemangiomas en el 21% de los infantes expuestos a muestreo de vellosidades coriónicas en las semanas 9 a 12 de gestación. Aunque la mayoría de hemangiomas ocurre esporádicamente, algunos autores presumen una transmisión autosómica.¹

1.1.2 Histopatología

En las fases iniciales la lesión se caracteriza por ser muy celular, con lóbulos de células endoteliales prominentes y luces vasculares poco aparentes. Cuando el tumor está bien establecido, las luces vasculares están formadas, dilatadas y el endotelio se aplana. En la fase involutiva, que se cree es mediada por la vía de la apoptosis, hay reemplazo de los vasos por fibrosis intersticial y adipositos.⁴

Durante la fase proliferativa temprana (0-12 meses) los tumores expresan marcadores de inmunohistoquímica para proliferación nuclear (PCNA), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y collagenasa tipo IV, los dos primeros localizados en endotelio y pericitos y el último en el endotelio. Todas estas sustancias están asociadas con la proliferación y crecimiento de los vasos. Durante la fase de involución (1-5 años) estas sustancias se reducen dramáticamente, mientras las moléculas anti-angiogénicas se elevan. Los tradicionales marcadores vasculares CD31, factor de von Willibrand (vWF) y actina de músculo liso están presentes durante las fases proliferativa e involutiva, pero se pierden después de que la lesión ha completado su involución.

En contraste, las malformaciones vasculares permanecen estáticas y no expresan PCNA, VEGF y collagenasa tipo IV. Trabajos recientes han mostrado que las células endoteliales de estos hemangiomas tienen la morfología y expresan proteínas de las células endoteliales embrionarias, lo que indica una disfunción en la maduración de las células endoteliales en estas lesiones.

Se ha encontrado recientemente cierta similitud entre los hemangiomas de la infancia y los vasos placentarios. Las células endoteliales de los hemangiomas de la infancia, en todas sus fases, presentan inmunorreactividad para la proteína transportadora de glucosa tipo eritrocitaria (GLUT1), un antígeno vascular que no se expresa en las malformaciones vasculares (arteriovenosas, venosas, linfáticas y manchas en vino oporto), granulomas piógenos, hemangioendoteliomas kaposiformes, ni en la microvasculatura de la piel normal o subcutis. Se han estudiado otros antígenos vasculares asociados con placenta, además del GLUT1, como son FcgammaRII, Lewis Y antígeno (Le Y) y merosin, observándose resultados similares; estos se expresan tanto por los vasos presentes en las vellosidades coriónicas placentarias como por los hemangiomas de la infancia.⁵ Dichos hallazgos implican una relación estrecha entre el hemangioma y la placenta y sugieren una hipótesis del origen de estos tumores. Además, estos marcadores tienen utilidad en diferenciar si una lesión presente en un

Anomalías vasculares en la infancia

niño es un hemangioma o si se trata de una malformación. Esta diferenciación tiene implicaciones terapéuticas importantes, puesto que ambos difieren en su historia natural y potencial de recurrencia.⁶

Algunos hemangiomas congénitos (serán mencionados más adelante) difieren del hemangioma clásico, tanto en su histología como en su perfil inmunohistoquímico. Se caracterizan porque los capilares se disponen en un estroma densamente fibrótico que contiene depósitos de hemosiderina y se acompañan de trombosis lobular focal y esclerosis; además, carecen de la inmunorreactividad para GLUT 1 y Le Y.

1.1.3 Clínica

Existe variación considerable que depende del tamaño, la localización anatómica y la profundidad.

La mayoría de los hemangiomas tienen una lesión precursora como una mácula que desaparece a la digito-presión, un parche telangiectásico o eritematoso con halo pálido o sin él, o un grupo de pápulas o parches rojos. Las lesiones precursoras se confunden fácilmente con manchas en vino oporto y anomalías pigmentarias.

Los hemangiomas superficiales son nódulos rojos en forma de domo, o placas de consistencia cauchosa que pueden desaparecer parcialmente a la digito-presión.

Los hemangiomas profundos son azulosos o color piel, y pueden tener telangiectasias en su superficie. En forma característica fluctúan en el tamaño e intensidad del color durante el llanto, la actividad o dependencia de la parte afectada.³

1.1.3.1 Hemangiomas inusuales o atípicos

1.1.3.1.1 Hemangiomas congénitos

Son hemangiomas completamente desarrollados al nacimiento, y a menudo se detectan *in utero* antes del parto. Su importancia radica en que deben ser diferenciados de otras neoplasias como fibrosarcomas, rhabdomyosarcomas y la miofibromatosis infantil.

Los hemangiomas congénitos típicamente sufren una involución espontánea acelerada, aproximadamente a los 7 meses.^{1,7}

El hemangioma congénito tiene por lo menos tres variaciones a la clínica:

1. Nódulo violáceo con grandes venas en la periferia.
2. Nódulo hemisférico, redondo, con múltiples telangiectasias y borde oscuro pálido. (Figura 2).

3. Placa violácea a eritematosa, firme, que infiltra dermis o tejido subcutáneo.

1.1.3.1.2 Hemangiomas múltiples

Ocurren en más del 25% de los pacientes que tienen hemangiomas; si ocurren sólo en la piel se conocen con el nombre de hemangiomatosis neonatal benigna, pero si hay evidencia de compromiso sistémico, incluyendo los hemangiomas viscerales, se llama hemangiomatosis neonatal difusa, que puede asociarse con compromiso orgánico como los ojos, los pulmones, el hígado o el intestino; puede llevar a problemas vasculares como falla cardíaca de gasto alto y hemorragias viscerales. La mortalidad de estos pacientes es alta, puede llegar al 81% cuando no se establece ningún tratamiento y al 29% en aquellos que lo reciben.

Los hemangiomas también pueden ocurrir en el sistema nervioso central.^{8,9}



Figura 2. Hemangioma congénito en fase estable.

Anomalías vasculares en la infancia

1.1.3.1.3 Hemangioma telangiectásico

Es plano o ligeramente elevado, rojo profundo, con telangiectasias en la superficie que semejan una mancha en vino oporto. Involuciona espontáneamente y sólo permanecen las telangiectasias y residuos grasos y fibrosos.

1.1.3.2 Presentaciones sindrómicas

1.1.3.2.1 Síndrome PHACE

Se caracteriza por malformaciones de la fosa posterior, anomalías arteriales, coartación de la aorta, defectos cardíacos, anomalías de los ojos y defectos en el esternón. El 70% de los individuos afectados tienen sólo una manifestación extracutánea. La característica común en todos los casos es un gran hemangioma facial como placa y segmentario. El 90% de los infantes afectados son mujeres.¹⁰

La malformación de Dandy-Walker es una anomalía de la estructura cerebral que se caracteriza por quistes de la fosa posterior, hipoplasia de la vermis cerebelar y dilatación quística del cuarto ventrículo, que resultan en hidrocefalia con aumento de la circunferencia de la cabeza. Aunque es un síndrome raro, las secuelas pueden ser significativas y un infante con un hemangioma facial segmentario debe ser evaluado para descartar esta entidad.²

1.1.3.2.2 Hemangiomas lumbosacros

Deben alertar al médico por la posibilidad de un disrafismo espinal oculto o anomalías genitourinarias. Estas malformaciones pueden ser asintomáticas o causar daño neurológico progresivo.

Una constelación de hallazgos sindrómicos se han reportado con los hemangiomas sacros, como anomalías anorrectales (ano imperforado y fístula rectal), renales, genitales y otras anomalías del cordón espinal.²

1.1.3.2.3 Hemangiomas hepáticos

El diagnóstico se hace por estudios de imagen y clínicos. Muchos de los infantes con hemangiomas hepáticos son completamente asintomáticos. La presentación más común en los pacientes sintomáticos es la hepatomegalia y la falla cardíaca congestiva.¹¹

1.1.4 Complicaciones

Los principales problemas en la fase proliferativa del hemangioma incluyen ulceración, sangrado, infección, falla cardíaca congestiva y alteración esquelética.

La ulceración espontánea, el sangrado y la infección secundaria ocurren en aproximadamente el 5% de las lesiones superficiales. Se observan más a menudo en los hemangiomas que comprometen los labios y las áreas genitales, donde la abrasión es común. Ocasionalmente la ulceración y la infección secundaria pueden llevar a necrosis extensa y destrucción de tejidos blandos. Se considera que la ulceración es la complicación más común (Figura 3); tiende a desarrollarse durante la fase proliferativa rápida y con frecuencia causa dolor considerable, particularmente en áreas de la cabeza y cuello, los labios, los genitales, las áreas perirectal o flexural. La ulceración casi invariablemente resulta en la formación de una cicatriz. La intervención está indicada en estos casos y el tratamiento local con solución de Burow, seguido por la aplicación de antibiótico tópico como mupirocina ungüento, o gel de metronidazol¹² y compresas biosintéticas no adhesivas como Duoderm® o una pasta de óxido de zinc, pueden ser suficientes para inducir la curación. Se debe aliviar el dolor y proteger la úlcera del trauma y de la entrada de sustancias irritantes. Como alternativa, el láser de colorante pulsado es efectivo en causar reepitelialización rápida, usualmente en dos semanas.¹

El tamaño de la lesión parece correlacionarse con la frecuencia de ulceración. La mayoría de las lesiones en algunas series fueron mayores de 6 cm². No existe evidencia de que la ulceración precipite la involución.⁹



Figura 3. Hemangioma ulcerado durante la fase proliferativa.

Anomalías vasculares en la infancia

El hemangioma de párpado superior puede obstruir el campo visual y resultar en ambliopía de privación y falta de desarrollo de la visión binocular. Se requiere que la obstrucción esté presente por sólo una a dos semanas para resultar en daño permanente del sistema visual. Los hemangiomas pequeños en el párpado superior o en la región supraorbitaria pueden distorsionar la córnea y llevar a errores de refracción, tanto miopía como astigmatismo.¹¹

La obstrucción subglótica por el hemangioma puede amenazar la vida; si se desarrolla en forma insidiosa se manifiesta como un estridor bifásico con dificultad respiratoria o sin ella. A menudo estos niños son erróneamente diagnosticados como laringotraqueítis o episodios múltiples de Crup.

La falla cardíaca de gasto alto es otra complicación que amenaza la vida y se asocia con hemangiomas hepáticos múltiples; sin embargo, también puede ocurrir con grandes hemangiomas cutáneos.⁹

El síndrome de Kasabach Merrit se caracteriza por el consumo de plaquetas y de factores de coagulación, dentro de una neoplasia vascular neonatal o congénita, que resulta en trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, hemorragia y púrpura de coagulación intravascular diseminada.¹³

Esta entidad ocurre con mayor frecuencia en tumores como el hemangioendotelioma kaposiforme y angiomas en penacho. Es una emergencia dermatológica con mortalidad del 20% al 30%, reportada por hemorragia severa, infección o complicaciones iatrogénicas.

1.2 Otros tumores vasculares de la infancia

1.2.1 Granuloma piógeno (hemangioma lobular capilar)

Es un tumor vascular benigno, proliferativo, de la piel y las mucosas; a menudo se presenta luego de un trauma menor o infección.

Se caracteriza por ser un nódulo rojo, indoloro, que crece rápidamente dentro de una a tres semanas hasta alcanzar un diámetro aproximado de 0,5 a 2 cm. Son usualmente lesiones solitarias que se localizan principalmente en los dedos, manos, antebrazos y cara. Son más comunes en niños menores de cinco años de edad, aunque pueden ocurrir en niños mayores y adultos jóvenes.³

1.2.1.1 Histopatología

Es una masa dérmica, exofítica, caracterizada por la proliferación lobular de capilares revestidos por células en-

doteliales prominentes, dispuestas en un estroma compuesto de colágeno laxo. Puede haber ulceración epidérmica, encontrándose en estos casos cambios secundarios consistentes en edema, hemorragia, fibrina, necrosis e inflamación aguda. La epidermis adyacente a menudo forma un collarite periférico.¹⁴

1.2.2 Hemangioma en penacho (angioblastoma de Nakagawa)

Es un tumor vascular cutáneo, benigno, raro, que aparece más a menudo en la niñez. Crece lentamente y luego se estabiliza. Son parches o placas induradas de color rojo, violeta o café, y algunas veces con pápulas rojas. El cuello, tórax anterior y hombros son los sitios más frecuentes.

1.2.2.1 Histopatología

Este tumor se caracteriza porque presenta agregados (penachos) de capilares en la dermis, separados unos de otros por áreas de dermis normal (aspecto en balas de cañón). Cada lóbulo contiene numerosos capilares con luz pobremente formada, tapizados por endotelio no atípico. Un hallazgo distintivo de esta lesión es la presencia de espacios linfáticos alrededor de cada penacho, observándose éstos como una hendidura en la periferia del mismo.¹⁵

1.2.3 Hemangioma de células fusiformes

Esta lesión poco frecuente fue considerada inicialmente como un angiosarcoma de bajo grado (hemangioendotelioma), pero ahora tiende a clasificarse como un proceso reactivo más que uno neoplásico. Las lesiones son placas o nódulos cutáneos múltiples o solitarios, más común en extremidades.

1.2.3.1 Histopatología

Es una lesión mal circunscrita, caracterizada por la presencia de dos componentes. El primero de ellos está conformado por espacios vasculares cavernosos congestivos y de paredes delgadas tapizadas por una sola capa de células endoteliales, sin atipia ni pleomorfismo nuclear. Entremezclado con el primero está el segundo componente, representado por células fusiformes de citología benigna, apreciándose en algunas de ellas luces intracitoplasmáticas.¹⁴

1.2.4 Hemangioendotelioma kaposiforme

Se considera un tumor vascular de bajo grado de malignidad o de malignidad limítrofe o comportamiento incierto. Es un tumor localmente agresivo que se presenta en

Anomalías vasculares en la infancia

niños como una lesión única, comprometiendo tejidos blandos profundos de extremidades superiores, retroperitoneo, pared torácica, cuero cabelludo y cuello.

Se asocia con trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y síndrome de Kasabach Merrit.⁹

1.2.4.1 Histopatología

Como en el sarcoma de Kaposi, hay sábanas y nódulos de células endoteliales fusiformes que tapizan hendiduras vasculares y vasos en forma de medialuna. A diferencia del sarcoma de Kaposi, se observan nidos de células endoteliales epitelioides, con citoplasma eosinofílico que contiene hemosiderina y vacuolas. La atipia celular es mínima y las mitosis infrecuentes; también pueden verse glóbulos hialinos similares a los que se observan en el sarcoma de Kaposi. Las células fusiformes marcan para el CD34 y focalmente para el CD31.

2. MALFORMACIONES VASCULARES

Son errores en la morfogénesis que afectan cualquier rama de la vasculatura neonatal, incluyendo la arterial, capilar, venosa y linfática. Están presentes al nacimiento y crecen proporcionalmente con el desarrollo del niño afectado. Se clasifican de acuerdo con el flujo vascular característico y el tipo de vaso predominante.

Tipo de flujo	Tipo de tejido
Flujo lento	Capilar
	Linfático
	Venoso
Flujo rápido	Arterial
	Arteriovenoso
Complejo	Mixto

La mayoría de las características de las malformaciones se determinan por el tipo de vaso primario, por el flujo, la localización, la profundidad, el volumen y la oxigenación de la hemoglobina.

Las malformaciones vasculares no tienen fase proliferativa ni tendencia a la involución espontánea.

Las malformaciones capilares son típicamente máculas rosadas planas, o parches con mínimo cambio epidérmico; en contraste, las malformaciones arteriovenosas presentan un flujo alto y un volumen mayor del vaso, y generalmente aparecen como masas elevadas de color rojo-azul, que pueden ser pulsátiles.

2.1 Malformación capilar

2.1.1 Parche salmón (Nevus telangiectásico medial)

Es la malformación capilar más común, no tiene predilección por sexo y en más de la mitad de los casos se presenta en la línea media.

Se caracteriza por ser un parche rosado que desaparece a la digito-presión. Su localización más frecuente es la frente y se denomina "beso de ángel"; cuando se encuentra en la nuca se conoce como "picotazo de cigüeña".

Otros sitios comprometidos son la glabella, la nariz, el párpado superior y el labio superior, donde reciben el nombre de manchas vasculares o nevus simples.

La mayoría son asintomáticas, con mínimos problemas cosméticos. Usualmente desaparecen a los dos años de edad, aunque las lesiones de la nuca son a menudo persistentes.

2.1.2 Manchas en vino oporto (MVO)

Son malformaciones capilares de flujo lento que pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo; la mayoría están presentes al nacimiento. Usualmente ocurren en forma esporádica, aunque en algunas familias se ha demostrado herencia autosómica dominante.

Las manchas en vino oporto son parches rosados o rojos que crecen proporcionalmente con el niño y persisten toda la vida; la mayoría oscurece con la edad en forma progresiva, y toman un tinte rojo o azul más oscuro. (Figura 4).

Estas lesiones no involucionan, incluso pueden aumentar el grosor de la piel y hacerse nodulares. Se han asociado con otras lesiones cutáneas como los nevus anémicos.

Los síndromes de Sturge-Weber y Klippel-Trenaunay incluyen MVO y anomalías extracutáneas en su presentación clínica.

2.1.2.1 Síndrome de Sturge-Weber

Ocurre esporádicamente; también se conoce con el nombre de angiomatosis encefalotrigeminal.

Anomalías vasculares en la infancia



Figura 4. Mancha en vino oporto.

Se caracteriza por MVO facial que afecta el territorio de la rama oftálmica del nervio trigémino; puede o no comprometer la distribución maxilar o mandibular. (Figura 5).

Es causado por un defecto en el desarrollo de la vasculatura de la cresta neural cefálica, que resulta en anomalías del SNC (atrofia cerebral, malformación de las leptomeninges y calcificaciones en la corteza temporal y occipital), con convulsiones, retardo mental y hemiparesia. También se puede afectar el ojo ipsilateral, con glaucoma y pérdida visual secundaria; por esta razón, todo niño con este síndrome debe ser evaluado por el oftalmólogo.

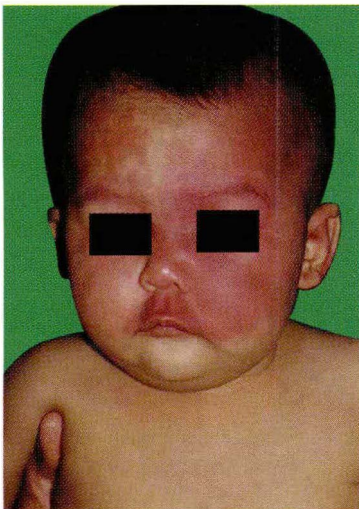


Figura 5. Sturge-Weber. Mancha en vino oporto con manifestaciones neurológicas.

2.1.2.2 Síndrome de Klippel Trenaunay

Ocurre esporádicamente y se conoce como síndrome angioosteohipertrófico. Se caracteriza por una malformación capilar, usualmente en la extremidad inferior (95%), extremidad superior (5%) o ambas (15%). Es usualmente unilateral (85%).

La malformación capilar se asocia con hipertrofia de la extremidad, dilatación venosa, linfedema y flebolitos.¹¹

2.1.2.2.1 Histopatología

Todas estas lesiones presentan cambios similares. Al inicio hay una sutil dilatación de vasos de paredes delgadas en el plexo vascular superficial. En forma posterior se hacen aparentes la ectasia y la estasis eritrocitaria. La exageración focal de la dilatación vascular puede dar el aspecto rugoso de la lesión.

2.2 Malformación venosa

Se caracterizan por tener flujo vascular lento. Presentes al nacimiento, pueden comprometer piel, mucosas o tejido subcutáneo.

Están compuestas principalmente de tejido venoso con vasos de gran volumen, de localización profunda en la piel.

La malformación venosa típicamente crece en proporción al crecimiento normal del paciente, aunque el trauma y otros factores pueden causar aumento súbito en el tamaño de la malformación.

Áreas locales de trombosis pueden llevar a la formación de flebolitos que se sienten como pápulas o nódulos.

El síndrome de nevus azules cauchosos y el síndrome de Maffucci se caracterizan, entre otros, por la presencia de malformaciones venosas múltiples cutáneas. El primero se acompaña de lesiones similares en el tracto gastrointestinal y de modo ocasional en otros órganos; el segundo se asocia con encondromas óseos múltiples, en particular de huesos largos.

A diferencia de los hemangiomas capilares, las malformaciones venosas carecen de una fase proliferativa, tienen poca tendencia a regresar con el tiempo y además están a un nivel más profundo que los hemangiomas.

Muchas veces no es muy clara la distinción entre malformación venosa y hemangioma. Existen varios síndromes como los dos mencionados anteriormente donde pueden existir lesiones de ambos tipos.

Anomalías vasculares en la infancia

2.2.1 Histopatología

Es una proliferación mal circunscrita en la dermis profunda y subcutis, de canales vasculares grandes dilatados, revestidos por endotelio plano. La pared tiene espesor variable, en general es delgada y fibrosa, identificándose además algunos vasos con músculo liso en su pared.

2.3 Malformación linfática

Son malformaciones de flujo muy lento que comprometen el tejido linfático y a menudo se las menciona con el nombre de linfangiomas.

Suelen estar presentes desde el nacimiento y se pueden encontrar como masas de tejidos blandos en la axila o en la nuca.

Generalmente estas malformaciones llegan a ser más prominentes cuando aumenta la edad del paciente.

Se clasifican como profundas y superficiales. Por ejemplo, el linfangioma circunscrito es considerado una malformación linfática superficial.

Las malformaciones linfáticas profundas del cuello (linfangioma cavernoso) se conocen como higromas quísticos; ocurren en una variedad de localizaciones como lengua, boca, mandíbula, esófago, cavidad torácica y abdominal.

2.3.1 Histopatología

El linfangioma circunscrito se caracteriza por la presencia de uno o un grupo de canales linfáticos ectásicos localizados en la dermis superficial, hallazgo causante de la apariencia clínica de vesículas. Estos canales son delgados, están revestidos por una capa de células endoteliales y se encuentran llenos de un material proteináceo eosinófilico (linfa). La dermis adyacente contiene un número variable de linfocitos y la epidermis que cubre los canales está generalmente elevada, y puede ser delgada o acantósica. Algunos casos presentan papilomatosis e hiperqueratosis (Figura 6).¹⁶

El linfangioma profundo incluye el linfangioma cavernoso y el higroma quístico. Son lesiones mal definidas, que ocupan y expanden la dermis, grasa subcutánea o tejidos más profundos. Se caracterizan por la presencia de canales linfáticos irregulares, dilatados, que varían desde canales delgados revestidos solamente por endotelio hasta vasos con pare-



Figura 6. Linfangioma superficial (circunscrito).

des gruesas fibromusculares. El estroma que separa los linfáticos puede ser normal o fibrótico. (Figura 7).

En el higroma quístico los canales tienen mayor dilatación y pueden ser uni o multiloculados.

2.4 Malformación arteriovenosa (MAV)

Son anomalías vasculares de flujo rápido derivadas de tejidos arteriales y venosos. Su localización más común es el área cefálica.

Las MAV pueden ser nódulos o placas situadas profundamente, calientes al tacto y frecuentemente hay *thrill*.⁹

B. DIAGNÓSTICO

Más del 90% de las anomalías vasculares pueden ser clasificadas como hemangiomas o malformaciones vasculares por sólo examen físico e historia clínica.

Un precursor de hemangioma puede semejar un nevus *anemicus* o una anomalía vascular como una malformación capilar.

Otros tumores vasculares, como angiomas en penacho, hemangioendotelioma kaposiforme y el hemangiopericitoma, pueden confundirse con los hemangiomas.

Anomalías vasculares en la infancia

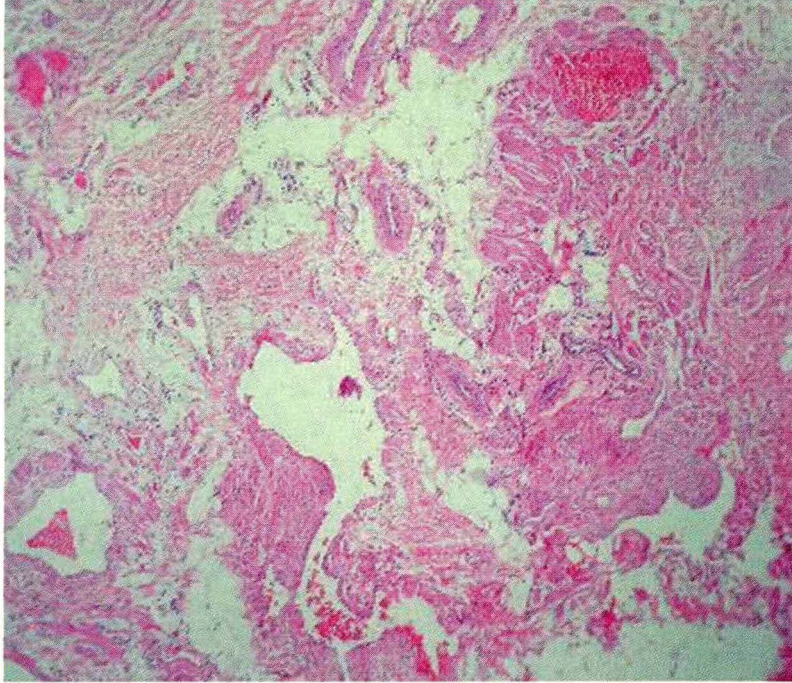


Figura 7. Linfangioma profundo (cavernoso).

El diagnóstico diferencial del hemangioma profundo también incluye tumores de tejidos blandos.²

1. ESTUDIOS DE IMAGEN DE ANOMALÍAS VASCULARES

Los estudios de imagen no invasivos como la ecografía doppler, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética pueden ser útiles en diferenciar los hemangiomas de las malformaciones vasculares.¹⁷

Los estudios invasivos como la arteriografía se reservan para pacientes que requieren embolización.

La ecografía doppler es la menos invasiva y la de mejor relación costo-efectividad entre los métodos para el estudio de los hemangiomas. Se recomienda como prueba inicial de elección para diferenciar entre tumores vasculares y malformaciones.

La ecografía, cuando se combina con imagen doppler y doppler espectral de canales vasculares, puede ser usada para predecir el contenido tisular y características del flujo de la anomalía.

La tomografía y la resonancia magnética delinean mejor la extensión de las lesiones; ésta última se considera la mejor técnica para evaluar la extensión de las lesiones y las anomalías asociadas.

A todo paciente que presente anomalías vasculares de flujo lento de las extremidades se le debe realizar una venografía para descartar anomalías del sistema venoso superficial y profundo.

La tomografía se utiliza para definir el compromiso óseo y visceral, y para demostrar calcificaciones.¹⁷

La radiografía convencional es útil para evaluar la discrepancia de longitud de las piernas en pacientes con anomalías vasculares de las extremidades inferiores, y para demostrar el compromiso óseo y articular, incluyendo calcificaciones de los tejidos blandos.

La angiografía transarterial es una técnica invasiva y costosa; generalmente se reserva para pacientes en quienes el diagnóstico específico no es claro después de estudios de imagen no invasivos, o en pacientes que sufren embolización luego de cateterización (tratamiento primario de MAV). Los hallazgos angiográficos son altamente específicos para el diagnóstico de la conformación de la anomalía hemovascular; sin embargo, las malformaciones de flujo lento pueden verse mucho mejor con otras técnicas.

1.1 Hallazgos imagenológicos en los hemangiomas

La tomografía y la resonancia demuestran, en la fase proliferativa, lesiones aumentadas de modo uniforme, densamente lobuladas, bien circunscritas, y con vasos dilatados en el centro o en la periferia.

La clave para el diagnóstico de hemangioma es la presencia de una masa parenquimatosa aumentada, con evidencia de vasos de flujo alto.

Durante la involución y después de ella, las lesiones son reemplazadas en forma progresiva por tejido graso, lo que se demuestra con más facilidad por tomografía.

La ecografía con doppler es una modalidad excelente para el seguimiento de lesiones viscerales en niños con hemangiomas cutáneos múltiples, aunque la extensión inicial de las lesiones que ponen en peligro la vida debe ser evaluada con resonancia magnética o tomografía computarizada.

Anomalías vasculares en la infancia

La resonancia es la mejor técnica para confirmar las características del tejido, la extensión en múltiples planos anatómicos y la evaluación de anomalías asociadas. El uso de medios de contraste intravenosos es importante para ayudar a diferenciar entre hemangiomas y tumores malignos u otras masas que semejan hemangiomas.^{1,3}

1.2 Malformaciones de flujo vascular alto

Malformación arteriovenosa

Está constituida por nidos o redes de canales vasculares anormales. El uso de doppler es útil en detectar el shunt vascular.

La malformación arteriovenosa cutánea inicialmente demuestra un azul superficial y calor. El shunt arteriovenoso se detecta mediante onda continua de doppler.

Las malformaciones arteriovenosas se caracterizan a la tomografía y la resonancia magnética por la presencia de vasos sanguíneos dilatados; los vasos aumentados de tamaño se identifican como áreas de mayor contraste. Se observa un aumento de grasa; del tamaño y señales anormales del músculo afectado.

A diferencia de los hemangiomas, las malformaciones arteriovenosas no tienen una masa parenquimal asociada.¹⁷

1.3 Malformaciones de flujo vascular bajo

1.3.1 Malformaciones capilares

La mancha en vino oporto se asocia con un engrosamiento progresivo de las capas de piel y tejido celular subcutáneo, que puede detectarse por ultrasonografía.

1.3.2 Malformaciones venosas

Son masas espongióticas de espacios sinusoidales que tienen comunicaciones variables con venas adyacentes. La ecografía es útil para confirmar el diagnóstico de malformación venosa, pero es inadecuada para demostrar la extensión.

La resonancia magnética es la modalidad de elección en la evaluación de las malformaciones venosas.

C. TRATAMIENTO

El manejo óptimo de las lesiones vasculares cutáneas varía desde la no intervención hasta tratamientos como el láser y el farmacológico, y la cirugía.

1. OBSERVACIÓN

La mayoría de los hemangiomas, superficiales y profundos, se resuelven sin intervención terapéutica.

Cuando se tenían la excisión quirúrgica y los rayos X como las únicas opciones terapéuticas, era mejor no tratar los hemangiomas no complicados, pues los resultados cosméticos del tratamiento llegaban a ser peores que los que se producían con la involución espontánea.

Es muy tranquilizante para los padres describirles el curso natural de proliferación e involución del hemangioma, con fotografías de su resolución.

Sólo un 10% de todos los hemangiomas requiere alguna intervención.

2. INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO

- Obstrucción de estructuras vitales o significativamente funcionales como los ojos, narinas, canales auditivos, faringe, laringe, genitales y región anal.
- Trombocitopenia asociada con síndrome de Kasabach Merit.
- Lesiones asociadas con falla cardíaca de gasto alto.
- Prevención de desfiguramiento facial central como piel redundante residual o cicatrización.
- Hemangiomas que crecen rápidamente y que tienen riesgo de ulcerarse.
- Susceptibilidad a trauma, hemorragia, o infección secundaria debido al tamaño o localización del hemangioma.

La mayoría de las modalidades de tratamiento son más efectivas cuando se utilizan en la fase proliferativa temprana.¹⁸

2.1 Esteroides

Desde 1960 los esteroides sistémicos son el tratamiento de elección para los hemangiomas complicados.

Para detener el crecimiento de estas lesiones e inducir su involución, la prednisona debe iniciarse durante la fase proliferativa rápida, a la dosis de 2 a 5 mg/kg/d.

La mayoría de los hemangiomas en la fase proliferativa se estabilizan rápidamente o comienzan a involucionar, en general entre dos y cuatro semanas. Para evitar el rebrote, la dosis debe ser reducida lentamente en por lo menos

Anomalías vasculares en la infancia

dos semanas, observando con atención los signos de recalcimiento.

El mecanismo de acción de los esteroides en los hemangiomas no es claro.

La respuesta a estos medicamentos parece estar influida por la edad de comienzo del tratamiento y el estado biológico de la lesión (proliferativo temprano vs. proliferativo tardío).

Entre el 30% y el 70% de los pacientes con hemangiomas complicados responden en forma dramática al tratamiento con esteroides sistémicos.

Una respuesta insuficiente o falla para responder al tratamiento puede verse entre 7% al 30% de los casos. Hay reportes recientes de mejoría en estos casos, con altas dosis de esteroides (5 mg/kg).¹¹

La inyección intralesional de triamcinolona o una mezcla de triamcinolona y dexametasona pueden ser útiles para los hemangiomas localizados. Los esteroides intralesionales pueden inducir una rápida involución del hemangioma, con menos efectos colaterales.

Las complicaciones del uso de esteroides van desde problemas menores como la decoloración temprana de la piel, hematomas o atrofia del tejido celular subcutáneo, hasta consecuencias más serias, que incluyen necrosis y oclusión de la arteria retinal central de la retina por inyección intravenosa y embolización coroidal con pérdida de la visión.

Otra de las complicaciones que se observan con el uso de esteroides por tiempo prolongado es la supresión adrenal.

2.2 Interferon α 2a

Ha surgido como medicamento de primera línea para el síndrome de Kasabach-Merritt, también está indicado para hemangiomas poco complicados o que no responden a los esteroides.

Se utiliza el interferon a una dosis de 3 millones de unidades/m²/día, comenzando con 1,5 millones de unidades/m²/d y se aumenta según la tolerancia a 3 millones de unidades. Se logra una regresión mayor del 50% en los hemangiomas en un promedio de 7,8 meses.

Los efectos adversos son un aumento transitorio de las pruebas de función hepática, neutropenia transitoria, fiebre y escalofrío, cefalea y artralgias. A menudo se puede usar en combinación con esteroides intralesionales o sistémicos.¹⁹

2.3 Láser de colorante

El láser de colorante pulsado e impulsado por lámpara de tipo flash (Pulsed dye flashlamp laser) fue desarrollado para tratar lesiones vasculares cutáneas superficiales a través de fototermólisis selectiva. Con una longitud de onda de 585 nm, este láser penetra en la dermis a una profundidad de 1,2 mm, con absorción principalmente por la oxihemoglobina y poca absorción por la melanina.

El láser de colorante pulsado puede inducir regresión de hemangiomas superficiales, pero su efectividad es limitada para componentes profundos.

Para el tratamiento con láser se deben considerar los hemangiomas localizados cerca de estructuras vitales o que son funcionalmente significativas.

El tratamiento temprano con láser de lesiones superficiales primarias puede prevenir la proliferación, el desfiguramiento facial cicatricial y la ulceración de los hemangiomas en rápido crecimiento; además, promueven la curación de hemangiomas ulcerados que son dolorosos y propensos a la infección secundaria.

Un hemangioma en su fase proliferativa debe tratarse inicialmente con 5,5 J/cm² a 6,25 J/cm², con mejoría marcada alrededor de las seis semanas. Si no hay mejoría, se puede aumentar el flujo a 6,75 J/cm². Deben evitarse flujos altos por el riesgo de cicatrización, el cual es mayor para los hemangiomas que para las manchas en vino oporto, quizás por la distensión de la epidermis causada por la lesión.

Si no hay respuesta al láser de colorante pulsado en el tercer tratamiento, es mejor discontinuarlo. Sólo se ha encontrado una regresión completa del tumor en dos a tres semanas postratamientos.¹¹

También puede ser apropiado el tratamiento secuencial con láser o con una combinación con esteroides o IFN α , principalmente en lesiones de gran tamaño.

2.4 Compresión

Se utiliza principalmente en hemangiomas de las extremidades; debe ser colocada alrededor de la extremidad para

Anomalías vasculares en la infancia

proporcionar una compresión suave del hemangioma. Es útil puesto que causa una compresión continua de los vasos sanguíneos, estasis y trombosis para promover la involución temprana.¹¹

2.5 Excisión quirúrgica

Puede salvar vidas en casos como el síndrome de Kasabach-Merit, aunque el riesgo de sangrado es significativo.

El láser de CO₂ o el Nd Yag pueden ser utilizados como instrumento cortante para minimizar la pérdida de sangre.

La excisión quirúrgica de tejido redundante o hemangioma en regresión puede ser apropiada alrededor de los ocho a nueve años de edad, cuando la involución natural tiene fin.

3. OTROS TRATAMIENTOS

Generalmente no se recomienda la crioterapia para los hemangiomas por el riesgo de cicatrización y atrofia.

La escleroterapia no se usa por el riesgo de necrosis, cicatrización y reacción alérgica.

La radiación ionizante debe evitarse en niños por el riesgo de importantes secuelas en la piel, inducidas por una radiación tardía, malignidad y efectos adversos en los tejidos sensibles a la radiación. Esta técnica puede ser útil para síndromes como Kasabach-Merit inoperable y que no responde al tratamiento convencional.¹¹

Hay reportes exitosos del tratamiento para el síndrome de Kasabach-Merit con pentoxifilina²⁰, ácido tranexámico y ácido aminocaproico.

La embolización generalmente se reserva para lesiones vasculares que son inoperables, inaccesibles, activamente hemorrágicas o que requieren cirugía radical. También se ha utilizado antes de la cirugía para minimizar la pérdida de sangre intraoperatoria. Tiene el riesgo de embolización inadvertida de vasos sanguíneos normales en la circulación venosa, necrosis de tejido, pérdida de visión y sepsis.

4. TRATAMIENTO DE ENTIDADES ESPECÍFICAS

4.1 Hemangiomatosis cutánea diseminada

Pueden regresar espontáneamente en el primer año y tienden a involucionar por completo.

La hemangiomatosis neonatal difusa no tiene tratamiento definitivo identificado. Se han usado prednisona, en dosis de 2 a 4 mg/kg/d, oxígeno, diuréticos y digital. La cirugía se ha em-

pleado cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos, con ligadura de la arteria hepática o, incluso, lobectomía.

4.2 Malformaciones vasculares

Históricamente la MVO ha sido tratada con excisión quirúrgica e injerto de piel, radiación ionizante, dermabrasión, criocirugía, tatuaje o electroterapia, que pueden resultar en cicatrices cosméticamente inaceptables.

Si se dejan sin tratamiento, los pacientes con malformaciones capilares pueden experimentar trauma psicológico significativo.

Láser

El láser de argón puede ser efectivo para el tratamiento de adultos con MVO, pero causa cicatrización en más del 40% de los niños, por lo que no se recomienda en este grupo.

El láser de colorante pulsado ha revolucionado el tratamiento de las MVO en los niños; el riesgo de cicatrización es menor del 1%, principalmente si se tratan en la infancia temprana mientras la lesión está aún en forma macular. Más del 90% de los niños aclaran después de tres tratamientos realizados a intervalos de dos a tres meses.

Usualmente se necesitan dosis de 5,5 a 8 J/cm² para el aclaramiento de la MVO y generalmente se requieren múltiples tratamientos. En el tratamiento inicial las dosis pulsadas pueden ser de 0,25 J/cm² a 0,5% J/cm².

4.3 Malformación arteriovenosa (MAV)

En la edad pediátrica los shunt A-V son factores latentes y clínicamente inaparentes. La embolización quirúrgica de una MAV que surge en la niñez es controversial, y debe ser considerada sólo si la cirugía es fácilmente alcanzable, con una aproximación multidisciplinaria de acuerdo con las capacidades terapéuticas.

La única estrategia quirúrgica aceptable es la resección completa, ya que la excisión parcial sólo lleva a una mejoría clínica transitoria y, al reexpandirse, puede causar desfiguramiento severo, amputación de la extremidad o muerte por extensión visceral.

4.4 Malformación venosa

La embolización arterial se usa rara vez. La mejor estrategia para el tratamiento, tanto de la MV cutánea como

Anomalías vasculares en la infancia

de la intramuscular, es la escleroterapia intralesional percutánea. Las complicaciones locales de esta técnica son ampollas, necrosis con cicatriz y disminución de la sensibilidad. Entre las complicaciones sistémicas están la toxicidad renal y el paro cardíaco.

SUMMARY

Vascular anomalies are common benign tumors in children. The nomenclature and classification of vascular anomalies has been debated in the last 20 years. We want to make a review of this topic based on clinical, histological, and radiological features. Vascular birthmarks are classified into two major groups: hemangiomas and vascular malformations. Hemangiomas are benign tumors of the vascular endothelium. They are characterized by rapid proliferative growth phase, followed by a spontaneous slow involutional phase. Opposite to this, vascular malformations are developmental structural anomalies of capillaries, veins, arteries

or lymphatic vessels that grow proportionately as the child grows. Some lesions may cause cosmetic problems, functional disability or even life threatening complications. More than 90% of superficial vascular malformations in pediatric patients are easily diagnosed by clinical features. Radiological imaging is rarely necessary to establish the diagnosis, but it is useful to delineate dysmorphogenetic anomalies and to determine therapy.

Key words: vascular malformations, hemangiomas infancy.

AGRADECIMIENTOS A:

- Dra. Cristina Lotero por la fotografía de la Figura 4.
- Servicio de Dermatología de la Universidad del Valle por la fotografía de la Figura 5.

Anomalías vasculares en la infancia

BIBLIOGRAFÍA

1. Dohil M, Baugh W, Eichenfield L. Vascular and pigmented birthmark. *Ped Clin NA* 2000; 47:783-807.
2. Bruckener A, Frieden I. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:477-493.
3. Enjolras O, Mulliken J, Esterly N. Vascular and Lymphatic Anomalies. *Textbook of Pediatric Dermatology* 2000:975-1016.
4. Weiss SW, Goldblum JR. Benign tumors and tumor-like lesions of blood vessels. *Enzinger and Weiss's. Soft Tissue Tumors* 2001: 837-890.
5. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001; 137:559-570.
6. Hercogova E, Katsambras A. Hemangiomas. *Int J Immunopathol Pharmacol Sec Dermatol* 2002, 13:335-343.
7. Ezekowitz R, Mulliken J, Folkman J. Threatening hemangiomas of infancy. *N Eng J Med* 1992; 326: 1456-1463
8. North PE, Waner M, James CA, et al. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2001; 137:1607-1620.
9. Grevelink S, Mullike J. Vascular anomalies. *Fitzpatrick's. Dermatology in General Medicine* 1999:1175-1193.
10. Chiller K, Passaro D. Hemangiomas of infancy. *Arch Dermatol* 2002; 138:1567-1576.
11. Atherton J. Naevi and other developmental Defects. *Rook/Williams/Ebling Textbook of Dermatology* 1998:551-559.
12. Kim H, Colombo M, Frieden I. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:962-972.
13. Martinez M, Sanchez I. Infantile hemangioma. *Arch Dermatol* 2002; 138: 881-883.
14. Hunt SJ, Santacruz DJ, Barnhill RL. Vascular tumors. *Textbook of Dermatopathology*. Barnhill. McGraw Hill 1998: 687-727.
15. Weedon D. Vascular tumors. *Skin Pathology* 2002: 1001-1045.
16. Calonje E, Fletcher CDM. Tumors of blood vessels and lymphatics. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. 2000:45-86.
17. Burrows P, Laor T, Robetson R. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. *Dermatol Clin* 1998; 16:455-488.
18. Thornton C, Eicheinfield L. Treatment of common cutaneous vascular disorders of childhood. *Dermatol Ther* 1997; 2:68-72.
19. Azekowitz R, Mulliken J, Folkman J. Interferon $\alpha 2$. A therapy for life threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326:1456-1463.
20. DeProst Y, Teillac D. Successful treatment of Kasabach-Merrit Syndrome with pentoxifyline. *J Am Acad Dermatol* 1991:25:854-855.

Anomalías vasculares en la infancia

PREGUNTAS

1. Elija la(s) característica(s) que corresponde(n) mejor a la definición de hemangiomas:
 - a. Están presentes al nacimiento.
 - b. Histológicamente hay proliferación de células endoteliales.
 - c. Crecen en proporción al niño.
 - d. Pueden aparecer en la adolescencia.
2. En cuanto a la epidemiología de los hemangiomas, lo siguiente es cierto, EXCEPTO:
 - a. Se presentan en el 10% -12% de la población.
 - b. Son más frecuentes en prematuros.
 - c. Predominan en el sexo masculino.
 - d. Afectan con mayor frecuencia a niños que han sido sometidos a muestreo de vellocidades coriónicas.
3. Cuáles lesiones vasculares expresan PCNA, VEGF y colagenasa tipo IV:
 - a. Hemangiomas.
 - b. Malformaciones vasculares.
4. La hemangiomatosis neonatal difusa puede comprometer los siguientes órganos, EXCEPTO:
 - a. Ojo.
 - b. Hígado.
 - c. Cerebro.
 - d. Riñón.
5. Lo siguiente forma parte del síndrome PHACE, excepto:
 - a. Compromiso de la fosa posterior.
 - b. Coartación de la pulmonar.
 - c. Anomalías de los ojos.
 - d. Defectos esternales.
6. La presencia de hemangiomas en el párpado superior puede causar pérdida de visión binocular en:
 - a. 2 meses.
 - b. 2 semanas.
 - c. 2 años.
 - d. Ninguna de las anteriores.

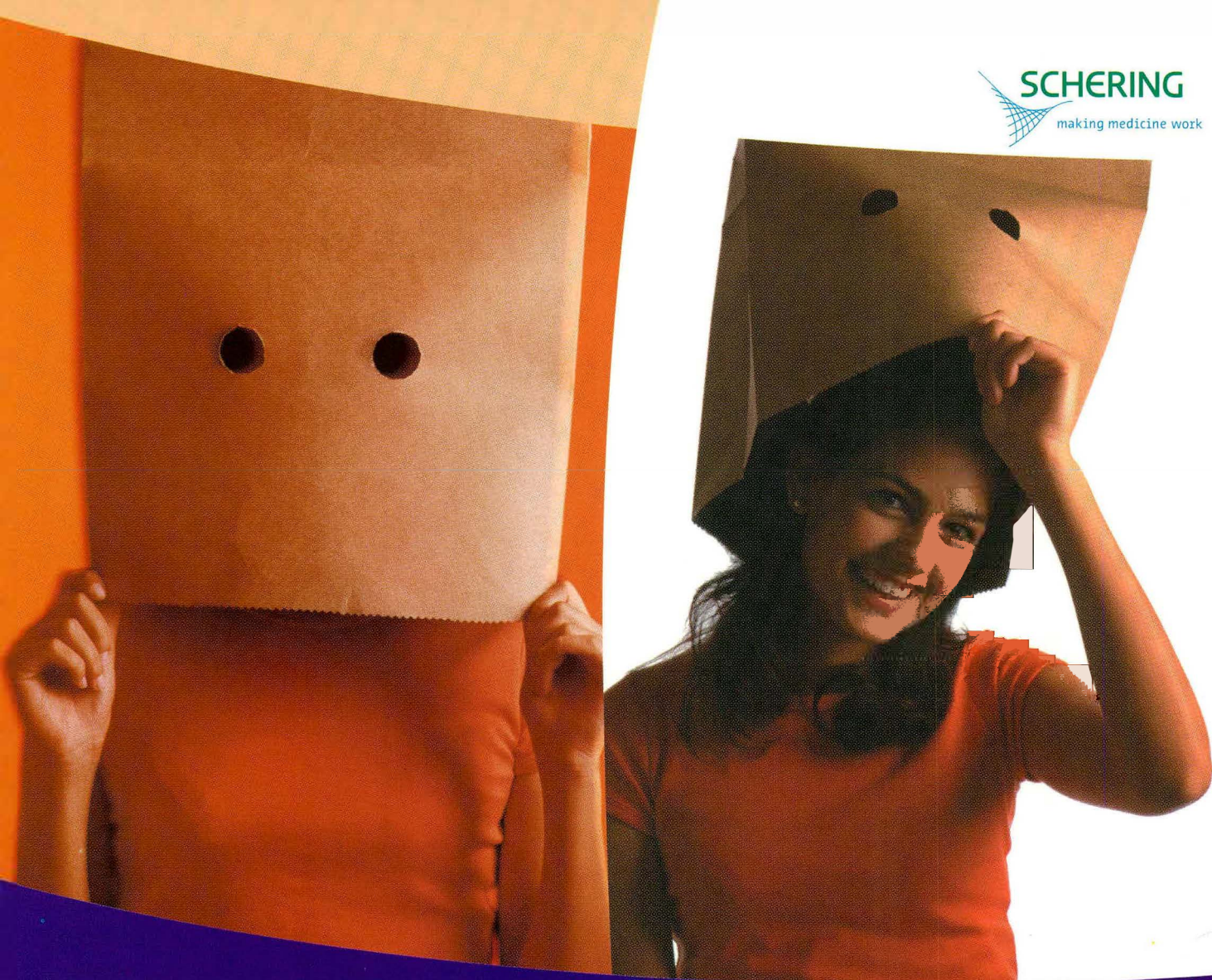
Anomalías vasculares en la infancia

7. El síndrome de Kasabach-Merrit se presenta más frecuentemente asociado con:
 - a. Hemangioendotelioma kaposiforme.
 - b. Hemangioma en penacho.
 - c. Granuloma piógeno.
 - d. Hemangiomas hepáticos.
8. La mayoría de las características de las malformaciones vasculares se determinan por:
 - a. El tipo de vaso primario, por el flujo.
 - b. La localización, la profundidad.
 - c. El volumen y la oxigenación de la hemoglobina.
 - d. Todas las anteriores.
- 9.Cuál es el examen menos invasivo y el de mejor relación costo - efectividad de las modalidades para el estudio de los hemangiomas.
 - a. La resonancia magnética.
 - b. La tomografía.
 - c. La ecografía doppler.
 - d. La venografía.
10. Las siguientes son indicaciones de tratamiento de los hemangiomas, EXCEPTO:
 - a. Cuando se ha estabilizado el crecimiento para no correr riesgos.
 - b. Obstrucción de estructuras vitales.
 - c. Trombocitopenia.
 - d. Hemangiomas que crecen rápidamente y/o que se ulceran.
11. De las siguientes terapias de los hemangiomas, cuál no está indicada en niños.
 - a. Láser.
 - b. Corticosteroides sistémicos.
 - c. Interferon.
 - d. Radiación ionizante.

Encuentre el formato de estas respuestas en la página 101

RESPUESTAS AL CUESTIONARIO DEL VOLUMEN 12, NÚMERO 1.

1. F 2. V 3. F 4. F 5. A 6. B 7. C 8. F 9. V 10. A



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.

Lurantal®

Composición: Lurantal 20 mg cápsulas blandas. Cada cápsula blanda contiene 20 mg de isotretinoína.

Indicaciones: Tratamiento del acné conglobata y quístico y del acné severo resistente a otros tratamientos convencionales como los agentes antimicrobianos sistémicos.

Presentación: Caja con 30 cápsulas blandas por 20 mg.
Para una mayor información, consúltense nuestros impresos más detallados.
Schering AG
Alemania

nuevo

Para Darle la Cara al Acné

Lurantal®
ISOTRETINOINA

**Resultados Definitivos...
que Se Ven y Se Sienten**

Sunaid[®] children

Espuma Protector Solar

SPF 45



**DISEÑADO ESPECIALMENTE PARA
LA PIEL SENSIBLE DE LOS NIÑOS**



**BRINDA AMPLIO ESPECTRO CONTRA
LA RADIACIÓN UVA Y UVB**



POTENTE ACCIÓN ANTIOXIDANTE



**INIGUALABLE ACEPTACIÓN POR
PARTE DEL PACIENTE PEDIÁTRICO**



Frasco Aerosol x 90ml.
NSC2003CO10695

NovaDerma
LABORATORIOS

Los receptores tipo Toll: “los ojos de la inmunidad innata”

Los receptores tipo Toll: “los ojos de la inmunidad innata”

Ximena Hormaza

RESUMEN

Los receptores tipo *toll* son una familia de proteínas recientemente descubiertas, con propiedades importantes en la inmunidad innata como son el reconocimiento de estructuras moleculares conservadas asociadas con los microorganismos. Esta revisión trata aspectos de la función de los receptores tipo *toll* y sus aplicaciones en dermatología.

Palabras clave: receptores tipo *toll*, TLR, inmunidad innata.

Abreviaturas importantes

TLR: receptores tipo *toll*.

RRP: receptores de reconocimiento de patrón.

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos.

NK: célula *natural killer*.

HSP: proteínas de choque térmico.

INTRODUCCIÓN

El mecanismo inmunológico responsable de actuar contra las infecciones tiene dos etapas: la inmunidad innata, que se produce en las primeras horas de exposición a un patógeno, es determinada genéticamente y se realiza por células dendríticas, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, células *natural killer* o citocidas y células mastocíticas, que responden en forma rápida a microorganismos a través del reconocimiento de los llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), y se diferencian hacia células efectoras de vida corta.¹ Posteriormente la inmunidad adaptativa se activa a los cuatro a siete días, reconoce las

moléculas patógenas por medio de receptores antigénicos para células T y B y genera activación y proliferación de células T de memoria, con producción de inmunoglobulinas y receptores de células T. La inmunidad innata, a través de las células presentadoras de antígenos (células dendríticas), alerta a la inmunidad adaptativa sobre la presencia de patógenos y dispara la expresión de moléculas como citoquinas, quimioquinas y coestimuladoras CD80 y CD86 en su superficie.¹⁻³

Las células de la inmunidad innata poseen diferentes tipos de receptores capaces de interactuar con los patógenos o sustancias propias de ellos; entre estos receptores se encuentra la familia de receptores tipo *toll* (TLR), recientemente identificada, que tiene un papel importante en la detección microbiana en mamíferos e insectos. Estos receptores reconocen los PAMP y activan vías de señalización que inducen genes antimicrobianos y citoquinas proinflamatorias.^{1,3} Se han logrado avances en su aplicación en la inmunología de diferentes enfermedades infecciosas y no infecciosas.

HISTORIA

El grupo de Charles A. Janeway y Ruslan Medzhitov desarrolló la hipótesis de los patrones de reconocimiento, que plantea la existencia de unos receptores de reconocimiento de patrón (PRR) que captan moléculas extrañas propias de los microorganismos. En la búsqueda de estos receptores, Medzhitov y colaboradores, en 1996, encontraron y decodificaron un nuevo gen que codifica un receptor, similar al gen del receptor de la IL-1 y a otro hallado en la mosca de la fruta, estudiado en 1985 por Anderson y colaboradores quienes lo habían llamado *toll* por la palabra alemana que traduce extraordinario. Medzhitov y su grupo postularon que esos receptores funcionan como una vía de reconocimiento de microorganismos y, dada su similitud con el receptor *toll* de la mosca, lo denominaron receptor tipo *toll* (TLR). Posteriormente, Muzio y colaboradores describieron los eventos subsiguientes al reconocimiento del TLR.⁴ En 1996 Lemaitre y colaboradores encontraron que las moscas con defectos en sus genes *toll* eran hipersensibles a las

Ximena Hormaza, RIII Dermatología Universidad del Valle, Cali, Colombia

Correspondencia: Ximena Hormaza, xiho@telesat.com.co

Los receptores tipo Toll: “los ojos de la inmunidad innata”

infecciones por hongos a través de un bloqueo en la síntesis del antimicrobiano drosomicina.^{4,5}

Muchos han seguido estudiando esta interesante vía y sus posibles aplicaciones en el entendimiento de múltiples enfermedades, la producción de péptidos antimicrobianos, la investigación en drogas y vacunas y compuestos para tratamiento del acné, entre otros. Los avances en este campo han sido innumerables y para 2001 se habían encontrado diez receptores tipo *toll*.⁵

El receptor *toll* en la *Drosophila*

El sistema *toll* en la mosca es una familia de ocho receptores transmembrana, muy similar a la vía de la IL-1 en el humano. El receptor *toll* activa una serie de eventos que terminan en la producción del péptido antifúngico drosomicina.^{6,7}

Esta vía tiene la participación de proteínas adaptadoras que activan o desactivan procesos, como la proteína de diferenciación mieloide de la *Drosophila* (DmMyD88). Las investigaciones han llevado a concluir que las vías de señalización y los genes de la *Drosophila* son homólogos o muy similares a los de la respuesta innata de los mamíferos.^{6,7}

La inmunidad innata en los mamíferos y en el hombre

La inmunidad innata se activa inmediatamente después de la entrada de la infección y busca su control rápido me-

dante el reconocimiento de los microorganismos por la detección de sus productos, como lipopolisacáridos (LPS), lipoproteínas de peptidoglicano (PGN) y ácidos lipoteicoicos (LTAs). A estas señales moleculares de la invasión microbiana se las denomina patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Estas estructuras se conservan inmutables entre microorganismos de una misma especie, lo que permite que sean reconocidos por una misma línea germinal única de “receptores de reconocimiento de patrón” (PRR) del sistema de defensa, y desencadenen una cascada de eventos que conducen a la producción de citoquinas.^{1,2,6} Posteriormente, en 3 a 5 días se inicia la activación y proliferación de células T y B especializadas a través de la llamada selección clonal.⁸

Los PRR se expresan en la superficie celular de macrófagos, células dendríticas y células B y pueden secretarse y expresarse en la superficie celular o localizarse intracelularmente. Estos receptores se codifican por una línea germinal que los hace genéticamente predeterminados y específicos para ciertos organismos. Tienen funciones de opsonización, activación del complemento y de cascadas de coagulación, fagocitosis, activación de vías proinflamatorias y apoptosis.¹⁰ Estos PRR pueden reconocer diferentes tipos de estructuras y algunos de ellos requieren proteínas accesorias para su función.¹⁰

PRR	Ligandos	Funciones
Secretados		
MBL lectina ligadora de manosa	Residuos de manosa terminal	Activa vía lectina del complemento
CRP proteína C reactiva	Fosforilcolina en membrana microbiana	Opsonización, activa vía clásica complemento
LBP proteína transportadora de LPS	LPS	Reconoce LPS
Superficie celular		
TLR	Moléculas microbianas	CTQ-IA
CD14	LPS, peptidoglicano	Correceptor TLR
Receptor manosa macrófago	Residuos manosa terminal	Fagocitosis
Receptor macrófago removedores de basura	LPS, LDL	Fagocitosis y homeostasis de lípidos
Receptor de macrófago con estructura colagenosa (Marco)	Pared célula bacteriana	Fagocitosis

CTQ : citoquinas; IA: inmunidad adaptativa; LPS: lipopolisacáridos.

Cuadro 1. Receptores de Reconocimiento de Patrón. Adaptado de: Medzhitov R, Janeway C. Innate Immunity. New Eng J Med 2000; 343:338-344.

Los receptores tipo Toll: "los ojos de la inmunidad innata"

Los PRR más importantes se describen en el Cuadro 1 y entre ellos se encuentran los TLR.

Receptores tipo toll

Son parte de una familia de receptores de reconocimiento de patrón (PRR) ubicados en la superficie de las células de defensa, importantes en la inmunidad innata para la identificación de patógenos. La estructura de estos receptores transmembrana está compuesta por un dominio extracelular rico en leucina (LRR) y uno intracelular Toll/IL-1 receptor (TIR), muy semejante al receptor de IL-1 (IL-1-R). Se han descrito hasta ahora diez TLR en humanos y ratones que difieren en su especificidad, su expresión y su gen blanco. Los diez TLR se numeran de TLR1 al TLR10.⁶ Los genes que codifican estos receptores se localizan en los cromosomas 1,3, 4, 9, 1 y X.

Estos receptores pueden trabajar solos o en parejas como heterodímeros, combinaciones que los hacen más eficaces para distinguir una amplia variedad de microorganismos. Una vez estimulado el TLR se inicia una cascada de eventos que terminan en la activación del factor de transcripción NF- κ B, que se encuentra secuestrado en el citoplasma por el I- κ B; al ser fosforilado y liberado se separa del complejo, migra al núcleo y participa en la transcripción de genes productores de proteínas que componen las citoquinas, defensinas, proteinkinásas activadas por estrés como la MAPK, estimula el mitógeno p38 y la quina N terminal c-Jun. Esta inducción de genes por parte de los TLR codifica:

- Citoquinas proinflamatorias como TNF α , IL-12 e IL-8.
- Péptidos antimicrobianos.
- Moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80).
- Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad.
- Sintasa de óxido nítrico.

Los TLR están en distintos tipos celulares como monocitos, macrófagos, mastocitos y células dendríticas (CD). Las CD mieloides expresan TLR 1, 2, 4, 5 y 8 y las CD plasmocitoides expresan TLR7 y 9, con producción de gran cantidad de IFN- α . De acuerdo con el grado de madurez celular, las CD inmadu-

ras expresan TLR1, 2, 4 y 5 y las maduras, TLR3.⁶ Además de estar en células de la inmunidad, estos receptores también se encuentran en las células de los epitelios intestinal, renal, pulmonar y corneal, en el endotelio, y en los queratinocitos.⁹

La regulación de la expresión de los TLR se modula por factores como la invasión microbiana, los componentes microbianos, y citoquinas como el factor 1 estimulante de colonias, el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), el IFN α , la IL-2, la IL-15 y la IL1.^{8,10} Existe también un sistema de regulación de la expresión de los TLR; en este caso, la kinasa fosfoinosítide 3 (PI3K) es un supresor endógeno de la IL-12, actúa en fases tempranas de la señalización de los TLR y tiene como objetivo prevenir el exceso de inmunidad innata.¹¹

Los tipos de TLR más estudiados, junto con sus respectivos PAMP, se describen en la Figura 1.

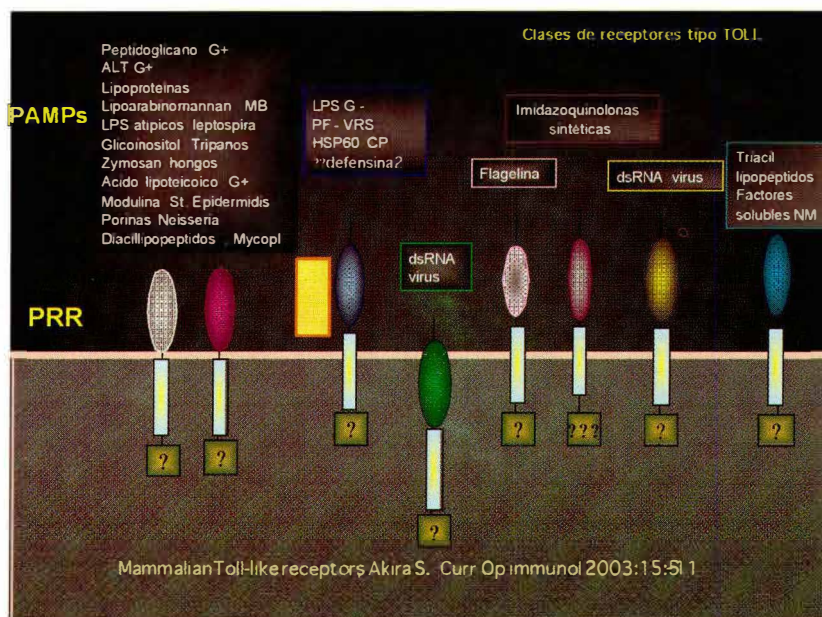


Figura 1. Clases de receptores tipo toll. Cada receptor tipo toll tiene sus respectivos PAMP con los que interactúa. G+: gram positivos; ALT: ácido lipoteicoico; MB: micobacteria; LPS: lipopolisacáridos; tripanos: tripanosomas; St epidermidis: Staphilococo epidermidis; PF-VRS: proteína de fusión virus respiratorio sincitial; HSP60 CP: proteína de choque térmico de Chlamydia pneumoniae; ds RNA: RNA de doble cadena; NM: Neisseria meningitidis. Modificado de: Akira S. Mammalian Toll-like receptors Curr Opin Immunol. 2003; 15:5-11.

Los receptores tipo Toll: “los ojos de la inmunidad innata”

TLR4

Fue el primer TLR en ser descubierto y es el más estudiado; induce la expresión de citoquinas inflamatorias y del coestimulante B7 en los macrófagos y en células dendríticas, en respuesta al lipopolisacárido (LPS) de bacterias gram negativas y otros patrones moleculares asociados a microorganismos, como la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial. El reconocimiento de LPS por el TLR4 requiere moléculas accesorias que los otros TLR no usan. Inicialmente el LPS se asocia a proteínas transportadoras de lipopolisacáridos (LBP), luego este complejo es reconocido por CD14, molécula expresada en la superficie de monocitos y macrófagos. Otro componente que actúa es el MD2, una proteína accesoria transmembrana que se expresa en la superficie celular, aumenta la respuesta al LPS y es esencial en la distribución intracelular del TLR4. El complejo que se forma entre TLR4 y MD2 se traslada del retículo endoplasmático a la superficie celular.

Otros ligandos reconocidos por el TLR4 son endógenos como las proteínas de choque térmico (HSP), cuya síntesis aumenta con eventos estresantes como choque térmico, radiación ultravioleta e infección por bacterias y virus. Las HSP activan macrófagos y células dendríticas para secretar citoquinas proinflamatorias y expresar moléculas coestimuladoras. Se considera que las HSP podrían representar una señal endógena de peligro. La proteína de choque térmico 60 (HSP60) es la que mejor se conoce; su acción está mediada por el TLR4 y se involucra en la inflamación que acompaña la arteriosclerosis, cuya aparición se relacionó con la infección por *Chlamydia pneumoniae*.⁶

Otras sustancias generadas en respuesta al daño tisular que parecen importantes en el proceso de remodelación tisular, como la fibronectina, el ácido hialurónico y el heparán sulfato, se involucran con el TLR4. La activación de las células dendríticas por el ácido hialurónico es mediada por TLR4. Los depósitos de fibrina extravascular, derivados del fibrinógeno plasmático, son marcadores de inflamación en el contexto de daño, infección y trastornos inmunológicos. La capacidad del fibrinógeno de inducir producción de quemoquinas por los macrófagos parece estar mediada por el TLR4; éste es un efecto claro en el cual el TLR4 desencadena respuestas inflamatorias frente a ligandos endógenos sin la presencia de infección.^{2,6,12}

TLR2

Parece ser exclusivo de células presentadoras de antígeno y células endoteliales, y reconoce una amplia varie-

dad de ligandos.¹⁰ (Figura 2). Actúa solo o formando heterodímeros con el TLR6 para reconocer lipopéptidos activadores de macrófagos del micoplasma (MALP). También puede responder a péptidos endógenos como la proteína de choque térmico 70 (HSP70).⁶

TLR3

Tienen alta afinidad por el dsRNA, producto resultante del ciclo de replicación viral en las células. El dsRNA es un inductor importante de IFN- α y β , los cuales tienen funciones antivirales e inmunoestimuladoras. Es muy importante en la unión al LPS, tiene una función crucial y se expresa de modo predominante en las células dendríticas maduras.⁶

TLR5

Reconoce la flagelina, potente factor proinflamatorio de bacterias gram negativas con flagelos, que se expresa en el epitelio basal. La flagelina no se asocia con propiedades patógenas, pero es esencial para la viabilidad de la bacteria. El TLR5 se expresa en la superficie basolateral del epitelio intestinal, donde se activa sólo cuando el microorganismo atraviesa la mucosa.^{6,10}

TLR9

Fue descubierto por Shizuo Akira, de la Universidad de Osaka. Reconoce motivos CpG (dinucleótido deoxiguanosil deoxicitidil no metilado) del DNA bacteriano y viral, y dispara la respuesta ante ellos. Las cascadas de señalización inducidas por el ADN CpG, como la de la kinasa c-Jun y del NF- κ B, son eventos tardíos en comparación con la activación de macrófagos normales por LPS. La unión del TLR9 con el ADN CpG ocurre en el compartimento intracelular; la producción de un anticuerpo monoclonal anti TLR9 confirma su localización intracelular, a diferencia de TLR1, TLR2 y TLR4 que se localizan en la superficie de las células.¹⁰

TLR7

Los ligandos naturales de este receptor aún son desconocidos, aunque se sabe que junto con TLR8 y TLR9 participan en la discriminación de moléculas tipo ácido nucleico de microorganismos. El TLR7 reconoce unos compuestos llamados imidazoquinolinas, como el imiquimod (R837 ó S26308), y su análogo el resiquimod (R848). Estas sustancias tienen funciones antitumorales y antivirales; el imiqui-

Los receptores tipo Toll: "los ojos de la inmunidad innata"

mod tiene la capacidad de inducir IFN γ e IL-12. El TLR7 también interactúa con otros inmunomoduladores sintéticos antitumorales como la loxoribina y el broprimine, que tienen actividad sobre la célula *natural killer*, y promueven la producción de citoquinas.⁸

TLR1

Asociado con el TLR2, es importante en la identificación de los triacil lipopéptidos y lipoproteínas de micobacterias, factores solubles de la *N. meningitidis* y en el reconocimiento de lipoproteínas de la superficie externa de la *B. burgdorferi*. Por ser homólogo con el TLR6, su deficiencia puede compensarse con éste.^{6,10}

TLR10

Existe un décimo receptor tipo *toll* compuesto de 811 aminoácidos. Se conoce poco con qué ligandos interactúa.¹³

Vías de señalamiento de los TLR

Las moléculas de señalización que usan los TLR llevan a la inducción de genes en el huésped para la producción de ARN, útil en el ensamblaje de proteínas que componen las citoquinas y los péptidos antimicrobianos. Luego de la activación del TLR se dispara un circuito que usa tres componentes importantes: (Figura 2).

- MyD88 (proteína adaptadora de diferenciación mieloide).
- Complejo IRAK (kinasa asociada con IL-1R).
- TRAF6 (factor 6 asociado con el receptor TNF).

MYD88

Juega un papel muy importante en la respuesta a IL-1, LPS, peptidoglicano, CpG DNA, dsRNA e imidazoquinolinas. Los ratones con deficiencia de esta proteína muestran una alta susceptibilidad a infecciones por *S. aureus*.

Contiene un dominio carboxilo (TIR) que se asocia con el TIR del TLR y uno de muerte amino-terminal que interactúa con el dominio de muerte de IRAK.

Existen señales que no utilizan MyD88 para el reconocimiento de los PAMP, como la que utili-

za TIRAP (proteína adaptadora que contiene el dominio TIR), TICAM-1 o TRIF molécula 1 adaptadora que contiene el dominio del receptor TIR y Tollip (proteína de interacción del *toll*).^{6,12}

Complejo IRAK

El MyD88 se asocia con IRAK, kinasa asociada con el receptor de IL. El complejo IRAK es una familia compuesta por cuatro kinasas, que interviene en la activación del NF- κ B y la proteína kinasa activadora de mitógeno. La primera en activarse es IRAK4 y lleva a la hiperfosforilación de IRAK-1, que interacciona con TRAF6.^{2,6}

TRAF6

Es un componente indispensable en la señalización de TLR4 y de IL-1R. Produce la activación de TAK1 (kinasa activadora del TGF- β) y MKK6 (kinasa 6 de la proteína kinasa activadora del mitógeno), las cuales activan el NF- κ B, la JNK (kinasa N terminal c-Jun) y la p38 MAP kinasa.

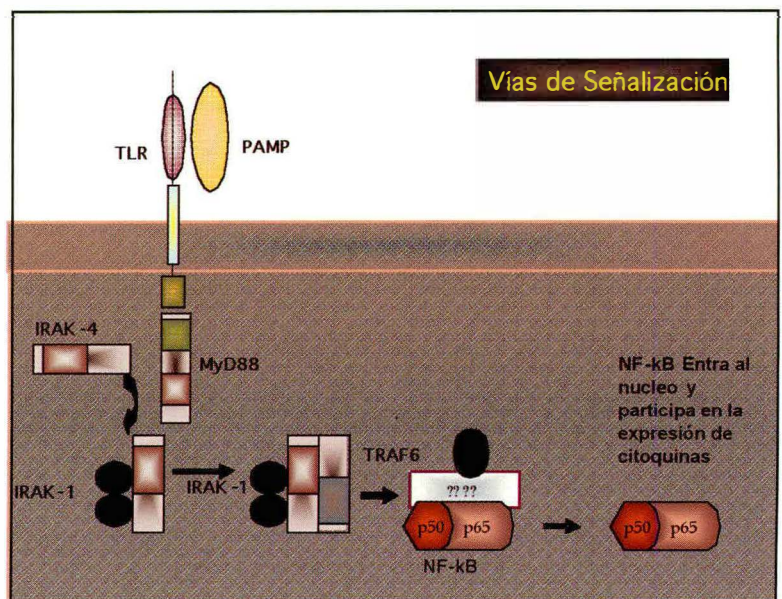


Figura 2. Vías de señalización de los receptores tipo toll. Esta cascada de señales finalmente resulta en que el TRAF6 favorece la fosforilación del I κ B y permite que una molécula de ubiquitina posibilite la liberación del Factor Nuclear κ B (NF- κ B) y su entrada al núcleo para participar en el ensamblaje de genes de citoquinas.

Los receptores tipo Toll: "los ojos de la inmunidad innata"

Factores de transcripción activados en la vía de los TLR

1. Factor de transcripción nuclear (NF- κ B): factor crucial en la transcripción de los genes de cadenas livianas de inmunoglobulinas en las células B. Se expresa en múltiples células, entre ellas las células dendríticas, cuya función y desarrollo están finamente regulados por distintas subunidades del NF- κ B. Además de los productos bacterianos, los oxidantes, los virus y la radiación UV, son activadores del NF- κ B.
2. Proteína activadora 1 (AP-1): es una familia de factores de transcripción que consiste en homodímeros y dímeros de las familias Jun y Fos. Su actividad se regula mediante fosforilación de las quinasas MAP, JNK y ERK.⁶
3. NF-IL6: es otro factor de transcripción con dominios básicos y con leucina. Se une específicamente a un elemento de respuesta en el promotor del gen de IL-6. El NF-IL6 se activa por fosforilación en respuesta a estímulos inflamatorios e interviene en las respuestas de los macrófagos. Los ratones deficientes de NF-IL6 son incapaces de destruir *Listeria monocytogenes*.⁶
4. Familia IRF de factores de transcripción: está integrada por nueve miembros que son reguladores críticos de las respuestas inmunes innatas. La infección viral induce fuertemente su expresión. Los macrófagos de ratones deficientes en IRF-1 tienen alteración de la inducción de IL-12 y de sintasa de óxido nítrico inducible en respuesta a LPS.⁶
5. Se ha descubierto recientemente una nueva proteína citoplasmática implicada en la activación de la caspasa 1 por los TLR durante la respuesta a la infección microbiana; se la llamó NALP y forma un complejo multiproteico, el inflasoma, que induce la activación de esta vía.¹⁴

Control de la inmunidad adaptativa

Las células dendríticas inmaduras de tejidos periféricos se encuentran con el antígeno a través de los TLR. La maduración celular dendrítica activa la producción de moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86), el procesamiento antigénico. El incremento del complejo mayor de histocompatibilidad y la migración de la CD a nódulos linfáticos, donde se une a células T y se activa la inmunidad adaptativa. Las células dendríticas y los macrófagos expresan IL-12, citoquina proinflamatoria que estimula la producción de IFN γ , el paso de inmunidad Th a Th1 de células T y articula la inmunidad innata con la adaptativa.⁶ El efecto sobre inmunidad Th2 no se ha demostrado. La producción de IL-12 depende de varios factores, entre los que están la regu-

lación y expresión de genes, la expresión de los TLR, y la regulación entre las CD y citoquinas como IL-10 e IFN tipo 1.^{15,16}

RECEPTORES TIPO TOLL EN DERMATOLOGÍA

La dermatología se ha beneficiado por los avances en el conocimiento sobre los TLR y sus vías de señalización, pues se han generado importantes investigaciones sobre sus aplicaciones en diferentes enfermedades cutáneas.¹² También se han logrado avances en el entendimiento de los mecanismos inmunes y en las terapias de enfermedades infecciosas, autoinmunes e inflamatorias.¹⁷

La aplicación de los conocimientos sobre los TLR es muy amplia; va desde lo relacionado con los fenómenos de sepsis, choque séptico, enfermedades infecciosas y enfermedades autoinmunes, hasta la elaboración de sustancias antivirales y antitumorales, entre otras.¹⁷

1. Enfermedades por hongos

Los neutrófilos y macrófagos asumen la respuesta inmune frente a infecciones micóticas, mediante la liberación de sustancias fungicidas como productos intermedios reactivos de oxígeno y enzimas lisosómicas, y fagocitosis.¹⁸ La infección por *Cándida albicans* y *Aspergillus fumigatus* implica una respuesta inmune donde participan los TLR2 y TLR4. La *C. Albicans* induce inmunoestimulación a través de agentes como el glicopéptido mannan o estructuras derivadas como lipofosfomannan, que son reconocidos como PAMP de la pared celular del hongo. Factores de virulencia de la *C. Albicans*, como la proteinasa aspartica, estimulan los TLR. Por otra parte, el *Criptococo neoformans* se reconoce mediante un proceso que usa TLR4.¹⁹

2. Leishmaniasis

En la leishmaniasis se ha demostrado que los TLR responden a patrones moleculares del parásito. Los TLR2 de la célula NK son activados por el lipofosfoglicano de la pared del microorganismo. La *Leishmania* regula tanto el mRNA, como la expresión del TLR2 en las células NK; también activa la síntesis de IFN γ y TNF α y la translocación nuclear de NF- κ B y produce la respuesta inmune frente al parásito.²⁰ En trabajos experimentales se comprobó que la ausencia de MyD88 inhibe la maduración de células dendríticas en la infección por *Leishmania*.^{21,22}

Los receptores tipo Toll: "los ojos de la inmunidad innata"

El CpG DNA es un patrón molecular que activa los TLR9 de células inmunes y actúa en la protección contra patógenos intracelulares;²³ tiene un valor terapéutico promisorio como agente adyuvante y antiinfeccioso. La administración experimental de oligodesoxinucleótidos sintéticos con secuencias CpG no metiladas, que actúan como PAMP y se unen a los TLR, activan las células del sistema inmune, y brindan protección contra la infección por *Leishmania major* y *Listeria monocytogenes* en ratones.

3. Enfermedades virales

La participación de los TLR en enfermedades de origen viral se ha demostrado en infecciones por virus del herpes simple, cepas atenuadas de sarampión y retrovirus, entre otros. Ante una infección viral varios componentes proteicos y genéticos se diseminan en el cuerpo y las proteínas virales pueden ser capturadas por células dendríticas inmaduras, que se maduran a través de la vía de los TLR. El ácido poliribocitidil de los virus interactúa con los TLR3 e induce IFN tipo 1, y desencadena así la inmunidad celular específica contra el virus por los linfocitos T citotóxicos.²⁴

En un estudio experimental en ratones se observó que infecciones por retrovirus activan las células B a través de la vía de los TLR4.²⁵ Se ha demostrado el papel de los TLR, en especial de los TLR2, en la respuesta inflamatoria de citoquinas frente al virus del herpes simple tipo 1.²⁶

El estudio de Shkar y colaboradores en el que la administración de CpG DNA, que era reconocido por los TLR9 en la mucosa genital, inhibía la replicación viral exagerada mas no la entrada del virus del herpes simple 2, sugiere que la inducción local de la inmunidad innata mucosa puede dar protección frente a enfermedades de transmisión sexual como el VHS-2 o posiblemente VIH.²⁷

4. Lepra

Se ha investigado también la participación de los TLR en la infección por *Mycobacterium leprae*. Krutzik y colaboradores observaron cómo los TLR2 y TLR1 median la activación celular contra el *M. leprae* por el homodímero TLR2 o el heterodímero TLR2-TLR1. A las lipoproteínas triaciladas se las ha considerado los PAMP de la micobacteria; activan monocitos y células dendríticas. Se han investigado 31 de ellas. La expresión clínica de la enfermedad varía según la respuesta inmune desencadenada; de acuerdo con los resultados obtenidos por Modlin y colaboradores, las lesiones de lepra tuberculoide, donde la respuesta de citoquinas es de tipo 1 (IFN γ , IL-12, IL-18, GM-

CSF), presentaban expresión de TLR2 y TLR1, mientras que las lesiones de lepra lepromatosa, que tiene predominio de citoquinas tipo Th2 con IL-4 e IL-10, tienen disminuida la expresión de TLR2. Los TLR parecen ser cruciales en la defensa contra esta infección, no solo los TLR2 y TLR1, sino también los TLR4. En análisis genéticos de TLR2 se han encontrado polimorfismos en la proteína del dominio de señalización citoplasmática en pacientes con lepra lepromatosa. Además de las lipoproteínas triaciladas, otros ligandos como lipoarabinomano y peptidoglicano muestran acción sobre los TLR2.²⁸ Al estimular los TLR2 en la superficie de la línea celular de Schwann humana ST88-14 y en cultivos de estas células se observa aumento de la apoptosis de la línea celular neuronal. La neutralización de TLR2, mediante un anticuerpo monoclonal anti-TLR2, detiene la apoptosis de las células de Schwann, lo que demuestra la relación entre la presencia de TLR2 y el daño neuronal en la lepra.²⁹

5. Enfermedad de Behcet

La HSP forma parte de un grupo de moléculas liberadas de células necróticas después de una injuria tisular: cumplen la función de remover toxinas. En la enfermedad de Behcet se ha observado un aumento en la actividad de células T y B contra la HSP. La HSP60 se une a los TLR2 y TLR4, lo que sugiere un rol de éstos en la señalización de peligro endógeno con liberación de citoquinas y aumento de la respuesta adaptativa tipo Th1 en esta enfermedad.³⁰

6. Acné

El *Propionibacterium acnes* (PA), que sintetiza fosfatidilinositol y contiene peptidoglicano, se implica en la génesis del acné.³¹ Los TLR2 reconocen al PA e inducen al monocito a secretar citoquinas, entre ellas IL-12 p40 e IL-8. Se encontró que los TLR2 se expresaban en la superficie de los macrófagos alrededor de la unidad pilosebácea de pacientes con acné. Esta expresión se midió de acuerdo con el tiempo de evolución del comedón, y se encontró una escasa cantidad a las seis horas de aparición, con un aumento exponencial en su expresión según las horas de instaurada la lesión de acné. Estos hallazgos sugieren que el PA activa el NF κ B y dispara la respuesta inflamatoria por activación de los TLR2. Así, los TLR pueden ser un blanco novedoso en el tratamiento de esta enfermedad.³² El adapaleno, en uso clínico para el tratamiento del acné, inhibe la expresión de TLR2 y TLR4 en un 80%.³³

Los receptores tipo Toll: “los ojos de la inmunidad innata”

7. Psoriasis

En la psoriasis, enfermedad de índole inflamatoria cuyos antígenos permanecen desconocidos, hay participación de células T CD4+ y producción de citoquinas como IFN-SIGNO por las T CD8+.³⁴ En pacientes con psoriasis los TLR2 se expresan en los queratinocitos de las capas altas, y el TLR5 en la capa basal, mientras que los queratinocitos de las pieles sanas expresan TLR1, TLR2 y TLR5 con igual distribución en todas las capas.³⁵

8. Enfermedades autoinmunes

Se cree que en enfermedades autoinmunes la estimulación de los TLR en células dendríticas produce secreción de IL-6, que actúa sobre las células T efectoras, librándolas de la inhibición del linfocito T represor y favoreciendo la auto-reactividad. La relación entre los TLR y la enfermedad autoinmune se demuestra en el modelo de ratón MRL-lpr del lupus eritematoso sistémico y de la artritis reumatoidea, donde se observa que la proliferación de la célula B requiere no solamente el receptor de la célula B sino también un TLR9.²³ En trabajos de experimentación se encontró que los inhibidores de la estimulación y la señalización de los TLR tienen la posibilidad de combatir enfermedades autoinmunes, como se observó al aplicar LPS en dosis hasta cien veces mayores a las que estimulan la proliferación de líneas celulares de macrófagos y CD, y finalmente se obtuvo un efecto inmunosupresor de las células T represoras CD4+ CD25+ sobre las células T autoinmunes.²³

La HSP que activa la vía de los TLR puede tener secuencias homólogas que reaccionan con la célula T y producen procesos inflamatorios y autoinmunidad. Algunos epítopes de las HSP homólogos a epítopes endógenos se implican en la regulación de la inflamación y en la autoinmunidad. Estas HSP están involucradas en la regulación inmune adaptativa durante situaciones de estrés inmunológico, y recientemente se las ha considerado disparadores de inmunidad innata a través de los TLR.³⁶

9. Enfermedades alérgicas

La exposición fisiológica a diversos ligandos de virus, bacterias y hongos se considera un factor inmune de homeostasis, pero también, para algunos autores, constituye un elemento de predisposición para atopía.³⁷ Las reacciones alérgicas son el resultado de la activación Th2 contra estímulos medioambientales. Los TLR median las interacciones entre células dendríticas, linfocitos T y mastocitos, e intervienen así en la respuesta inmune alérgica. Los TLR

inducen maduración de las CD y éstas activan los linfocitos T nativos hacia linfocitos T ayudadores con respuesta Th1 y Th2.³⁸ Varios patógenos como *S. aureus* y el virus respiratorio sincitial contribuyen al desarrollo y a la perpetuidad de las enfermedades alérgicas y son potentes activadores de la vía de los TLR. La presencia de TLR en los mastocitos puede relacionar la patogénesis del asma y la dermatitis atópica con los TLR. La habilidad de los TLR2 para inducir la producción de leucotrienos por parte de la célula mastocítica abre posibilidades para la comprensión de los mecanismos de exacerbación de la enfermedad durante las infecciones.³⁹ El mastocito posee TLR2 y TLR4 y reconoce ligandos de patógenos de manera muy similar a otros leucocitos. La activación de la célula mastocítica mediada por TLR2 por el PGN del *S. aureus* conduce a la degranulación de IL-4 e IL-5. La activación de TLR4 por el PGN libera TNF- α , IL-1 α , IL-6 e IL-13.⁴⁰

10. Aplicaciones terapéuticas

Las investigaciones en la manipulación de los TLR conducen a novedosas opciones terapéuticas. El resiquimod, un ligando sintético para TLR7 y TLR8, transforma la respuesta Th2 de los linfocitos hacia una Th1, lo que sugiere su utilidad en enfermedades alérgicas.²³

Los TLR son un blanco terapéutico estratégico en enfermedades con respuesta inmune adaptativa inapropiada, como sepsis, enfermedades autoinmunes, cáncer y alergias;²³ por ende, las aplicaciones terapéuticas de este avance en la inmunología son diversas. Las imidazoquinolonas sintéticas son sustancias inmunoestimulantes que activan los TLR, tienen propiedades antivirales y antitumorales, actúan a través de los TLR7 e inducen citoquinas *in vivo* e *in vitro*.^{6,38} Se sabe también que estimulan la vía del óxido nítrico. El más conocido es el imiquimod, que estimula la acción de monocitos, macrófagos, CD y células citocidas. Tiene efectos en la maduración funcional pero no en la fenotípica de la célula dendrítica. La expansión de células CD3-, CD56+ citocidas produce altos niveles de IFN- α y le da una importante capacidad de inducción de Th1. Al promover la producción de citoquinas tipo Th1, inhibe la producción de IL-5 y la respuesta Th2, y lleva a un viraje inmune que es terapéuticamente útil,⁴⁰ cuyo campo de aplicación se dirige hacia virus, tumores y dermatitis atópica. Existen estudios de este producto en verrugas, molusco contagioso y herpes simple; puede ser útil en enfermedades causadas por microorganismos intracelulares. El imiquimod se ha usado en tumores como carcinoma basocelular, sarcoma de Kaposi y linfomas cutáneos.

Los receptores tipo Toll: "los ojos de la inmunidad innata"

El resiquimod es una molécula sintética pequeña, con reconocidas capacidades antivirales y antitumorales, y para retardar el inicio de lesiones de herpes recurrente en animales y humanos, y habilidad para inducir IL-4 e IFN- α . Puede ser coadyuvante en la inmunoterapia específica para el tratamiento de enfermedades alérgicas.⁴¹ Se demostró que es capaz de promover la diferenciación de las células CD4+ de perfil Th2 a Th1, lo que conlleva la estimulación de la inmunidad innata, de macrófagos y de células NK.⁴¹ El resiquimod también se ha investigado en el tratamiento de *Leishmania majore* en animales y en humanos.²⁰ En un estudio en líneas celulares infectadas por *Leishmania* se detectó, mediante análisis del DNA, apoptosis inducida por resiquimod en células epiteliales, queratinocitos y fibroblastos.⁴²

Otros inmunomoduladores, como la bropirimina y la loxoribina, tienen acciones sobre el TLR7.²³ La bropirimina se ha utilizado por vía oral en la producción de citoquinas tipo IFN- α y es clínicamente útil en carcinoma de células renales.⁴¹

Existen importantes avances en el campo antitumoral y en la producción de vacunas. Se conoce que el DNA y algunos oligonucleótidos bacterianos contienen una secuencia no metilada de dinucleótidos CpG DNA, que estimula la res-

puesta inmune por medio de la interacción con los TLR9, con la consecuente producción de citoquinas que activan la respuesta de células T ayudadoras. La activación de los TLR9 por estas secuencias tiene implicaciones terapéuticas en cáncer y alergias.⁴³

La potenciación de la respuesta inmune frente a ciertos antígenos asociados a tumores es un paso clave en la inmunoterapia contra el cáncer. La señalización de los TLR y de sus adaptadores induce la producción de interferones, quimioquinas y citoquinas proinflamatorias. También existen reportes sobre la activación de la respuesta inmune por los TLR2 y TLR4 luego de la resección de un carcinoma, y de la acción final del TLR3 en la liberación de IFN tipo 1 en la apoptosis y citotoxicidad humoral mediada por las NK.⁴⁴

SUMMARY

Toll-like receptors are a recently discovered family of proteins, with important attributes in innate immunity, as the recognition of conserved pathogen-associated molecular patterns of microorganisms. This review highlights recent aspects on toll like receptors function, and their applications in dermatology.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janeway Ch, Medzhitov R. Innate Immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002; 20 :197-216.
2. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Rev Immunol.* 2001; 135-145.
3. Schwarz T. Skin Immunity. *Brit J Dermatol.* 2003;149:2-4.
4. Beutler B. Toll-like receptors: how they work and what they do. *Curr Opin Hematol.* 2002;9:2-10.
5. Gura T. http://info.med.yale.edu/external/pubs/ym_spo2
6. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:335-376.
7. Hoffmann JA. The Immune response of *Drosophila*. *Nature.* 2003;6:4226(6962):33-38 Abstract.
8. Werling D, Jungi T.W. Toll-like receptors linking innate and adaptative immune response. *Vet Immunol Immunopathol.* 2003;91:1-12.
9. Song P. Human keratinocytes express functional CD14 and toll-like receptors. *J Invest Dermatol.* 2002;119: 424-32
10. Akira S. Mammalian toll-like receptors. *Curr Opin Immunol.* 2003;15:5-11.
11. Fukao T, Koyasu S. Pi3K and negative regulation of TLR signalling. *Trends Immunol* 2003; 24:358-363.
12. Underhill D, Ozynsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Current Opin in Immunol* 2002; 14:103-110.
13. Chuang T, Ulevitch RJ. Identification of hTLR10: a novel toll-like receptor preferentially expressed in immune cells. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1518:1557-61.
14. Tschoep JF, Martinon et al. NALP: a novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:95-104.
15. Medzhitov R, Janeway C. Innate Immunity. *N Engl J Med* 2000; 343:338-344.
16. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptative immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3:133-46.

Los receptores tipo Toll: "los ojos de la inmunidad innata"

17. Carrillo-Esper R. Immunity innate, toll receptors and sepsis. *Cir Ciruj* 2003; 71:252-258.
18. Abbas AK. Inmunología celular y molecular. McGraw Hill Interamericana. 4ª edición. Capítulo 15: 355-375.
19. Kirschning CJ. Toll-like receptors and innate antifungal responses. *Trends Microbiol* 2004;12:44-49.
20. Becker I, Salaiza N. *Leishmania* lipophosphoglycan (LPG) activates NK cells through toll-like receptor 2. *Molecular and Biochem Parasitol* 2003;31:65-74.
21. De Veer MJ, Curtis JM, Balwin TM, et al. MyD88 is essential for clearance of *Leishmania major*: possible role for lipophosphoglycan and toll receptor -2 signaling. *Eur J Immunol*. 2003; 33: 2822-2831.
22. De Trez C, Brait M. MyD88-depends *in vivo* maturation of splenic dendritic cells induced by *Leishmania donovani* and other *Leishmania* species. *Infect Immunol* 2004; 72:824-832.
23. Lawton JA Ghost P. Novel Therapeutic strategies based on toll-like receptor signaling. *Curr Opin in Chem. Boil* 2003;7:446-451.
24. Fujimoto C, Nakagawa Y, Ohara K. *et al*. Polyriboisoinic polyribocytidylic acid poly(I:C)/TLR3 signaling allows class I processing of exogenous protein and induction of HIV - specific CD8+ cytotoxic T Lymphocytes. *Int Immunol* 2004;16:55-63.
25. Burzyn D, Rassa JC, Kim D, *et al*. Toll-like receptor -4 dependent activation of dendritic cells by retrovirus. *J Virol* 2004; 78:576-584.
26. Kurt-Jones EA, Chan M. Herpes simplex virus 1 infection with toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101:1315-1320.
27. Shkar AA, Bauer S, Mitchell WJ, et al. Local delivery of CpG oligodeoxynucleotides induces rapid changes in the genital mucosa and inhibits replication, but no entry, of herpes simplex virus type 2. *Virol* 2003; 77:8948-8956.
28. Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, et al. Activation and regulation of toll-like receptors 2 and 1 human leprosy. *Nat Med* 2003; 9:525-532.
29. Oliveira RB, Ochoa MT, Sieling PA, et al. Expression of toll-like receptors 2 on human Schwann cells: a mechanism of nerve damage in leprosy. *Infect Immunol* 2003;71:1427-1433.
30. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21:S44-S48.
31. Gollnick H, Cunliffe WJ. Management of acne: A report from a Global Alliance to improve outcome in acne. 2003; 49:S1-S11.
32. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine response. *J Immunol* 2002;169:1535-1541.
33. Vega B. World Congress of Dermatology 2002. Paris-France.
34. O'Neill LA. Therapeutic targeting of toll-like receptors for inflammatory and infectious. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:396-403.
35. Baker BS, Ovigne JM, Powles AV, *et al*. Normal keratinocytes express toll-like receptors (TLRs) 1, 2, and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;148:670-79.
36. Van Eden W, Koets A, et al. Immunopotentiating heat shock proteins: negotiators between innate danger and control of autoimmunity. *Vaccine* 2003; 21:897-901.
37. Horner AA, Raz E. Do microbes influence the pathogenesis of allergic diseases? Building the case for toll-like receptor ligands. *Curr Opin Immunol* 2003; 15:614-619.
38. Bellou A, Schaub B, Ting L. Toll-like receptors modulate allergic responses: interaction with dendritic cells, T cells and mast cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3:487-494.
39. Marshall JS, McCurdy JD, Olynych T. Toll-like receptor-mediated activation of mast cells: implications for allergic diseases? *Int Arch Allergy Immunol*. 2003; 132:87-97.
40. Supajatura V, Ushio H, Nakao A. Differential response of mast cell toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. *J Clin Invest*. 2002; 109:1351-1359.
41. Brugnolo F. The novel synthetic immune response modifier R-848 (Resiquimod) shifts human allergen-specific CD4+ Th2 lymphocytes into IFN- γ - producing cells. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:380-388.
42. Meyer T, Nindl I, Schmook T, *et al*. Induction of apoptosis by toll-like receptor-7 agonist in tissue cultures. *Br J Dermatol*. 2003; 149:9-14.
43. Jiang W, Pisetzky DS. Enhancing immunogenicity by CpG DNA. *Curr Opin Mol Ther* 2003;5:180-185.
44. Seya T, Akazawa T, Uehori J, *et al*. Toll-like receptors and their adaptors in adjuvant immunotherapy for cancer. *Anticancer Res*. 2003;23:4369-4376.

Differin

adapalene



**Eficaz tanto en comedones
como en lesiones inflamatorias^{1,2}**



**Fotoestable y químicamente
compatible con el peróxido
de benzoilo³**



**Disfrute
con su sonrisa**

1. Shalita et al. J. Am. Acad Dermatol 1996; 34: 482-5

2. Rizova et al. Cutis 2001; 68 (suppl. 45): 25-33

3. Martin et al. Poster presentado en el AAD Meeting, 2002

4. Kaplan et al. Poster presentado en EADV Munich 2001

5. Cunliffe et al. Poster presentado en Dermatology Update, Quebec City Canadá, octubre 2001

La solución inteligente de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo.



STIPROX[®]

CICLOPIROX OLAMINA 1,5%

- **Antifúngico**
- **Antiinflamatorio**
- **Antimicrobiano**
- **Antipruriginoso**

- *Formulación adecuada para una correcta higiene.*
- *Ayuda a retirar las escamas.*
- *Sin colorantes*
- *Con el pH de la piel sana (pH=5.5)*

Actualización en fotoinmunología

Adriana R. Cruz A.

Lucy García R.

RESUMEN

El campo de la fotobiología continúa captando gran parte de la atención en el área que investiga los efectos de la radiación no ionizante en el sistema inmune. La mayoría de los estudios se han realizado en murinos, por los dilemas éticos que ellos pueden plantear al realizarse en humanos. La radiación UVB siempre ha sido la más implicada en el desarrollo de la inmunosupresión, pero la UVA, implicada en la formación de las especies reactivas de oxígeno, cobra cada vez más importancia. Se tiene evidencia suficiente para afirmar que la radiación ultravioleta induce la inmunosupresión al producir alteraciones en la presentación del antígeno, en la señalización intra e intercelular y al facilitar el desarrollo de una respuesta inmune con patrón Th2. Existen implicaciones clínicas importantes resultado de la inmunosupresión, como enfermedades infecciosas que pueden ser más graves o, lo que ha llamado la atención a algunos autores, la posible disminución en la eficacia de la vacunación en países tropicales. Continúan siendo un enigma las longitudes de onda precisas que afectan el sistema inmune, lo que hace pensar que el espectro para producir tales efectos es amplio. Por esto debe indicarse el uso de bloqueadores solares de amplio espectro con adecuada protección para UVB y UVA.

Palabras clave: fotoinmunología, radiación ultravioleta, fotobiología, inmunosupresión, ácido urocánico.

INTRODUCCIÓN

El estudio de los efectos de la radiación no ionizante en el sistema inmune es una disciplina relativamente nueva, desarrollada en los últimos veinte años, pero es en la última década

en donde se han logrado mayores avances. Ha cobrado mayor importancia a partir de la observación de un incremento global de la población expuesta a altas dosis de radiación ultravioleta por actividades al sol como el bronceado, por el uso y abuso de cámaras bronceadoras, lámparas fluorescentes y de tungsteno, e incluso por tratamientos médicos como la fototerapia, que se ha relacionado con el incremento de cáncer de piel o la susceptibilidad a adquirir infecciones.

La piel constituye uno de los órganos con función inmunológica más importante del ser humano, contiene su propio tejido linfóide (denominado tejido linfóide asociado a la piel) con células efectoras como las células de Langerhans, los queratinocitos y otras. Además, es el blanco principal de la radiación ultravioleta. En este artículo se analizarán de manera práctica y sencilla los principios de la fotoinmunología y sus aplicaciones clínicas.

PRINCIPIOS DE FOTOBIOLOGÍA

Radiación ultravioleta (RUV)

La radiación solar está compuesta por radiación ionizante y no ionizante; en este último espectro se encuentran los rayos ultravioleta. La RUV a su vez se divide en A, B y C según la longitud de onda; los UVA son los de mayor longitud de onda y los UVC los de menor longitud (Figura 1). Los UVC no llegan a la superficie terrestre, pues todos son filtrados por la capa de ozono, mientras que 2% a 5% de los UVB y 95% a 98% de los UVA alcanzan a filtrarse a través de esta barrera estratosférica.¹

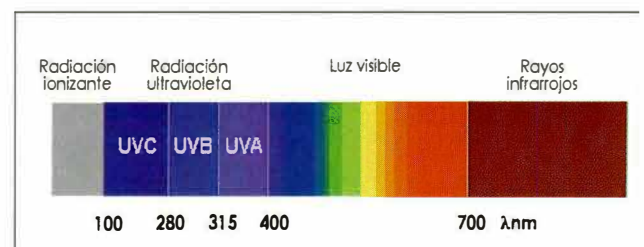


Figura 1. Espectro de la radiación solar.

Adriana R. Cruz A. *RIII Dermatología, Universidad del Valle, Cali.*

Lucy García *Docente adjunta, Universidad del Valle, Cali.*

Correspondencia: Adriana Cruz, Hospital Universitario, 4o. piso, Cali, Colombia.

Efectos biológicos

Para que se pueda llevar a cabo una reacción fotobiológica en la piel se requieren moléculas capaces de absorber radiación, llamadas cromóforos, como ácido urocánico, ácido nucleico, porfirinas, melanina, bilirrubinas, betacarotenos, hemoglobina, algunos aminoácidos aromáticos, queratinas y colágenos. Ellos son excitados en fracciones de segundo, y liberan fotoproductos responsables de los cambios bioquímicos y los daños por estrés oxidativo. Se desencadenan mecanismos de reparación enzimática, fosforilación de proteínas e inducción de genes. Estos eventos producen efectos en las células de manera directa o indirecta como proliferación, mutagénesis, formación de radicales libres y oxidación de lípidos, que a su vez se traducen en efectos biológicos observables como eritema, edema, descamación, hiperplasia, inducción tumoral o inmunosupresión.²

Transmisión de la RUV a través de la piel

El estrato córneo contiene cromóforos como el ácido urocánico y la queratina que absorben radiación con longitudes de onda menores a 290 nm. Sólo un pequeño porcentaje de ondas menores de 320 nm alcanzan la dermis y de todas formas producen efectos biológicos. En la Figura 2 se muestra cómo a medida que incrementa la longitud de onda la penetra-

ción a la piel es mayor, lo que indica que los UVA tienen una oportunidad mayor de generar efectos en las células.

RADIACIÓN ULTRAVIOLETA E INMUNOSUPRESIÓN

Siempre se consideró que la UVB por tener una menor longitud de onda tenía una mayor capacidad de producir daño celular y genético directo. Sin embargo, a los efectos generados por la UVA se les ha dado importancia en los últimos diez años, porque tiene el doble de ancho de banda en nanómetros que la UVB (80 nm vs. 40 nm), por el alto porcentaje que llega a la superficie terrestre (90% a 95% vs. 5% a 10%), por su mayor penetración a la piel e incluso su capacidad de atravesar vidrios y ropa blanca. La UVA está implicada en la formación de especies reactivas de oxígeno que intervienen en los mecanismos de inmunosupresión.^{3,4}

Se postula que la RUV actúa al desencadenar una cascada de eventos que se inician con la absorción de uno o varios cromóforos de manera local y terminan generando acciones inmunológicas sistémicas. Algunos de los mecanismos iniciadores de la inmunomodulación, producidos por la activación de estos cromóforos, son daño de membranas, inducción de factores de transcripción nuclear, daño en el ADN e isomerización del ácido urocánico. Estas alteraciones conducen a una presentación anormal del antígeno, a cambios en la señalización intra e intercelular y facilitan el desarrollo de una respuesta inmune con patrón Th 2.³

Alteración de la función presentadora de antígeno

La presentación inadecuada de los antígenos es uno de los mecanismos principales de inmunosupresión, al ser las células de Langerhans uno de los blancos principales de la RUV. Yoshikawa comprobó que el número de células de Langerhans disminuye dramáticamente luego de ser expuestas a UVB. En sus experimentos demostró que con dosis de UVB de 144 mJ/cm² por cuatro días el número de estas células disminuía de 565 a 17/mm².⁵ Además de disminuir en número

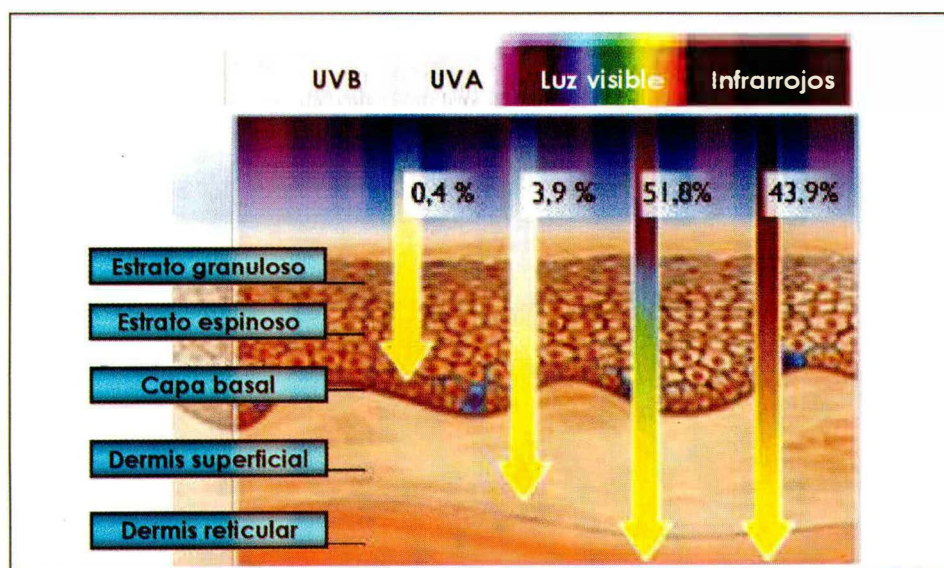


Figura 2. Penetración de la radiación solar a la piel.

Actualización en fotoimmunología

y migrar hacia la dermis para escapar de la RUV, se altera su capacidad de presentar antígenos. Esto sucede porque ellas pierden sus procesos dendríticos y disminuyen su motilidad. También expresan en forma deficiente sus coestimuladores, al parecer por defectos en el citoesqueleto y/o por disminución en su motilidad hacia la superficie celular.⁵

Algunos autores han descrito que en la raza blanca estos cambios son más drásticos cuando se comparan con personas de piel oscura.⁶ Los resultados obtenidos por Norris y Poston⁷ muestran liberación de ELAM-1 (molécula que interviene en el reclutamiento de macrófagos) post irradiación cutánea, como un intento de suplir el déficit de células de Langerhans.

Otro factor que disminuye la efectividad del proceso de presentación antigénica es la liberación de factor transformante del crecimiento beta (TGF β) por parte de los queratinocitos, que induce una expresión alterada de genes en los linfocitos CD4+, caracterizada por una síntesis deficiente de IL-2R α .⁸ Los queratinocitos además muestran una capacidad disminuida de estimular los linfocitos T.⁵ La inversión de la relación CD4+/CD8+, hasta dos semanas post irradiación,⁹ y la síntesis aumentada de IL-4 que desvían la respuesta hacia un patrón Th2,⁹ también interfieren con la capacidad presentadora de antígeno.

Cambios en linfocitos T

Los linfocitos T muestran una sensibilidad mucho mayor a la RUV que los queratinocitos, monocitos o linfocitos B.³ Inicialmente se observa una disminución significativa en el número de linfocitos T, que puede ser consecuencia de la fototoxicidad y posteriormente se evidencia una inversión en la relación de linfocitos CD4+/CD8+.^{3,10}

Cambios en Natural Killer

Tanto la UVA como la B inhiben la actividad de las células Natural Killer (NK), elementos importantes en la inmunidad innata del individuo, capaces de destruir antígenos sin necesidad de ser presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad. La dosis requerida para la inhibición de las células NK es de 3 mJ/cm², que es la dosis obtenida al exponerse doce minutos al sol del mediodía en el verano.³ Al ser expuestas a la RUV, las células NK liberan especies reactivas de oxígeno y mueren por procesos líticos; en otras se activa la apoptosis. En algunos trabajos se ha demostrado cómo la adición de superóxido dismutasa evita la supresión de estas células luego de ser expuestas a RUV.¹¹

RUV y respuesta de hipersensibilidad retardada

La dermatitis de contacto alérgica es el prototipo de la reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV mediada por células y mide de cierta manera la inmunidad celular. Con la exposición controlada a UVB se puede suprimir este tipo de respuesta en pacientes susceptibles a esta inhibición.⁵ Otros autores, entre ellos Skov *et al.*, no lograron demostrar la diferencia en susceptibilidad entre los voluntarios, y sugieren como explicación que la inhibición de la respuesta de hipersensibilidad retardada es más dosis-dependiente: los autores observaron que en los voluntarios con exposición baja (0,75 MED UVB diarios por cuatro días) se alcanzó una inhibición de la respuesta tipo hipersensibilidad retardada al dinitroclorobenceno en 68% de ellos, mientras que en los que recibieron alta exposición (2 MED UVB diarios por cuatro días) se logró una inhibición de la respuesta en el 95% de los expuestos.¹²

La inmunosupresión no sólo se evidencia en áreas irradiadas sino en partes alejadas, es decir, los efectos son sistémicos. Esto se ha demostrado en forma experimental al observar la inhibición de la respuesta de hipersensibilidad retardada al dinitroclorobenceno, al aplicarlo en áreas no irradiadas en pacientes que previamente habían sido expuestos a UVB en otras regiones anatómicas.¹²

Cambios en citoquinas

La RUV induce cambios importantes en los patrones de citoquinas epidérmicas, e involucra tanto las citoquinas pro-inflamatorias como las anti-inflamatorias.

a. Interleuquina 1 (IL-1)

La IL-1 y su antagonista, IL-1ra, se encuentran elevadas, pero el incremento del IL-1ra es mayor, lo que produce finalmente efectos inmunosupresores.³

b. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)

La RUV eleva la transcripción del RNA mensajero del TNF α , implicado en la respuesta inflamatoria de la exposición a UVB. El TNF α se ha relacionado con la formación de las células de quemadura solar, al encontrarse que anticuerpos anti-TNF α reducen la apoptosis de queratinocitos inducida por RUV.¹³ También contribuye a la depleción de las células de Langerhans, alterando la presentación del antígeno.³

Actualización en fotoimmunología

c. Interleuquina 6 (IL-6)

No se sabe bien si su síntesis aumentada *in vivo* se debe a un efecto directo de la RUV o es una consecuencia del incremento de la IL-1. Es una de las principales citoquinas pirógenas responsables de la elevación de la temperatura corporal luego de una quemadura solar. También se le han demostrado acciones anti-inflamatorias al estimular la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que lleva a una producción de glucocorticoides endógenos y suprime la síntesis continua de IL-1 y TNF α .³

d. Interleuquina 10 (IL-10)

Algunos investigadores han observado en murinos que la aparición de los macrófagos inducidos por la RUV es la responsable de los niveles aumentados de esta citoquina y de la generación de linfocitos T supresores, favoreciendo así la respuesta inmune tipo Th 2. Sin embargo, los estudios en humanos no evidencian claramente el incremento de esta citoquina.³

e. Interleuquinas 12 y 15 (IL12, IL-15)

Aunque los trabajos han mostrado resultados contradictorios en cuanto al comportamiento de estas citoquinas, hay una tendencia a creer que existe un incremento en la IL-15,³ y una disminución en la síntesis de IL-12, que favorece la respuesta Th 2.

ÁCIDO UROCÁNICO

El ácido urocánico (UCA), considerado el segundo cromóforo en importancia en cuanto a reacciones fotoquímicas se refiere, fue aislado en 1874 de la orina del perro, de ahí su nombre. Se sintetiza por la enzima histidin amonía liasa durante la queratinización a partir de productos de la dieta ricos en histidina, y es el 0.5% al 0.7% del peso seco del estrato córneo. Su función es absorber la RUV en longitudes de onda de 290 nm a 340 nm al pasar de su estado natural *trans*-UCA a *cis*-UCA (Figura 3).³

Aunque no se han observado cambios importantes en la concentración del ácido urocánico entre los diferentes tipos de piel, dosis de eritema mínimo o grosor del estrato córneo, sí se ha evidenciado que pacientes con carcinomas basocelulares o espinocelulares, al estar expuestos a la RUV, producen más *cis* UCA comparado con los controles;¹⁴ no

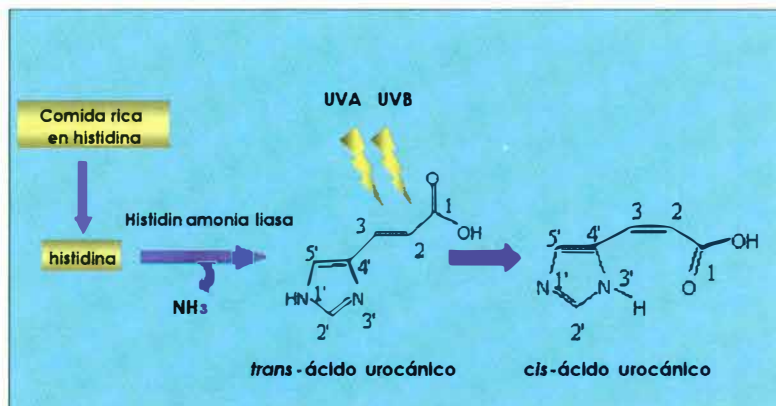


Figura 3. Síntesis del ácido urocánico e isomerización al exponerse a la RUV.

se conoce aún la importancia clínica de estos hallazgos. Por otro lado, se ha intentado utilizar el UCA como filtro solar, pero el aplicar a la piel *trans*-UCA en cantidades 200 veces mayor que los encontrados normalmente sólo aportó un SPF de 1.58.¹⁵

Ácido urocánico e inmunomodulación

El UCA ejerce varios efectos sobre el sistema inmune. Activa la transcripción del TNF α , inhibe la síntesis de IL-1, disminuye la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad-1, y al alterar las células presentadoras de antígeno locales y sistémicas disminuye la función presentadora de antígeno.³ Además, el *trans*-UCA inhibe las células *NK in vitro*⁶ y la reacción mixta leucocitaria en un 20%.¹⁷ Al parecer estos efectos inmunomoduladores se median a través de las prostaglandinas, pues el UCA estimula la producción de la prostaglandina E2 (PGE2) por parte de monocitos y queratinocitos,³ y la indometacina previene la inmunosupresión en ratones irradiados.¹⁸

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA FOTOIMMUNOSUPRESIÓN

Fotoinmunosupresión e infecciones

Existe una asociación entre la gravedad de infecciones como herpes, listeria y borrelia y las zonas irradiadas.¹⁹ Se ha visto en ratones cómo la infección por malaria y *H. influenza* genera más morbilidad cuando éstos son

Actualización en fotoimmunología

expuestos a RUV B, posiblemente por su efecto sobre la IL-10, el TNF α y la IL1 α , importantes en la fisiopatología de las enfermedades anteriormente mencionadas.²⁰

Fotoinmunosupresión y cáncer de piel

La radiación ultravioleta provoca mutaciones en el ADN, como las llamadas "huella de la RUV" (C→T y CC→TT), y dímeros de pirimidina que alteran genes supresores y oncogenes que inducen la tumorigénesis. Se crean además unos antígenos asociados con el tumor en estas células afectadas, que no son detectadas de una manera eficaz por las células de Langerhans que se encuentran alteradas por la RUV.¹⁹ Además del déficit en el sistema presentador de antígeno, los otros cambios descritos previamente que contribuyen a la mala vigilancia anti-tumoral, como el incremento de citoquinas anti-inflamatorias, el desvío hacia una respuesta Th 2, el aumento de los linfocitos T supresores, la disminución de la función de las células NK, y la isomerización del UCA facilitan el desarrollo y multiplicación de las células tumorales.

Fotoinmunosupresión y vacunación

Varios investigadores se han interrogado si en los países tropicales la vacunación se afecta por la fotoinmunosupresión. Estudios en ratones mostraron cómo la respuesta de inmunidad celular a la vacuna de la hepatitis B se disminuía al exponer los animales a RUV antes de vacunarlos,²¹ pero el mismo trabajo en humanos no condujo a resultados similares.²⁰ Aunque la respuesta principal a la vacuna de la hepatitis B es la inmunidad humoral, no la celular, queda la inquietud sobre la capacidad de reaccionar de la respuesta inmune a antígenos provenientes de las vacunas en países tropicales.²⁰

FOTOPROTECCIÓN

Dieta

Se han analizado varios agentes comunes en la dieta para ver si tienen alguna injerencia con la respuesta inmune a la RUV. En el Cuadro 1 se resumen algunos de los hallazgos encontrados en la literatura.

Agente	Efecto
Flavonoides ²²	• Antioxidante • Regulan la función celular al estimular o inhibir la fosforilación de proteínas • Intervienen en la síntesis de citoquinas y de sus receptores
Fenólicos del té verde ^{23,24}	• Disminuyen la formación de dímeros de pirimidina • Disminuyen la síntesis de IL-10 • Disminuyen el infiltrado de macrófagos y polimorfonucleares que se observa luego de la exposición a RUV B
Piridoxina ³	• Reduce la supresión de la respuesta de hipersensibilidad de contacto
Selenio ^{3,24}	• Antioxidante
Ácidos grasos ω 3 ³	• Disminuyen la susceptibilidad a desarrollar eritema luego de la exposición a UVB • Disminuyen los niveles de PGE2 al interferir con el metabolismo de la vía ciclooxigenasa
Vitamina E ³	• Ejerce una protección parcial contra la alteración de las células de Langerhans inducida por la RUVA
β -carotenos ²⁵	• Evitan la supresión de la respuesta de hipersensibilidad retardada que se da con la RUV

Cuadro 1. Principales efectos modulares de la función inmune de elementos presentes en la dieta.

Bloqueadores solares

La capacidad de protección de los bloqueadores solares se mide con el factor de protección solar (SPF), que indica la dosis de RUV que induce el eritema mínimo perceptible con bordes definidos, en un área de piel con bloqueador a dosis de 2 mg/cm^2 dividido por la dosis de eritema mínimo en piel sin bloqueador. Esto quiere decir que es una medida casi exclusivamente para la RUVB, que es la que induce más eritema. En vista de la reconocida importancia de las dosis de RUVA para producir inmunosupresión, y del interesante hallazgo que las personas de piel oscura no presentan eritema pero sí inmunosupresión al exponerse a la radiación solar, es necesario crear un factor de protección inmune (IPF).

El uso de bloqueadores con agentes de amplio espectro, tanto para UVA como para UVB, ha demostrado reducir la isomerización del UCA, la inmunosupresión inducida por UVB en la respuesta de hipersensibilidad de contacto al DNCB, y la infiltración de macrófagos.

CONCLUSIÓN

La fotobiología es un área nueva en la ciencia médica, que con sus investigaciones cada vez se acerca al mejor entendimiento de las alteraciones causadas por la radia-

ción ultravioleta. Sin embargo, casi todos los estudios son en animales, que tienen comportamientos y actitudes hacia la exposición a la radiación solar muy diferentes del ser humano. Es necesario insistir en la creación de nuevos trabajos, profundizar en el conocimiento de las longitudes de onda más patogénicas, perfeccionar los principios activos de los bloqueadores solares y, lo que es más importante, educar a la población joven para lograr algún día un cambio en las tendencias o hábitos hacia la exposición solar.

SUMMARY

Ultraviolet rays can exert a variety of biological effects including inhibition of the immune system. These immunosuppressive properties are of major medical concern since they are not only responsible for the exacerbation of infectious diseases, but also are one of the main contributors to the induction of skin cancer. This is why understanding the mechanisms by which ultraviolet radiation alters the immune system is of primary importance. This article reviews the modulations induced in the human immune system by the ultraviolet radiation.

Key words: ultraviolet radiation, photobiology, photoimmunology, immunosuppression, urocanic acid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kripke ML. Carcinogenesis: Ultraviolet Radiation. En : Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K, Freedberg I, et al. *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill 1999: 465-472.
2. Kochevar IE, Pathak MA, Parrish JA. Photophysics, Photochemistry and Photobiology. En : Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K, Freedberg I, et al. *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill. 1999: 220-229.
3. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation of the human immune system. *Br J Dermatol* 1999; 140: 995-1009.
4. Baron ED, Stevens SR. Sunscreens and immune protection. *Br J Dermatol* 2002; 146: 933-937.
5. Yoshikawa T, Rae V, Bruñis-Slot W, et al. Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 530-536.
6. Hollis DE, Scheibner A. Ultrastructural changes in epidermal Langerhans cells and melanocytes in response to ultraviolet irradiation in Australians of Aboriginal and Celtic descent. *Br J Dermatol* 1998; 119: 21-31.
7. Norris P, Poston RN, Thomas DS, et al. The expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in experimental cutaneous inflammation: a comparison of ultraviolet B erythema and delayed hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 763-770.
8. Stevens SR, Shibaki A, Meunier L, et al. Suppressor T cell-activating macrophages in ultraviolet-irradiated human skin induce a novel TGF β dependent deficient IL-2 α expression. *J Immunol* 1995; 155: 5601-5607.
9. Stevens SR, Tarry-Lehmann M, Cooper KD. Distinct cytokine use and production by T cells after activation by Langerhans cells versus macrophages infiltrating UV-irradiated epidermis. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 490.
10. Hersey P, Haran G, Hasic E, et al. Alteration of T cell subsets and induction of suppressor T cell activity in normal subjects after exposures to sunlight. *J Immunol* 1983; 31: 171-174.
11. Gilmour JW, Vestey JP, George S, et al. Effect of phototherapy and urocanic acid isomers on natural killer cell function. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 169-174.
12. Skov L, Hansen H, Barker JN. Contrasting effects of ultraviolet-A and ultraviolet-B exposure on induction of contact sensitivity in human skin. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 585-588.
13. Schwarz A, Bhardwaj R, Aragene Y. Ultraviolet B induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of tumor necrosis factor in the formation of sunburn cells. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 922-927.
14. De Fine Olivarius GE, Lock-Anderson J, Gronhøj LF, et al. Urocanic acid isomers in patients with basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998; 138: 986-992.
15. De Fine Olivarius GE, Wulf HC, Crosby J, et al. The sunscreening effect of urocanic acid. *Photodermatol Photoimmunol, Photomed* 1996; 12: 95-99.
16. Gilmour JW, Vestey JP, Norval M. Effect of phototherapy and urocanic acid isomers on natural killer cell function. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 169-174.
17. Hurks MHM, Out-Luiting C, van der Molen R, et al. Differential suppression of the human mixed epidermal cell lymphocyte reaction (MECLR) and mixed lymphocyte reaction (MLR) by cis-urocanic acid. *Photochem Photobiol* 1997; 65: 616-621.
18. Chung HT, Burnham DK, Robertson B, et al. Involvement of prostaglandins in the immune alterations caused by the exposure of mice to ultraviolet radiation. *J Immunol* 1986; 137: 2478-2484.
19. Granstein RD. Photoimmunology. En : Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K, Freedberg I, et al. *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill 1999: 1562-1571.
20. Norval M. What's new in photoimmunology. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 136-137.
21. Sleijffers A, Garssen J, de Gruijl FR, et al. UVB exposure impairs immune responses alter hepatitis B vaccination in two different mouse strains. *Photochem Photobiol* 2002; 75: 541-546.
22. Middleton E Jr, Kandaswami C. Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 1167-1179.

23. Katiyar SK, Bergamo BM, Praveen K, *et al.* Green tea polyphenols: DNA photodamage and photoimmunology. *J Photochem Photobiol* 2001; 65: 109-114.
24. Pinnell ShR, Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 1-19.
25. Fuller CJ, Faulkner H, Bendich A, *et al.* Effect of β -carotene supplementation on photosuppression of delayed-type hypersensitivity in normal young men. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 684-690.

Elidel® es EFICACIA demostrada

- Se puede usar a partir de los 3 meses de edad^{1,2}
- Se aplica en cara, cuello y zonas sensibles de la piel¹
- Seguridad y eficacia en pacientes tratados a un año^{3,4}
- Disminución de la presencia de infecciones locales sobreagregadas

Elidel® mejora la calidad de vida de los padres de los pacientes con Dermatitis Atópica⁵



Elidel® Derivado macrolactámico ascomicínico, antiinflamatorio no esteroideo
COMPOSICIÓN: Un gramo de crema contiene 10 mg de pimecrolimus (v. «Excipientes»). Crema 1% **INDICACIONES:** Dermatitis atópica (eczema) (DA).
Elidel® crema 1% está indicado para el tratamiento a corto plazo (agudo) y a largo plazo de los síntomas y signos de la dermatitis atópica (eczema) en lactantes (3-23 meses), niños (2-11 años), adolescentes (12-17 años) y adultos. **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:** Aplique una capa delgada de Elidel crema 1% en la zona afectada dos veces por día y friccioné suavemente hasta su completa absorción. Elidel® crema 1% puede utilizarse en todas las zonas de la piel, incluso en la cabeza, rostro, cuello y zonas intertriginosas (entre los pliegues de la piel o dedos). En el tratamiento a largo plazo de la dermatitis atópica (eczema), el tratamiento con Elidel® crema 1% debe comenzar ante la primera aparición de signos y síntomas de la dermatitis atópica para prevenir los brotes de la enfermedad. Elidel® crema 1% debe usarse dos veces por día mientras los signos y síntomas persistan. Si se interrumpe el tratamiento, éste debe reanudarse no bien reaparezcan los signos y síntomas para prevenir los brotes de la enfermedad. Se pueden aplicar emolientes inmediatamente después de utilizar Elidel® crema 1%. No obstante, tras el baño o la ducha, los emolientes deben aplicarse antes de utilizar Elidel®. Debido al bajo grado de absorción sistémica, no existe restricción en la dosis diaria total aplicada ni en la extensión de la superficie del cuerpo tratada o duración del tratamiento. Uso en pacientes pediátricos: La posología recomendada para los lactantes (3-23 meses), los niños (2-11 años) y los adolescentes (12-17 años) es idéntica a la de los adultos. La utilización en lactantes de menos de tres meses de edad no ha sido estudiada. Uso en ancianos: La dermatitis atópica (eczema) se observa raramente en los pacientes de 65 años o más. En los estudios clínicos con Elidel® crema 1% no se incluyó el suficiente número de pacientes de esas edades para determinar si responden de forma distinta de los pacientes más jóvenes. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al pimecrolimus o a cualquiera de los excipientes (véase «Excipientes»). **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:** Elidel® crema 1% no debe aplicarse sobre superficies afectadas por virus agudas de la piel. En presencia de micosis o bacteriosis dérmicas, se debe instaurar el uso de algún agente antimicrobiano apropiado. Si la infección no sana, Elidel® crema 1% debe interrumpirse hasta que la infección se haya controlado adecuadamente. La utilización de Elidel® crema 1% puede causar reacciones leves y pasajeras en la zona de aplicación, por ejemplo, sensaciones de calor o ardor. Si la reacción es intensa, los pacientes deben acudir al médico. **EMBARAZO Y LACTANCIA:** Embarazo: Se ejercerá cautela cuando se prescriba Elidel® crema 1% a mujeres embarazadas. No obstante, teniendo en cuenta el grado mínimo de absorción del pimecrolimus tras la aplicación tópica de Elidel® crema 1% (v. «Farmacocinética»), el posible riesgo para los seres humanos se considera reducido. Lactancia: Las madres lactantes no deben aplicar la crema 1% de Elidel® sobre los senos. **Frecuencia estimada:** muy frecuentes 10%, frecuentes 1% a < 10%; infrecuentes 0,1% a < 1%; raras 0,01% a < 0,1%; muy raras < 0,01% (incluidos los informes aislados). Muy frecuentes: ardor en la zona de aplicación. Frecuentes: reacciones en la zona de aplicación (irritación, prurito y eritema), infecciones cutáneas (foliulitis). Infrecuentes: impétigo, afección agravada, herpes simple, dermatitis por herpes simple (eczema herpético), molusco contagioso, trastornos en la zona de aplicación, a saber, exantema, dolor, parestesia, descamación, sequedad, edema, papiloma cutáneo, forúnculo. **PRESENTACIÓN:** Elidel® crema 1% tubo por 15 g. (INVIMA 2002 M-0001261). **NOTA CONCERNIENTE A LA SEGURIDAD DE LOS NIÑOS:** Los medicamentos deben conservarse fuera del alcance de los niños.

Sin Corticoides

ELIDEL®

(pimecrolimus) Crema 1%

El control eficaz del eczema

REFERENCIAS: 1. Ho V et al. Safety and Efficacy of Nonsteroid Pimecrolimus Cream 1% in the Treatment of Atopic Dermatitis in Infants. The Journal of Pediatrics 2003; 142: 155-162. 2. Hebert AA, Warlen KA, Cheril R. Pimecrolimus cream 1%: A New Develop In Nonsteroid Topical Treatment of Inflammatory Skin Diseases. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 2001; 20(4): 260-267. 3. Wahn U et al. Efficacy and Safety of Pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Children. Pediatrics 2002; 110: 1-8. 4. The Medical Letter 2002; 44(1131): 48-50. 5. Whalley D et al. The Benefit of Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on Parents' Quality of Life in the Treatment of Pediatric Atopic Dermatitis. Pediatrics 2002; 110: 1133-1136.

Mayor información en el Departamento Médico de:
Novartis de Colombia S.A. Calle 11 No. 65 - 51 Bogotá, D.C.
Tels.: 420-6055 / 420-6100 - Exts. 4670 - 4856
Fax: 446 48 27
Novartis de Colombia S.A. Novartis Pharma, AG Basilea, Suiza
© = Marca registrada. Fecha SS: 08.06.01

 **NOVARTIS**

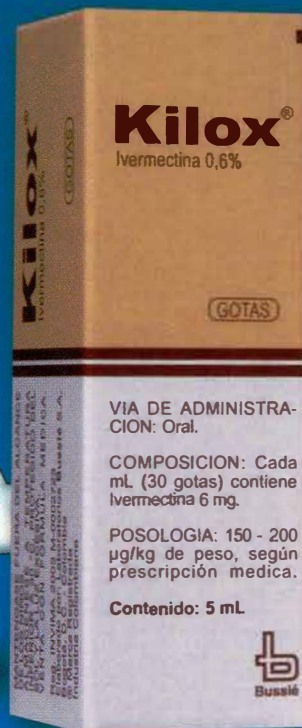
Kilox®

Ivermectina 0,6% Gotas

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

Antiparasitario sistémico de amplio espectro

- 🔥 **Seguridad** ampliamente comprobada
- 🔥 **Mínimo riesgo** de resistencia
- 🔥 **Respaldo científico** a nivel mundial
- 🔥 **Comodidad posológica** en dosis única



Una **GOTA** por
Kiloxgramo de **PESO**

KILOX® 0,6% Gotas. CONTENIDO: 5 mL. COMPOSICION: Cada mL (30 gotas) contiene 6 mg de Ivermectina - Excipiente c.s.p. DOSIFICACION: 150-200 µg/kg de peso, (una gota/kg de peso), o según indicación medica. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: Hipersensibilidad a los componentes. 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.



Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico

Adriana R. Cruz A.
Carolina Isaza de L.

RESUMEN

El cáncer es el resultado de una alteración en el ciclo celular dada por un desequilibrio entre oncogenes y genes supresores. Por esto ahora la biología molecular es el diagnóstico del presente y el tratamiento del futuro. La radiación ultravioleta es uno de los principales cofactores en la generación del cáncer cutáneo, en especial el carcinoma escamocelular, que se origina luego de exposiciones solares crónicas. En el carcinoma basocelular y en el melanoma el patrón de exposición solar intermitente es el más relacionado, pero para su desarrollo priman las características genéticas y el tipo de piel. Se describen las bases moleculares de los tres principales cánceres de piel y su relación con la radiación ultravioleta.

Palabras clave: fotocarcinogénesis, cáncer cutáneo, radiación ultravioleta.

INTRODUCCIÓN

“Una neoplasia es una masa anormal de tejido con un crecimiento que sobrepasa el de los tejidos normales, no se halla coordinado con éstos, y persiste con el mismo carácter excesivo una vez concluido el estímulo que provocó el cambio,” dijo sir Rupert Willis, un famoso oncólogo británico y es quizás la mejor definición que se le haya dado al cáncer hasta el momento.¹

El estudio del cáncer, que se inició con la histopatología convencional, ha evolucionado de manera significativa

con las técnicas de inmunohistoquímica y citogenética, pero ahora con la biología molecular se están logrando los mayores descubrimientos y abriendo nuevos horizontes para el tratamiento y curación de estos pacientes. Por eso en esta revisión describiremos al cáncer como “una alteración del ciclo celular”, y en especial al cáncer cutáneo como un resultado de una batalla perdida contra varios factores, en particular contra la radiación ultravioleta.

EL CÁNCER, UNA ALTERACIÓN DEL CICLO CELULAR

Para la proliferación celular normal se requieren una serie de pasos:

1. Unión de un factor de crecimiento a su receptor específico en la membrana celular.
2. Activación de proteínas transductoras de señales.
3. Transmisión de la señal transducida hasta el núcleo.
4. Inducción y activación de factores de transcripción nuclear.
5. Paso de G1 a S en el ciclo celular.

Estos pasos se encuentran estrechamente vigilados por una serie de factores estimuladores y supresores llamados oncogenes y genes supresores, respectivamente. Los oncogenes van a permitir siempre el avance hacia la división celular, mientras los supresores van a evitar dicho evento, y es la relación entre ellos lo que conserva el número celular normal.¹

Oncogenes

Los oncogenes son genes celulares que estimulan el crecimiento y diferenciación normal. Una alteración en cualquiera de ellos puede desviar el ciclo hacia una proliferación celular descontrolada.¹ En este grupo se encuentran:

- a. Factores de crecimiento: estimulan la proliferación normal de las células; mutaciones en sus genes pueden convertirlos en oncogénicos.

Adriana R. Cruz A. *RIII Dermatología. Universidad del Valle, Cali*
Carolina Isaza de L. *Docente Departamento de Citogenética*
Universidad del Valle, Cali.

Correspondencia: Adriana Cruz, Hospital Universitario del Valle, Servicio de Dermatología, Cali, Colombia.

Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico

- b. Receptores para factores de crecimiento: algunos oncogenes pueden codificarlos o puede haber versiones oncogénicas de esos receptores que liberen señales continuas que estimulen la mitosis.
- c. Proteínas de transducción de señales: están situadas en la cara interna de la membrana celular, recibiendo señales extracelulares. La oncoproteína de transducción de señales más conocida es *ras* y su activación está presente en el 10% a 20% de los tumores humanos¹ (Figura 1).

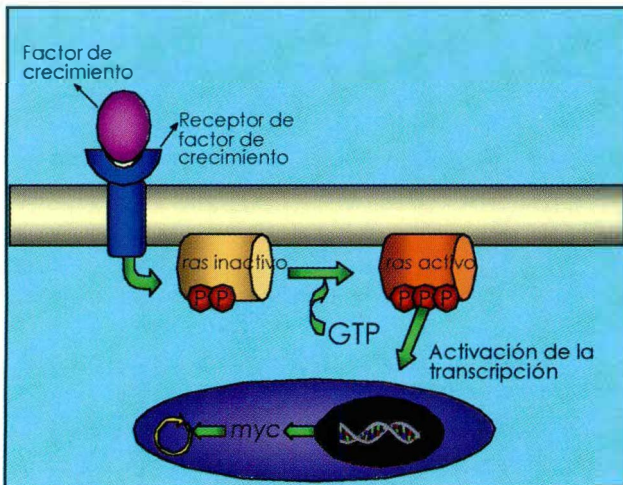


Figura 1. La unión del factor de crecimiento a su receptor conduce a una fosforilación del ras. La proteína ras activada tiene como diana factores nucleares de transcripción, como el *myc*, que activa el ciclo celular e inicia la mitogénesis.

- d. Proteínas nucleares de transcripción: controlan la replicación del DNA y la transcripción de los genes relacionados con el crecimiento. Mutaciones en estas proteínas pueden asociarse con malignidades. El gen *myc*, potente activador del DNA, es uno de los más conocidos.
- e. Cinasas y ciclinas dependientes de cinasas (CDK): ordenan el avance a través de las distintas fases del ciclo celular. Las CDK, al fosforilar proteínas claves, conducen el ciclo celular y hacen que la célula progrese hacia la fase siguiente (Figura 2).

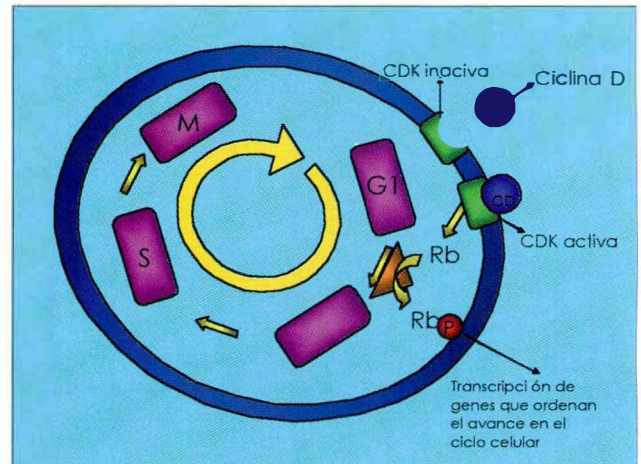


Figura 2. Al recibir señales promotoras de crecimiento se sintetiza ciclina D que se une a CDK. Esto lleva a fosforilación de la proteína del retinoblastoma, y da inicio a la transcripción de genes como la DNA polimerasa. En el cáncer se puede encontrar expresión excesiva de ciclina D o de CDK.

Genes supresores

Son varios genes que codifican proteínas los que se encargan de vigilar estrictamente todos los pasos descritos para conservar la homeostasis celular.¹ Los más importantes son:

- a. Gen del Retinoblastoma (Rb): en su forma no fosforilada crea un complejo con el factor de transcripción E2F, impidiendo el paso de G1 a S. Al fosforilarse libera el factor E2F que ordena el avance a la fase S. Es así como la fosforilación de Rb es un acontecimiento determinante y crucial en la progresión del ciclo celular.
- b. Inhibidores de los CDK (ICDK): varios genes codifican proteínas inhibitoras de las CDK, por ejemplo el gen *p16*. El *p16* activa en particular el ICDK-4 y una mutación en éste haría avanzar el ciclo celular. Otro ejemplo es el factor transformante beta (TGFβ), que inhibe la proliferación celular a través de los ICDK *p15* y *p27*.
- c. Gen *p53*: es también llamado el “guardián del genoma”, porque actúa impidiendo la propagación de células genéticamente alteradas. Su función es detener el ciclo celular por intermedio de *p21* para permitir la reparación del genoma. Si la reparación es incompleta o defectuosa, *p53* activa la apoptosis. Más del 50% de los tumores humanos contienen mutaciones en este gen (Figura 3).

Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico

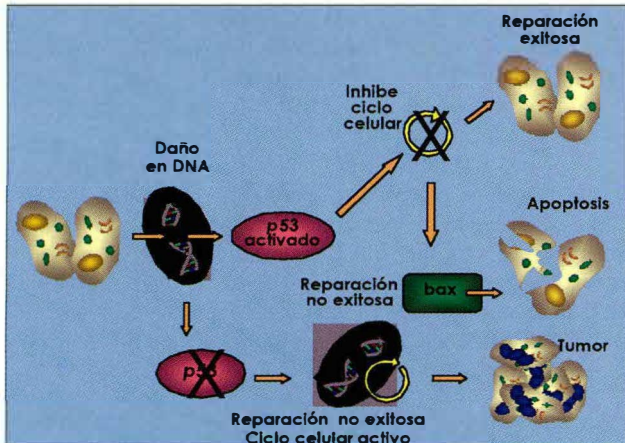


Figura 3. Al detectar un daño en el material genético, el gen *p53* frena el ciclo celular para darle tiempo a la célula de reparar su genoma. Si la reparación no es exitosa, activa el gen *bax*, gen proapoptótico y activa la muerte celular programada. Mutaciones en el *p53* no permitirían realizar las correcciones necesarias en el DNA, el ciclo celular continuaría activo, produciéndose de esta manera una proliferación celular anormal.

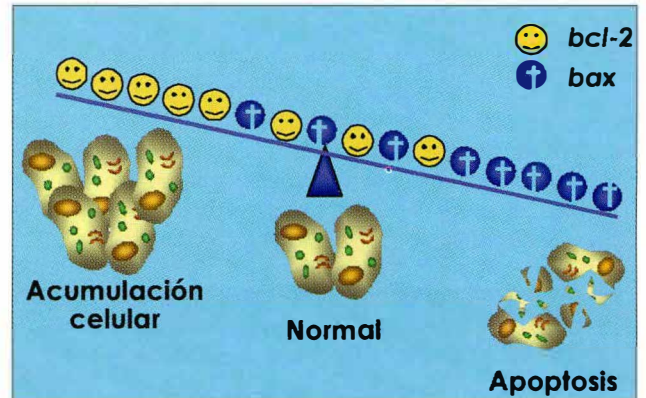


Figura 4. Cuando el gen *bcl-2* predomina se inhibe la apoptosis y se produce un estado de acumulación celular. Por el contrario, si el gen *bax* está activado, se desencadena la apoptosis. Modificado de: Cotran RS. Robbins, Patología Estructural y Funcional, WB Saunders, Philadelphia, 2000.¹

- d. Otros genes supresores: en este grupo se encuentran genes como el GADD 45, *p73*, BRCA-1, BRCA-2, adenomatous poliposis coli (APC), neurofibromatosis 1 (NF-1) y neurofibromatosis (NF-2). Ellos al detectar errores en el DNA detienen el ciclo celular, fomentan la apoptosis, regulan la transcripción y/o inactivan oncogenes.¹

Genes reguladores de la apoptosis

La apoptosis es regulada por dos genes, y es el desequilibrio entre ellos el que lleva al camino de la apoptosis o a la acumulación celular (Figura 4).

- Gen *bcl-2*: es un gen antiapoptótico que regula la activación de las caspasas.
- Gen *bax*: es un gen proapoptótico que activa la vía de las caspasas.

Para el desarrollo de un cáncer no basta con la mutación en un oncogen o un gen supresor; es la sumatoria de dos o más alteraciones en estos genes reguladores lo que ocasiona una alteración en el ciclo celular, y lleva a la multi-

plicación desordenada. Estos conceptos son los que propuso el doctor Alfred Knudson² hace treinta años como la teoría de los "dos golpes", donde utilizó como modelo el retinoblastoma. Él planteó que en procesos neoplásicos esporádicos, el gen susceptible se encuentra intacto en el momento de la fertilización, y dos mutaciones deberían ocurrir luego de ésta para que un tumor se pudiera formar. En neoplasias familiares, en el momento de la fertilización ya existe la primera mutación, y sólo se necesitaría una mutación más para que se manifestara el cáncer.³ Si estas alteraciones genéticas se acompañan de una falla en la vigilancia inmunológica y una proliferación vascular adecuada, la formación del tumor sería inevitable.

¿POR QUÉ LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA (RUV) ES UN AGENTE CARCINOGENICO?

A la superficie terrestre llega un 95% a 98% de la radiación ultravioleta A (UVA) y un 2% a 5% de la ultravioleta B (UVB)⁴ y existe suficiente evidencia del efecto carcinogénico que estas longitudes de onda tienen sobre la piel. En el

Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico

Cuadro 1 se resumen las principales características y diferencias entre ellas dos.

Las quemaduras solares, resultado de una exposición excesiva al sol, se han identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo, en particular melanoma. Estas quemaduras son debidas a la sobreexposición a λ de 280-320 nm, y por ello la radiación UVB es la más implicada y estudiada como un importante carcinógeno.

UVA	UVB
Ancho de banda: 80 nm	Ancho de banda: 40 nm
90 a 95% llega a la tierra	5 a 10% llega a la tierra
Cambia poco con la latitud	A mayor latitud menor cantidad
Longitudes de onda mayores penetran más en la piel	Longitudes de onda menores penetran menos en la piel
Atraviesan vidrios	No atraviesan vidrios
Induce más bronceado	Mil veces más eritematogénica
Necesita fotosensibilizadores endógenos	Daño directo en DNA

Cuadro 1. Comparación entre la radiación UVA y UVB.

Son varios los mecanismos por los que la RUV puede iniciar o promover la carcinogénesis. Se discutirán los más importantes como son la inducción de mutaciones y la inmunosupresión.

INDUCCIÓN DE MUTACIONES

Tanto la UVB como la RUV puede inducir la formación de mutaciones en el DNA. La UVB actúa directamente sobre los ácidos nucleicos y las proteínas, como se ha demostrado en ratones irradiados a λ de 290 nm a 320 nm.⁵ La UVA ejerce sus efectos de manera indirecta al reaccionar con fotosensibilizantes endógenos (porfirinas, psoralenos, melanina, otros), con producción de estrés oxidativo y liberación de especies reactivas de oxígeno como peróxido de hidrógeno, oxígeno singlete y anión superóxido que lesionan el material genético.⁶

La RUV conduce a la formación de dímeros de ciclobutípirimidina formados específicamente entre residuos de timina o citosina adyacentes (Figura 5) y 6,4 fotoproductos generados entre residuos adyacentes de pirimidina. Los primeros se forman con una frecuencia tres veces mayor y son más difíciles de reparar que los fotoproductos.⁵ Ambos tipos de lesiones ocurren sobre todo donde hay bases abundantes de pirimidina y son las que hacen que se frene la replicación o se copie mal la cadena del DNA, con la producción de mutaciones en el genoma. También ocurren alteraciones puntuales en bases, como C→T o CC→TT.⁶ Estas mutaciones, que afectan en especial a los genes *p53* y *ras*, son llamadas "la huella RUV".⁷

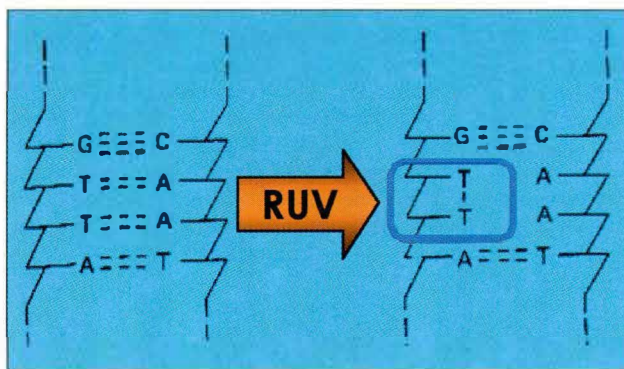


Figura 5. RUV induce la formación de dímeros de timina.

La RUV continuamente está ocasionando alteraciones en el genoma, que se detectan normalmente por los genes supresores que detienen el ciclo celular para permitir la reparación del DNA. La mitad de la reducción de los dímeros de pirimidina se lleva a cabo en los queratinocitos pocas horas después de haberse formado. El ciclo celular se puede detener no solo en G1 sino en G2, con otro mecanismo regulador como el recién descrito Gadd45; éste frena el ciclo de una manera independiente del *p53*, y lo más llamativo es que se ha detectado detención del ciclo en G2 con dosis suberitematogénicas de RUV.⁵

INMUNOSUPRESIÓN

La vigilancia anti-tumoral se afecta por la radiación ultravioleta, tanto UVA como UVB. Se altera la presentación de antígeno, hay cambios en la señalización intra e intercelular y se facilita el desarrollo de una respuesta con patrón Th-2 (Cuadro 2)⁸. Si se produce un daño genético importante, y

Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico

Blanco de RUV	Tipo de alteración
C. Langerhans	Menor número, pérdida de procesos dendríticos, motilidad afectada, disminución en expresión de coestimuladores. ⁹
Queratinocitos	Menor capacidad de estimular células T. ⁹
CD8+	Incremento de linfocitos supresores. ¹⁰
CD4+	Disminución de CD4+ circulantes. ¹⁰
Natural Killer	Actividad lítica disminuida, ¹¹ mueren por lisis o apoptosis.
Ácido urocánico de antígeno. ⁸	Acción inmunomoduladora: ↓TNFα, ↓IL-1, MHC I, altera las células presentadoras
TNFα	El aumento produce depleción de células de Langerhans. ⁸
IL-6	Acción antiinflamatoria al estimular la liberación de ACTH. ⁸

Cuadro 2. Cambios en la inmunidad producidos por RUV que pueden perjudicar la vigilancia inmunológica antitumoral. TNFα (factor de necrosis tumoral alfa), IL-1 (interleuquina 1), MHC I (complejo mayor de histocompatibilidad I), ACTH (hormona adrenocorticotrópica)

además éste no es detectado por el sistema inmune, se facilita la progresión tumoral.

RELACIÓN ENTRE EL PATRÓN DE EXPOSICIÓN SOLAR Y EL CÁNCER CUTÁNEO

Se han descrito tres tipos de patrón de exposición solar,¹² cada uno de ellos asociado en mayor o menor grado con un tipo de cáncer cutáneo:

- Patrón de exposición solar intermitente: es más común en personas que trabajan bajo techo y que sólo reciben sol los fines de semana o durante las vacaciones. Las quemaduras solares se encuentran en este grupo de sujetos.
- Patrón de exposición solar crónico: se encuentra en las personas que laboran en exteriores o que permanecen constantemente bajo el sol.
- Exposición solar acumulada: es la cantidad de exposición solar, tanto crónica como intermitente, recibida por una persona.

Patrón de exposición solar y carcinoma escamocelular (CEC)

El CEC es el que tiene evidencia más clara de ser inducido por el sol. Se observa especialmente en áreas fotoexpuestas y en caucásicos. El CEC se asocia de manera muy frecuente con las queratosis actínicas (QA);¹³ hasta el 10% de las QA evolucionan hacia un CEC y casi siempre ese CEC se localiza cerca de una QA.¹⁴

El CEC se encuentra más en personas que han estado crónicamente expuestas al sol. En un trabajo se observó que con más de 70.000 horas acumuladas de sol, el riesgo de adquirirse se incrementaba sin importar si esas horas de sol habían sido recibidas de manera crónica o intermitente.¹⁵

La radiación UVB es la más implicada en la patogénesis del CEC. El modelo animal apoya esta afirmación con experimentos en ratones albinos, donde se han utilizado fuentes de UVB de 280 a 320 nm, logrando inducir la formación de QA y CEC.^{16,17} Además hay reportes epidemiológicos que confirman cómo el uso crónico de filtros solares con espectro para UVB ha disminuido el desarrollo de QA.¹⁸

Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico

Patrón de exposición solar y melanoma

El primero en relacionar el melanoma con la exposición solar fue McGovern en 1952. La asociación más alta la tiene el léntigo maligno melanoma.¹⁹ En la actualidad varios autores coinciden en que el incremento en la incidencia del melanoma se ha visto afectado por el aumento en las exposiciones solares intermitentes recibidas por la población. Este tipo de exposición no deja que la piel se adapte en cuanto a su producción de melanina y grosor, y es ese golpe de RUV sobre la piel no acostumbrada lo que más lleva al desarrollo de un melanoma. Elwood *et al*²⁰ analizaron 23 estudios de exposición solar intermitente y melanoma, donde la suma-toria del Odds Ratio (OR) fue de 1.71 (95% IC 1, 54-1, 90).

El papel de la exposición solar crónica en la etiopatogenia del melanoma ha sido bastante controvertido. Algunos autores refieren que el daño sostenido en el DNA puede llegar a superar su capacidad de reparación, y llevar al desarrollo del cáncer.¹² El estudio de Elwood *et al*²⁰ no logró apoyar esta afirmación, cuando analizó 22 estudios que relacionaban la exposición solar crónica con el melanoma, con un OR de 0.76 (IC 95% 0.68-0.86). Otros estudios, con metodología y análisis epidemiológico bastante controvertidos, demostraron cómo el bronceado puede ser protector para el desarrollo de melanoma no familiar en personas de piel tipo III, IV y V, pero no en pieles claras que de hecho no se broncean.^{21,22}

También se han realizado varios trabajos de investigación para encontrar una asociación causal entre la quemadura solar y el melanoma. En varios de ellos se cometieron errores metodológicos, como no realizar ajustes por edad, sexo o tipo de piel. Además, el tener variables de confusión importantes como que las pieles claras son más sensibles al sol, se protegen más pero también les da más cáncer, no permite tener un análisis valedero. El sesgo de memoria también ha sido un problema en la elaboración de estos estudios. Cuando a los pacientes con melanoma les preguntaron si se habían quemado gravemente hasta producir dolor y ampollamiento por más de dos días, en los escasos trabajos que hicieron prueba de test-retest, sólo un poco más del 50% de los encuestados respondieron de la misma forma.¹²

Se examinaron 14 estudios sobre quemadura solar y melanoma cuyos resultados tendían a mostrar una asociación causal entre estos dos eventos. Cuando se hicieron los ajustes necesarios según las características del huésped (tipo de piel, edad, sexo), se observó una disminución en el OR y la mayoría no tuvo significancia estadística. Si la

quemadura solar hubiera tenido una asociación causal clara y directa, estos ajustes habrían dejado ver un OR todavía mayor.¹²

La UVA cobró una gran importancia al observar que, a pesar de la introducción de los filtros solares que inicialmente fueron para UVB, la incidencia del melanoma siguió aumentando. Los hallazgos del trabajo donde se realiza un seguimiento desde 1975 de una cohorte de 1.380 pacientes que reciben fototerapia PUVA son preocupantes, al observar un incremento significativo en la incidencia del melanoma, con 23 casos reportados hasta el momento.²³ El estudio en animales como el pez del género *Xiphophorus*²⁴ y el marsupial *Monodelphis doméstica*²⁵ han apoyado también la teoría que la radiación UVA es determinante en el desarrollo del melanoma.

En resumen, ha sido difícil demostrar desde el punto de vista epidemiológico la asociación causal entre exposición solar y melanoma, y siguen siendo más importantes las características genéticas de las personas como factores de riesgo para el desarrollo de éste. Así se demostró en un estudio con 83 pacientes con melanoma, donde se encontró que los pacientes con pieles sensibles al sol y un número alto de nevus melanocíticos tenían un riesgo seis veces mayor de adquirir melanoma, comparado con un riesgo dos veces mayor en las personas con antecedente de exposición solar intensa.²⁶

Patrón de exposición solar y carcinoma basocelular

El patrón intermitente de exposición solar se ha relacionado más con el carcinoma basocelular,¹² pero, así como en el melanoma, el factor genético es determinante en el desarrollo de éste, como se explicará más adelante.

ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL CÁNCER DE PIEL

Con los avances en la biología molecular cada vez se descubren más genes implicados en el desarrollo de los cánceres cutáneos. En cada uno de éstos se ha encontrado que el desequilibrio entre genes supresores y oncogenes es fundamental en su patogénesis.

Alteraciones genéticas en el carcinoma escamocelular

La incidencia de mutaciones en el p53 de pacientes blancos con QA es de 75% a 90%, y en CEC invasivos de 90%.^{13,27} En un 70% de éstas se observa la huella UV.¹² La

Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico

detección de estas mutaciones pudiera diagnosticar un carcinoma en sus primeros estadios. Los pacientes con queratosis actínicas múltiples presentan mutaciones en el *p53* en más de un locus, lo que muestra cómo cada mutación es consecuencia de una lesión diferente por la RUV. La acumulación en el tiempo de estas lesiones es lo que dará origen a los CEC.¹³

Alteraciones genéticas en el melanoma

En melanomas cutáneos familiares y en melanomas esporádicos se han encontrado varias alteraciones en el genoma, que ocasionan un desequilibrio en la relación entre oncogenes y genes supresores y desencadenan la multiplicación de células neoplásicas (Figura 6).

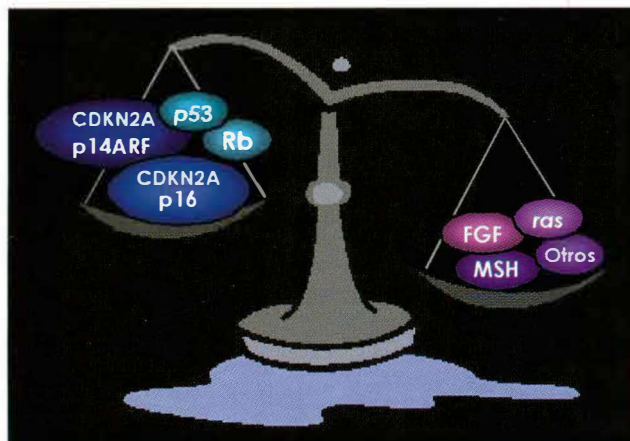


Figura 6. El desequilibrio entre los genes supresores CDKN2A (*p16* y *p14ARF*), *Rb* (proteína del retinoblastoma), *ARF* (alternative reading frame) y los oncogenes *ras*, *FGF* (factor de crecimiento de los fibroblastos), *MSH* (hormona estimulante de los melanocitos), entre otros, es lo que desencadena el cáncer.

Alteraciones en genes supresores

El gen supresor más estudiado en el melanoma es el CDKN2A que se encuentra en el cromosoma 9p21. Codifica la proteína *p16*, que, como se explicó previamente, es un inhibidor de las CDK 4 y 6, y detiene el ciclo celular en G1. Otro producto de este gen es el *p14ARF* (alternative reading frame), que también paraliza el ciclo en G1 al activar el *p53* y *p21*.²⁸ Algunos trabajos han encontrado mutaciones puntuales en el gen del retinoblastoma.²⁹

Alteraciones en oncogenes

Se han visto mutaciones puntuales en el oncogen *ras* y sobreexpresión del gen *myc* en melanomas primarios esporádicos,²⁹ aunque éstas no son un blanco molecular frecuente en la oncogénesis de este tipo de neoplasia. En modelos animales ha sido necesario provocar tanto mutaciones en el *ras* como en el locus del gen CDKN2A para que un melanoma se pueda desarrollar, lo que confirma de nuevo que se requiere la alteración de más de un gen para iniciar un carcinoma, o más importante aún con fines terapéuticos, inactivar un oncogén podría conllevar a la regresión tumoral, así existiera otro tipo de mutaciones.³⁰

Otras alteraciones

Se ha encontrado, en melanomas primarios y secundarios, expresión aumentada de factor de crecimiento de los fibroblastos (*FGF*) y de su receptor, de factor de crecimiento epidérmico (*EGGF*)³¹ y de factor de crecimiento tumoral alfa (*TGFα*).²⁹ Por otro lado, la luz UV estimula la liberación de hormona estimulante de melanocitos alfa (*αMSH*), que al unirse al receptor de melanocortina 1 (*MC1R*) lleva a un incremento de monofosfato de adenosina cíclica (*AMPc*); este último es un facilitador para la reentrada al ciclo celular de una célula que se encuentra en reparación,⁵ y un promotor de la melanogénesis al aumentar la actividad tirosinasa.³² Actualmente el *MC1R* está captando la atención, pues se ha visto que el gen que lo codifica presenta un polimorfismo alto, y las observaciones indican que las variaciones genéticas de este gen pueden ser un factor de susceptibilidad para el desarrollo de melanoma de una manera independiente del color de la piel.³²

Alteraciones genéticas en el carcinoma basocelular

En el 56% de los CBC se han observado mutaciones en *p53*, y en el 65% de éstos la huella UV está presente.³³

Mutaciones en otros genes, como en el gen análogo al gen *patched* (*PTC*) de la mosca de fruta *Drosophila*, juegan un papel importante en el desarrollo del CBC esporádico y en el síndrome de Gorlin o síndrome de nevus basocelular. El gen *ptc* codifica una glicoproteína transmembrana que forma parte de un receptor, junto con otra glicoproteína transmembrana producto de otro gen llamado *smoothened* (*smo*). Este complejo es el receptor para la señal extracelular de la molécula *sonic hedgehog* (*SHH*), y su unión con éste conlleva un cambio conformacional en la proteína *ptc* con activación del complejo *smo*.^{3,31} En resumen, el gen *ptc*

Fotocarcinogénesis: un enfoque práctico

se encarga de suprimir la actividad de otros genes que estimulan el crecimiento y la diferenciación como el gen hedgehog. La activación aberrante de la vía del hedgehog provocaría la formación de tumores en humanos, incluyendo los CBC. En el 30%-40% de los CBC esporádicos se han detectado mutaciones en el gen *ptc* y en sólo el 41% de éstos se ha observado la huella UV.³¹ Encontrar con menos frecuencia huellas UV en CBC que en CEC sugiere que otros eventos mutagénicos, además de la RUV, pueden causar inactivación del gen *ptc*. (Figura 7)

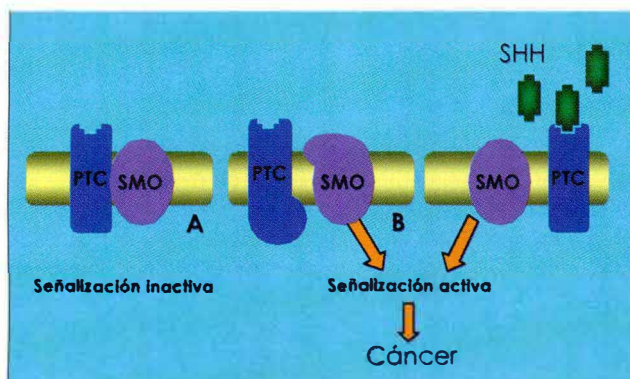


Figura 7. A. Cuando las glicoproteínas *ptc* y *smo* se encuentran en contacto, la señal para el crecimiento y diferenciación se encuentra inhibida. B. Si ocurre una mutación en el gen *ptc* del *smo* o ambos, la unión se pierde entre las dos glicoproteínas, y se activan las señales promotoras de la división celular. C. La proteína hedgehog, señal extracelular, al pegarse a la glicoproteína *ptc*, induce un cambio conformacional y se promueve la formación del tumor. Adaptado de Jhappan C, et al. *Oncogene*. 2003.⁵

CONCLUSIONES

No podríamos vivir sin la radiación solar y no existe duda sobre sus efectos benéficos sobre el ser humano; no obs-

tante, también existe evidencia suficiente de que las sobreexposiciones a ella de manera crónica y/o intermitente pueden llevar al desarrollo de enfermedades graves como el cáncer de piel. Sin embargo, tanto las características genéticas de los individuos como su tipo de piel son determinantes en la susceptibilidad de cada persona para desarrollar cáncer de piel, luego de recibir una cierta cantidad de radiación ultravioleta.

Ha sido muy difícil, tanto en el orden experimental como en el epidemiológico, estudiar la relación entre las diferentes longitudes de onda, la carcinogénesis, el estrés oxidativo o la inmunosupresión. Es importante seguir insistiendo en estos trabajos, puesto que al conocer las longitudes de onda se puede llegar a un mayor entendimiento de la carcinogénesis, diseñar estudios epidemiológicos mejores, avanzar en el desarrollo de los bloqueadores solares y cuantificar el impacto que tiene la disminución o el aumento de la capa de ozono sobre la formación de neoplasias cutáneas.

SUMMARY

Cell-cycle disorders may disarrange cell growth and differentiation, thus initiating cancer. This is why diagnosis and future treatments depends on the advances in molecular biology sciences. Ultraviolet rays are responsible for numerous skin disorders including skin cancers, specially squamous cell carcinoma, where chronic sun exposure is mostly involved. The development of basal cell carcinoma and malignant melanoma has been related with intermittent sun exposure, but genetic factors and skin phototype are determinant in the pathogenesis of these diseases. Skin cancer's molecular biology and its relation to sun exposure is reviewed in this article.

Key words: ultraviolet radiation, skin cancer, DNA damage.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Neoplasias. En: Robbins, Patología Estructural y Funcional, WB Saunders, Philadelphia, 2000; 8: 294-347.
2. Knudson A. Mutation and cancer: a statistical study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-823.
3. Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 939-969.
4. Kripke ML. Carcinogenesis: Ultraviolet Radiation. En: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, et al. *Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill. 1999: 465-472.
5. Jhappan C, Noonan FP, Merlino G. Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. *Oncogene* 2003; 22: 3099-3112.
6. Wang SQ, Setlow R, Bexrick M, et al. Ultraviolet A and melanoma: A review. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 837-846.
7. Ananthaswamy HN, Kripke ML. Mechanisms of ultraviolet radiation: carcinogenesis and immunosuppression. Miller SJ, Maloney ME. *Cutaneous Oncology*. Blackwell Science 1998; 14:115-120.
8. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999; 140: 995-1009.
9. Yoshikawa T, Rae V, Bruins Solt W, et al. Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 530-536.
10. Hersey P, Haran G, Hasic E, et al. Alteration of T cell subsets and induction of suppressor T cell activity in normal subjects after exposure to sunlight. *J Immunol* 1983; 31:171-174.
11. Hersey P, Magrath H, Wilkinson F. Development of an *in vitro* system for the analysis of ultraviolet radiation induced suppression of natural killer cell activity. *Photoche, Photobiol* 1993; 57: 279-284.
12. Berwick M. Patterns of sun exposure which are causal for melanoma. *Melanoma Crit Debates* 2002; 1:3-15.
13. Ortonne JP. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2002; 146: 20-23.
14. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment: a patient oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1029-1031.
15. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, et al. The multicentre south European study 'Helios' II, different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996; 73:1447-1454.
16. Nomura T, Nakajima H, Hongyo T, et al. Induction of cancer, actinic keratosis and specific p53 mutations by UV-B light in human skin maintained in severe combined immunodeficient mice. *Cancer Res* 1997; 57: 2081-2084.
17. Li G, Ho V, Berean K, et al. Ultraviolet radiation induction of squamous cell carcinomas in p53 transgenic mice. *Cancer Res* 1995; 55: 2070-2074.
18. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993; 329:1147-1151.
19. Norgauer J, Idzko M, Panther E, et al. Xeroderma Pigmentosum. *Eur J Dermatol* 2003 ; 13 : 4-9.
20. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997; 73:198-203.
21. Holly EA, Aston DA, Cress RD, et al. Cutaneous melanoma in women .I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 923-933.
22. Weinstock MA, Colditz GA, Willeett WC, et al. Melanoma and the sun: the effect of swimsuits and a healthy tan on the risk of nonfamilial malignant melanoma in women. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 462-470.
23. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:755-761.
24. Setlow RB, Grist E, Thompson K, et al. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6666-6670.
25. Ley RD. Ultraviolet radiation A-induced precursors of cutaneous melanoma in *Monodelphis domestica*. *Cancer Res* 1997; 57:3682-3684.

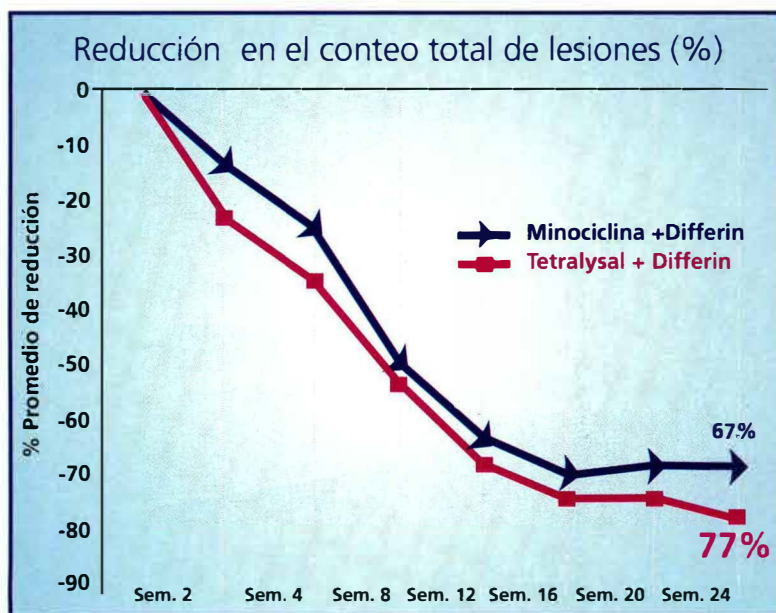
26. Elwood JM, Williamson C, Stapleton PJ. Malignant melanoma in relation to moles, pigmentation, and exposure to fluorescent and other light sources. *Br J Cancer* 1986; 53: 65-74.
27. Park WS, Lee HK, Lee JY, *et al*. p53 mutations in solar keratoses. *Hum Pathol* 1996; 27: 1180-1184.
28. Piepkorn M. Melanoma genetics: An update with focus on the CDKN2A(p16)/ARF tumor. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:705-722.
29. Ortonne JP. Photobiology and genetics of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 146:11-16.
30. Berns A. Turning on tumors to study cancer progression. *Nature Med* 1999; 5:989-990.
31. Puig LI. Oncogenes y genes supresores tumorales en el melanoma maligno cutáneo. *Act Dermatol* 1997; 10: 705-713.
32. Kadekaro AL, Kavanagh RJ, Wakamatsu K, et al. Cutaneous Photobiology. The Melanocyte vs. The Sun: Who will win the final round? *Pigment Cell Res* 2003; 16: 434-447.
33. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol* 2002; 146: 17-19.

Tetralysal[®]

l i m e c i c l i n a



Mejores y más rápidos resultados
en la terapia combinada^{4,5}



- Mejor respuesta a las 2 semanas de tratamiento
- **77%** de reducción en el conteo total de lesiones **Tetralysal + Differin**

Estudio COLOMBIANO de eficacia y seguridad comparando Limeciclina + Adapalene y Minociclina + Adapalene en el tratamiento de Acné vulgaris. Campo M. H, Zuluaga A., Escobar P. Motta A. Argote A. Jaramillo C., Rueda M. J.

Presentaciones:

- 300 mg Caja x 16 caps. Reg. INVIMA No. 2001M-0000813
- 150 mg Caja x 8 caps. Reg. INVIMA No. M-006071

Nuevo



**Borrar las huellas del pasado en sus
pacientes ahora está en sus manos**

Nuevo

Hansaplast Reductor de Cicatrices

- Apósitos hidroactivos para reducir visiblemente cicatrices hipertróficas y eritematosas.
- Asépticos y autoadhesivos.
- Sin contraindicaciones.
- Actúan de manera natural y sin dolor, en cicatrices antiguas y recientes.
- Fáciles de usar: Ocho semanas de tratamiento continuo al menos 12 horas diarias.
- Producto OTC con distribución en droguerías y autoservicios.

Para mayor información llame al tel.: 9800 524300 o escriba al E-mail:
general@beiersdorf.com

Hansaplast, sabe cuidar a tu familia.



BDF●●●●

Beiersdorf S.A.

Tecnología Alemana 

Foliculitis pustular eosinofílica en una niña atópica

José Johani García Gómez

Juan Carlos Wolff Idárraga

Luis Alfonso Correa Londoño

Amparo Ochoa Bravo

RESUMEN

Presentamos el caso de una niña de seis años con antecedentes de atopia (asma), con lesiones papulares y pustulares foliculares, algunas necróticas, de dos meses de evolución. Mediante biopsia de piel se diagnosticó foliculitis pustular eosinofílica, condición poco frecuente asociada con sida y otros trastornos de la regulación inmune.

Palabras clave: Foliculitis, eosinófilos, atopia

HISTORIA CLÍNICA

Se presenta el caso de una niña de seis años, quien mientras estaba internada en el Hospital La María de Medellín, por un síndrome de dificultad respiratoria secundario a bronconeumonía, fue valorada por dermatología por presentar lesiones en la cara y el tronco de un mes de evolución; ya había recibido tratamiento con dicloxacilina sin mejoría. Al examen físico se encontraron pápulas, nódulos, pústulas y algunas lesiones necróticas de distribución folicular de predominio en la cara y las extremidades superiores (Figura 1)



Figura 1. Múltiples pápulas foliculares y nódulos eritematosos, en la cara y los miembros superiores.

José Johani García Gómez, *Dermatólogo, Universidad de Antioquia, Medellín.*

Juan Carlos Wolff Idárraga, *Docente Dermatopatología, Universidad de Antioquia, Medellín.*

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

Amparo Ochoa Bravo, *Docente Dermatología Pediátrica Universidad de Antioquia, Medellín.*

Correspondencia: José Johani García Gómez, e-mail: jjgg@latinmail.com

Como antecedente de importancia se encontró la atopia consistente en hiper-reactividad de vías aéreas. En esos momentos recibía tratamiento por pediatría con ampicilina y beta 2 agonistas. Su hemoleucograma reportó 8500

Foliculitis pustular eosinofílica en una niña atópica

leucocitos/mm³, neutrófilos 54,8%, linfocitos 40,2% y monocitos 5%; hemoglobina 13,6 g y hematocrito 38%. No se encontró eosinofilia en éste, ni en otros hemoleucogramas tomados. Los anticuerpos para VIH fueron negativos.

Se decidió tomar biopsia de piel con impresión diagnóstica de foliculitis eosinofílica o foliculitis piógena. Se encontró un ostium folicular taponado por queratina y detritus celulares; este folículo estaba infiltrado por acúmulos y abscesos de neutrófilos y eosinófilos, mezclados con linfocitos que destruían la pared folicular (Figura 2). Se repitió la biopsia de piel y se confirmaron estos mismos hallazgos.

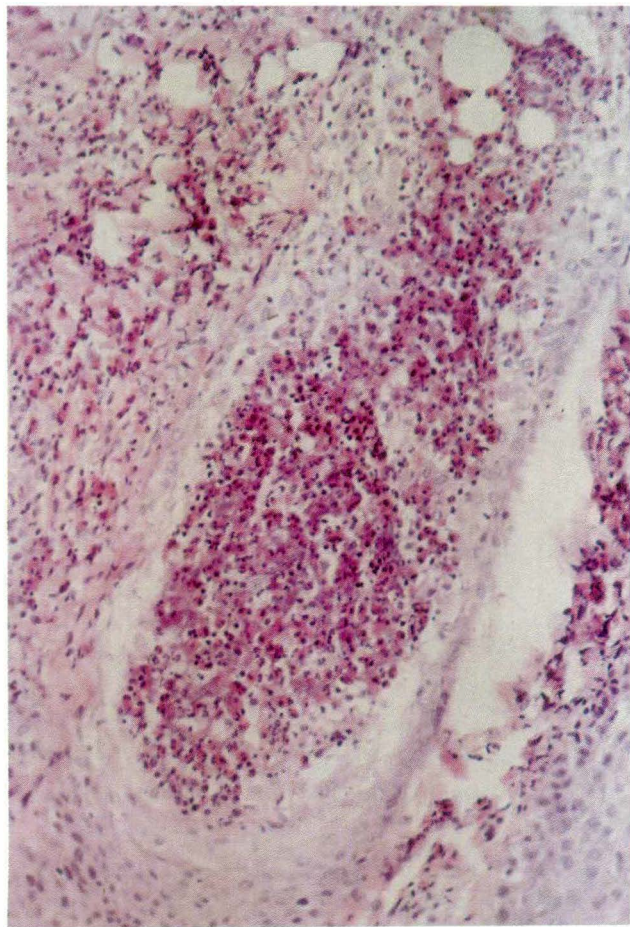


Figura 2. Infiltrado inflamatorio folicular constituido por eosinófilos.

Con el cuadro anotado se hizo diagnóstico de foliculitis pustular eosinofílica, forma infantil, y se inició tratamiento con dapsona, que se tuvo que disminuir de 2,5 mg/kg/día a 1,2 mg/kg/día por cianosis en los labios, lográndose excelente respuesta (Figura 3).



Figura 3. Respuesta al tratamiento con dapsona.

DISCUSIÓN

La foliculitis pustular eosinofílica es una dermatosis descrita por Ofuji en pacientes adultos en 1970¹ y por Lucky *et al* en infantes en 1984.²

En la literatura reciente sólo se han descrito 40 casos de esta enfermedad en la población infantil; en adultos este tipo de foliculitis se ha asociado con infección por VIH, pero tal asociación es poco frecuente en la población pediátrica.³

Foliculitis pustular eosinofílica en una niña atópica

Los probables mecanismos etiopatogénicos de esta enfermedad incluyen los factores quimiotácticos de los eosinófilos como IL-5, y moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1; autoanticuerpos a componentes epidérmicos o foliculares; e hiperreactividad a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Pytilosporum ovale* o *Staphylococcus aureus*.³

La histopatología, como en nuestra paciente, muestra un infiltrado inflamatorio perifolicular y perianexial en la dermis media y superior, compuesto por eosinófilos mezclados con neutrófilos y mononucleares. Se ven figuras en llamas entre los haces colágenos.⁴

En adultos se observa exocitosis de eosinófilos, neutrófilos y monocitos, que lleva por último a la destrucción del folículo e infiltración de la glándula sebácea.^{4,5}

Al examen clínico los adultos presentan pápulas y pústulas foliculares desde puntiformes hasta 3 mm, en la cara, el tronco y algunas veces en las extremidades; para algunos autores es patognomónica la configuración anular o arciforme.⁵ En niños y adolescentes hay mayor compromiso del cuero cabelludo.

La edad más común de presentación de la foliculitis eosinofílica pediátrica son los primeros seis meses, con resolución entre los cuatro y los 36 meses. Hay predominio masculino, excepto en el grupo de edad entre los cuatro y los nueve años, en el cual se incluye nuestra paciente, donde predominan las mujeres y el compromiso del cuero cabelludo es inusual.⁴

Magro y Crowson reportaron diez pacientes con atopia y una forma de foliculitis eosinofílica nodular, ulcerativa o con base hemorrágica; de ellos, sólo una correspondía a un

caso pediátrico.³ Estos autores proponen que tal manifestación se debe a una excesiva reacción inmune de tipo IV ante ciertos estímulos antigénicos como bacterias, hongos o productos químicos.

Esta enfermedad se debe diferenciar de las piodermis, la foliculitis bacteriana y la pitiriasis liquenoide aguda, mediante cultivos y biopsia de piel.²

El tratamiento se hace con antihistamínicos como cetirizina; los esteroides tópicos aceleran la curación. La dapsona ha probado ser efectiva como ocurrió en nuestro caso.^{2,5}

En adultos se han empleado aines como indometacina y naproxén, que disminuyen los factores quimiotácticos de eosinófilos derivados de ácido araquidónico,¹ así como isotretinoína. El puva y el metronidazol han mostrado utilidad en los casos asociados con sida.⁵

Se quiso presentar este caso en vista de su poca frecuencia, sumado a la buena respuesta a la dapsona, lo que apoya los reportes de que este medicamento sea una buena opción para el tratamiento.

SUMMARY

We present the case of a six year-old atopic girl, with follicular papular and pustular lesions, some necrotic, of two months duration. By a skin biopsy we diagnosed a pustular eosinophilic folliculitis, a rare disorder, often associated to AIDS and other disorders of immune regulation.

Key words: folliculitis eosinophils, atopy.

Foliculitis pustular eosinofílica en una niña atópica

BIBLIOGRAFÍA

1. Youn CS, Cho KH. Eosinophilic pustular folliculitis treated with naproxen (correspondence). *Br J Dermatol* 2001; 145: 514-515.
2. Coulson IH, Ling TC, Stringfellow HF. Case 2. *CI Exp Dermatol* 2002; 27: 80-81.
3. Magro C, Crowson A. Necrotizing eosinophilic folliculitis as a manifestation of the atopic diathesis. *Int J Dermatol* 2000; 39: 672-677.
4. Roberts N, Antaya RJ, Staughton R. Hypereosinophilic disorders. En: *Textbook of Pediatric Dermatology* 2000. Oxford: Blackwell Science Ltd. 1865-1871.
5. Patrone P, Bragadin G, Stinco G *et al.* Ofuji disease: diagnostic and therapeutic problems: a report of three cases. *Int J Dermatol* 2001; 40: 512-515.

Carcinoma anexial microquístico

Reporte de un caso y revisión de la literatura

Paola Plata

Ana Francisca Ramírez Escobar

Álvaro Acosta de Hart

Xavier Rueda C.

Mariam Rolón

José Antonio Bello

RESUMEN

El carcinoma anexial microquístico (CAM) es un tumor poco frecuente fácilmente confundido con otras neoplasias benignas y malignas, por su comportamiento biológico de crecimiento lento, su frecuente invasión perineural y gran extensión subclínica; se comporta de una manera localmente agresiva.

Se presenta el caso de una mujer de 58 años, con una lesión tumoral localizada en la región temporal derecha, recidivante en tres oportunidades.

Las patologías previas reportaron un carcinoma basocelular morfeiforme. Se toma nueva biopsia que evidencia un CAM.

Palabras clave: carcinoma anexial microquístico, carcinoma ductal sudoríparo esclerosante, invasión perineural.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 58 años, con diez años de evolución de una lesión localizada en la región temporal derecha; había sido resecada en dos ocasiones con el diagnóstico de un carcinoma basocelular morfeiforme; la última resección se le había realizado en el año 2002. El tumor recidivó, motivo por el cual fue remitida al Instituto Nacional de Cancerología.

Al examen físico se evidenciaban cicatrices quirúrgicas previas más una placa de 5 x 2 cm, perlada y de bordes mal definidos, que comprometía la región temporal derecha (Figura 1).

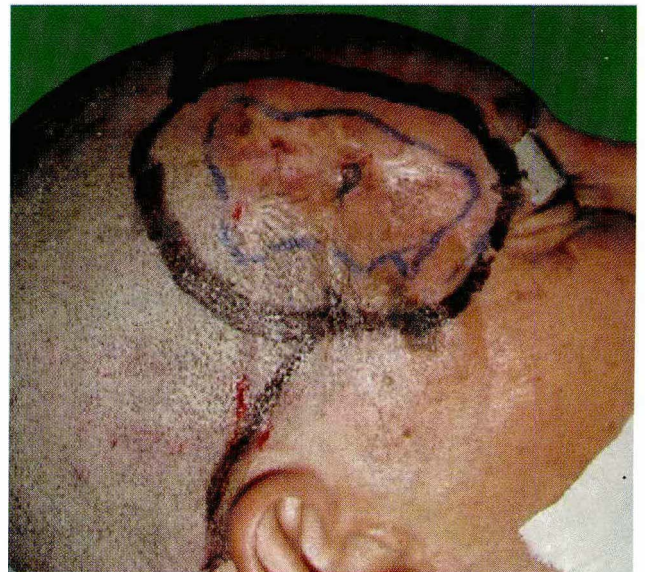


Figura 1. Foto prequirúrgica en donde se evidencia un tumor de bordes mal definidos; nótese el margen de seguridad lateral de 1 cm.

Paola Plata, *R III Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá., D.C.*

Ana Francisca Ramírez Escobar, *Dermatóloga, especialista en entrenamiento en Dermatología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá D.C.*

Álvaro Acosta de Hart, *Profesor Asociado, Docente Dermatología Oncológica, Universidad Nacional de Colombia, Jefe sección Dermatología INC, Bogotá D.C.*

Xavier Rueda, *Dermatólogo Oncólogo INC, Bogotá D.C.*

Mariam Rolón, *Patóloga INC, Bogotá, D.C.*

José Antonio Bello, *Cirujano Plástico, especialista en entrenamiento en Cirugía Plástica Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C.*

INSTITUCIÓN EN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá D.C.

Correspondencia: anafrancisca@hotmail.com

Carcinoma anexial microquístico

Con la impresión diagnóstica de un carcinoma basocelular recidivante se tomó una nueva biopsia de piel, que reportó tumor maligno compuesto por células basaloideas que infiltraban ampliamente la dermis formando pequeñas trabéculas, quistes con queratina y estructuras de tipo glandular. Además se encontró un estroma marcadamente desmoplásico e invasión perineural marcada.

Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de un CAM (Figuras 2, 3).

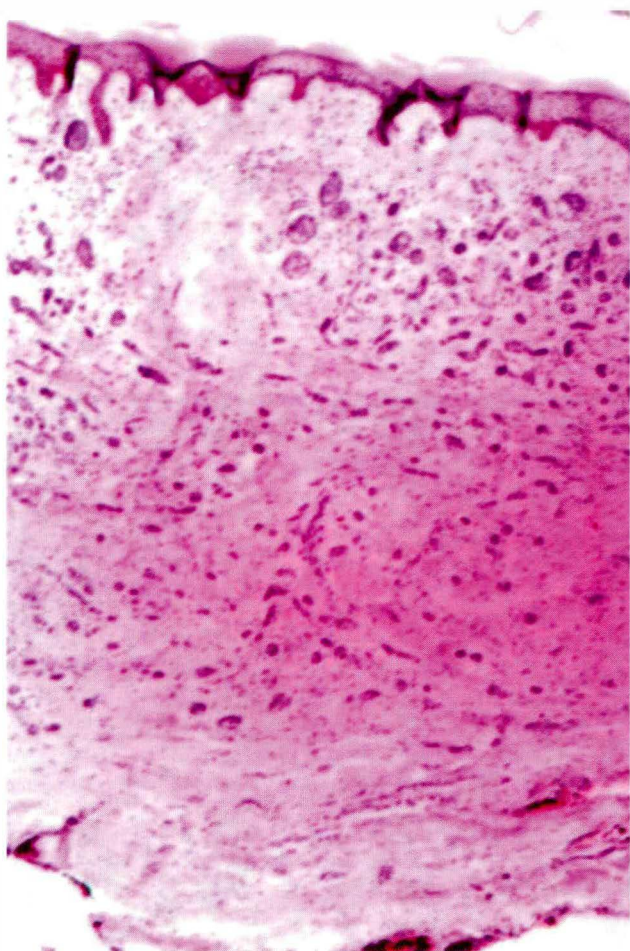


Figura 2. Tumor que infiltra en pequeñas trabéculas todo el espesor de la dermis, con formación de pequeños quistes córneos en la dermis superficial.

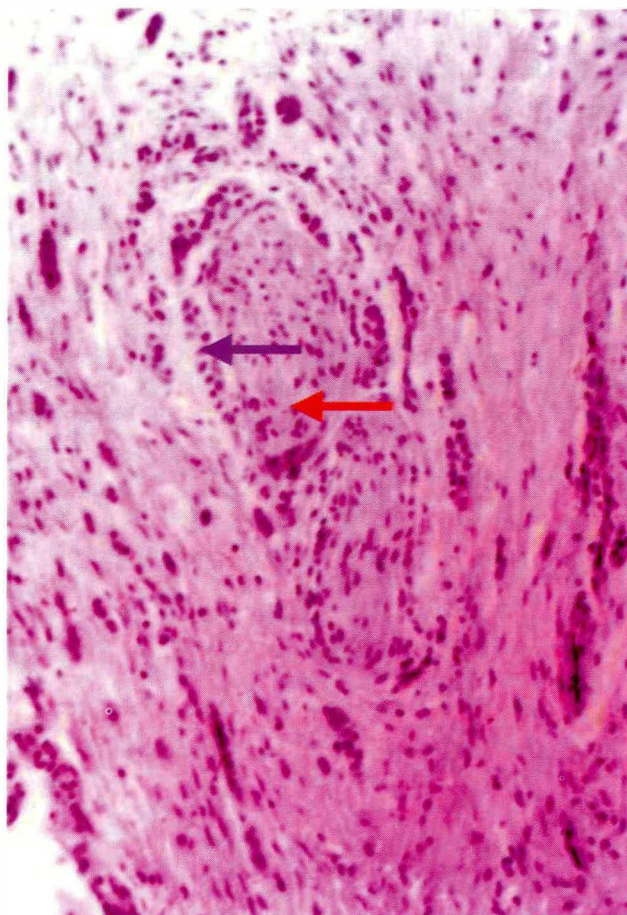


Figura 3. Invasión perineural: se observa un nervio (flecha roja); en el espacio perineural se ven células tumorales (flecha azul).

Se realizó resección quirúrgica por el servicio de cirugía plástica oncológica con márgenes laterales de 1 cm de seguridad, y en profundidad con resección de periostio; se cubrió con un colgajo de cuero cabelludo. El reporte posterior de la patología evidenció persistencia focal del tumor en uno de los márgenes laterales.

Se realizó ampliación lateral del margen quirúrgico, y se encontraron márgenes negativos por patología convencional.

El seguimiento actual es de seis meses sin recidiva local.

Carcinoma aneal microquístico

DISCUSIÓN

El carcinoma aneal microquístico o carcinoma ductal sudoríparo esclerosante fue inicialmente descrito por Goldstein, Barr y Santa Cruz en 1982.¹

Se presenta con mayor frecuencia entre la 5ª y 6ª décadas de vida; en algunos estudios se encontró un leve aumento de su incidencia en el género femenino.² Alrededor del 88% de los CAM se sitúan en la cabeza y el cuello, la región centofacial es la predilecta, y la piel del labio superior es la localización más frecuente.²

Se presenta como nódulos, placas o tumores de coloración amarillo pálido y crecimiento lento; usualmente pasan desapercibidos por el paciente años antes del diagnóstico. Los síntomas descritos con mayor frecuencia son entumecimiento, quemazón y parestesias que son indicadores de invasión perineural.³

La mayoría de los CAM se localizan en piel dañada crónicamente por el sol, lo cual sugiere una posible relación con la luz ultravioleta.^{4,5}

La histopatología evidencia un tumor mal circunscrito, con nidos epiteliales mal demarcados, trabéculas y cordones de células que invaden la dermis profunda y llegan hasta el tejido celular subcutáneo; lo más característico es la presencia de numerosos quistes llenos de queratina y quistes ductales bien diferenciados dentro de un estroma desmoplásico. El grado de mitosis y atipia es bajo y en la mayoría de los casos se documenta invasión perineural.⁴

Su histogénesis muestra diferenciación principalmente folicular y ecrina; se cree derivado de un queratinocito pluripotencial aneal capaz de diferenciarse en forma dual. En los estudios de inmunohistoquímica el antígeno carcinoembrionario (ACE), el antígeno de la membrana epitelial y las citoqueratinas son los que se expresan con mayor frecuen-

cia. El ACE ayuda a diferenciarlo de otros tumores como el tricoepitelioma desmoplásico, pues marca estructuras glandulares mas no estructuras pilares, por lo tanto el CAM es positivo para ACE y el tricoepitelioma desmoplásico es negativo; las queratinas AE13 y AE14 son positivas en los pequeños quistes córneos del CAM y demuestran que existe también diferenciación pilar en este tumor.⁴

Los diagnósticos diferenciales histológicos del CAM incluyen los siringomas, el tricoepitelioma desmoplásico, el carcinoma basocelular morfeiforme, el tricoadenoma, el carcinoma ecrino, y el carcinoma metastásico de mama.¹

El tratamiento de elección es la cirugía, el margen de seguridad recomendado en la literatura varía entre 1 y 3 cm, con tasas de recurrencia de hasta el 40%, descritas tres o más años después del procedimiento quirúrgico inicial.⁴ La cirugía micrográfica de Mohs se reporta como la técnica con menos recurrencias.³

Es necesario un seguimiento cuidadoso de estos pacientes debido a que la extensión subclínica del CAM lo hace muy agresivo localmente y con una alta morbilidad.

SUMMARY

Microcystic adnexal carcinoma is an infrequent neoplasm that can be easily misdiagnosed as other benign and malignant neoplasms. It is a slow growing tumor and has a great subclinic extension; the lesions are highly neurotropic with a locally aggressive behavior.

We report a 58 year-old female patient with a right temporal neoplasm, recurrent in three occasions. Previous pathology reported morpheiform basal cell carcinoma; a new biopsy reports microcystic adnexal carcinoma.

Key words: microcystic adnexal carcinoma, sclerosing sweat duct carcinoma, perineural invasion.

Carcinoma anexial microquístico

BIBLIOGRAFÍA

1. Callahan E, Vidimos A, Bergfeld W. Microcystic adnexal carcinoma (MAC) of the scalp with extensive pilar differentiation. *Dermatology Surgery* 2002; 28:536-539.
2. Hodgson T, Haricharen A, Barrett A. Microcystic adnexal carcinoma: an unusual cause of swelling and paraesthesia of the lower lip. *Oral Oncology* 2003; 39:195-198.
3. Abbate M, Zeitouni N, Seyler M. Clinical course, risk factors, and treatment of microcystic adnexal carcinoma: a short series report. *Dermatology Surgery* 2003; 29:1035-1038.
4. Culhad N, Coupçu H, Dikicioglu E. Microcystic adnexal carcinoma: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:723-725.
5. Snow S, Madjer D, Hardy S. Microcystic adnexal carcinoma: report of 13 cases and review of the literature. *Dermatologic Surgery* 2001;27:401-408

Síndrome de blue rubber bleb nevus

Diego Espinosa A.
Luz Marina Gómez V.
Natalia Zuluaga J.

RESUMEN

El síndrome de blue rubber bleb nevus es una entidad rara caracterizada por malformaciones venosas múltiples en la piel, y compromiso de otros órganos, principalmente el tracto gastrointestinal.

Se reporta el caso de una mujer de 48 años, quien desde los 13 años presenta aparición progresiva de lesiones nodulares blandas de color azul, dolorosas, que comprometieron principalmente su hemicuerpo derecho. La eco dúplex de las lesiones y el compromiso del núcleo lenticular derecho del cerebro por resonancia magnética nuclear nos llevaron a confirmar el diagnóstico.

Palabras clave: blue rubber bleb nevus, malformaciones venosas.

HISTORIA CLINICA

Mujer de 48 años, educadora, quien consultó por lesiones nodulares múltiples, dolorosas (a la palpación y con el frío) en el pie y el antebrazo derechos. Estas iniciaron a los 13 años de edad y progresaron lentamente en número y tamaño. Refería tener cefaleas ocasionales pero no había síntomas gastrointestinales ni de otro tipo. No relató antecedentes personales de importancia ni historia de familiares con cuadro similar.

El examen físico reveló una paciente en aparentes buenas

condiciones generales que presentaba múltiples nódulos azul violáceos, blandos, variables en tamaño desde 0,5 a 1,5 cm de diámetro, localizados en dorso de muñeca derecha, cara ventral de antebrazo y codo derechos, región medial de talón y hallux derechos (Figuras 1, 2). No había palidez de mucosas ni compromiso de las mismas por lesiones. El resto del examen físico fue normal.

Se solicitaron exámenes de laboratorio que incluyeron:



Figura 1. Lesiones nodulares azul violáceas en el pie derecho.

hemograma completo, sangre oculta en heces, endoscopia, colonoscopia, eco abdominal, Rx de extremidades afectadas, eco dúplex de las lesiones, y resonancia magnética nuclear de cráneo.

El hemograma fue normal, la sangre oculta en heces fue negativa, la endoscopia superior no mostró malformaciones venosas y los Rx de extremidades no evidenciaron lesiones óseas. La ecografía dúplex reportó nódulos sólidos formados por estructuras venosas de calibre moderado, dilatadas, compatibles con malformaciones vasculares de tejidos blandos de flujo lento y con áreas de calcificación.

Diego Espinosa A., Dermatólogo, colaborador Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Luz Marina Gómez V., Dermatóloga, Jefe del Servicio de Dermatología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Natalia Zuluaga J., RI Dermatología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Correspondencia: Natalia Zuluaga J. Clínica Universitaria Bolivariana carrera 72 A No. 78B-50, telefax 4415749, Medellín, Colombia.

e-mail: nzj225@yahoo.com

Síndrome de blue rubber bleb nevus

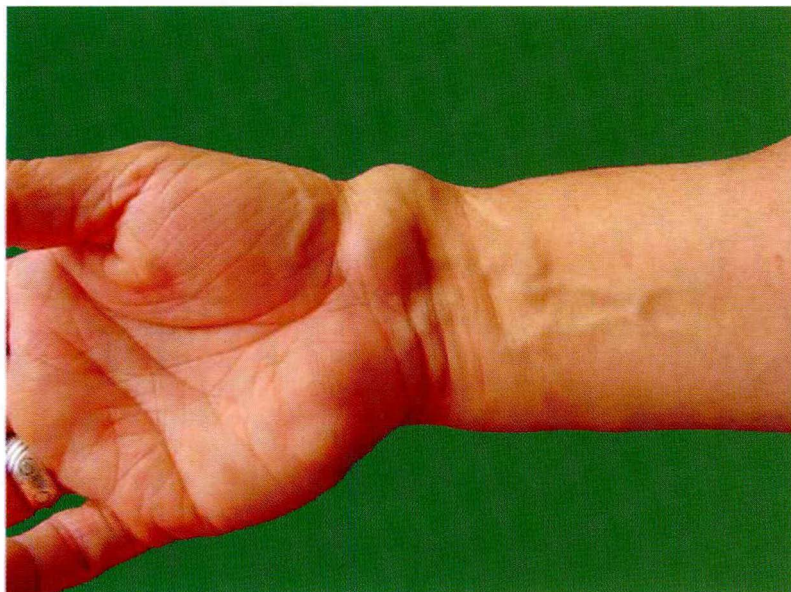


Figura 2. Compromiso de la muñeca y antebrazo derechos.

nes. Igualmente, la resonancia magnética reportó malformaciones venosas en el núcleo lenticular derecho del cerebro (Figura 3).

Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de síndrome de blue rubber bleb nevus, en este caso unilateral y con compromiso de SNC.

Debido a lo sintomático de las lesiones en el pie derecho, la paciente fue remitida a cirugía plástica para manejo quirúrgico de algunas de ellas, especialmente las que causaban incapacidad funcional. Se dio educación a la paciente sobre el seguimiento de su enfermedad y signos de alarma como anemia por sangrado crónico.

DISCUSIÓN

El síndrome de blue rubber bleb nevus es un raro desorden de herencia esporádica, con escasos reportes de autosómica dominante (se ha descrito en pacientes sin historia familiar de la enfermedad). Ocurre por igual en hombres y mujeres, y la edad de presentación es desde el nacimiento hasta la infancia temprana.¹⁻³

En 1958, W. Bean diferenció el síndrome de otras malformaciones vasculares cutáneas y lo llamó blue rubber bleb nevus (también es llamado síndrome de Bean).²

El diagnóstico clínico se hace por las lesiones en piel, azules oscuras o purpúricas, suaves al tacto, cauchosas, nodulares (algunas pedunculadas), limitadas en número (aunque pueden ser múltiples y hasta de 5 cm). Puede existir dolor y aumento de sudoración sobre las lesiones.¹⁻³

El sistema que se afecta con mayor frecuencia en forma asociada es el gastrointestinal, y aunque no se ha establecido el porcentaje, también puede comprometer cavidad oral, nasofaringe, pulmón, pleura, cerebro y articulaciones, lo cual lleva en ocasiones a trombosis o coagulopatías. Se han reportado convulsiones como primera manifestación de la enfermedad por compromiso del SNC.¹⁻⁴

Las lesiones muestran en la histología canales vasculares largos e irregulares que contienen glóbulos rojos y material fibrinoide, con zonas de calcificación que comprometen la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo. Las paredes fibrosas de los grandes canales las conforman células endoteliales cuboidales entre células de músculo liso y tejido conectivo.^{1,5}

En los exámenes de laboratorio es usual encontrar anemia por deficiencia de hierro (sangrado crónico, principalmente gastrointestinal), lo que puede llevar a los niños a retardo del crecimiento.²

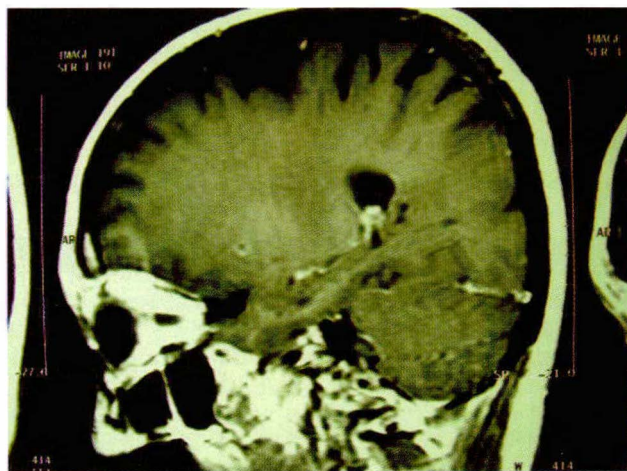


Figura 3. Resonancia magnética de cráneo: malformaciones venosas en el núcleo lenticular derecho.

Síndrome de blue rubber bleb nevus

El diagnóstico es eminentemente clínico. Los diagnósticos diferenciales incluyen el síndrome de Mafucci (incluso puede coexistir con el síndrome de Bean), el síndrome de Ollier, la hemangiomatosis congénita difusa, el síndrome de Osler-Weber-Rendu, los tumores glómicos múltiples y particularmente en este caso la hemangiomatosis cavernosa unilateral dermatómica.^{1,4}

Con respecto al manejo, si las lesiones son superficiales, se ha descrito con éxito el láser de CO₂ (principalmente en lesiones sintomáticas o con fines cosméticos). También se ha descrito la escisión quirúrgica, pero las lesiones tienden a recurrir un tiempo después.^{1,2,4}

El pronóstico es bueno y la expectativa de vida normal si se controla el sangrado, principalmente en aquellos con afección gastrointestinal. Las malformaciones venosas no involucionan y persisten toda la vida.^{1,2}

La importancia del caso que acabamos de presentar radica en tres factores:

1. Lo raro del síndrome.
2. El compromiso unilateral.
3. El compromiso de SNC.

SUMMARY

Blue rubber bleb nevus is an uncommon disease characterized by multiple venous malformations on the skin and involvement of other systems, specially gastrointestinal tract.

We report a 48 year-old woman who had multiple bluish, soft and tender nodules on the right side of the body since age 13. Diagnosis was confirmed by ultrasound of the lesions and by central nervous system magnetic resonance imaging, which showed right lenticular nucleus involvement.

Key words: Blue rubber bleb nevus, venous malformations.

Síndrome de blue rubber bleb nevus

BIBLIOGRAFÍA

1. Requena L, Sanguenza O. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations, and dilatation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 523-549.
2. D. Joseph Demis: *Clinical Dermatology*, Volume 2, 1987 pag 7-68.
3. Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen K. *Dermatology in General Medicine*.
4. Eiris-Punal J, Picon-Cotos M, Viso-Lorenzo A, Castro-Gago M. Epileptic disorder as the first neurologic manifestation of Blue Rubber Bled Nevus. *J Child Neurol*. 2002;3:219-22
5. Weedon D: *Skin Pathology*, 2nd edition 2002: Pag 1003-1004.

Roche



22 AÑOS DE INVESTIGACION CONTINUA,
CERCA DE 200.000
HORAS DE TRABAJO
Y MAS DE 12 MILLONES DE
PACIENTES TRATADOS LO RATIFICAN

Roaccutan®

isotretinoína

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 20 y 30 cápsulas de 20 mg, Reg. San. Invima No. 008120 R-1

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

COMPOSICIÓN: 1 cápsula contiene 10 o 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 fisiología. **INDICACIONES:** ROACCUTAN está indicado en las formas graves de acné, rebeldes a otros tratamientos. Acné quístico y conglobato. **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 se llega a presentarse un embarazo mientras se sigue tratamiento con cualquier dosis de ROACCUTAN aun durante periodos cortos. Potencialmente todo bebé expuesto puede resultar afectado. Se ha reportado depresión, síntomas psicóticos 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 si se presentan signos de depresión y/o referencia 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. **ESTERATOGENICO:** 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 (lípidos en ayunas) deben chequearse también (antes y un mes después de iniciar la terapia, al igual que al finalizar periodos de 3 ó 4 meses de tratamiento). En pacientes con alto riesgo de hipervitaminosis A (con diabetes, alcoholismo, obesidad o con trastornos del metabolismo lipídico) y que estén 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 lo posible evitar los lentes de contacto. Igualmente puede producirse dermatitis facial, prurito, sudor y formación acroantida de tejido granular en las erupciones de acné. Ocasionalmente se han observado adelgazamiento reversible del cabello (antrópicometría), alopecia reversible con dosis altas y por periodos largos, o dolor en los músculos y articulaciones y muy raramente inflamación del intestino (colitis, ileo, hemorragias), hiperuricemia y trastornos psíquicos o del SNC (ej. alteraciones de la conducta, crisis convulsivas y depresión). En niños se han observado alteraciones en el sistema óseo e hiperostosis (osteíte precoz de la apfisis), así como en adultos. **Precauciones:** «dosis altas» se han observado incrementos transitorios y reversibles en los niveles séricos de colesterol y disminución del HDL. Ver información completa vademecum. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** Debe evitarse el tratamiento concomitante con ROACCUTAN y vitamina A, debido a que los síntomas de hipervitaminosis pueden incrementarse. Evitar el tratamiento concomitante con tetraciclinas (puede producir hipertensión intracranial benigna). **SOBREDOSIFICACIÓN:** Aunque la toxicidad aguda del ROACCUTAN es baja, en casos incidentales de sobredosis pueden aparecer signos de hipervitaminosis A. Sin embargo, puede indicarse lavado gástrico en las primeras horas después de la sobredosis. **POSLOGIA:** Fisiología estándar. La terapia debe iniciarse con 0.5 mg/kg/d al día. El acné suele agravarse por un periodo corto al inicio del tratamiento. La eficacia y efectos secundarios varían en cada caso en particular. Después de un tratamiento de cerca de 4 semanas, la fisiología para el tratamiento de mantenimiento debe ajustarse a las necesidades individuales entre 0.1 - 1 mg/kg/d. Por lo general, el tratamiento tiene una duración de 16 semanas, pero puede prolongarse hasta por 1 año si es necesario. Cuando se evalúan los resultados de la terapia, debe tenerse en cuenta que generalmente se observa mejoría aun después de suspender el tratamiento. Por tanto, se recomienda dejar un intervalo de 6 semanas antes de reiniciar el tratamiento. Las cápsulas deben tomarse con las comidas, ingiriendo una dosis baja durante el día y una dosis única más alta en la noche, o en varias dosis repartidas durante el día. Sin embargo, si el paciente dejó de tomarse una dosis no debe doblarse la siguiente. Tratamiento típico concomitante: No se recomienda la administración concomitante de otros queratolíticos o agentes exfoliantes contra el acné. Debe, igualmente, evitarse la terapia de radiación concomitante con la luz ultravioleta y la exposición al sol. **PRESENTACIONES:** Caja de 10 mg con 30 cápsulas - Reg. San. No. Invima M-008120 R-1 y caja de 20 mg con 20 y 30 cápsulas - Reg. San. No. Invima M-008122 R-1. Nota: Productos Roche S.A., informa que ROACCUTAN es de formulación exclusivamente estereoisómeros.



roche.com.co

Loceryl®

amorolfina

RESULTADOS CLAROS EN ONICOMICOSIS



- Más del 80 % de eficacia clínica en onicomicosis sin matriz comprometida⁷
- Penetra dentro del lecho ungueal en horas, la terapia oral lo hace semanas después^{11,12,13}
- Dos veces más eficaz en onicomicosis con matriz comprometida cuando se combina con terbinafina, que el uso de terbinafina solamente⁹

7. Zaugg M, Bergstraesser M. Amorolfine in the treatment of onychomycoses and dermatomycoses (an overview).

Clinical and Experimental Dermatology 1992; 17 (suppl 1): 61-70.

9. Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? Arch Dermatol 1998; 134: 1551-1554.

11. Polak A. Kinetics of amorolfine in Human nails. Mycoses 1993; 36: 101-3.

12. Finlay AY et al. Nail matrix kinetics of oral terbinafina in onychomycosis and normal nails. Journal of Dermatol Treatment 1990; 1(2): 51-53.

13. Franz TJ. Absorption of amorolfine through human nail. Dermatology 1992; 184(1): 18-20.

GALDERMA



HEMOS ELEGIDO LA DERMATOLOGIA

Presentación de un caso de lobomicosis

Presentación de un caso de lobomicosis

José Johani García G.
Mario Robledo V.
Luis Alfonso Correa L.
Sandra Helena Yepes R.
Gloria Sanclemente M.

RESUMEN

La lobomicosis es una infección causada por el hongo *Loboa lobo*, que comparte antígenos comunes con la paracoccidioidomicosis y que afecta principalmente a personas en contacto con un ambiente húmedo. Se presenta el caso de un agricultor de 61 años, con dos años de evolución de nódulos en el dorso de la mano.

Palabras clave: lobomicosis, *Loboa lobo*

HISTORIA CLÍNICA

Hombre de 61 años, raza negra, residente en Pasto. Como antecedente de importancia trabajó por varios años en el cultivo de arroz. Consultó a nuestro servicio por lesiones nodulares de dos años de evolución, algunas de ellas ulceradas, que se agrupaban en el dorso de la muñeca derecha.

Al examen físico se observaron tres nódulos de aproximadamente 2 a 3 cm de diámetro, algunos de superficie lisa y brillante. Presentaba además una zona ulcerada y costrosa, con áreas de hipopigmentación (Figura 1).



Figura 1. Nódulos, dos de ellos de superficie ulcerada, en el dorso de la muñeca derecha.

José Johani García G., Dermatólogo Universidad de Antioquia, Medellín.

Mario Robledo V., Docente de Patología, Universidad de Antioquia.

Luis Alfonso Correa L., Docente Dermatopatología, Universidad de Antioquia.

Sandra Helena Yepes R., Dermatóloga. Universidad de Antioquia.

Gloria Sanclemente M., Docente Dermatología, Universidad de Antioquia

Correspondencia: José Johani García, G., Hospital San Vicente de Paúl. Tel.: 212 5921. Correo electrónico: jjgg91@latin mail.com

Con las impresiones diagnósticas de lobomicosis, esporotricosis y dermatofibrosarcoma *protuberans* se le realizó biopsia de piel.

En la biopsia se encontraron levaduras de gran tamaño, de forma redondeada que ocupaban todo el corion cutáneo. Las coloraciones de PAS y plata metenamina resaltaron las características morfológicas del hongo, confirmando el diagnóstico de lobomicosis (Figura 2).

El paciente fue remitido a su sitio de residencia para el respectivo manejo quirúrgico.

Presentación de un caso de lobomicosis

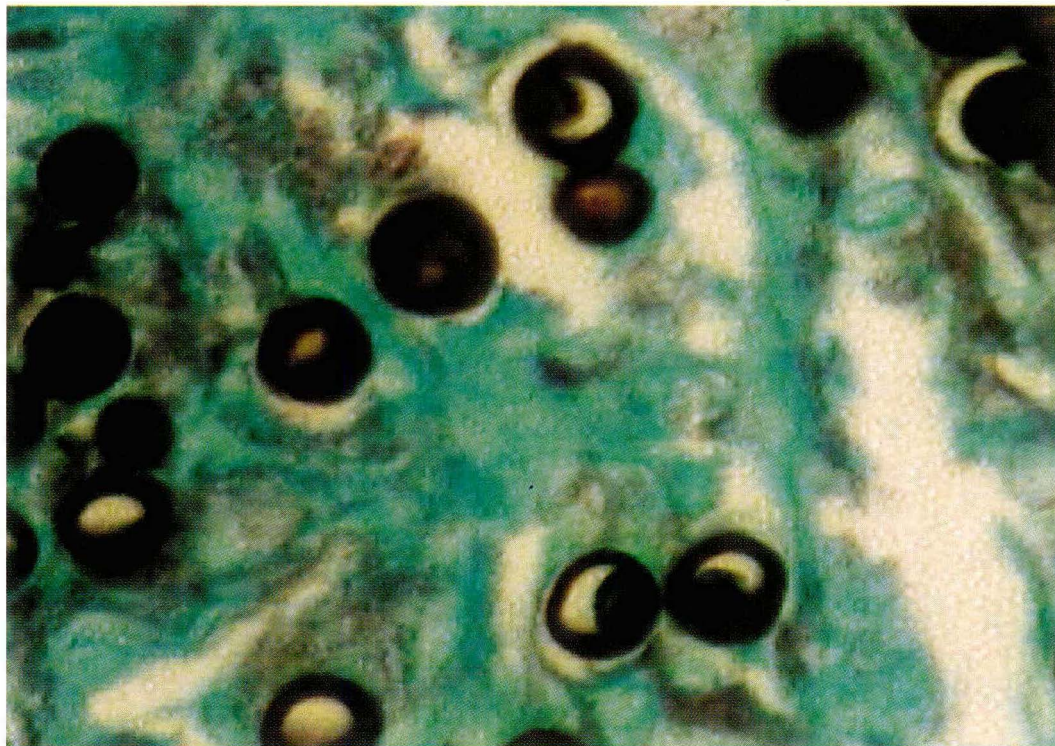


Figura 2. La coloración de plata metenamina (40x) resalta la presencia de esporas esféricas, de tamaño uniforme de *Loboia loboia*.

DISCUSIÓN

La lobomicosis es una micosis poco frecuente causada por el hongo *Loboia loboia*. Fue descrita en 1930 por Jorge Lobo en Recife (Brasil), quien inicialmente la consideró como una forma de paracoccidoidomicosis y por su apariencia la llamó blastomicosis queiloidea. Esta infección sólo se ha descrito en hombres y delfines.¹ Al agente etiológico se le han asignado diversos nombres a lo largo de la historia, dentro de los que se incluyen: *Glenosporella loboia*, *Paracoccidoides loboia*, *Lobomyces*. Recientemente se ha propuesto llamarlo *Lacazia loboia*, porque los otros nombres hacen relación al *Loboia loboia* como miembro de la familia del Paracoccidoides, cuando en realidad se trata de dos hongos diferentes.^{2,3} Este hongo es patógeno obligado de humanos y delfines de agua dulce (*Sotalia fluviatilis*) y de mar (*Tursiops truncatus*). Adicionalmente comparte antígenos con *Paracoccidoides brasiliensis*, de los cuales el encontrado con mayor frecuencia corresponde a un antígeno de 43 kD. Hasta el momento no se ha podido cultivar *in vitro*, aunque se ha

logrado inocular experimentalmente en humanos, tortugas, hámsters y armadillos.⁴

Esta infección se ha informado en países de Centro y Sur América, entre ellos Brasil, Colombia, Venezuela, Guyana Francesa, Bolivia, Ecuador, Perú, Surinam, Costa Rica, Panamá, como también en México y un caso en Estados Unidos y otro en Europa.⁵ El primer caso colombiano fue descrito en Cali por Correa.⁶

La enfermedad ocurre en bosques húmedos tropicales localizados a 200 metros sobre el nivel del mar, una temperatura media anual mayor de

24°C y lluviosidad mayor de 2.000 mm. Afecta principalmente a agricultores, cazadores, pescadores, mineros, y en general a personas que estén en contacto con ambientes húmedos, como sucedió con nuestro paciente que fue cultivador de arroz por varios años. Se ha identificado una tribu en Mato Grosso, Brasil (indios Cayabi), que reporta una alta incidencia de esta infección.

Con frecuencia los pacientes afectados refieren un trauma previo.^{1,4} El microorganismo causa una infección granulomatosa crónica que compromete la piel y el tejido celular subcutáneo. La infección es de curso crónico (puede durar hasta 50 años), y empieza como una pápula, placa o nódulo solitario no inflamatorio que luego se torna múltiple y diseminado. Su superficie es lisa, brillante, y de consistencia firme o elástica. En general la entidad es asintomática, aunque se puede ulcerar posterior a un trauma. En nuestro caso no había antecedente de trauma que explicara su ulceración. Adicionalmente se puede presentar autoinoculación, lo que disemina las lesiones. Su ubica-

Presentación de un caso de lobomicosis

ción es variable y se ha descrito principalmente en extremidades superiores (20%), extremidades inferiores (33%) y el pabellón auricular de un solo lado (26%), en general en zonas distales con menor temperatura con relación al resto del cuerpo. Aunque no se ha descrito la presentación de linfangitis, se ha reportado linfadenopatía en un 10% a 25% de los casos. No se ha descrito diseminación visceral, aunque a un paciente de Costa Rica se le encontró compromiso testicular.^{1,3} Se ha descrito la transformación carcinomatosa en cicatrices antiguas principalmente en los indios Cayabi.

El diagnóstico se realiza con el examen directo (KOH al 10%), calcoflúor o por biopsia de piel. En esta última se observan esporas esféricas, muy uniformes en tamaño, con membrana birrefringente y gemación múltiple y única. Estas estructuras son poco evidentes con la hematoxilina y eosina, pero se logran resaltar con el uso de coloraciones de PAS y plata metenamina, como sucedió con nuestro caso. Este hongo tiene melanina constitutiva en su pared, lo que hace que sea más evidente con la coloración de Fontana Masson. En algunas muestras se pueden identificar cuerpos asteroides que son inespecíficos.³

Los diagnósticos diferenciales incluyen: queloides, fibromas, neurofibromas, dermatofibrosarcoma protuberans, lepra lepromatosa histioide, metástasis cutáneas, cromomicosis y carcinoma verrucoso.¹

Hasta el momento no existe tratamiento totalmente efectivo. Se ha utilizado la resección quirúrgica de la lesión, incluyendo amplios márgenes de piel sana; no obstante, las recidivas son frecuentes. Nuestro paciente, luego del diagnóstico, fue remitido a su sitio de origen para el tratamiento quirúrgico y no ha regresado a control, por lo que no conocemos cuál es su estado actual. En algunos reportes de la literatura se ha utilizado el clofazimine como opción terapéutica, sobre todo ante lesiones extensas.⁵

SUMMARY

Lobomycosis is an infection caused by the fungus *Loboa lobo*, which has common antigens with *Paracoccidioides brasiliensis*, and affects mainly persons who are in contact with a moist environment. A case of a 61 year-old male from Pasto (Colombia) is presented.

Key words: lobomycosis, *Loboa lobo*.

Presentación de un caso de lobomycosis

BIBLIOGRAFÍA

1. Brun AM, Lobomycosis in three venezuelan patients. Int J Dermatol, 1999; 38: 302-305.
2. Taborda P, Taborda V, McGinnis M. *Lacazia loboi* gen. Nov., comb. Nov., the etiologic agent of lobomycosis. J Clin Microbiol 1999; 37: 2031-2033.
3. Robledo M. Enfermedad de Jorge Lobo (blastomycosis queloidiana), presentación de un nuevo caso colombiano. Mycopathol et Mycol applicata, 1965; 25: 373-380.
4. Camargo ZP, Baruzzi RG, Maeda SM, Floriano MC. Antigenic relationship between *Loboa loboi* and *Paracoccidioides brasiliensis* as shown by serological methods. Med Mycol 1998; 36: 413-417.
5. Burns R, Roy JS, Woods C, Padhye AA, et al. Report of the first human case of lobomycosis in the United States. J Clin Microbiol. 2000; 38:1283-1285.
6. Correa P. Blastomycosis queloidiana. Rev Latinoamer Anat. 1958; 2: 139-143.

Carcinoma siringomatoso ecrino bien diferenciado

Carcinoma siringomatoso ecrino bien diferenciado

Presentación de un caso

Ana Francisca Ramírez Escobar

Mariam Rolón Cadena

Álvaro Acosta de Hart

Xavier Rueda

RESUMEN

Se presenta un hombre de 39 años de edad, con 20 años de evolución de un tumor que inicialmente fue diagnosticado como un carcinoma basocelular agresivo. Posterior a la resección se pudo establecer el diagnóstico de un carcinoma siringomatoso ecrino bien diferenciado, tumor poco frecuente cuyo manejo es quirúrgico, es altamente recidivante, pero raras veces hace metástasis.

Palabras clave: carcinoma siringomatoso ecrino, carcinoma de anexos.

HISTORIA CLÍNICA

Hombre de 39 años de edad. Consultó por 20 años de evolución de una lesión en el área malar izquierda que él atribuía a una cicatriz de varicela; refería dos años de crecimiento de la misma, por lo cual consultó al dermatólogo quien le tomó biopsia que reportó carcinoma basocelular, y por esto lo remitió al Instituto Nacional de Cancerología.

Al examen físico de ingreso se observó en buenas condiciones generales, con una placa de aspecto cicatricial de

2,5 cm de diámetro, localizada en el área malar izquierda (Figura 1). La lesión en su aspecto clínico era compatible con un carcinoma basocelular morfeiforme. Se solicitó revisión de la biopsia previa cuyo informe fue compatible con un carcinoma basocelular queratinizante sobre un gran área cicatricial; no se pudo definir el patrón histológico del mismo debido a la escasa representación del tumor en la muestra.



Figura 1. Tumor de aspecto cicatricial localizado en la mejilla izquierda.

Por las características clínico-patológicas del tumor como el margen clínico mal definido, diámetro mayor de 2 cm, y por la extensa desmoplasia que se observó en la biopsia, se decidió operar al paciente con un margen lateral de 1 cm.

El estudio histológico de la pieza quirúrgica evidenció un tumor dérmico compuesto por células basófilas agrupadas en túbulos con material eosinofílico en su interior, y proyecciones papilares hacia la luz de los mismos; había estructuras similares a las "comas" encontradas en los siringomas y

Ana Francisca Ramírez Escobar, Especialista en entrenamiento Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá.

Mariam Rolón Cadena, Dermatopatóloga. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá.

Álvaro Acosta de Hart, Dermatólogo Oncólogo. Jefe Clínica de Piel Instituto Nacional de Cancerología. Profesor asociado Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.

Xavier Rueda, Dermatólogo Oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá.

Trabajo realizado en el Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá

Correspondencia: anafrancisca@hotmail.com

Carcinoma siringomatoso ecrino bien diferenciado

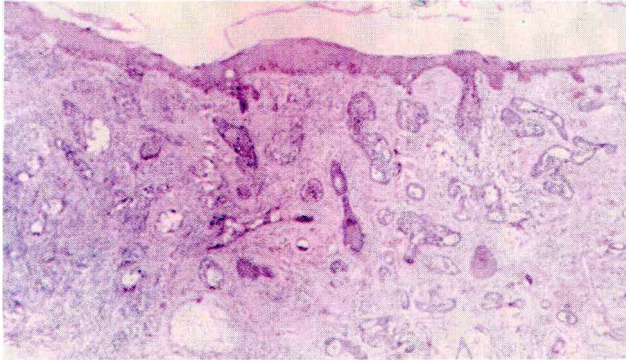


Figura 2. Tumor dérmico con diferenciación ecrina. Presenta formación de estructuras ductales y algunos quistes cornificados.

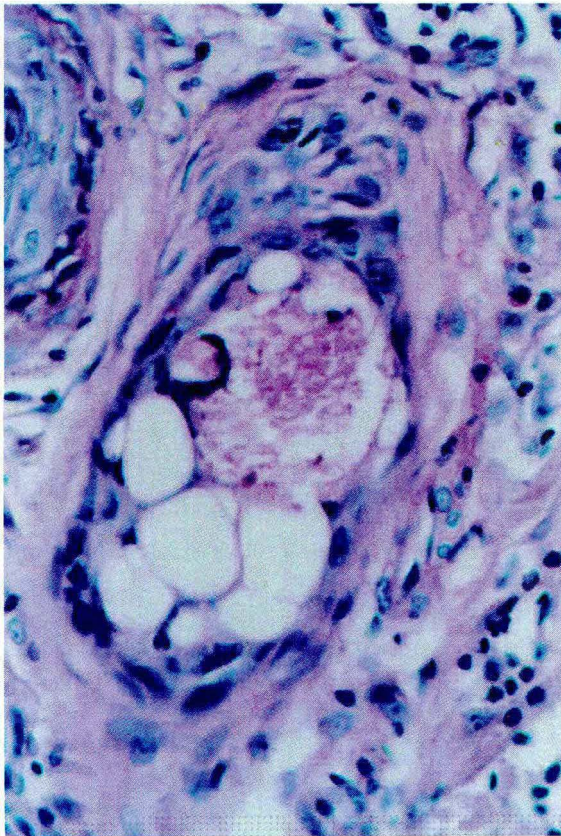


Figura 3. Detalle del tumor en donde se observa una estructura de tipo ductal, con vacuolización de las células y material amorfo hialino en su interior.

vacuolas en algunas células de las descritas anteriormente. Se encontró además invasión perineural (Figuras 2, 3). Los bordes de sección, tanto laterales como en la profundidad, fueron negativos para tumor. Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de un carcinoma siringomatoso ecrino bien diferenciado.

COMENTARIO

El carcinoma siringomatoso ecrino bien diferenciado (CSEBD) es un tumor poco frecuente. Se calcula que su incidencia es de 0,005% entre todas las neoplasias epiteliales malignas.¹

Se describió por primera vez en 1971 por Schmunke como "hidradenoma siríneo"; se pensó que era un tumor benigno debido a que sus características citológicas eran benignas aunque su patrón arquitectural era de un tumor maligno.²

Se presenta usualmente entre la 4ª y 7ª décadas de la vida, con una edad promedio de aparición a los 45 años.² Es un tumor de crecimiento lento, reportándose en la literatura casos de 17 años de evolución previos a la consulta.^{1,2} Estos datos están acordes con nuestro paciente que refería una lesión de 20 años de evolución de crecimiento lento.

La localización más frecuente es la cara (85%), y el labio superior es el sitio más afectado (35%), seguido por la mejilla (16%) y la región periorbitaria (10%).²

Al examen clínico es un nódulo o placa de superficie lisa, con un diámetro que varía entre 1 y 3 cm; raramente se ulcera.²

El diagnóstico clínico diferencial es con carcinomas basocelulares morfeos, tricoepiteliomas desmoplásicos, carcinoma anexial microquístico y melanoma desmoplásico.¹⁻³

Los hallazgos histopatológicos principales en el CSEBD son un patrón siringomatoso con formación de túbulos, cornificación en los quistes (evidencia de diferenciación hacia el acrosiringo), extensión del tumor a tejido celular subcutáneo y músculo e invasión perineural; además, es frecuente encontrar un estroma esclerótico, pocas mitosis y ausencia de atipia nuclear evidente.²

Otros hallazgos menos frecuentes son células claras, ductos con proyecciones papilares hacia la luz y conexión de las células neoplásicas al epitelio o al infundíbulo folicular.²

Carcinoma siringomatoso ecrino bien diferenciado

El CSEBD se considera la contraparte maligna del siringoma, y muestra características tanto de diferenciación hacia el acrosiringo como hacia el ducto dérmico. El material eosinofílico del lumen es PAS positivo diastasa resistente. Los CSEBD pueden tener predominio de nidos sólidos o de estructuras tubulares.

En la histología se debe hacer diagnóstico diferencial con carcinoma basocelular y carcinoma escamocelular adenóide. En las biopsias por afeitado es difícil distinguir el CSEBD de siringomas, tricoepiteliomas o tricoadenomas.^{1,2}

El comportamiento biológico del CSEBD es similar al del carcinoma basocelular morfeiforme, con gran agresividad local pero con reportes escasos de compromiso ganglionar y metástasis a distancia.^{2,4,5}

Se debe reseca idealmente con cirugía micrográfica de Mohs; en caso de no ser posible, se deben dar márgenes amplios (mínimo 10 mm), analizando cuidadosamente tanto los márgenes laterales como el profundo. Las recidivas varían, según los estudios, entre un 40% y un 100% y pueden ocurrir hasta 30 años después de la resección, por

lo cual requieren un seguimiento clínico estricto.^{2,5}

La radioterapia no ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de carcinomas ecrinos.¹

SUMMARY

Ecrrine sweat gland carcinomas are unusual neoplasms with an incidence calculated in 0.005% among epithelial neoplasms. Their clinical and histological diagnosis is troublesome.

A 39 year-old man presented to our clinic with a 20-year history of a plaque in his cheek, with clinical and histologic diagnosis of basal cell carcinoma. After surgical treatment, a diagnosis of syringomatous ecrrine carcinoma was made.

This unfrequent tumor has high recurrences but unusual metastasis. The best chance for cure is complete surgical excision.

Key words: ecrrine syringomatous carcinoma, adnexal carcinoma.

Carcinoma siringomatoso ecrino bien diferenciado

BIBLIOGRAFÍA

1. Wick MA, Goellner JR, Wolfe JT, et al. Adnexal carcinomas of the skin. 1. Eccrine carcinomas. *Cancer* 1985; 56: 1147-1162.
2. Abenzoa P, Ackerman B. Syringomatous carcinomas. En: Abenzoa P, Ackerman B. *Neoplasms with eccrine differentiation*. Londres: Lea and Febiger 1990.p. 373-412.
3. Goto M, Sonoda T, Shibuya H, *et al*. Digital syringomatous carcinoma mimicking basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2001; 144(2): 438-9.
4. Mehregan AH, Hashimoto K, Rahbari H. Eccrine adenocarcinoma. *Arch Dermatol* 1983; 119:104.
5. Cooper PH, Mills SE, Leonard DD, *et al*. Sclerosing sweat duct (syringomatous) carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1985;9(6):422-33.

CLASIFEL[®]

HIDROQUINONA 4% - 3 Filtros Solares

*Eficacia, seguridad y confianza
en el tratamiento de la hiperpigmentación cutánea.*

Fórmula compatible y estable.

Ph ideal para garantizar la eficacia
terapéutica de la hidroquinona y de
la acción protectora de los filtros solares.



Protección UVA y UVB por sus 3 filtros solares.

Para uso diurno y nocturno.



STIEFEL[®]
FARMACIA STIEFEL S.A.

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

Visitenos en internet:
www.schering.com.co

MÍRAME
ES *Diane*[®] 35

Para una piel más limpia *y bonita*

Paniculitis en una mujer trasplantada renal y pancreática

José Johani García Gómez

Fernando Vallejo Cadavid

Luis Alfonso Correa Londoño

RESUMEN

Reportamos el caso de una mujer receptora de trasplante renal y pancreático, que presentó nódulos eritematosos en las piernas, asociados con aumento de los niveles de amilasa sérica y que mejoró luego de reposo. Su cuadro corresponde a una paniculitis pancreática, una condición rara que ocurre con mayor frecuencia en hombres con pancreatitis alcohólica.

Palabras clave: paniculitis, trasplante renal, trasplante pancreático.

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 32 años, quien consultó al Servicio de Dermatología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl por presentar lesiones en la piel, levemente dolorosas, de dos meses de evolución. Siete meses antes había recibido trasplante renal y pancreático, debido a una diabetes mellitus de aproximadamente diez años de evolución que ya había ocasionado retinopatía y nefropatía. Previamente al trasplante estuvo en diálisis para su insuficiencia renal. Tenía además antecedente de varias fracturas óseas tratadas por ortopedia. Al momento de la consulta, por su trasplante, estaba en tratamiento con prednisolona 10 mg/día, azatioprina 150 mg/día y astenil® 1 tab /día. Para sus lesiones de piel recibía, desde hacía varios días, ciprofloxacina y doxiciclina orales.

Al examen físico se evidenciaron en el tercio inferior de la pierna derecha varias placas y nódulos eritematosos,

dolorosos al tacto (Figura 1). En la pierna izquierda había dos nódulos similares.



Figura 1. Placas y nódulos eritematosos en la pierna derecha

José Johani García Gómez, *Dermatólogo, Universidad de Antioquia.*

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

Luis Alfonso Correa Londoño, *Patólogo, docente Universidad de Antioquia.*

Paniculitis en una mujer trasplantada renal y pancreática

Con una impresión diagnóstica de paniculitis tipo eritema nodoso, se ordenaron biopsia de piel, radiografía de tórax y otros estudios paraclínicos. En estos últimos se encontró: citoquímico de orina con leucocituria (25-30/campo) y proteinuria no significativa (20 mg), glicemia: 77 mg/dl, ácido úrico: 5,1 mg/dL, BUN: 19 mg/dL, creatinina 1,5 mg/dL, colesterol total 192 mg/dL, triglicéridos: 173 mg/dL, amilasa sérica elevada (750UI/L), ionograma dentro de límites normales, hemoleucograma: anemia leve normocítica, normocrómica. Se solicitaron niveles de lipasas séricas, pero no fue posible realizarlas. La radiografía de tórax no reveló ningún hallazgo patológico, excepto una fractura antigua en el séptimo arco costal posterior.

El estudio histopatológico de la biopsia de piel mostró focos de necrosis grasa con células fantasmas y calcificaciones e infiltrado inflamatorio mixto alrededor de los mismos. Con la coloración de Von Kossa se confirmaron las calcificaciones (Figura 2).

Con los anteriores hallazgos clínicos, paraclínicos e histopatológicos se hizo el diagnóstico de paniculitis asociada con enfermedad pancreática. La paciente mejoró con reposo y ha continuado en vigilancia estrecha por el equipo médico de la Unidad de Trasplantes, con buena evolución.

DISCUSIÓN

Las paniculitis son un grupo de enfermedades que se caracterizan por inflamación del tejido subcutáneo. Fueron clasificadas por Reed y Clark, en 1971, en septales y lobulares; Ackerman, en 1978, agregó a esta clasificación la presencia o no de vasculitis. Muchas paniculitis son expresión de una enfermedad interna originada por fuera del tejido subcutáneo.¹

La paniculitis pancreática, descrita por Chiari, se ha relacionado con pancreatitis aguda o crónica en un 60% de los casos, con carcinoma en un 30% o con trauma pancreático en 10%.² Es una entidad nada usual, lo cual se corrobora al

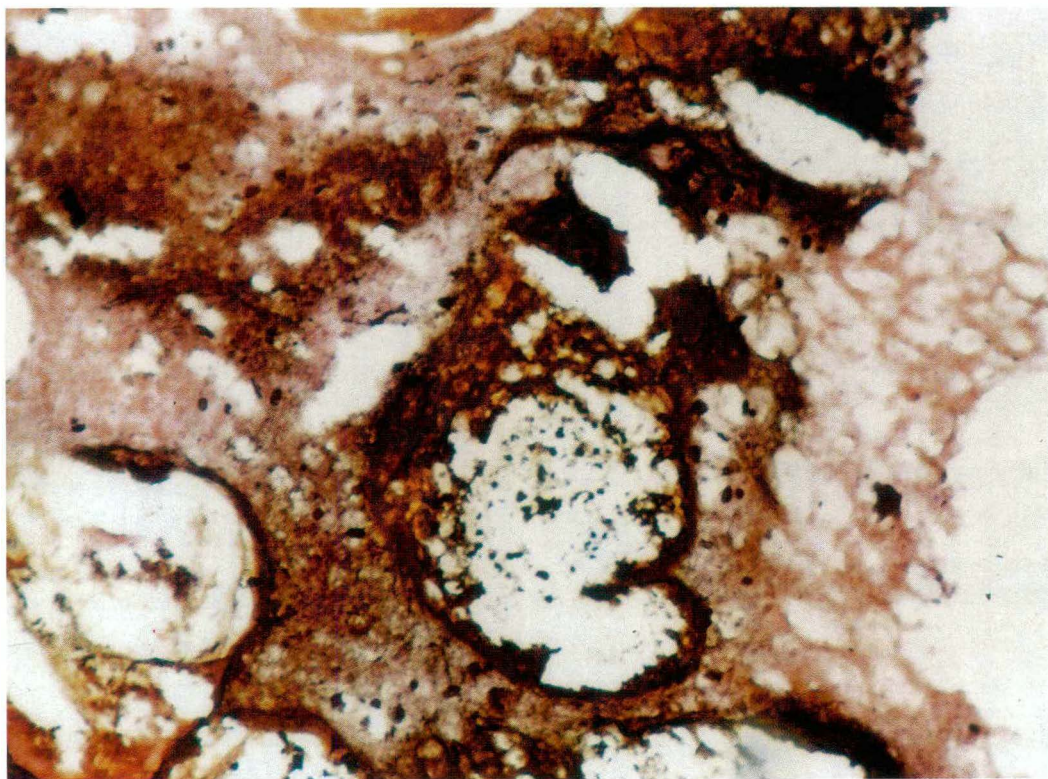


Figura 2. Coloración de Von Kossa, positiva para calcificaciones.

Paniculitis en una mujer trasplantada renal y pancreática

revisar el estudio llevado a cabo por Díaz-Cascajo y publicado en enero de 2002, donde de 341 casos de paniculitis sólo dos correspondían a paniculitis pancreática.³ Se han informado incidencias de 1% hasta 3% de las paniculitis, y cuando se asocia con artritis su incidencia es menor del 1%.⁴ Es más frecuente en hombres que en mujeres y esta relación varía según la asociación con pancreatitis (2:1) o carcinoma (7:1).⁵

Las manifestaciones de esta enfermedad se han asociado con la liberación y activación de enzimas proteolíticas y lipolíticas pancreáticas que ocasionan necrosis grasa con saponificación de adipocitos;¹ sin embargo, hay otros autores que opinan que dicha entidad es ocasionada por la deficiencia de un inhibidor de proteasas que puede ser alfa 1 antitripsina, que se encuentra disminuido en algunos pacientes y, al aumentar los niveles de tripsina, induce lipólisis. También se ha propuesto un origen autoinmune al hallarse IgG y C3 alrededor de la célula grasa, acompañado de disminución de niveles séricos de complemento.²

La presentación clínica es muy inespecífica por lo que puede ser confundida con otros trastornos, especialmente otras paniculitis como el eritema nodoso. Se manifiesta con la aparición de nódulos eritematosos o cafés, sensibles y dolorosos hasta en un 50% de los casos, con centro blando que en ocasiones drena material oleoso estéril o se puede ulcerar.⁵ Las lesiones usualmente se resuelven en días o semanas dejando una cicatriz que puede ser atrófica, hiperpigmentada o hipopigmentada.² Puede asociarse con otros hallazgos como artropatía o artritis que pueden afectar varias articulaciones, con especial predilección por el tobillo, y serositis que se manifiesta como derrame pleural o pericárdico. Estos hallazgos aumentan la mortalidad hasta en un 75% a 85% y hasta en un 100% cuando se encuentran ambos. En nuestro caso sólo había lesiones en piel, lo

cual explica la buena evolución que presentó, con mejoría espontánea de sus lesiones solamente con reposo.²

En los estudios paraclínicos usualmente se evidencia leucocitosis con eosinofilia y aumento de niveles séricos de amilasas lipasas; nuestra paciente presentó aumento de los niveles séricos de amilasas. No se pudieron hacer niveles séricos de lipasas y no hubo eosinofilia ni leucocitosis.

La histopatología es patognomónica y corresponde a los hallazgos del caso que presentamos, como la formación de células fantasmas, muy basofílicas, depósito intracelular de partículas de calcio e infiltrado lobular constituido por neutrófilos.⁴ Puede ocurrir necrosis grasa subcutánea pseudomembranosa, que marca con el CD68 o la lisozima, marcadores útiles para detectar pseudomembranas en paniculitis.³

El tratamiento, cuando sólo hay compromiso de piel, consiste en medidas locales y de apoyo.²

Compartimos este caso con la comunidad dermatológica debido a su rara ocurrencia y a su asociación con trasplante pancreático, la cual posiblemente será más frecuente al aumentar el número de trasplantes de este órgano.

SUMMARY

We present the case of a woman who received renal and pancreatic transplantation, and seven months later developed erythematous nodules on her legs associated with raised serum amylases; she improved with rest. Her clinical picture is a pancreatic panniculitis, a rare disorder that occurs more often in men with alcoholic pancreatitis.

Key words: panniculitis, pancreatic transplantation, renal transplantation.

Paniculitis en una mujer trasplantada renal y pancreática

BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz-Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition or terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 530-549.
2. Carasso S, Oren I, Alroy G, Krivoy N. Disseminated fat necrosis with asymptomatic pancreatitis: a case report and review of the literature. *Am J Med Sci* 2000; 319: 68.
3. Díaz-Cascajo C, Borghi S. Subcutaneous pseudomembranous fat necrosis: new observations. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 5-10.
4. Cutlan RT, Wesche WA, Jenkins JJ, Chesney TM. A fatal case of pancreatic panniculitis presenting in a young patient with systemic lupus. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 466-471.
5. Echeverría CM, Fortunato LP, Sengel FM *et al*. Pancreatic panniculitis in a kidney transplant recipient. *Int J Dermatol* 2001; 40: 751-753.

Resúmenes de la literatura

Guillermo González Rodríguez.

CIRUGÍA LÁSER: APROXIMACIÓN AL PACIENTE PEDIÁTRICO

Julie L. Cantatore, David A. Kriegel. J Am Acad Dermatol 2004; 50:165-84.

El mejor conocimiento de las propiedades ópticas y térmicas de la piel humana ha servido para la investigación de nuevos medicamentos y modalidades terapéuticas, entre ellas el láser. Los pacientes pediátricos se han beneficiado mucho de esta terapia. El artículo hace un balance exhaustivo sobre los diferentes tipos de láser y su utilidad en múltiples lesiones, sean de origen vascular (mancha en vino oporto, hemangiomas, telangiectasias, granuloma piógeno, angiofibromas), pigmentarias (lentiginos, nevus de Ota, nevus melanocíticos congénitos, máculas café con leche, *nevus spilus*) o heterogéneas como cicatrices de acné, psoriasis, tatuajes, hipertrichosis, estrías, queloides y verrugas.

COMPLICACIONES OSTEOARTICULARES DE LA ERISIPELA.

Nadia Coste, Gérardine Perceau et al. J Am Acad Dermatol 2004; 50:203-209.

Las complicaciones osteoarticulares son raras después de una erisipela. Los autores describen nueve pacientes (siete hombres y dos mujeres), con un promedio de edad de 49,6 años, que presentaron un cuadro típico de erisipela de los miembros inferiores, pero que desarrollaron complicaciones osteoarticulares durante el curso de su enfermedad, siempre en las articulaciones contiguas a la placa de erisipela. Estas complicaciones fueron: bursitis (5), osteítis (1), artritis (1), tendinitis séptica (1), y distrofia (1).

Guillermo González Rodríguez, Asociación Colombiana de Dermatología Pediátrica.
Universidad Libre- Universidad del Valle, Cali.

MODULACIÓN DEL CRECIMIENTO LINEAL DE LA UÑA PARA TRATAR ENFERMEDADES UNGUEALES.

Adam S Geyer, Neh Onumah et al. J Am Acad Dermatol 2004; 50:229-34

Las enfermedades que afectan las uñas producen una gran alteración e interfieren con el buen desempeño del individuo, sus relaciones interpersonales y su vida profesional. Ciertas enfermedades se caracterizan porque aceleran el crecimiento de las uñas, mientras que otras muestran disminución en su crecimiento. En éste artículo se describen los medicamentos que influyen en el crecimiento de las uñas (terbinafina, itraconazol, biotina, etc.), y se analizan las enfermedades que las hacen crecer (psoriasis, pitiriasis rubra pilar, hipertiroidismo, etc.). Así mismo, se relacionan aquellas drogas y enfermedades que hacen lento el crecimiento de las uñas. Al final se hace un análisis de las implicaciones terapéuticas de cualquiera de estos factores.

EL CABELLO Y LAS UÑAS EN LA CIENCIA FORENSE.

Ralph Daniel et al. J Am Acad Dermatol 2004; 50:258-261.

Las drogas y las sustancias químicas o biológicas se acumulan tanto en el cabello como en las uñas, donde pueden ser detectadas y medidas. Su estudio, con procedimientos no invasivos y de fácil realización, es aplicable y útil en medicina forense. Los autores ilustran este artículo con los casos clínicos de tres pacientes cuya causa de muerte se pudo establecer con el análisis del cabello y las uñas.

Resúmenes de la literatura

LA TEMPERATURA REGULA LA PRODUCCIÓN DE PROTEÍNAS BACTERIANAS: POSIBLE ROL EN LA ROSÁCEA.

Mark V.Dahl, Amy J.Ross et al. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:266-72

La temperatura de la cara es alta en los pacientes con rosácea. Las pápulas y pústulas pueden presentarse porque las bacterias se comportan diferente a distintas temperaturas. Los autores compararon las bacterias de la piel de la cara de pacientes con rosácea con las de un grupo control. Midiendo el crecimiento y secreción de proteínas de estas bacterias a 30°C y a 37°C. Encontraron que el estafilococo epidermidis aislado de los pacientes con rosácea era β hemolítico en forma consistente, mientras en los controles era no hemolítico. Las bacterias de los pacientes con rosácea tenían la misma tasa de crecimiento cuando se cultivaban a 30°C o a 37°C, pero secretaban más proteínas a 37°C que a 30°C. Concluyeron que en los pacientes con rosácea las bacterias secretan diferentes calidades y cantidades de proteínas a distintas temperaturas.

PROFILAXIS CON INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA PARA EL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON RECURRENTE.

Adelaida A.Hebert, Melissa A.Bogle. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:286-288.

La inmunoglobulina humana endovenosa se ha usado para el tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Los autores describen el uso profiláctico de la inmunoglobulina endovenosa en una paciente con historia previa de cuatro episodios de síndrome de Stevens-Johnson.

PEDICULOSIS.

Christine J.Ko, Disk M. Lestón. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:1-12

La pediculosis, o infestación por piojos, sigue siendo un problema mundial. Los tres principales piojos que infestan al hombre son: pediculosis humana *capitis*, piojo púbico y pediculosis *corporis*. Mientras los piojos de la cabeza no han sido descritos como vectores de enfermedad alguna, los piojos del cuerpo son un vector importante para una serie de enfermedades, y los piojos del pubis pueden consi-

derarse como un marcador importante para pensar en enfermedades de transmisión sexual. Los autores hacen una descripción muy detallada de los diferentes tratamientos y las resistencias que han desarrollado estos ectoparásitos.

ALOPECIAS CICATRIZALES PRIMARIAS: CLÍNICA Y PATOLOGÍA DE 112 CASOS.

Eileen Tan et al. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:25-32

Las alopecias cicatrizales representan un grupo diverso de enfermedades caracterizadas por la pérdida del ostium folicular, que dejan como secuela una alopecia irreversible. Se hace un estudio en una población de 112 pacientes que fueron diagnosticados con alopecia cicatrizal primaria adquirida durante un período de 5 años. Los autores sugieren una biopsia de piel mandatoria para todos los casos, en algunos se amerita tomar más de una biopsia para hacer un diagnóstico definitivo. Se necesitan múltiples modalidades terapéuticas agresivas para prevenir una mayor e irreversible destrucción folicular. La Sociedad Americana para el Estudio de las Alopecias ha clasificado a la alopecia cicatrizal primaria en cuatro grupos, de acuerdo con el infiltrado que se encuentre en la biopsia. Grupo linfocítico: lupus eritematoso cutáneo crónico, líquen plano pilar, pseudopelada de Brocq, alopecia cicatrizal centrífuga central. Del grupo neutrofílico: foliculitis decalvante, celulitis disecante. Grupo mixto: foliculitis queloideana, y un grupo de alopecia cicatrizal no específica. En este estudio se encontró cuatro veces más alopecia cicatrizal linfocítica que neutrofílica. Las linfocíticas comprometieron más a mujeres de edad mediana, mientras que la neutrofílica afectó a hombres de edad mediana. Se analizan las opciones terapéuticas para la alopecia cicatrizal linfocítica que incluyen corticoides, antimaláricos e isotretinoína versus antibióticos, corticoides e isotretinoína para la alopecia cicatrizal neutrofílica.

DESARROLLO DE UN MÉTODO OBJETIVO PARA MEDIR EL RASCADO EN NIÑOS CON DERMATITIS ATÓPICA APROPIADO PARA USO CLÍNICO.

Kenneth Benjamin et al. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:33-40.

Prurito, un síntoma importante en las enfermedades de la piel pero muy poco estudiado. Para este artículo se utilizaron cámaras de vídeo infrarrojas en los dormitorios de los

Resúmenes de la literatura

pacientes, y un aparato para censar los movimientos que hacen los miembros superiores e inferiores de los pacientes cuando duermen. Se compararon 14 niños atópicos con siete niños sanos de control. Al estudiar los vídeos se llegó a la conclusión que el rascado nocturno es mucho más complejo que lo descrito previamente. No solamente el atópico se rasca sino que se mantiene agitado, se frota y hace movimientos de retorcimiento que dañan la piel. En promedio durmieron 46 minutos menos que los del grupo control. Los atópicos se rascaron dos a tres veces más que los controles.

PÓNFOPIX FOTOINDUCIDO: REPORTE DE CINCO CASOS.

Irene Man, Sally Ibbotson et al. J Am Acad Dermatol 2004; 50:55-60

La dishidrosis o pónfolix es una enfermedad común de la piel que se presenta en las manos y los pies con vesículas espongíóticas recurrentes. Se ha descrito un número de factores etiológicos como: atopia, alergia de contacto, aler-

gia por ingesta de metales, estrés e infecciones por dermatofitos. En una gran mayoría de los casos la causa es desconocida. Se describen cinco pacientes cuyo estudio etiológico apunta hacia la UVA como causa.

¿EL BLOQUEO DE LOS NERVIOS EN LA MUÑECA INFLUYE EN EL RESULTADO DEL TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA A EN LA HIPERHIDROSIS PALMAR?

Martina Hund, Stefan R. Ilka K. et al. J Am Acad Dermatol 2004; 50:61-2

El tratamiento de la hiperhidrosis palmar con toxina botulínica tipo A es doloroso, y es habitual que se utilice anestesia local. Sin embargo, el bloqueo de los nervios puede estar asociado con reducción de la eficacia del tratamiento. En 20 pacientes con hiperhidrosis palmar idiopática de ambas manos se trató una mano con bloqueo y la otra sin anestesia. No hubo diferencia en la eficacia de la toxina botulínica A, pero sí fue mucho menos traumática la aplicación de la toxina en la mano anestesiada.

ANEXO

Ejemplos de referencias bibliográficas

Para mayor información por favor referirse al Editorial de este número.

La siguiente es una traducción al español de los ejemplos de referencias recomendadas en los Requerimientos Uniformes para los manuscritos presentados para publicación en Revistas Biomédicas (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*) del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). Esta traducción fue preparada por el Editor en Jefe de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, basado en el derecho de difusión que el Comité concede para su conocimiento general. Respetando las indicaciones del Comité hacemos énfasis en que el ICMJE no respalda el contenido de esta traducción, ni tiene una versión en idioma español de la misma. La versión oficial se puede consultar en Internet, en la página electrónica www.ICMJE.org, en la sección *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*.

Luis Fernando Balcázar R.
Editor en Jefe

EJEMPLOS DE REFERENCIAS

Artículos en revistas

1. Artículo estándar en revista

Listar los primeros seis autores seguidos por *et al.* (Nota: La *National Library of Medicine*, NLM, lista a todos los autores).

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):284-7.

Como opción, si una revista lleva numeración continua de sus páginas a través de los volúmenes, se puede omitir el mes y el número de la edición.

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.

Más de seis autores:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935(1-2):40-6.

2. Organización como autor

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension*. 2002;40(5):679-86.

3. Cuando hay personas y organizaciones como autores (Este ejemplo no está conforme con los estándares NISO).

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ, Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2003;169(6):2257-61.

4. No se especifica el autor

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

5. Si el artículo no es en español

(Nota: la NLM traduce el título a inglés, encierra la traducción en corchetes y añade un indicador abreviado del idioma).

Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisins- og jusstudenter. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002; 122(8):785-7.

Anexo**6. Volumen con suplemento**

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache*. 2002;42 Suppl 2:S93-9.

7. Número con suplemento

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002;58(12 Suppl 7):S6-12.

8. Volumen con parte

Abend SM, Kulish N. The psychoanalytic method from an epistemological viewpoint. *Int J Psychoanal*. 2002;83(Pt 2):491-5.

9. Número con parte

Ahrar K, Madoff DC, Gupta S, Wallace MJ, Price RE, Wright KC. Development of a large animal model for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13(9 Pt 1):923-8.

10. Número sin volumen

Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop*. 2002;(401):230-8.

11. Cuando no hay volumen ni número

Outreach: bringing HIV-positive individuals into care. *HRSA Careaction*. 2002 Jun:1-6.

12. Páginas en números romanos

Chadwick R, Schuklenk U. The politics of ethical consensus finding. *Bioethics*. 2002;16(2):iii-v.

13. Indicando el tipo de artículo, según se necesite

Tor M, Turker H. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy [letter]. *Eur Respir J*. 2002;20(1):242.

Lofwall MR, Strain EC, Brooner RK, Kindbom KA, Bigelow GE. Characteristics of older methadone maintenance (MM) patients [abstract]. *Drug Alcohol Depend*. 2002;66 Suppl 1:S105.

14. Artículo con retractación

Feifel D, Moutier CY, Perry W. Safety and tolerability of a rapidly escalating dose-loading regimen for risperidone.

J Clin Psychiatry. 2002;63(2):169. Retraction of: Feifel D, Moutier CY, Perry W. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(12):909-11.

15. Artículo retractado

Feifel D, Moutier CY, Perry W. Safety and tolerability of a rapidly escalating dose-loading regimen for risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(12):909-11. Retraction in: Feifel D, Moutier CY, Perry W. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(2):169.

16. Artículo publicado de nuevo con correcciones

Mansharamani M, Chilton BS. The reproductive importance of P-type ATPases. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;188(1-2):22-5. Corrected and republished from: *Mol Cell Endocrinol*. 2001;183(1-2):123-6.

17. Artículo con erratum publicado

Malinowski JM, Bolesta S. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther*. 2000;22(10):1151-68; discussion 1149-50. Erratum in: *Clin Ther* 2001;23(2):309.

18. Artículo publicado en medio electrónico primero que en versión impresa

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

Libros y otras Monografías**19. Autor(es) personal(es)**

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

20. Compilador(es) y editor(es) como autor(es)

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

21. Autor(es) y editor(es)

Breedlove GK, Schorfheide AM. *Adolescent pregnancy*. 2nd ed. Wicczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

22. Organización(es) como autor(es)

Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. *Compendium of nursing re-*

search and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.

23. Capítulo en un libro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

24. Actas de una conferencia

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

25. Documento de conferencia

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

26. Reporte técnico o científico

Emitido por la agencia patrocinante:

Yen GG (Oklahoma State University, School of Electrical and Computer Engineering, Stillwater, OK). Health monitoring on vibration signatures. Final report. Arlington (VA): Air Force Office of Scientific Research (US), Air Force Research Laboratory; 2002 Feb. Report No.: AFRLSRBL-TR020123. Contract No.: F496209810049.

Emitido por la agencia que lo realizó:

Russell ML, Goth-Goldstein R, Apte MG, Fisk WJ. Method for measuring the size distribution of airborne Rhinovirus. Berkeley (CA): Lawrence Berkeley National Laboratory, Environmental Energy Technologies Division; 2002 Jan. Report No.: LBNL49574. Contract No.: DEAC0376SF00098. Sponsored by the Department of Energy.

27. Disertación

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

28. Patente

Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and

positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. 2002 Aug 1.

Otro material publicado

29. Artículo en periódico

Tynan T. Medical improvements lower homicide rate: study sees drop in assault rate. The Washington Post. 2002 Aug 12;Sect. A:2 (col. 4).

30. Material audiovisual

Chason KW, Sallustio S. Hospital preparedness for bioterrorism [videocassette]. Secaucus (NJ): Network for Continuing Medical Education; 2002.

31. Material legal

Ley pública:

Veterans Hearing Loss Compensation Act of 2002, Pub. L. No. 107-9, 115 Stat. 11 (May 24, 2001).

Edicto sin promulgar:

Healthy Children Learn Act, S. 1012, 107th Cong., 1st Sess. (2001).

Código de regulaciones federales:

Cardiopulmonary Bypass Intracardiac Suction Control, 21 C.F.R. Sect. 870.4430 (2002).

Audiencia: Arsenic in Drinking Water: An Update on the Science, Benefits and Cost: Hearing Before the Subcomm. on Environment, Technology and Standards of the House Comm. on Science, 107th Cong., 1st Sess. (Oct. 4, 2001).

32. Mapa

Pratt B, Flick P, Vynne C, cartographers. Biodiversity hotspots [map]. Washington: Conservation International; 2000.

33. Diccionario y referencias similares

Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Filamin; p. 675.

Material sin publicar

34. En prensa

(Nota: la NLM prefiere el término "por aparecer" pues no todos serán impresos).

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Significance of balancing selection in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. In press 2002.

Material electrónico

35. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

36. Artículo en revista en la Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

37. Monografía en la Internet

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

38. Página electrónica o website

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

39. Parte de una página electrónica o website

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

40. Base de datos en la Internet

Base de datos abierta:

Who's Certified [database on the Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 - [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

Base de datos cerrada:

Jablonski S. Online Multiple Congenital Anomaly/Mental Retardation (MCA/MR) Syndromes [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c1999 [updated 2001 Nov 20; cited 2002 Aug 12]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html

41. Parte de una base de datos en la Internet

MeSH Browser [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002 - [cited 2003 Jun 10]. Meta-analysis; unique ID: D015201; [about 3 p.]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> Files updated weekly.

In memóriam



Vesna Garavito Jurin 1975-2004

Querida Vesna:

“Los amados de los dioses mueren jóvenes pero aún no logramos acostumbrarnos a tal designio. Pasaste por nuestras vidas como una ráfaga de dulzura y dedicación a tus labores. Nos enseñaste que el calor humano siempre debe ir de la mano con nuestra labor profesional. Tu sencillez iluminó, desafortunadamente por poco tiempo, las diárrias labores de la profesión médica.

Gracias por lo que fuiste, por lo que hiciste y por lo que nos dejaste. Allá, en ese hermoso lugar donde van las personas como tú, estarás tranquila, velando por nosotros y siendo tan feliz como lo fuiste en esta vida y viendo más de cerca ese hermoso cielo estrellado. Solo esperamos volver a verte y continuar nuestras charlas, tan duramente cortadas. Nos haces mucha falta.

Con cariño

Tus amigos, compañeros y profesores

Servicio de Dermatología
Servicio de Cirugía Plástica
Hospital Simón Bolívar
Universidad El Bosque

Estrategias de supervivencia

Por un excesivo respeto al juramento hipocrático, o por temor al qué dirán, los dermatólogos evadimos comentar sobre nuestra realidad salarial y laboral, aun cuando nuestro futuro está amenazado. Es necesario que nos quitemos la máscara y enfrentemos los embates de la Ley 100 que nos está volviendo profesionales menesterosos.

Si bien la ACD y CD en sus dos últimas administraciones ha mostrado un interés formal al respecto, en el ínterin sus miembros hemos recurrido a estrategias de supervivencia que motivan comentarios encontrados. Una de estas es la dedicación de un número cada vez mayor de dermatólogos a la cosmética atraídos por la alta rentabilidad de los procedimientos y la venta de productos que ello genera. Aunque la cosmiatría es inherente a nuestra profesión, y por ejemplo la aplicación de toxina botulínica y materiales de relleno nos pertenecen, lo cuestionable es el abuso y la práctica inapropiada de ella al realizar procedimientos que no están indicados o con la venta de productos innecesarios a los pacientes, constreñidos por el afán de recuperar la inversión que se hizo en equipos y mercancía. Qué triste es estudiar diez años para terminar haciendo lo que otros hacen con solo uno o dos años de cursos técnicos pseudocientíficos, solo por la premura de llenarnos los bolsillos. ¿Será que nuestros pacientes agradecen más un procedimiento estético o que mejoremos su calidad de vida por una psoriasis, les curemos un carcinoma basocelular o les permitamos dormir al liberarlos del prurito de una escabiosis? De ser así, en lo sucesivo ya no nos deberíamos encontrar en los congresos dermatológicos sino en las convenciones de productos cosméticos.

Buscando recuperar ingresos perdidos con la Ley 100 hemos recurrido a las farmacias dermatológicas, negocios legales, válidos y no censurables, pero con un frágil lindero ético. Si la prescripción se hace a conciencia y sin consideraciones económicas, no habría motivo para sentirse mal. La consigna es practicar el lema "recetar para sanar", y no

"recetar para ganar", generando beneficios al paciente, a nuestra consulta y un ingreso honesto.

Lo ideal sería recibir justos honorarios por nuestro trabajo y que encontráramos los mecanismos para ello, pero mientras eso sucede tenemos que lidiar con lo que hay: las EPS. Estas entidades han aprovechado nuestra desunión y las condiciones del mercado laboral para abaratar y manipular las tarifas, han llevado dermatólogos de una ciudad a otra para suplir a quienes se niegan a trabajar con sus tarifas. Frente a esto, una salida es organizarse en grupos que no compitan entre sí por los contratos; ya ocurrió en algunas capitales, donde se logró cambiar de tarifas ISS a SOAT más un porcentaje adicional en los procedimientos, y se estabilizó el mercado al no haber subofertas. El talón de Aquiles de estas organizaciones es la llegada de un nuevo dermatólogo; por eso hay que acogerlo e integrarlo a estos grupos haciéndole participe de los contratos existentes o por concertar.

Con la proliferación de facultades de Ciencias de la Salud, la docencia universitaria se presenta como otra opción. La academia, como cualquier otro proyecto de vida, cuando se ejerce con vocación, disciplina y motivación estimula la actualización, rompe la rutina consultorio-hospital, permite estabilidad laboral, brinda facilidades para la investigación, da puntaje para la recertificación y, por qué no decirlo, da prestigio. Adicionalmente, si logramos publicar nuestras experiencias con regularidad, estaremos dejando un legado que nos permitirá trascender como dermatólogos, lo que nos daría un valor más para existir y una verdadera razón para seguir ejerciendo.

Víctor Otero Marrugo, M.D
Montería.

Calendario de eventos y actividades científicas dermatológicas regionales, nacionales e internacionales

Año 2004

JULIO 7-10

X Congreso Mundial de Dermatología Pediátrica.

Hotel Cavalieri Hilton - Roma, Italia.

AGOSTO 12-14

XIV Curso Avances en Terapéutica Dermatológica, Santiago, Chile.

SEPTIEMBRE 25-29

59º Congreso Brasileiro de Dermatología, Natal – RN.

OCTUBRE 14-17

XXV Congreso Colombiano de Dermatología, Bogotá, D.C., Colombia.

Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Hotel Sheraton, Bogotá, Colombia. Información: www.asocolderma.org

FE DE ERRATAS

En la revista de la Asociación Colombiana de Dermatología, Volumen 12, Número 1, abril de 2004, página 64, correspondiente al artículo Linfoma B cutáneo primario de células grandes de las piernas, aparecieron trocadas las leyendas de las Figuras 2 y 3.

Formato de respuestas

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Artículo de educación médica continuada

Anomalías vasculares en la infancia

Número 2, Volumen 12, junio de 2004

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

Nombre:

Dirección:

Teléfono:

Ciudad:

E-mail:

**Envíe sus respuestas a: ACD y CD. Consejo de Promoción y Mejoramiento
de la Calidad de la Dermatología**

Calle 134 No. 13-83, Of. 601, Bogotá, D.C.

R E V I S T A



Calle 9C No. 50-25 • Consultorio 706 • Clínica Materno Infantil Los Farallones • Telefax: 680 8937 • Fax: 558 5412 • Cali
e-mail: editor@asocolderma.org
Calle 134 No. 13 - 83 • Oficina 601 • Telefax: 633 3603 • Bogotá, D.C.
Colombia