



Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

EDITORIA

Margarita María Velásquez

Esp. en Dermatología, PhD en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

José María Maya

Médico, Magister en Salud Pública, Magister en Dirección Universitaria y Magister en Dirección y Gestión de la Seguridad Social. Medellín, Colombia.

COMITÉ CIENTÍFICO

Carlos Serrano

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

Lucy García

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

Ana Francisca Ramírez

Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia.

Felipe Jaramillo

Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatopatología. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

César González

Esp. en Dermatología, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia.

COMITÉ EDITORIAL

Gloria Sanclemente

Esp. en Dermatología, MSc en Virología, Maestría en Ciencias Clínicas (Epidemiología Clínica). Universidad de Antioquia. Doctorado en Epidemiología, Universidad Autónoma de Barcelona. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Anilza Bonelo

MSc en Microbiología, Ph.D. en Ciencias Biomédicas. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

María Dulfary Sánchez

Ph.D. en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología. Universidad de Antioquia, Colombia. Investigadora en Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana State University, New Orleans, Estados Unidos.

Paul Laissue

MSc en Genética, Ph.D. en Genética. Universidad del Rosario. Bogotá, D.C., Colombia.

Robert Knobler

Assoc. Prof. of Dermatology (Emeritus), Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. Lecturer Department of Dermatology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University New York, New York.

Álvaro Acosta

Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia.

María Teresa Ochoa

Esp. en Dermatología, MSc en Inmunología. UCLA, USA.

Rodrigo Restrepo

Patólogo, Dermatopatólogo. Universidad CES, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Gerzaín Rodríguez

Esp. en Dermatopatología. Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

Omar Lupi

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

Andrés Jaramillo

Ph.D. Departamento de Microbiología e Inmunología. University of Louisville. Louisville, Kentucky. Postdoctorado en Inmunología. Departamento de Investigación Médica "Banting & Best". University of Toron, Toronto, Canada.

Juan Raúl Castro

Médico dermatólogo, Universidad Nacional de Colombia. Esp. en Docencia Universitaria, Universidad militar Nueva Granada. Magister en Dermatología Oncológica, Universidad de Valencia. Bogotá, Colombia.

Luis Antonio Castro

Esp. en Dermatología. Esp. en Inmunodermatología. Bogotá, Colombia.

Ángela María Londoño

Esp. en Dermatología. Universidad Pontificia Bolivariana. Magister en Epidemiología, Universidad CES. Medellín, Colombia.

CORRECTOR DE ESTILO

Andrés Mantilla Meluk

Lingüista con énfasis en Comunicación, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

Carlos Arturo Hernández

Especialista en Salud Pública, Bogotá, D.C., Colombia.

DIRECTORA COMERCIAL

Mónica Elena Rivera

Esp. en Dermatología, Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia.

ASISTENTE EDITORIAL

Jenny Alexandra Sánchez

Auxiliar administrativa, Instituto técnico Don Bosco / Sena, Medellín, Colombia.

DISEÑO EDITORIAL

Valentina Vergara

Diseñadora, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

DIRECTIVAS DE ASOCOLDERMA 2018-2020

PRESIDENTE:

Oscar Mora Hernández

VICEPRESIDENTE:

Claudia Arenas Soto

SECRETARIA:

Clara Ines Ortíz Serrano

PRESIDENTE HONORARIO:

Edgar Olmos Olmos

PRESIDENTE DEL CONGRESO:

Hernán Emilio Duque Romero

TESORERA:

Mónica Elena Rivera

Vocal principal:

Gloria Sanclemente Mesa

Vocal principal:

Carlos De La Roche

Vocal principal:

Leonor Molina Prieto

Vocal suplente:

Ricardo Flaminio Rojas López

Vocal suplente:

Rafael Humberto Rivera Villamil

Vocal suplente:

Luis Miguel Covo Segrera

Fiscal Honorario:

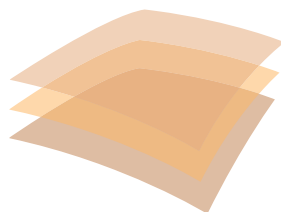
Adriana Arrunátegui Ramirez

Revisor fiscal:

Constanza García Paredes

PORTADA:

Sífilis secundaria: reporte de 2 casos, Yaisa Valeria Diaz Cuero *et al.*



AsoColDerma

Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

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

IMBIOMED // EBSCO // PUBLINDEX

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

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

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son propias de ellos

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

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

©2012 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

EDITORIAL	90
Asocolderma: desafíos actuales Óscar Mora	
HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO - PARTE I	92
Daniela Bertel, Juan Botero, Karen M. Buitrago, Javier Canedo, Juan P. Ospina	
ÉTICA - PARTE I	95
Valor de las instrucciones previas Jose María Maya	
ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN	98
Manifestaciones dermatológicas y enfermedades concomitantes en pacientes con acromegalia o gigantismo Wilson Galvis-Franco, Humberto Ignacio Franco, Alín Abreu-Lomba, Consuelo Vélez-Álvarez	98
ARTÍCULO DE REVISIÓN	108
Criopirinopatías: ¿qué son?, ¿cómo detectarlas? y ¿cuál es el enfoque de su tratamiento? Maribel Gallego, Catalina Jaramillo, Jaime Sierra, Margarita María Velásquez	108
REPORTE DE CASO	128
Hipomelanosis de Ito: reporte de caso Mario Alberto Naranjo, Mauricio Torres, Myrna B. Gómez	128
Pustulosis exantemática generalizada aguda no medicamentosa, una entidad para recordar María Fernanda Ordóñez, Daniela Giraldo, Martha Patricia Robayo	133
Infrecuente cáncer no melanoma: carcinoma mucinoso Manuela Duque-Ruiz, Elsa Vásquez-Trespalcios	138
Sífilis secundaria: reporte de 2 casos Yaisa Valeria Diaz Cuero, Andrés Vidal Cagigas	143
HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO - PARTE II	147
Daniela Bertel, Juan Botero, Karen M. Buitrago, Javier Canedo, Juan P. Ospina	
ÉTICA - PARTE II	150
Valor de las instrucciones previas Jose María Maya	

Asocolderma: desafíos actuales

Afectuoso saludo,

Terminando nuestro primer semestre a cargo de la presidencia de AsoColDerma, quisiera hacer un repaso sobre la situación de nuestra especialidad y de los retos que se aproximan en un futuro cercano.

Al inicio de este año, nos encontramos con que debemos volvernos retenedores de IVA cuando se realicen “tratamientos de belleza o cirugías estéticas”, según el parágrafo 3 del artículo 4, en concordancia con el artículo 10 de la Ley 1943 de 2018, conocida como *Ley de financiamiento*. Después de una reunión con funcionarios de la DIAN y del Ministerio de Salud, quedaron todavía algunos vacíos con respecto a la definición de dichos procedimientos, aunque dejan a la autonomía y al criterio profesional del médico la posibilidad de establecer la pertinencia y el concepto de estos, fijando como marco de referencia para distinguir entre cirugías estéticas y reparadoras o funcionales las definiciones dadas en el artículo 8, numerales

7 y 8 de la Resolución No. 5857 de 2018, expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social, y la sentencia T-003 de 2019 de la Corte Constitucional ⁽¹⁾. Como recomendación queda que debemos asesorarnos con un profesional contador con experiencia en el tema, ya que cada caso es especial y requiere un manejo individual.

De acuerdo con la Ley 1712 de 2014, conocida como *Ley de transparencia*, y la Resolución 2881 de 2018 del Ministerio de Salud y la Protección Social, se estableció como obligación de la industria farmacéutica informar a este ministerio acerca de las transferencias de valor que hagan a los médicos, que van desde las muestras médicas hasta los apoyos en educación continuada, dentro de unos rangos de valores previamente estipulados. Se realizó una reunión con un abogado experto en el tema, la cual fue grabada y montada en la página para que todos la pudiéramos ver. La industria nos está solicitando la firma del consentimiento con ese fin; queda a la voluntad de cada uno de nosotros hacerlo

o no, teniendo en cuenta que si no se firma con algún laboratorio simplemente no podemos esperar ninguna transferencia de valor por parte de dicha empresa. Queda en el aire la inquietud acerca de la finalidad de dicha información.

Continuamente estamos recibiendo información acerca de diplomados y cursos orientados al entrenamiento en temas de estética, principalmente, a grupos de personas, que van desde técnicos, bacteriólogos, odontólogos, hasta médicos generales, entre otros. Con el apoyo del grupo de abogados contratados por la Asociación, se está realizando seguimiento y, en los casos que lo ameriten, apertura de procesos ante las entidades correspondientes. Solicitamos encarecidamente a los asociados que eviten apoyar dichas actividades, en la medida en que tal conducta podría constituir una violación a los principios, obligaciones y deberes que tenemos como asociados (contenidos en los estatutos y la legislación médica) e igualmente una vulneración de los intereses éticos, profesionales,

¹ Corte Constitucional, sentencia T-003 de 2019, magistrado ponente Cristina Pardo Schlesinger: “...la cirugía estética con fines de embellecimiento es aquella que no tiene una patología de base y busca exclusivamente embellecer o rejuvenecer tejidos sanos o normales de las personas. La cirugía estética reconstructiva (incluida en el POS) tiende a recuperar la forma o la función perdida como consecuencia de un trauma o una enfermedad”.

académicos, científicos y gremiales que nos identifican como organización.

Hace pocos días emitimos un comunicado para recordar las competencias del dermatólogo (donde hacemos énfasis en temas generales, aunque, específicamente, en el manejo del cáncer cutáneo), el cual va a ser difundido a las EPS e instituciones de medicina prepagada, pues nos hemos visto desplazados en el manejo de algunas patologías.

De igual manera, les queremos recordar que la práctica de la llamada “consulta asistida” es un procedimiento que, en concepto de la Personería de Bogotá, “infringe las normas del Sistema General de Seguridad Social en Salud y podría ir en contra de la salud de los pacientes”. Así mismo, les recomendamos a los colegas asociados que se abstengan de contratar sus servicios en esos términos, como quiera que estamos en la obligación de formular quejas ante la Secretaría Distrital de Salud para que se investiguen a las entidades prestadoras de servicios médicos involucradas y presentar quejas disciplinarias contra los profesionales que auspicien o participen en este tipo de prácticas, que desconocen los principios éticos que rigen nuestra profesión, previstos en la Ley 23 de 1981, y los principios que regulan el sistema de seguridad social en salud, contenidos principalmente en las leyes 1438 de 2011 y 1751 de 2015.

Estamos trabajando con el fin de mejorar cada vez más la práctica de nuestra especialidad. Por esta razón, quisiera recordarles a todos ustedes la importancia de apoyar a

Uniderma, que es el sindicato que puede ayudarnos a resolver situaciones de tipo laboral y contractual, que en algún momento nos tocarán afrontar.

Por último, a todos, especialmente a los jefes de escuela y grupo de residentes, les recuerdo la importancia del apoyo a nuestra revista, tanto en los artículos que serán publicados como en la referencia en los trabajos de investigación. Es la única forma como podremos ascender en la calificación de Colciencias.

Un saludo,

Óscar Mora
PRESIDENTE DE ASOCOL-
DERMA

¿Reconoce esta clave diagnóstica?

Daniela Bertel¹, Juan Botero², Karen M. Buitrago³, Javier Canedo⁴, Juan P. Ospina⁵

1. Residente de Patología. Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia
2. Médico; cirujano plástico. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
3. Residente de Dermatología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
4. Médico; patólogo. Laboratorio de Patología y Citología (LAPACI). Medellín, Colombia
5. Médico; patólogo. Docente de Dermatopatología. Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 17 años, sin antecedentes patológicos previos. Presenta cuadro clínico de 2 meses de evolución con aparición de masa en párpado inferior izquierdo, de rápido crecimiento, pétreo, exofítica, ulcerada, la cual protruye aproximadamente 5 cm desde la superficie epidérmica (**Figura 1**). Se asocia a ectropión, sensación de cuerpo extraño y ojo rojo ipsilateral (**Figura 2**).

Correspondencia:

Melisa Buitrago

Email:

melisabuitrago@gmail.com

Recibido: 02/04/19

Aceptado: 25/06/19

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.



Figura 1. Masa exofítica de aproximadamente 5 cm que protruye desde el párpado inferior. Consistencia pétreo y superficie ulcerada



Figura 2. Masa en párpado inferior, asociado a ectropión y ojo rojo

EL DIAGNÓSTICO MÁS PROBABLE ES:

1. Granuloma piógeno
2. Pilomatrixoma proliferante
3. Hidroadenoma nodular
4. Carcinoma pilomatrixial
5. Linfoma linfoblástico
6. Quiste triquilemal proliferante

En la resección de la lesión se obtiene una masa eritematosa, con áreas distales de necrosis, pétrea, la cual

mide 3 x 2.8 x 2.5 cm. Al corte la lesión es de aspecto granular de color crema con áreas necróticas (**Figura 3**).

Histológicamente se observa una lesión neoplásica en dermis de aspecto nodular, constituida por masas de células basaloideas con escaso pleomorfismo y numerosas figuras mitóticas; estas células maduran transformándose en “células fantasma”. Adicionalmente, se observan focos de necrosis, calcificación y células gigantes tipo cuerpo extraño. (**Figura 4 y 5**).

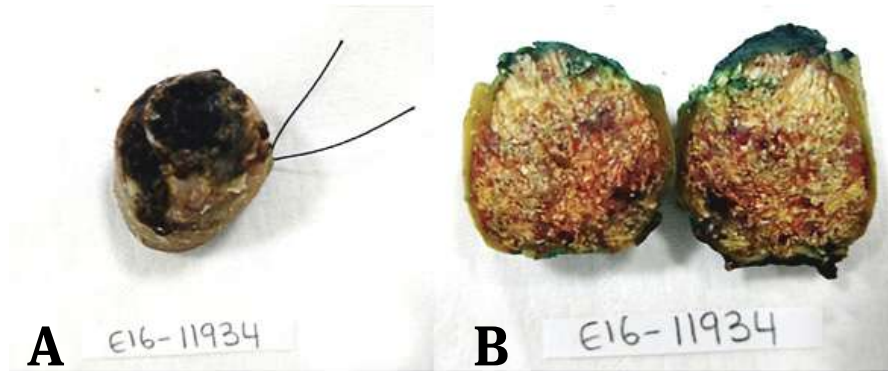


Figura 3. A) Macroscópicamente se observa una masa de tejido que mide 3 x 2.8 x 2.5 cm, referenciada con un hilo de sutura en el borde lateral, parcialmente recubierta por piel, la cual se encuentra ulcerada en su superficie. B) Al corte, la masa es de aspecto granular, color amarillo con áreas hemorrágicas.

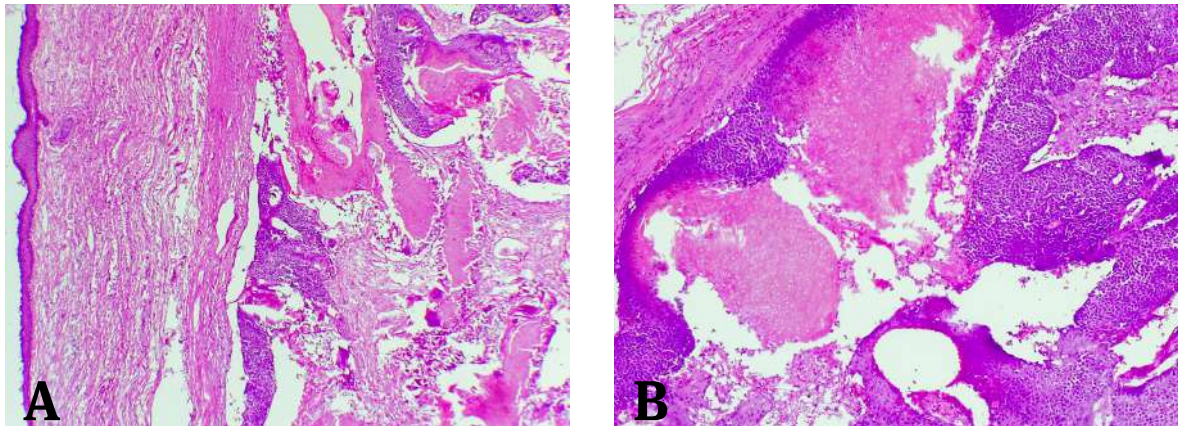


Figura 4. A) Los cortes microscópicos muestran una lesión tumoral en la dermis, sin contacto epidérmico, de aspecto nodular (H&E 4x); B) Se aprecia en la lesión de una población de células basófilas hacia la periferia, evidenciándose una zona de transición hacia el centro con pérdida de núcleos y citoplasmas eosinófilos (células fantasmas) (H&E 10x).

¿Reconoce esta clave diagnóstica?

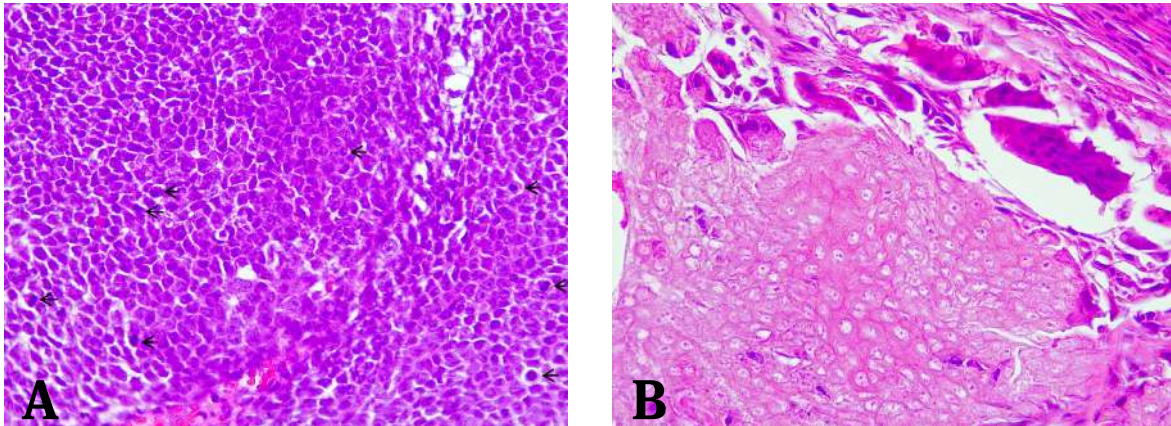


Figura 5. A) Las células periféricas son células pequeñas con núcleos basófilos, escaso citoplasma, hay presencia de abundantes figuras mitóticas, con pleomorfismo leve a moderado (H&E 40x); **B)** En otras áreas se evidencian células fantasmas, acompañadas de un infiltrado inflamatorio crónico y focos de hemorragia (H&E 40x).

¿Cuál es su diagnóstico?

Respuesta en la página 147

Valor de las instrucciones previas

Value of previous instructions

José María Maya

Médico, magister en Salud Pública, magister en Dirección Universitaria y magister en Dirección y Gestión de la Seguridad Social; profesor titular, Universidad CES; decano general, Escuela de Ciencias de la Vida. Universidad EIA, Medellín, Colombia

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 80 años de edad con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer desde 12 años antes y con antecedentes de otras enfermedades crónicas, a quien, en una consulta, el médico dermatólogo le diagnosticó un melanoma maligno con metástasis, y le inició tratamiento médico y quirúrgico para el control de su neoplasia maligna.

Previamente, y estando en uso de sus facultades mentales, el paciente le había pedido a su familia que, si aparecía una nueva enfermedad, no le dieran tratamiento, excepto los cuidados paliativos que le permitieran una muerte digna.

El médico hizo caso omiso de esta manifestación y sometió al paciente a tratamientos agresivos para su neoplasia maligna, que prolongaron su sufrimiento y no le permitieron una muerte digna.

PALABRAS CLAVE: ética, Alzheimer, distanasia, cuidados paliativos, voluntad anticipada.

SUMMARY

Presentation of the case of a patient of 80 years with a diagnosis of Alzheimer's disease for 12 years and with a history of other chronic pathologies to whom the dermatologist in a consultation, diagnoses a malignant melanoma with metastasis and starts medical and surgical treatment for control of his malignant pathology. The patient previously and in use of his mental faculties had informed his family that if a new pathology appeared he did not want to receive treatment for it except for palliative care that would allow him a dignified death. The doctor ignored this manifestation and subjected the patient to aggressive treatments for his pathology that prolonged his suffering and did not allow him a dignified death.

KEY WORDS: Ethics, Alzheimer, dysthanasia, palliative care, advance will

Correspondencia:

Jose Maria Maya

Email:

josemariamayamejia@gmail.com

Recibido: 22/12/18

Aceptado: 25/12/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

CASO DE ÉTICA N° 7

Jorge es un paciente de 80 años de edad con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer desde 12 años antes. Igualmente, tiene antecedentes de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus de tipo II y cataratas bilaterales. Está casado, tiene dos hijas, vive con su esposa y, por el avance de la enfermedad, requiere ayuda permanentemente para sus actividades básicas.

Desde el principio de la enfermedad, Jorge fue consciente de lo que le ocurría, pues tanto su padre como su hermano padecieron la enfermedad y murieron a causa de ella. Poco a poco fue consciente de estar presentando los mismos síntomas que sus dos familiares y, por ello, un día decidió hablar de ello con su esposa y acudir al neurólogo, quien confirmó sus sospechas: le diagnosticó enfermedad de Alzheimer.

Para ese momento, el paciente ya tenía claramente decidido qué quería para su atención futura. Sabía que su calidad de vida iría disminuyendo progresivamente y había decidido que, por nada del mundo, quería terminar su vida como su padre y hermano: degradado, incapacitado, precisando ayuda permanentemente y habiendo perdido el control sobre sí mismo. Se reunió con su esposa y dos hijas, y les comunicó que su decisión era que, en caso de que le fuera diagnosticada otra enfermedad o una complicación de las actuales, no quería recibir un tratamiento que buscara prolongar la no-vida que le esperaba y solo deseaba cuidados paliativos que le permitieran morir con dignidad. Acudió donde su neurólogo y le comunicó su decisión, pidiéndole que se respetara su voluntad.

A los 80 años es llevado por su esposa al médico dermatólogo por una lesión en la piel, que muestra que está creciendo. El médico dermatólogo hace una biopsia y otros exámenes y, finalmente, le comunica a la esposa, ya que el estado mental del paciente no le permite comprender la información recibida, que el diagnóstico es de un melanoma maligno con metástasis. Recomienda la resección del tumor primario, además de radioterapia para las metástasis. Le explica a la esposa que su supervivencia puede incrementarse con estas medidas. La esposa le comenta al médico la decisión que el paciente había tomado cuando le comunicaron el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, en el sentido de solo recibir cuidados paliativos que le ayudaran a tener una muerte digna, sin sufrimiento, y su rechazo de cualquier medida que alargara una vida que él consideraba sería de mala calidad y, por ende, indigna para un ser humano.

El médico manifiesta su desacuerdo con la posición del paciente y le insiste a la esposa que, dado que no hay un documento de voluntad anticipada, debe hacerse lo que él, como especialista en el tema, recomienda que es mejor para el paciente. La esposa cede ante la manifestación enfática del médico y permite que se lleve a cabo la terapia propuesta.

El paciente sobrevivió 8 meses con un deterioro progresivo de su estado general, sin reconocer a su esposa ni a sus hijas, totalmente dependiente de ellas y en un estado de regresión indigno de un ser humano. A los ocho meses su deterioro era muy acentuado, por lo cual el médico se decidió por su internación en un hospital. Allí sobrevivió 15 días, hasta que presentó un paro cardiorrespiratorio que no recibió reanimación por el equipo de emergencia, por oposición de las hijas que lo acompañaban.

Al salir del hospital, las hijas se quejaron de la calidad de vida de su padre en los últimos meses y del malestar que el no haber respetado su voluntad generó en ellas.

CUESTIONAMIENTOS ÉTICOS

1. ¿El no disponer de un documento escrito de voluntades anticipadas, autoriza el ignorar la voluntad que el paciente, en uso de sus facultades legales mentales?, le expresó verbalmente a su familia?
2. ¿Podría considerarse el tratamiento realizado como encarnizamiento terapéutico (distanasia)?
3. ¿Los cuidados paliativos que debería haber recibido este paciente son un derecho humano, al igual que el respeto por su decisión autónoma de no recibir ningún tratamiento?

Ética continúa en la página 150

Manifestaciones dermatológicas y enfermedades concomitantes en pacientes con acromegalia o gigantismo

Dermatologic manifestations and comorbidities in patients with acromegaly or gigantism

Wilson Galvis-Franco¹, Humberto Ignacio Franco², Alín Abreu-Lomba³, Consuelo Vélez-Álvarez⁴

1. Médico dermatólogo; docente, Universidad de Antioquia, Medellín
2. Médico endocrinólogo; docente, Universidad de Caldas, Manizales
3. Médico endocrinólogo, Centro Médico Imbanaco, Cali
4. Enfermera, epidemióloga, Ph. D. en Salud Pública; docente, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

RESUMEN

Introducción: La acromegalia y el gigantismo son enfermedades causadas por la producción excesiva de hormona de crecimiento. En la mayoría de los pacientes que presentan estas enfermedades se describen cambios cutáneos, al igual que enfermedades concomitantes que aumentan su morbimortalidad.

Objetivo: Describir las manifestaciones dermatológicas y las enfermedades concomitantes, en pacientes con acromegalia o gigantismo.

Métodos: Se desarrolló un estudio descriptivo y transversal, en el cual se evaluaron y describieron las características dermatológicas y enfermedades sistémicas asociadas, en pacientes con acromegalia o gigantismo valorados en la consulta de endocrinología de las ciudades de Manizales y Armenia, en el periodo de abril y mayo de 2013.

Resultados: Se describen los hallazgos dermatológicos y comorbilidades en 20 pacientes con acromegalia y 2 con gigantismo, todos ellos con adenoma hipofisiario. Se encontró engrosamiento de la piel y el cuero cabelludo en 77.3 % de los casos, agrandamiento distal de extremidades (acral) en 95.5 %, agrandamiento de nariz en 81.8 %, agrandamiento de orejas en 27.3 %, agrandamiento de labios en 50 %, macroglosia en 54.5 %, prominencia frontal en 63.6 %, y prognatismo y mala oclusión en 68.2 %, entre otras manifestaciones clínicas. Se encontraron enfermedades sistémicas asociadas en 63.6 %, principalmente, hipertensión arterial (50 %), diabetes (27.3 %) y dislipidemia (45.5 %).

Conclusión: La población analizada en este estudio no difiere de otras descritas en la literatura médica mundial. Sin embargo, los hallazgos corroboran la gran frecuencia de manifestaciones dermatológicas y comorbilidades y su importancia al momento del enfoque clínico, ya que permiten sospechar la enfermedad y pueden llevar a un diagnóstico temprano que impacte positivamente en su morbimortalidad.

PALABRAS CLAVE: acromegalia, gigantismo, manifestaciones cutáneas, piel.

Correspondencia:

Wilson Galvis Franco

Email:

wilsongalvisf@yahoo.com

Recibido: 09/05/16

Aceptado: 25/10/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

SUMMARY

Introduction: Acromegaly and gigantism are diseases caused by an excessive production of growth hormone. Most of patients who suffer these conditions are affected with skin changes, as well as comorbidities increasing their morbidity and mortality.

Objective: To describe the dermatological manifestations and associated comorbidities in patients with acromegaly and gigantism.

Methods: A descriptive cross-sectional study was developed, which evaluated and described the dermatological features and systemic diseases associated in patients with acromegaly and gigantism valued in endocrinology in Manizales and Armenia in the the period April to May, 2013.

Results: The dermatological findings and associated comorbidities in 20 patients with acromegaly and 2 with gigantism are described; a pituitary adenoma was demonstrated in all of them. The findings were as follows: thickening of skin and scalp, 77.3% of patients; acral enlargement, 95.5%; enlarged nose, 81.8%; enlarged ears, 27.3%; enlarged lips, 50%; macroglossia, 54.5%; likewise, frontal bossing was found in 63.6%, prognathism and malocclusion in 68.2%, among others. Systemic diseases were associated in 63.6%, mainly hypertension in 50%, diabetes in 27.3% and dyslipidemia in 45.5%.

Conclusion: The population analyzed in this study does not differ from that described in medical literature; the findings support the high frequency of dermatological manifestations and associated comorbidities in these patients and its importance at the time of clinical approach, allowing to suspect the disease and may lead to an early diagnosis that will impact positively morbidity and mortality.

KEY WORDS: Acromegaly, gigantism, skin manifestations, skin.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia o gigantismo es una enfermedad causada por la producción excesiva de la hormona del crecimiento, debido a un adenoma hipofisiario en más del 90 % de los casos. Las causas extrapituitarias son extremadamente raras e incluyen tumores pancreáticos y pulmonares, entre otros. Esta enfermedad se denomina acromegalia cuando afecta a los adultos y gigantismo cuando los afectados son niños. Es una

rara enfermedad con una prevalencia calculada de 40 a 70 casos por millón de habitantes y una incidencia anual de 3 a 4 casos nuevos por millón de habitantes. No obstante, otros estudios, como uno realizado en Bélgica, sugieren que los adenomas pituitarios pueden ser más prevalentes, de tal manera que la prevalencia de la acromegalia podría ser de alrededor de 100 a 130 casos por millón⁽¹⁻⁴⁾.

La enfermedad se caracteriza por un desfiguramiento somático adquirido y progresivo, principalmente en cara y extremidades, aunque puede afectar otros órganos asociándose con manifestaciones sistémicas que aumentan la morbimortalidad dos a cuatro veces, en comparación con la población general.

Su comienzo insidioso hace que el diagnóstico sea tardío, con una media reportada de 9 años de evolución antes de que se lleve a cabo. La enfermedad afecta por igual ambos sexos, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 40 años en el sexo masculino y de 45 años en el femenino. En la mayoría de los casos informados, se han descrito cambios cutáneos tempranos⁽⁵⁻⁷⁾.

Hasta donde se sabe, no hay ningún estudio a nivel nacional sobre este tópico, por lo cual se llevó a cabo este trabajo para describir las manifestaciones dermatológicas y las comorbilidades en pacientes con acromegalia o gigantismo, con el propósito de conocer su comportamiento clínico a nivel local.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se desarrolló un estudio descriptivo transversal, en el cual se evaluaron y se describieron las características dermatológicas y las enfermedades sistémicas asociadas con acromegalia o gigantismo, valorados en la consulta de Endocrinología de Manizales y Armenia en el eje cafetero de Colombia, durante el periodo de abril a mayo del 2013.

El criterio de inclusión utilizado fue pacientes con diagnóstico de acromegalia o gigantismo atendidos en la consulta de Endocrinología, que firmaron el consentimiento informado para autorizar la valoración clínica dermatológica; se excluyeron aquellos que no otorgaron el consentimiento informado.

Se hicieron una valoración clínica y un examen físico completos, previo consentimiento informado firmado por el paciente o su acudiente. Se describieron todos los hallazgos dermatológicos y las comorbilidades, y se revisaron los exámenes paraclínicos de cada paciente. También, se tomaron medidas del grosor de la piel en algunas áreas corporales de todos los pacientes, como

los brazos y los antebrazos, y se compararon con las de un grupo control con características similares, que no padecían la enfermedad; estas mediciones se hicieron con un plicómetro en el mismo sitio en cada persona valorada.

La historia clínica fue diligenciada directamente por el mismo investigador en todas las consultas, para controlar posibles sesgos de observación. Se tomaron fotos de los hallazgos clínicos más relevantes durante la evaluación, previo consentimiento del paciente.

El análisis estadístico de los hallazgos clínicos y exámenes paraclínicos, fue realizado con el programa SPSS™, versión 15.0, con licencia para la Universidad de Caldas.

RESULTADOS

Se describen 22 pacientes, 9 de sexo masculino (40.9 %) y 13 de sexo femenino (59.1 %), con un rango de edad en los pacientes valorados entre 11 y 80 años. Según el estado civil, hubo 9 pacientes casados, 2 separados, 1 divorciado, 9 solteros y 1 viudo. Los estratos socioeconómicos predominantes fueron el 2 y el 3. Se encontraban afiliados al régimen de salud contributivo 21 pacientes (95.5 %) y al subsidiado, 1 (4.5 %).

De los pacientes analizados, 20 tenían diagnóstico de acromegalia y 2 de gigantismo. El tiempo transcurrido

entre el diagnóstico y el ingreso al estudio, fue de 55.7 meses en promedio, con un rango entre 1 y 156 meses. Según las pruebas de laboratorio encontradas en el historial clínico de estos pacientes, en promedio, la concentración sérica de la hormona del crecimiento o somatotropina, fue de 9.1 ng/ml, y la de la somatomedina C o IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) fue de 655 ng/ml. Estos datos estaban disponibles en 20 de los 22 pacientes estudiados. Además en 16 pacientes con medición de la prolactina, su valor promedio fue de 641 ng/ml.

Todos los pacientes presentaban adenoma hipofisiario demostrado por resonancia magnética (RM): macroadenoma en 13 (59.1 %) y microadenoma en 9 de ellos (40.9 %).

El tratamiento médico consistió en la administración de lanreotide en 18 pacientes (81.8 %) y de octreotide en 1 (4.5 %), y 3 pacientes no recibían tratamiento aún (13.6 %). Además, 11 pacientes (50%) se sometieron a tratamiento quirúrgico y, 8 (36.4 %), a radioterapia.

Se realizó la valoración clínica completa en todos los pacientes y se hallaron las siguientes alteraciones cutáneas y de tejidos blandos: engrosamiento de piel y cuero cabelludo en 17 pacientes (77.3 %), agrandamiento distal de extremidades (*acral*) en 21 (95.5 %) (**figuras 1 y 2**), agrandamiento de la nariz en 18 (81.8 %), aumento del tamaño de las orejas en 6 (27.3 %),



Figura 1. Agrandamiento distal de las extremidades superiores (acral). Foto comparativa con un individuo sin gigantismo



Figura 2. Agrandamiento distal de las extremidades inferiores (acral). Foto comparativa con un individuo sin gigantismo

agrandamiento de los labios en 11 (50 %) y macroglosia en 12 (54.5 %) (**figura 3**); además, se observaron acantosis nigricans en 4 pacientes (18.2 %), fibromas laxos o acrocordones en 16 (72.7 %), hirsutismo e hipertrichosis en 10 (45.5 %), hiperhidrosis en 13 (59.1 %), bromhidrosis en 2 (9.1 %), cutis verticis gyrata en 4 (18.2 %) (**figura 4**), y cambios ungulares en 10 (45.5 %), prominencia frontal en 14 (63.6 %), prognatismo y mala oclusión en 15 (68.2 %) y alteraciones óseas en 14 (63.6 %). Otras alteraciones dermatológicas encontradas en menor proporción fueron queratosis seborreicas, queratosis actínicas, quiste epidérmico y carcinoma basocelular (**tabla 1**).

Las enfermedades sistémicas concomitantes se encontraron en 14 de los 22 pacientes analizados (63.6%), y fueron: hipertensión arterial sistémica en 11 (50 %),

diabetes mellitus en 6 (27.3 %), dislipidemia en 10 (45.5 %), hipotiroidismo en 5 (22.7 %), cardiopatía en 4 (18.2 %), artropatía en 4 (18.2 %) y alteraciones intestinales en 5 (22.7 %), con pólipos intestinales en 3 (13.6 %) de ellos; ningún paciente presentó cáncer de colon.

Se encontraron también acroparestesias y síndrome del túnel carpiano en 12 pacientes (54.5 %). Diez pacientes refirieron cefalea (45.5 %); 19 con alteraciones visuales (86.4 %); 8 (36.4 %) cambios en la voz; 14 (63.6 %) alteraciones respiratorias y del sueño, con apnea del sueño en 5 (22.7 %); 11 (50 %) somnolencia y fatiga; 12 (54.5 %) alteraciones sexuales; 12 (54.5 %) disminución de la libido; y 3 (13.6 %) impotencia (**tabla 2**).

La valoración clínica incluyó mediciones del grosor de la piel, con un plicómetro, en diferentes zonas del cuerpo. una medición en el área posterior del brazo

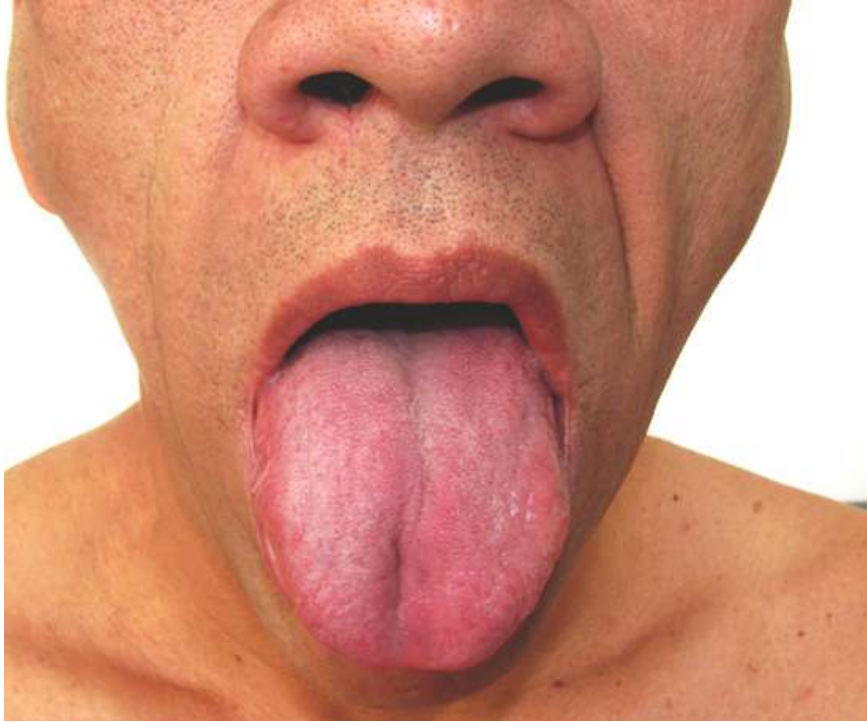


Figura 3. Macroglosia



Figura 4. Cutis verticis gyrata

Tabla 1. Manifestaciones cutáneas

Alteraciones cutáneas y de tejidos blandos	n	%
Engrosamiento de la piel y del cuero cabelludo	17	77.3
Cutis verticis gyrata	4	18.2
Acantosis nigricans	4	18.2
Fibromas laxos	16	72.7
Hirsutismo o hipertrichosis	10	45.5
Hiperhidrosis	13	59.1
Bromhidrosis	2	9.1
Alteraciones unguales	10	45.5
Otras alteraciones (queratosis seborreicas, queratosis actínicas y carcinoma basocelular)	8	36.4
Agrandamiento distal (<i>acral</i>)	21	95.5
Agrandamiento de nariz, orejas y labios	18	81.8
Prominencia frontal	14	63.6
Prognatismo	15	68.2
Mala oclusión	15	68.2
Macroglosia	12	54.5
Alteraciones óseas	14	63.6
Agrandamiento distal (<i>acral</i>)	21	95.5

Tabla 2. Enfermedades concomitantes

Enfermedades	n	%
Hipertensión arterial sistémica	11	50.0
Diabetes mellitus	6	27.3
Dislipidemia	10	45.5
Hipotiroidismo	5	22.7
Cardiopatía	4	18.2
Artropatía	4	18.2
Pólipos intestinales	3	13.6
Acroparestesias o síndrome del túnel carpiano	12	54.5
Apnea del sueño	5	22.7
Alteraciones sexuales o disminución de la libido	12	54.5
Somnolencia o fatiga	11	50.0
Cefalea	10	45.5
Alteraciones visuales	19	86.4

(área del tríceps) con un grosor de la piel fue de 16 mm en promedio (rango de 7 a 29 mm), y en el antebrazo, de 8,5 mm en promedio (rango de 3 a 16 mm). Se comparó con un grupo control de 22 pacientes sanos con edades y sexo similares a los del grupo de estudio; en este grupo control, las medidas encontradas fueron de 12 mm en la zona posterior del brazo y de 6 mm en el antebrazo. Estas medidas, así como las de algunas partes corporales como cabeza, manos y pies, no mostraron una diferencia estadísticamente significativa (tabla 3).

DISCUSIÓN

La acromegalia, o gigantismo, es una enfermedad que resulta de la hipersecreción de hormona del crecimiento, usualmente por adenomas pituitarios. Afecta diversos órganos, generando efectos metabólicos y tróficos que se asocian con una mayor morbimortalidad en comparación con la de la población general. Esta enfermedad se denomina acromegalia cuando afecta a los adultos y gigantismo cuando los afectados son niños.

A pesar de su comienzo lento e insidioso y sus características clínicas inespecíficas, se han descrito manifestaciones dermatológicas que pueden llevar a un diagnóstico temprano, como: edema y consistencia pastosa con posterior engrosamiento de la piel, principalmente

en cara, manos y pies; alteraciones de la sudoración (hiperhidrosis y bromhidrosis); piel grasosa con poros abiertos; aumento del tamaño del labio inferior y de la lengua; hipertrichosis o hirsutismo; fibromas laxos o acrocordones múltiples y, en menor medida, acantosis nigricans^(1,2,8). El presente estudio arrojó hallazgos dermatológicos hasta en 95,5 % de los casos analizados.

Estos hallazgos se producen por exceso de hormona de crecimiento o somatotropina y del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1) o somatomedina C, los cuales actúan sobre las células de la piel y de los anexos, generando cúmulos de glucosaminoglucanos en la dermis, y estimulando constantemente los queratinocitos y fibroblastos.

Otras manifestaciones cutáneas descritas, son engrosamiento de las uñas, profundización de los pliegues en la cara, edema palpebral y cutis verticis gyrata. El acné no es una característica común^(6,8-10). En el presente estudio, se observaron cambios ungulares en 45,5 % de los casos y cutis verticis gyrata en 18,2 %, sin que se encontrara acné en ninguno de ellos.

Las manifestaciones clínicas no cutáneas descritas en la literatura incluyen cefalea y alteraciones visuales, y crecimiento distal, esquelético y de los tejidos blandos (crecimiento acral), con deformidades. Los cambios faciales observados fueron: prognatismo, mala oclusión, incisivos inferiores separados, prominencia frontal, hipertrofia de huesos nasales asociada al agrandamiento

Tabla 3. Mediciones corporales

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Piel grosor brazo – área del tríceps (mm) en los casos	22	7	29	16.00	6.901
Piel grosor antebrazo (mm) en los casos	22	3	16	8.55	3.188
Piel grosor brazo – área del tríceps (mm) en controles	22	6	20	12.86	4.027
Piel grosor antebrazo (mm) en controles	22	4	12	6.91	2.202
Medidas					
Cabeza (cm)	22	51.0	65.0	58.273	29.949
Manos (cm)	22	16.0	23.0	19.045	15.577
Pies talla calzado	22	31	44	39.45	2.824

de cabeza, manos y pies, que aumentan la talla de sombreros, anillos y zapatos, respectivamente ^(2,7,11). En el presente grupo de pacientes, las manifestaciones clínicas incluyeron agrandamiento distal (*acral*) en 95.5 %, prominencia frontal en 63.6 %, prognatismo y mala oclusión en 68.2 %, alteraciones óseas en 63.6 %, ce-falea en 45.5 % y alteraciones visuales en 86.4 %.

Otras alteraciones asociadas descritas son: artropatía, compromiso cardíaco como cardiomiopatía hipertrófica y arritmias, macroglosia con compromiso de las vías respiratorias superiores, y engrosamiento de la mucosa laríngea y las cuerdas vocales, que contribuye a producir cambios en la voz y apneas del sueño ⁽¹²⁻¹⁵⁾. También, son frecuentes las acroparestesias con síndrome de túnel carpiano asociado, la miopatía proximal y las mialgias ⁽¹⁶⁾. En el presente estudio, se presentó cardiopatía en 18.2 % de los casos, artropatía en 18.2 %, cambios en la voz en 36.4 %, alteraciones respiratorias y del sueño en 63.6 %, apnea del sueño en 22.7 %, somnolencia y fatiga en 50 %, y acroparestesias y síndrome del túnel carpiano en 54.5 %.

Hubo comorbilidades en 63.6 % de los casos, como: hipertensión arterial en 50 %, diabetes mellitus en 27.3 %, dislipidemia en 45.5 %, hipotiroidismo en 22.7 %, y alteraciones intestinales en 22.7 %, incluyendo pólipos intestinales en 13.6 %. Ningún paciente presentó cáncer de colon. En diversas publicaciones se describen alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina y diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial sistémica; además, pólipos o cáncer de colon, los cuales hacen que estos pacientes tengan una elevada morbilidad, dos a cuatro veces más alta que la de la población general ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

La hiperprolactinemia se asocia con tumores mixtos en 30 % de los casos. En algunos de ellos, se pueden presentar deficiencias de glucocorticoides, esteroides sexuales u hormona tiroidea, que se manifiestan clínicamente como hipopituitarismo, amenorrea, hipogonadismo, disminución de la libido o impotencia ^(2,17,20). En el presente estudio, se encontraron niveles de prolactina elevados en 16 pacientes, y hubo síntomas relacionados con alteraciones sexuales en 12 (54.5 %), disminución de la libido en 12 (54.5 %) e impotencia en 3 (13.6 %).

El diagnóstico clínico se confirma con pruebas de laboratorio que muestran aumento sérico del IGF-1 o somatomedina C, y con la medición de la hormona de crecimiento - somatotropina, dos horas después de la ingestión de 75 gramos de glucosa (prueba de tolerancia a la glucosa), confirmando el diagnóstico cuando no se produce supresión hormonal con disminución de su concentración a menos de 1 ng/ml. La se-

creción de la somatotropina se produce en pulsos, por lo cual su concentración sérica basal es muy variable y, consecuentemente, no es confiable para el diagnóstico, por tal razón requiere confirmarse con la ausencia de supresión de la hormona mediante la prueba de tolerancia a la glucosa descrita previamente. Cuando estas pruebas se encuentran alteradas, se debe solicitar una RM de hipófisis para detectar microadenomas o macroadenomas de la hipófisis ⁽²¹⁻²³⁾. El presente grupo de estudio ya se encontraba en consulta de endocrinología con el diagnóstico de acromegalia o gigantismo que, en promedio, se había hecho 55.7 meses antes, y que se había confirmado con la medición de la somatomedina C y de la somatotropina. El hallazgo de un adenoma hipofisiario mediante resonancia magnética fue demostrado en todos ellos.

El tratamiento de estos pacientes requiere un enfoque multidisciplinario. En esta investigación, se encontró que el tratamiento médico incluyó lanreotide en el 81.8 % de los casos y octreotide en el 4.5 %, en el 13.6 % no se formuló ninguna medicación. El 50 % del grupo se sometió a cirugía y, el 36.4 %, a radioterapia.

Como en la mayoría de los casos informados se encuentra un adenoma hipofisiario, la resección quirúrgica con abordaje transesfenoidal es el tratamiento primario de elección, con el cual se obtiene mejoría clínica y de los exámenes paraclínicos. En 10 a 30 % de los casos con tumores grandes, pueden presentarse recidivas.

Los análogos de la somatostatina hacen parte del tratamiento farmacológico, con dos medicamentos de acción prolongada, el octreotide y el lanreotide, ambos para uso intramuscular; este se reserva para pacientes con enfermedad residual posquirúrgica y para disminuir el tamaño de los macroadenomas antes de la cirugía; también, está indicado su uso en ancianos enfermos y en pacientes que rechazan la cirugía. En 75 % de los pacientes, los síntomas mejoran en varias semanas de tratamiento. Otras opciones farmacológicas son los antagonistas del receptor de la somatotropina, como el pegvisomant, para casos que no responden o no toleran el manejo con análogos de la somatostatina, y los agonistas de la dopamina, como la bromocriptina y la cabergolina, en tumores mixtos con aumento de los niveles de prolactina. La radioterapia hace parte del manejo coadyuvante en los que no mejoran con las medidas anteriores.

Con el tratamiento, las manifestaciones clínicas mejoran rápidamente; se puede presentar regresión completa o parcial en algunos casos ^(1,2,24-25). Además, se deben tratar las comorbilidades, como hipertensión arterial sistémica, cardiopatía, diabetes, dislipidemia

o alteraciones del colon, y la cirugía maxilofacial permite la reparación mandibular.

CONCLUSIÓN

La población analizada en este estudio no difiere de otras descritas en la literatura médica mundial; sin embargo, los hallazgos corroboran la gran frecuencia de las manifestaciones dermatológicas y las comorbilidades en estos pacientes, y su importancia al momento de hacer el enfoque clínico, ya que permiten sospechar la enfermedad y pueden llevar a un diagnóstico temprano que impacte positivamente en la morbimortalidad.

Los médicos deben estar atentos a estos hallazgos y sospechar la enfermedad al identificar los signos y síntomas descritos, así como las enfermedades sistémicas que pueden asociarse, para hacer el diagnóstico y brindar un tratamiento adecuado y oportuno.

REFERENCIAS

1. Adelman DT, Liebert K, Nachtigall LB, Lamerson M, Bakker B. Acromegaly: The disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med.* 2013;6:31-8.
2. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:1-17.
3. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999;2:29-41.
4. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: Across-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4769-75.
5. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore).* 1994;73:233-40.
6. Resende M, Bolfi F, dos Santos-Nunes V, Amante-Miot H. Prevalence of dermatologic disorders in 15 patients with acromegaly. *An Bras Dermatol.* 2012;87:166-8.
7. Kalus A, Chien A, Olerud J. Diabetes mellitus and other endocrine diseases. Acromegaly. In: Klaus Wolff, Lowell Goldsmith, Stephen Katz, Barbara Gilchrist, Amy Paller. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th. Edition. McGraw Hill companies. pag. 1461-84.
8. Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol.* 2006;24:256-9.
9. Centurión SA, Schwartz RA. Cutaneous signs of acromegaly. *Int J Dermatol.* 2002;41:631-4.
10. Dahbar M, Danilowicz K, Malavela M, Velásquez D, Allevato M, Cabrera H, *et al.* Manifestaciones cutáneas en la acromegalia. *Dermatol Argent.* 2009;15:186-90.
11. Lioté F, Orcel P. Osteoarticular disorders of endocrine origin. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14:251-76.
12. Lieberman SA, Björkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21:615-31.
13. Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A, Meduri G, Zizzari P, Imbert-Teboul M, *et al.* Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology.* 2008;149:3294-305.
14. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL, *et al.* Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: An appraisal. *Int J Cardiol.* 2013;167:1712-8.
15. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:483-95.
16. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, Phillips RR, Spillane K, Wass JA, *et al.* The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med.* 2000;133:197-201.
17. Ruiz R, Durán EG, Arellano SA, Sánchez V, Moreno OT, Mendoza F. Acromegalia. *Med Int Mex.* 2009;25:468-80.
18. Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL, Buchfelder M, Droste M, *et al.* Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: Comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3648-56.
19. Dutta P, Bhansali A, Vaiphei K, Dutta U, Ravi Kumar P, Masoodi S, *et al.* Colonic neoplasia in acromegaly: Increased proliferation or decreased apoptosis? *Pituitary.* 2012;15:166-73.
20. Andersen M. Management of endocrine disease: GH excess: Diagnosis and medical therapy. *Eur J Endocrinol.* 2013;170:31-41.
21. Rúa C, Latorre G, Campuzano G. Diagnóstico de acromegalia. *Medicina y Laboratorio.* 2011;17:511-531.
22. Kannan S, Kennedy L. Diagnosis of acromegaly: State of the art. *Expert Opin Med Diagn.* 2013;7:443-53.

23. Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary*. 2006;9:297-303.
24. Bianchi A, Valentini F, Iuorio R, Poggi M, Baldelli R, Passeri M, *et al*. Long-term treatment of somatostatin analog-refractory growth hormone-secreting pituitary tumors with pegvisomant alone or combined with long-acting somatostatin analogs: A retrospective analysis of clinical practice and outcomes. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013;32:1-11.
25. Pita-Gutiérrez F, Pertega-Díaz S, Pita-Fernández S, Pena L, Lugo G, Sangiao-Alvarellos S, *et al*. Place of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e61523.

Criopirinas: ¿qué son?, ¿cómo detectarlas? y ¿cuál es el enfoque de su tratamiento?

Cryopyrinopathies: ¿what are they, how to detect them and what is the focus of their treatment?

Maribel Gallego^{1*}, Catalina Jaramillo^{1*}, Jaime Sierra^{1*}, Margarita María Velásquez²

1. Médico, dermatólogo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, doctora en Ciencias Básicas Biomédicas con énfasis en Inmunología; profesora, Sección de Dermatología, Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

*Los tres autores contribuyeron por igual en la elaboración del manuscrito.

RESUMEN

Los síndromes periódicos asociados con criopirinas (*Cryopyrin Associated Periodic Syndromes*, CAPS), o criopirinas, son enfermedades raras que hacen parte de los síndromes autoinflamatorios, caracterizados por episodios de fiebre recurrente e inflamación sin etiología autoinmunitaria, neoplásica ni infecciosa. Entre estos síndromes, los CAPS incluyen tres entidades: el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (*Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*, FCAS), el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad multisistémica inflamatoria de inicio neonatal (*Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*, NOMID), también conocida como síndrome articular, cutáneo y neurológico crónico infantil (*Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular* (CINCA) syndrome).

Se han identificado mutaciones en el gen *NLRP3* como etiología de estos síndromes, con un patrón de herencia autosómico dominante en la mayoría de los casos. El diagnóstico suele hacerse por sus manifestaciones clínicas, con apoyo de la biopsia de piel, y se confirma con el estudio genético. Hasta la fecha, el tratamiento basado en el bloqueo de la IL-1 β , ha mostrado una mejoría satisfactoria en la mayoría de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: síndromes periódicos asociados con criopirinas, síndrome CINCA, síndrome articular y cutáneo neurológico infantil crónico, criopirina, síndrome autoinflamatorio familiar por frío, urticaria familiar por frío, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio en la infancia (IOMID), síndrome de Muckle-Wells, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio en el periodo neonatal (NOMID), proteína con dominio pirina 3 de la familia NLR

SUMMARY

The cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS) are rare diseases that are part of the autoinflammatory syndromes. CAPS are characterized by recurrent episodes of fever and inflammation without autoimmune, neoplastic or infectious etiology. CAPS include three entities; these are familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and neonatal

Correspondencia:

Margarita María Velásquez

Email:

mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 11/10/16

Aceptado: 26/06/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

onset multi-system inflammatory disease (NOMID). Mutations in the NLRP3 gene have been identified as the etiology of these syndromes, with autosomal dominant inheritance in most cases. Diagnosis is usually made with the clinical history, supported by the skin biopsy and confirmed in the genetic study. Treatment based on blocking IL-1 β , to date has shown satisfactory response in most patients.

KEY WORDS: Cryopyrin-associated periodic syndromes, NLR family, pyrin domain-containing 3 protein

INTRODUCCIÓN

Los síndromes periódicos asociados con criopirinas (*Cryopyrin Associated Periodic Syndromes*, CAPS), pertenecen a las llamadas enfermedades autoinflamatorias, causadas por mutaciones en genes que codifican moléculas involucradas en la regulación de la reacción inmunitaria innata⁽¹⁾. Se les ha denominado autoinflamatorias, ya que no se relacionan con marcadores de autoinmunidad, como autoanticuerpos ni linfocitos T o B autorreactivos⁽²⁾.

El concepto de autoinflamación fue inicialmente propuesto por Kastner en 1999, después de encontrar que una serie de mutaciones en el receptor para el factor de necrosis tumoral (TNF) era la causa de un síndrome asociado con fiebre periódica, llamado *TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome* (TRAPS), cuyo patrón de herencia es autosómico dominante⁽³⁾.

Estudios posteriores dieron como resultado el descubrimiento del gen *CIAS-1*, actualmente conocido como *NLRP3*, que codifica para la proteína criopirina, cuyas mutaciones han sido ampliamente asociadas con los denominados síndromes periódicos asociados con criopirinas; estos son el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (*Familial Cold Auto-Inflammatory Syndrome*, FCAS), el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad multisistémica inflamatoria de inicio neonatal (*Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*, NOMID), también conocida como síndrome articular, cutáneo y neurológico crónico infantil (*Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular (CINCA) Syndrome*)⁽⁴⁾.

Estos descubrimientos han permitido avanzar en el entendimiento de las bases inmunopatogénicas de este grupo de síndromes autoinflamatorios y cada vez más se siguen conociendo otras asociaciones que involucran el inflammasoma con enfermedades cardiovasculares, metabólicas o neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer, entre otras⁽⁵⁾.

El mecanismo por el cual las distintas mutaciones causan tan variado espectro fenotípico en los síndromes periódicos asociados con criopirinas, es poco conocido. Se destaca el rol esencial de la hipersecreción de interleucina 1 β ⁽⁶⁾.

Los tratamientos basados en el bloqueo de la actividad biológica de la IL-1 β , proporcionan resultados considerables en la remisión clínica y de marcadores inflamatorios, por lo cual impactan positivamente en la calidad de vida de estos pacientes⁽⁷⁾.

CRIOPIRINOPATÍAS O SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS CON CRIOPIRINAS, CAPS

Durante la última década, la comprensión de las características clínicas y moleculares de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias se ha expandido enormemente. Las enfermedades autoinflamatorias abarcan un amplio espectro de entidades que se caracterizan por episodios recurrentes de fiebre e inflamación que comprometen múltiples órganos y tejidos. Sin embargo, a diferencia de los trastornos autoinmunitarios, los episodios de inflamación no están asociados con títulos elevados de autoanticuerpos o alteraciones de las células T⁽⁸⁾.

Las criopirinopatías hacen parte de estas enfermedades autoinflamatorias que se originan en defectos genéticos, los cuales llevan a alteraciones de la regulación de la inmunidad innata. El término de síndrome autoinflamatorio fue propuesto por Kastner y O'Shea en 1999, quienes describieron un grupo de entidades de etiología no infecciosa, sin componente autoinmunitario o asociado con inmunodeficiencias, que cursan con pérdida de la regulación inflamatoria determinada genéticamente⁽⁹⁾. Los síndromes autoinflamatorios se han incluido en la clasificación de las inmunodeficiencias primarias en las revisiones periódicas del grupo de expertos formado por la *International Union of Immunology Societies*⁽¹⁰⁾.

Las criopirinopatías, también llamadas síndromes periódicos asociados con criopirinas, son enfermedades raras, con un patrón de herencia autosómica dominante. Su incidencia en Estados Unidos es de 1:1'000.000, con una prevalencia de 300 a 500 individuos. Comprenden tres entidades clínicas, aunque pueden considerarse como un *continuum* de expresiones fenotípicas de distinta gravedad. Las tres

entidades, que pueden sobreponerse entre ellas, son el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS), el síndrome de Muckle-Wells y el trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal (NOMID/CINCA), llamado también síndrome infantil crónico neurológico, cutáneo, articular ⁽¹¹⁾. El primero es el más leve y el tercero es la forma más grave de estas enfermedades (**tabla 1**). En general, las tres entidades se caracterizan por episodios febriles recurrentes que se inician desde la infancia, acompañados de un brote como urticaria, no pruriginoso, con artritis, artralgiás o ambas ⁽¹²⁾.

Las criopirinopatías son causadas por mutaciones en el gen *NLRP3*, también conocido como *CIAS1* (*Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome Gene-1*), y este mecanismo patogénico es común en las tres enfermedades. Mientras que el patrón de herencia en el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío y el síndrome de Muckle-Wells es generalmente familiar, la enfermedad puede deberse a mutaciones esporádicas en los pacientes con enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria. La gravedad del fenotipo en pacientes no tratados con esta última enfermedad genera incapacidad para reproducirse, dado que los enfermos

fallecen a edades tempranas, lo que hace que la mutación se manifieste de forma esporádica y no pueda ser heredada ⁽¹³⁾.

El gen *NLRP3* se ubica en el cromosoma 1q44, se expresa en los neutrófilos, condrocitos y monocitos, codifica una proteína llamada criopirina, que es un componente de la estructura citoplásmica proteica denominada inflamasoma ⁽¹⁴⁾. Este gen contiene nueve exones. En las criopirinopatías, las mutaciones se localizan predominantemente en el exón 3 que codifica para el dominio NACHT, el cual juega un papel crucial en la oligomerización de la criopirina ^(15,16).

Algunas mutaciones puntuales del gen *NLRP3* promueven la formación aberrante del inflamasoma y una producción inapropiadamente elevada de IL-1 β que, finalmente, van a determinar todo el espectro de síntomas inflamatorios, fiebre, elevación de reactantes de fase aguda producidos en el hígado y la neutrofilia que caracteriza a estos pacientes. Se cree que las distintas mutaciones tendrían un diferente impacto sobre la actividad del inflamosoma, lo que, modulado por la base genética individual, condicionaría la aparición de las distintas entidades clínicas ^(11,17).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de los síndromes periódicos asociados con las criopirinas, de menor (FACS) a mayor gravedad (NOMID/CINCA)

CAPS	FCAS	SMW	NOMID/CINCA
Herencia	HAD	HAD	HAD, de novo
Locus, gen, proteína	1q44, NLRP3, criopirina	1q44, NLRP3, criopirina	La mayoría: 1q44, NLRP3, criopirina
Inicio	Infancia (primer año)	Infancia	Neonato
Duración brotes	Horas-Días	Días-continuo	Continuo
Manifestaciones cutáneas	Exantema urticariforme por frío	Exantema urticariforme por frío y otros desencadenantes	Exantema urticariforme
Manifestaciones articulares	Poliartralgiás	Poliartralgiás y artritis	Artritis y deformidad articular
Manifestaciones neurológica	Cefalea	Meningitis aséptica, sordera	Meningitis, retraso mental, sordera
Manifestaciones oculares	Conjuntivitis	Conjuntivitis, epiescleritis	Conjuntivitis, uveítis
Otras	Fiebre	Fiebre, dolor abdominal, amiloidosis	Amiloidosis. 1/3 tiene dismorfia facial

CAPS: síndromes periódicos asociados con criopirinas; FCAS: síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío; SMW: síndrome de Muckle-Wells; NOMID/-CINCA: enfermedad multisistémica inflamatoria de inicio neonatal - síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular

SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO FAMILIAR INDUCIDO POR EL FRÍO, FCAS

Se describió inicialmente en los años 40. Es una enfermedad hereditaria con un patrón autosómico dominante, que afecta al 50 % de la descendencia con una penetrancia variable. La prevalencia de esta entidad es desconocida y hasta ahora no se ha observado predominio según sexo ⁽¹⁸⁾.

Suele manifestarse por una erupción en piel acompañada de signos de inflamación sistémica (fiebre, astenia, conjuntivitis, artralgia y marcadores inflamatorios elevados), después de la exposición sistémica al frío. No debe confundirse con la urticaria de contacto por frío, la cual se caracteriza por angioedema, ausencia de inflamación sistémica y reacción rápida al tratamiento con antihistamínicos ⁽¹⁹⁾. En el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío, la prueba de estimulación con frío (prueba del cubo de hielo) es negativa y no suele formar una pápula de tipo urticaria ya que no está mediada por la liberación de histamina ⁽²⁰⁾.

En cuanto a las características clínicas, en las series publicadas por Hoffman, *et al.* ^(21,22), en 2001 y 2003, se evaluaron 81 pacientes con este síndrome pertenecientes a siete familias no emparentadas ⁽¹⁸⁾. En su reporte, la enfermedad se presentó antes de los seis meses de vida en el 95 % de los pacientes, con una media de 47 días (rango: 2 horas a 10 años), y la edad de inicio de los síntomas no pareció relacionarse con la gravedad de la enfermedad.

El tiempo de exposición al frío necesario para presentar los síntomas fue, en promedio, de 52 minutos (rango: 5 minutos a 3 horas). La temperatura necesaria para provocar los síntomas variaba mucho, aunque la media fue de 22 °C. La inmersión en agua, el aire acondicionado y los cambios bruscos de temperatura, también pueden desencadenar los episodios. Entre la exposición al frío y la aparición de los primeros síntomas, puede existir un tiempo variable, con una media de 2,5 horas (rango: 10 minutos a 8 horas). Las manifestaciones clínicas son de corta duración, habitualmente inferior a 24 horas (rango: 30 minutos a 72 horas) ^(18,21,22). En cuanto a los síntomas clínicos durante los episodios inflamatorios, Hoffman, *et al.*, encontraron que el 100 % de los pacientes estudiados presentaban erupción cutánea de aspecto de urticaria en forma de placas eritematosas, en ocasiones confluentes y dolorosas, que causan sensación de quemazón más que prurito. Su localización en el 45 % de los casos corresponde a las

extremidades y, en el 30 %, a las extremidades y la cara. Las lesiones pueden aparecer en áreas no expuestas al frío. Los síntomas más comúnmente asociados con el episodio incluyen fiebre y escalofríos recurrentes (93 %), artralgias (96 %) y conjuntivitis (84 %). Otros síntomas son sudoración, somnolencia, cefalea, sed y náuseas ^(18,21,22).

La manifestación articular suele consistir en poliartralgias, siendo este uno de los síntomas más incapacitantes. Las articulaciones más comúnmente afectadas son las manos y los dedos (61 %), las rodillas (68 %) y los tobillos (54 %). Otras articulaciones involucradas incluyen los pies, las muñecas y los codos. No hay reportes de artritis.

En 84 % de los casos de síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío se presentan síntomas oculares y la inyección conjuntival es la queja más frecuente; también, se describen visión borrosa y dolor ocular. No se ha reportado edema periorbitario ^(18,21,22).

SÍNDROME DE MUCKLE-WELLS

Fue descrito en 1962 por Muckle y Wells en una familia británica, como una entidad clínica de herencia autosómica dominante. Es la criopirinopatía de gravedad intermedia. Se caracteriza por inflamación, fiebre, erupción cutánea, artralgia, conjuntivitis, sordera neurosensorial y amiloidosis potencialmente mortal ⁽²³⁾. Los episodios de inflamación suelen durar de dos a cinco días y pueden presentarse entre seis y ocho episodios anuales. Suele iniciarse con mayor frecuencia durante la infancia, aunque, en ocasiones, la enfermedad se diagnostica en la edad adulta con la presentación de las complicaciones típicas de la enfermedad ⁽¹⁸⁾.

Entre las manifestaciones clínicas durante los episodios inflamatorios, se destaca la erupción cutánea, que se presenta en edades tempranas y suele ser urticariforme y confluyente. Generalmente, se localiza en el tronco y las extremidades y, con menor frecuencia, compromete la cara. Su duración es variable y fluctúa entre 5 y 24 horas ⁽¹⁸⁾. La mayoría de los pacientes puede presentar un exantema urticariforme en relación con la exposición al frío, pero también se han identificado otros factores desencadenantes, como la humedad y el estrés, a diferencia de lo que sucede en el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío, en el que el frío juega un papel fundamental. En ocasiones, no se detecta un factor desencadenante claro de las lesiones en piel ⁽¹¹⁾. Las lesiones cutáneas se asocian con fiebre, escalofríos, sudoración, dolor abdominal, vómitos y artralgias o artritis.

El 75 % de los pacientes con síndrome de Muckle-Wells presentan compromiso articular. Puede manifestarse como artralgias difusas o como artritis, habitualmente monoarticular u oligoarticular, principalmente con compromiso de rodillas, tobillos, hombros y pequeñas articulaciones de las extremidades. La conjuntivitis recurrente es la manifestación ocular más frecuente en este síndrome, aunque también se ha descrito uveítis anterior aguda ⁽¹¹⁾.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son la cefalea crónica y la irritabilidad, las cuales se deben al aumento de la presión intracraneal secundaria a episodios de meningitis aséptica crónica de intensidad leve ⁽¹¹⁾.

La manifestación que caracteriza a este síndrome es el compromiso auditivo, en forma de sordera neurosensorial, bilateral y progresiva. Suele aparecer hasta en 60 % de los pacientes. La edad de presentación es variable; puede ser en los primeros años de vida, en la edad escolar o en la adolescencia, a diferencia de la amiloidosis, que es una complicación más tardía. Una hipótesis de la causa de la sordera relaciona el aumento de la IL-6 con un posible efecto en los osteoclastos, con la consiguiente destrucción del órgano de Corti y del nervio coclear. Sin embargo, al parecer, esta teoría no es correcta dado que también se ha encontrado elevación de la IL-6 en otras enfermedades autoinflamatorias que no causan sordera.

Hasta el 25 % de los pacientes con síndrome de Muckle-Wells sufren amiloidosis. Habitualmente, aparece en la tercera década de la vida, como consecuencia de procesos inflamatorios repetitivos no controlados. Aunque puede afectar cualquier órgano o tejido, involucra especialmente al riñón; se manifiesta principalmente por proteinuria, que conlleva un síndrome nefrótico que evoluciona a insuficiencia renal terminal. La presencia de amiloidosis secundaria y la sordera, ensombrecen el pronóstico de estos pacientes ^(11,18).

ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA INFLAMATORIA DE INICIO NEONATAL (NOMID)

Fue descrita en 1981 por Prieur y Griscelli como una entidad independiente de la artritis reumatoide juvenil, y se denominó síndrome CINCA (crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular) en 1987. Posteriormente, Hassink y Goldsmith la denominaron enfermedad multisistémica inflamatoria de inicio neonatal (NOMID) ⁽¹⁴⁾. Este es el más grave de los síndromes periódicos

asociados con criopirinas y, por tanto, el que tiene el peor pronóstico. La inflamación multiorgánica aparece desde el período neonatal. Afecta la piel en forma de “exantema urticariforme crónico”, a las articulaciones y al sistema nervioso central. Debido al fenotipo tan grave, estos pacientes no alcanzan la edad para reproducirse y, por tanto, las mutaciones del gen *NLRP3* son esporádicas ⁽⁸⁾.

La gravedad de la enfermedad multisistémica inflamatoria de inicio neonatal, puede ser muy variable y, asimismo, el daño orgánico que se produce. Se han encontrado mutaciones del gen *NLRP3* en 50 a 60 % de los casos. Los pacientes que son negativos para la mutación del *NLRP3*, podrían tener mutaciones en otras vías comunes en las que la criopirina participe y que resulten en la misma expresión fenotípica.

El compromiso de la piel se manifiesta por una erupción eritematosa urticariforme migratoria y no pruriginosa, que aparece antes de los seis meses de edad en la mayoría de los casos. En las dos terceras partes de los neonatos, hay lesiones dérmicas desde el nacimiento. La erupción persiste toda la vida de los pacientes.

Las manifestaciones clínicas, articulares y neurológicas, condicionan la calidad de vida de estos pacientes ⁽²⁴⁾. Están presentes en casi todos, e incluyen cefaleas, crisis convulsivas, episodios transitorios de hemiplejía, espasticidad, meningitis aséptica neutrofilica crónica, retraso del desarrollo y retraso mental. Se pueden afectar los órganos de los sentidos visual y auditivo. En el visual, se presentan uveítis anterior o posterior, u alteraciones del nervio óptico que pueden conducir hasta la ceguera, y en el auditivo, puede encontrarse sordera neurosensorial ⁽¹⁴⁾.

Varios de los pacientes con la enfermedad multisistémica inflamatoria de inicio neonatal presentan macrocefalia, prominencia del hueso frontal, cierre tardío de la fontanela anterior y deformidad de la nariz en silla de montar, lo cual les da la facies característica.

Las alteraciones músculo-esqueléticas consisten en acortamiento de manos y pies, que puede acompañarse de hipocratismo digital (‘dedos en palillo de tambor’). El compromiso articular es un hallazgo constante en todos los pacientes con esta enfermedad y suele conducir a una artropatía grave y degenerativa. Se ha observado crecimiento excesivo y simétrico de la rótula y del fémur distal, y diversas anomalías epimetáfisarias con hipertrofia de cartílagos sin engrosamiento sinovial. Suele encontrarse en ellos linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. Los pacientes pueden fallecer a edades tempranas, y la mayoría de las muertes se deben a infecciones, vasculitis o amiloidosis ^(9,11,25).

DIAGNÓSTICO DE LOS SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS CON CRIOPIRINAS, CAPS

No es fácil diagnosticar las enfermedades autoinflamatorias, por lo que el retraso en su diagnóstico es habitualmente la norma y algunos de ellos, como en los síndromes periódicos asociados con criopirinas o criopirinopatías, tienen un regular pronóstico a largo plazo debido a la instauración de la amiloidosis secundaria. En el diagnóstico diferencial de estas enfermedades que cursan con fiebre recurrente, deben considerarse infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunitarias.

Durante los ataques, todas las enfermedades autoinflamatorias cursan con elevación de reactantes de fase aguda; también, pueden cursar con trombocitosis, eosinofilia y anemia por enfermedad crónica. En el abordaje de los pacientes con sospecha de enfermedades autoinflamatorias hereditarias que cursan con fiebre recurrente, se recomienda excluir inicialmente otras enfermedades, e investigar la historia familiar y las características clínicas. Si lo anterior no permite establecer el diagnóstico, se analizan las mutaciones genéticas específicas para la entidad en sospecha ^(10,26). En el caso del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío, Hoffman, *et al.*, propusieron unos criterios diagnósticos que pueden orientar al médico tratante (**tabla 2**).

En general, el diagnóstico de las criopirinopatías se basa en la historia clínica detallada, los antecedentes familiares y la biopsia de piel. En la histopatología de piel, es común encontrar un infiltrado neutrofílico intersticial en la dermis reticular, con ausencia de mastocitos. El infiltrado tiende a ser perivascular y puede ser periecrino. La inmunofluorescencia es negativa ⁽¹¹⁾. El diagnóstico definitivo de los síndromes periódicos asociados con criopirinas, requiere del estudio genético que muestra mutaciones en el gen *NLRP3*, codificador de la criopirina. Sin embargo, no hay que olvidar que, aunque la identificación genética positiva confirma el diagnóstico, su ausencia no invalida el diagnóstico clínico. Esto es especialmente cierto en la enfermedad multisistémica inflamatoria de inicio neonatal, pues solo el 50 % de los pacientes que la presentan clínicamente son positivos para la mutación ⁽²⁷⁾. El patrón hereditario autosómico dominante se manifiesta en alrededor del 75 % de los pacientes con síndrome de Muckle-Wells y síndrome autoinflamatorio

familiar inducido por frío, mientras que, en el caso de la enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria, suele ser esporádico; las mutaciones *de novo* en el gen *NLRP3* se pueden identificar en la mitad de los pacientes con esta enfermedad ⁽²⁸⁾.

En 2011, Tanaka, *et al.*, publicaron los resultados de un estudio colaborativo internacional multicéntrico, cuyo objetivo era determinar la contribución de los ‘mosaicismos’ somáticos en el gen *NLRP3* en la etiología de la enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria ⁽²⁹⁾. En este estudio se tuvieron en cuenta muestras de 26 pacientes con la enfermedad que eran negativos para la mutación del gen *NLRP3* y muestras de 19 parientes sanos. Se encontraron ‘mosaicismos’ somáticos del gen *NLRP3* en 18 de los 26 pacientes afectados, lo que corresponde al 69,2 %. No se detectó ningún ‘mosaicismo’ en los 19 parientes sanos ($p < 0,0001$). Esto indica que el mosaicismo somático en *NLRP3* es una importante causa de esta enfermedad.

Si fuere posible diagnosticar los ‘mosaicismos’ somáticos del gen *NLRP3* en un tiempo razonable, con poca mano de obra y a bajo costo, la tasa de éxito del diagnóstico genético de la enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria, aumentaría de 60 a 80 % o más, lo que permitiría en gran medida mejorar la salud y el pronóstico de estos pacientes, evitando lesiones irreversibles y las complicaciones neurológicas de esta enfermedad ⁽³⁰⁾.

BASES INMUNOPATOGÉNICAS DE LOS SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS CON CRIOPIRINAS, CAPS

Inflamasoma *NLRP3*

En el año 2001, se dio un gran paso en el conocimiento de las bases genéticas de los síndromes periódicos asociados con criopirinas, después de que el inmunogenetista Hal Hoffman lograra identificar al gen *CIAS-1* (*Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome-1*) localizado en el cromosoma 1q44, como el causante del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío y el síndrome de Muckle-Wells ⁽³¹⁾. Posteriormente, en 2002, se logró asociar la aparición de mutaciones del mismo gen, como responsables de la enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria ⁽³²⁾. Finalmente, el proyecto Genoma Humano (HUGO, *Human Genome Organization*) aprobó el nombre de *NLRP3* (*NOD-Like*

Receptor Family, Pyrin-Domain Containing 3) para el gen inicialmente nombrado *CIAS-1* por Hoffman.

En este mismo año, se propuso el concepto de inflammasoma al identificar la criopirina (también denominada proteína Nalp3) y su relación con las caspasas proinflamatorias en el ensamblaje de una plataforma multiproteica para el procesamiento de la interleucina 1 β y otras interleucinas proinflamatorias^(33,34).

En la proteína criopirina pueden reconocerse tres regiones fundamentales: una región central, que corresponde al dominio NACHT de oligomerización con actividad de ATP-asa; la región C-terminal, correspondiente a repeticiones ricas en leucina (LRR), que funciona como componente receptor de ligandos, y una porción N-terminal, que es el dominio pirina (PYD) de la proteína que le permite su interacción con la proteína

Tabla 2. Criterios diagnósticos que sugieren síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío

Episodios de fiebre y exantema recurrentes, de aparición natural o experimental provocados por el frío
Enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante
Edad de inicio antes de los seis meses de vida
Duración de los episodios menor de 24 horas
Presencia de conjuntivitis en los episodios
Ausencia de sordera, edema periorbitario, adenopatías y serositis

BASES GENÉTICAS

La región codificadora del gen *NLRP3* consta de 9 exones. Se destaca por su importancia el exón 3 que codifica el dominio de oligomerización NACHT, ya que allí se localizan cerca del 90 % de las mutaciones identificadas en los síndromes periódicos asociados con criopirinas⁽⁴⁾. La mutación más frecuentemente encontrada ha sido la R260W (cambios de arginina en la posición 260 por triptófano), según se reportó en el registro *Eurofever*, donde se incluyeron 136 pacientes con criopirinopatías de una base de datos en un período de tres años (entre noviembre de 2009 y junio de 2012)⁽³⁵⁾. A la fecha, se han identificado 172 mutaciones, de las cuales 167 son por sustitución de un aminoácido (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/>).

FORMACIÓN DEL INFLAMASOMA

La proteína criopirina, perteneciente a la familia de receptores de tipo Nod del sistema inmunitario innato, compuesta por 1.034 aminoácidos y con un peso molecular de 117,9 kD, es expresada de forma preferencial por monocitos, neutrófilos, células dendríticas y condrocitos^(31,36).

adaptadora ASC (*Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD*) mediante interacciones homotípicas⁽³⁴⁾.

El último componente del inflammasoma NLRP3 es la caspasa-1, que pertenece al grupo de las llamadas caspasas inflamatorias para diferenciarlas de las caspasas apoptóticas. Los genes que codifican para estas caspasas se encuentran en el cromosoma 11q22, específicos para las caspasas 1, 4, 5 y 12⁽³⁷⁾. En su forma inactiva, esta caspasa se encuentra como procaspasa-1, la cual, luego de interactuar con su dominio CARD (*Caspase Recruitment Domain*) localizado en su extremo N-terminal⁽³⁸⁾, y por interacción homotípica con el mismo dominio de la proteína adaptadora ASC, es convertida en caspasa-1 por un proceso de autocatálisis⁽³⁹⁾. Después de activada, esta caspasa-1 es capaz de escindir a la pro-interleucina 1 β , dejándola en su forma activa, es decir, la citocina proinflamatoria interleucina 1 β (IL-1 β) que, finalmente, es la responsable de las manifestaciones clínicas. No obstante, aún se encuentra en estudio cuál es el papel en la fisiopatología de estos síndromes de otras dos interleucinas, la IL-18 y la IL-33, que también son escindidas por la misma caspasa⁽⁴⁰⁾. En la **figura 1** se presenta un esquema del inflammasoma NLRP3.

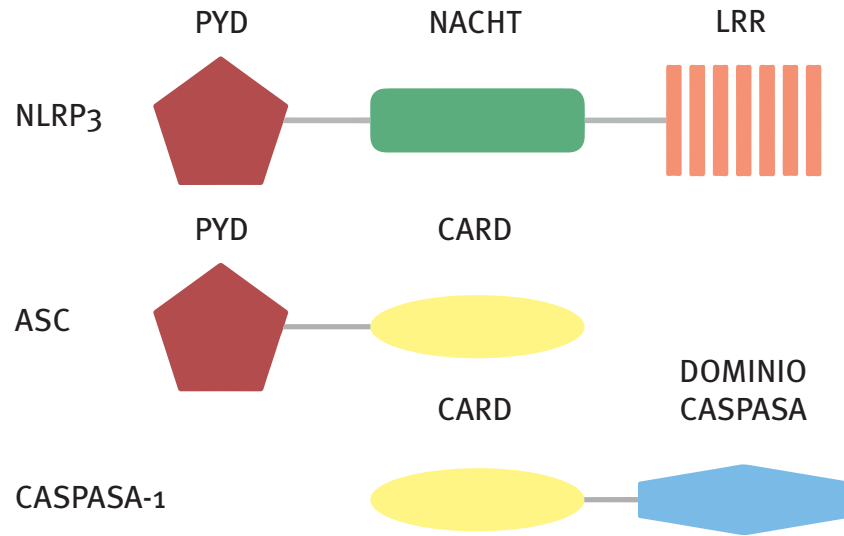


Figura 1. Esquema de los diferentes componentes del inflamasoma NLRP₃, con sus respectivos dominios. En la criopirina pueden reconocerse tres regiones fundamentales: la central, que corresponde al dominio NACHT de ‘oligomerización’ con actividad de la ATP-asa; la C-terminal, correspondiente a repeticiones ricas en leucina (LRR), que funciona como componente receptor de ligandos; y una porción N-terminal, que es el dominio pirina (PYD) de la proteína que le permite su interacción con la proteína adaptadora ASC (Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD) mediante interacciones homotípicas. Por interacción con el mismo dominio de la proteína adaptadora ASC, la procaspasa-1 es convertida a caspasa-1 mediante autocatálisis. Las figuras idénticas representan los lugares donde interactúan estos componentes.

MODELOS DE ACTIVACIÓN

Se han descrito dos modelos para la activación del inflamasoma NLRP₃. El primero, denominado la vía canónica de activación, involucra a receptores de tipo *toll* (TLR, *Toll-Like Receptors*), especialmente el de tipo 4, receptores de la familia de la IL-1 y receptores para el TNF (factor de necrosis tumoral), en cuyo caso, diferentes patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) microbianos, patrones moleculares asociados con daño (DAMP) endógenos dan lugar a cambios en el microambiente intracelular que, finalmente, llevan a la activación del inflamasoma ⁽⁴¹⁾. Las señales exógenas (PAMP) pueden corresponder a productos microbianos como lipopolisacáricos, ácidos nucleicos y el muramil dipéptico, y toxinas como la nigericina o la maitotoxina que son formadoras de poros. En cuanto a las señales endógenas (DAMP), se encuentran cristales (urato monosódico, pirofosfato cálcico, cristales de colesterol), ácidos grasos libres, LDL oxidadas, ATP, depósitos de amiloide y, finalmente, productos exógenos actúan como estresores ambientales, entre

estos, sílice, asbesto, aluminio, radiación ultravioleta e irritantes cutáneos ⁽⁴²⁾.

La segunda vía de activación, denominada no canónica, involucra a la caspasa-11 en la activación del inflamasoma en modelos de ratón, en los cuales esta caspasa parece tener la capacidad de activar a la caspasa-1 y, por esta vía, generar IL-1 β , lo que lleva a una forma de muerte celular mediada por inflamación denominada piroptosis, por mecanismos aún no del todo dilucidados ⁽⁴³⁾.

Con base en la secuencia de aminoácidos, la homóloga en humanos de esta caspasa sería la caspasa 4 o la 5. Esta vía se desencadena principalmente por la infección de microorganismos Gram negativos, como *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* o *Citrobacter rodentium* que, al parecer, escapan del fagolisosoma y, de este modo, activan la caspasa-11 ⁽⁴⁴⁾.

Después de la estimulación de los receptores de membrana ya mencionados, se genera una serie de señales intracelulares que conducen a la liberación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y su traspaso al núcleo, donde participa en la transcripción del gen *NLRP3* para la

formación de la criopirina y en la transcripción de la pro-IL-1 β . Este proceso inicial de activación es llamado de iniciación (*priming*) y comprende toda la cascada de eventos, desde la estimulación de los receptores de membrana y sensores intracelulares como el NOD2, hasta la producción de las proteínas antes mencionadas ⁽⁴⁵⁾.

En su estado inactivo, la criopirina (proteína Nalp3) se encuentra plegada gracias a la presencia de unas proteínas chaperonas (HSP90, SGT1) y a su ‘ubicuinitación’ después de salir del retículo endoplásmico, lo que deja a su dominio LRR plegado sobre el dominio NACHT, impidiendo su oligomerización espontánea ⁽⁴⁵⁾. El segundo paso, llamado activación, involucra una serie de cambios en el ambiente intracelular que son desencadenados por los patrones moleculares (PAMP o DAMP) y llevan a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas por estrés mitocondrial, y también, a disminución del potasio intracelular, y aumento de la concentración de calcio citoplásmico y del ATP. Posteriormente, una desubiquitinasa llamada BRCC3 permite la apertura del dominio LRR de la criopirina y la exposición de su dominio central NACHT que, mediante su actividad ATP-asa, conducirá a su ‘oligomerización’ y al reclutamiento de la proteína adaptadora ASC y su interacción con la procaspasa-1, formando el inflammasoma propiamente dicho ⁽⁴⁵⁾.

Mucho es lo que se ha dicho de los mecanismos de activación del inflammasoma NLRP3. Sin embargo, se ha recalcado que es poco probable que, por su variedad estructural, estos factores activadores interactúen directamente con la criopirina y, más bien, actúan induciendo diversos cambios en el ambiente citoplásmico que conducen, finalmente, a la formación del mencionado inflammasoma y a la producción de la interleucina 1 β ⁽⁴⁶⁾. En la **figura 2** se describen las generalidades de la activación del inflammasoma.

MECANISMOS DE INHIBICIÓN

Se han descrito varios mecanismos de inhibición naturales del inflammasoma, aunque de la misma forma como sucede con la activación, sus bases moleculares no están completamente dilucidadas. Se ha encontrado que, mediante interacciones de CD40 con el CD40L, que los linfocitos T pueden inhibir la activación del inflammasoma NLRP3 ⁽⁴⁷⁾, al igual que las señales generadas por la estimulación de receptores para el interferón alfa (IFNAR) y el gamma (IFNGR), ambos por activación de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), lo que conlleva la nitrosilación de la criopirina ⁽⁴⁸⁾. El estímulo del receptor IFNAR también inhibe la

transcripción de la pro-IL-1 β al aumentar la producción de la interleucina 10 (IL-10). Los niveles de AMP cíclico también llevan a la inactivación del inflammasoma ⁽⁴⁵⁾. Por último, se ha podido demostrar que el micro-RNA miR-223 es un regulador crítico, ya que suprime la expresión de la criopirina, lo que se traduce en una reducción de la actividad del inflammasoma NLRP3 ⁽⁴⁹⁾. X

TEORÍA DE LA INMUNOPATOLOGÍA DE LOS SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS CON CRIOPIRINAS, CAPS

Si bien se ha avanzado mucho en el entendimiento de los mecanismos de formación y activación naturales del inflammasoma, poco se sabe de las bases inmunopatológicas de una criopirina alterada en su estructura y, por lo tanto, en su función, que conlleva el amplio espectro de estos síndromes. Una de las principales hipótesis hace referencia a que las mutaciones del gen *NLRP3* resultan en la pérdida de la forma cerrada “en bisagra” de la criopirina, haciéndola más propensa a la ‘oligomerización’, con el subsiguiente ensamblaje del inflammasoma ⁽⁵⁰⁾.

Otra perspectiva interesante tiene que ver con el rol de la proteína adaptadora CARD 8 (*Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 8*), también conocida como Cardinal, que contiene un dominio FIIND en su extremo N-terminal, el cual interactúa con el dominio NACHT de la criopirina; además, esta proteína adaptadora tiene un dominio CARD que puede interactuar con la caspasa-1, ejerciendo una regulación negativa sobre la misma ^(51,52). Sin embargo, en el contexto de una criopirina mutada, la CARD 8 no puede interactuar con el dominio de ‘oligomerización’ y, por lo tanto, no puede ejercer su función ‘como freno de la activación del inflammasoma’ ⁽⁵³⁾.

Una última propuesta un poco más general involucra el equilibrio de oxidoreducción (*redox*) entre los radicales libres de oxígeno y antioxidantes como factores claves en estos síndromes. Los cambios en el microambiente de oxidoreducción modulan el potencial de activación del inflammasoma NLRP3, los cuales, en condiciones fisiológicas, si no son de la suficiente magnitud no llegan a activarlo. Sin embargo, al haber una criopirina mutada, pequeños cambios en este equilibrio de oxidoreducción llevan a su activación y a liberación de grandes cantidades de IL-1 β ^(54,55).

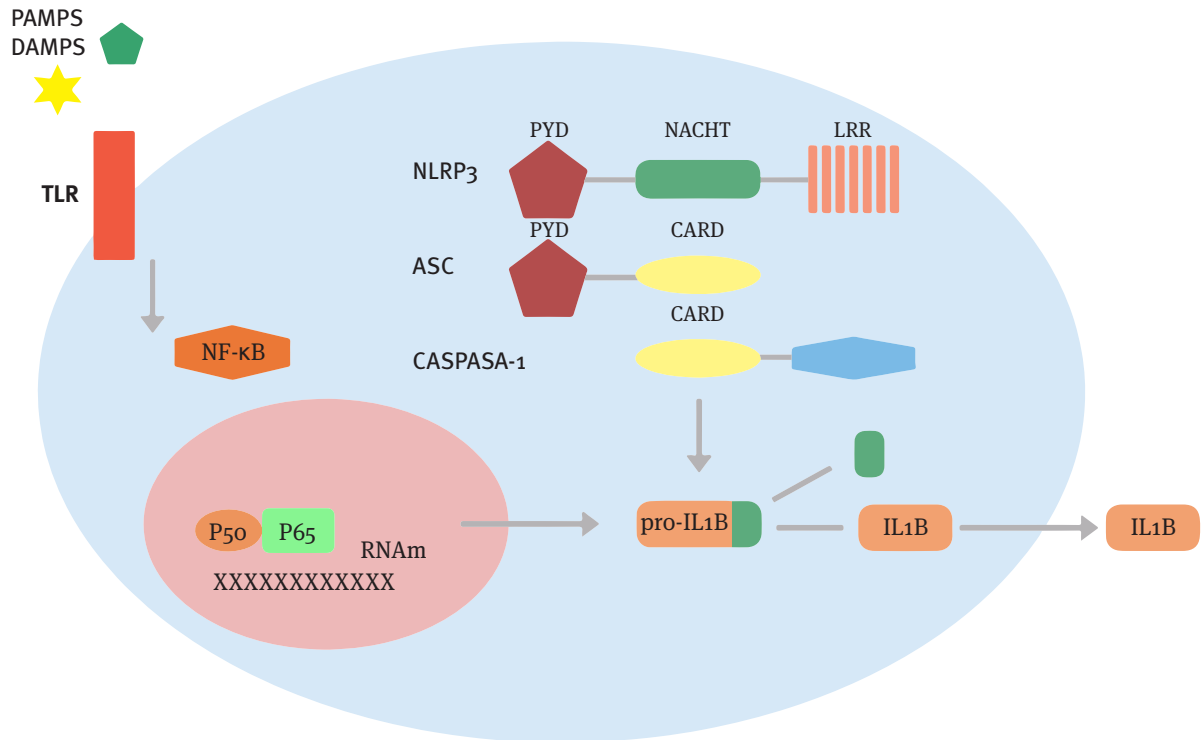


Figura 2. Generalidades del inflamasoma y su activación. Mediante interacción con los receptores *toll-like* (TLR), diferentes patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) microbianos y patrones moleculares asociados con daño (DAMP) endógenos, se producen cambios en el microambiente intracelular. Estos generan una serie de señales intracelulares que conducen a la liberación del factor nuclear kappa B (NF-κB) y su traspaso al núcleo, donde participa en la transcripción del gen *NLRP3* para formar la criopirina y en la transcripción de la pro-IL-1β que, finalmente, llevan a la activación del inflamasoma NLRP3 con activación de la caspasa-1. Esta escinde la pro-IL-1β, liberando la interleucina biológicamente activa (IL-1β), responsable de las manifestaciones clínicas de diferentes síndromes asociados con criopirinopatías.

CITOCINAS EN LA INMUNOPATOGÉNESIS DE LOS SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS CON CRIOPIRINAS, CAPS

El objetivo del inflamasoma NLRP3 es generar, por medio de proteólisis, la forma activa de la caspasa-1 que procesa las citocinas IL-1β, IL-18 e IL-33 de sus precursores a sus formas biológicamente activas. Las mutaciones del gen *NLRP3* en los pacientes con estos síndromes generan un incremento en la actividad bio-

lógica del inflamasoma, con hiperactividad de la caspasa-1, y dan como resultado la producción excesiva y no regulada de estas citocinas proinflamatorias⁽⁷⁾.

Las citocinas IL-1β, IL-18 e IL-33 hacen parte de la familia IL-1, y están estrechamente ligadas a la reacción inflamatoria inmunitaria innata. La familia IL-1 se compone de 11 citocinas y, aunque la mayoría de ellas tienen acción proinflamatoria, algunos de sus miembros funcionan como inhibidores de la inflamación. La importancia de las diferentes citocinas de la familia IL-1 no radica en su estructura, sino en su capacidad de actuar como agonista o antagonista de sus receptores específicos (**tabla 3**)⁽⁵⁶⁾.

La familia de receptores IL-1 comprende 10 miembros, algunos de los cuales permanecen como receptores

Tabla 3. Citocinas involucradas en la patogénesis de los síndromes autoinflamatorios familiares inducidos por frío (CAPS). La criopirina hiperfuncionante provoca la producción aumentada y no regulada de las citocinas IL-1 β , IL-18 e IL-33, que hacen parte de los miembros de la familia del receptor de la IL-1 y son clave en las manifestaciones clínicas de estos síndromes.

	IL-1 β	IL-18	IL-33
Expresión de la citocina	Macrófagos, células dendríticas y endoteliales	Células endoteliales, células epiteliales, queratinocitos, macrófagos, células dendríticas	Células endoteliales, células epiteliales, queratinocitos
Receptor	IL-1RI Expresada en linfocitos T, fibroblastos, condrocitos, células endoteliales y células de músculo liso	IL-18R Expresada en linfocitos T	Complejo ST2 - IL-1RAcP Expresado en linfocitos T, células endoteliales, mastocitos y otras células efectoras de la inmunidad innata
Efectos	Síntesis de COX-2, fosfolipasa A2, iNOS, PGE2 y factor activador de plaquetas Expresión de selectina E, ICAM1, VCAM1, CXCL1 y CCL2 Síntesis hepática de RFA Factor activador de diferenciación de osteoclastos Pro IL-1 β	Producción de IFN- γ Expresión de GM-CSF, TNF, IL-1 β , ON y quimiocinas	Intranuclear: represor de la transcripción Activación de NF-kB o cinasas MAP Activación de mastocitos
Acción biológica	Fiebre, disminución del umbral del dolor, vasodilatación, inflamación crónica, remodelación, artralgias y fatiga	Inmunomoduladora Diferenciación Th1 Expansión de linfocitos T CD8+	Reguladora de la proliferación endotelial Potente activadora de Th2 e inflamación alérgica

huérfanos. Estos receptores contienen un dominio citoplásmico de tipo TIR (*Toll/IL-1 Receptor*) con gran homología con los dominios citoplásmicos de los receptores de tipo *toll* (TLR), que traducen señales fundamentales en reacciones inflamatorias, como el aumento de la síntesis de moléculas de adhesión, quimiocinas, factores de crecimiento y diferenciación de células efectoras de la reacción inmunitaria, esenciales en la reacción inmunitaria innata ante la infección y el daño⁽⁵⁷⁾. En el espacio extracelular, la mayoría de estos receptores presentan tres dominios de tipo inmunoglobulina, que los diferencian de los TLR que contienen un dominio de repeticiones ricas en leucina. Otra característica destacada es que, para la transducción de señales, estos receptores requieren una cadena de unión a su ligando más una segunda cadena que funciona como correceptor⁽⁵⁸⁾.

INTERLEUCINA 1 β

La IL-1 β ha sido la citocina más estudiada y de mayor importancia en las enfermedades asociadas con mutación del gen *NLRP3*. En cultivos de personas sanas y de pacientes con síndrome de Muckle-Wells y mutación del *NLRP3* R260W, Agostini, *et al.*, aislaron monocitos y los estimularon con lipopolisacárido para medir los niveles de IL-1 β . Encontraron niveles mínimos o indetectables de la citocina en los controles sanos, que aumentaban más de seis veces su concentración después de la estimulación con lipopolisacárido en una proporción equivalente a la encontrada en pacientes con el síndrome y sin estimulación⁽⁵⁹⁾.

Después de su síntesis y liberación en forma activa, esta citocina se une con baja afinidad al receptor de tipo 1 para la IL-1, llamado IL-1RI (*Interleukin 1 Receptor, type*

I), que es el responsable de su actividad biológica. La unión con el el IL-1RI por sí sola no causa transducción de señales, pero facilita un cambio en la conformación del receptor, el cual le permite interactuar con su correceptor, la proteína accesoria del receptor de la IL-1, denominada IL-1RACP (*Interleukin 1 Receptor Accesory Protein*), para formar un heterodímero.

Con la dimerización, se produce un acercamiento de los dominios TIR citoplásmicos de la IL-1RI y la IL-1RACP, que lleva al reclutamiento de la proteína adaptadora MyD88. La unión de la MyD88 con los dominios TIR, desencadena la fosforilación de las cinasas asociadas con los receptores de la IL-1 (*IL-1 Receptor-Associated Kinase*), IRAK4, IRAK 2 e IRAK 1, con el consecuente reclutamiento del factor asociado con el receptor del TNF, TRAF6 (*TNF Receptor Associated Factor-6*). La IRAK1 fosforilada y el TRAF6 migran a la membrana y se asocian con la cinasa activada del TFG- β , llamada TAK1 (*Transforming growth factor beta-Activated Kinase 1*) que, a su vez, interactúa con las proteínas adaptadoras TAB1 y TAB2.

El complejo formado por TAK1, TAB1, TAB2 y TRAF6, migra al citosol donde la TAK1 es fosforilada después de la ubiquitinación del TRAF6. La proteína TAK1 fosforilada activa la cinasa IKK β , que fosforila la proteína inhibidora del factor nuclear kappa B, llamada I κ B (*Inhibitor of κ B*), la cual es degradada posteriormente, dejando libre al factor de transcripción NF- κ B (*Nuclear Factor κ B*) para que estimule, en el núcleo, la expresión de diferentes genes que codifican moléculas esenciales en la inflamación⁽⁶⁰⁾.

La interacción de la IL-1 β con su receptor IL-1RI, es regulada por el receptor de tipo II de IL-1, que funciona como señuelo, tiene más afinidad por la IL-1, y compite por la dimerización de la IL-1RI y la IL-1RACP, pero no contiene un dominio TIR citoplásmico, por lo que no se desencadena la cascada de señalización.

Además, existe una proteína antagonista del receptor de IL-1 llamada IL-1Ra, que hace parte de la familia de la IL-1, expresada en monocitos y reconocida en la década de los 90 como la primera proteína antagonista natural contra un receptor; esta se une al IL-1RI con gran afinidad y evita la dimerización con la IL-1RACP, evitando así la interacción de la IL-1 β con su receptor y la transducción de señal. Sin embargo, este modo de regulación funciona con cantidades bajas o normales de IL-1 β , por lo que no es eficiente en el contexto de los síndromes periódicos asociados con criopirinas⁽⁶¹⁾. La acción de la IL-1 β , mediada por el factor de transcripción NF- κ B, puede explicar las diferentes manifestaciones clínicas de dichos síndromes: la capacidad de la IL-1 β para inducir la expresión génica y la síntesis

de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2), la fosfolipasa A2 y la sintetasa inducible del óxido nítrico (iNOS) (*inducible Nitric Oxide Synthase*), genera producción de prostaglandina E2 (PGE2), factor activador de plaquetas y óxido nítrico (NO).

Como efecto sobre el sistema nervioso central, se genera fiebre, disminución del umbral del dolor y vasodilatación. Con la inducción de la expresión de moléculas de adhesión, como selectina E, ICAM1, VCAM1 y quimiocinas CXCL1 y CCL2, facilita la infiltración de células inflamatorias desde la circulación en diferentes tejidos y células efectoras del sistema inmunitario, lo cual conlleva remodelación e inflamación crónica. En el hígado, se induce la producción de reactantes de fase aguda por efecto directo de la IL-1 β o mediante la inducción de la producción de la IL-6 en las células endoteliales, como PCR, proteínas del complemento y factores de coagulación, con aumento del amiloide sérico que, en grandes cantidades circulantes, se acumula en los tejidos y genera amiloidosis secundaria. En el sistema osteomuscular, se induce la producción del ligando del receptor activador para el FN- κ B, RANKL (*Receptor Activator for Nuclear factor κ B Ligand*), con aumento de diferenciación de osteoclastos y aumento de la resorción ósea, además de daño del cartílago por aumento de la síntesis de elastasas y colagenasas, que induce la producción y activación de linfocitos, neutrófilos y plaquetas. Mediante una vía de retroalimentación positiva, la IL-1 β se une a su receptor en monocitos y macrófagos para aumentar la producción de pro-IL-1 β mediante el factor de transcripción NF- κ B^(60,62).

INTERLEUCINA 18

La interleucina 18 es considerada como una citocina inmunomoduladora, al promover la diferenciación de células Th1, aumentar expansión de linfocitos T CD18+ e inducir producción de IFN- γ en asociación con la IL-12, que funciona como regulador de la expresión de su receptor. Puede aumentar la liberación de IL-1 β y TNF en los monocitos. Se expresa de manera constitutiva en células endoteliales, células epiteliales y queratinocitos, y su principal fuente de liberación son los macrófagos y las células dendríticas.

La IL-18 se une con escasa afinidad a la cadena alfa de su receptor, IL-18R α , que, al formar un complejo con su correceptor IL-18R β , forma un heterodímero; los dominios TIR citoplásmicos se aproximan y desencadenan la cascada de reclutamiento secuencial de MyD88, las cuatro IRAK y el TRAF-6, que culmina en la degrada-

ción de IκB y la liberación del NF-κB, casi de manera idéntica como sucede en la vía de señalización de IL-1β.

También, a manera de regulación negativa, presenta un receptor de tipo señuelo que carece de dominio TIR y no transduce señales, llamado IL-18RαII. Además, existe una proteína soluble IL-18BP, que contiene los tres dominios IG de la cadena beta, que sirve también como regulador negativo de la acción de la IL-18, uniéndose a esta y evitando su interacción con el receptor, junto con la IL-1F7 que se comporta como inhibidora de esa citocina, ya que tiene la capacidad de unirse a la IL-18BP y formar un complejo que interactúa con el correceptor e impide que se forme el heterodímero con IL-18Rα, necesario para transducción de señal. Como citocina proinflamatoria, por la vía del NF-κB, la IL-18 aumenta las moléculas de adhesión, la síntesis de óxido nítrico y la producción de quimiocinas. La inducción de fiebre no es una propiedad significativa de esta citocina, ya que no induce producción de ciclooxigenasa 2, por lo que no aumenta los niveles de prostaglandina E2^(63,64).

Aunque no se ha logrado en seres humanos, en modelos animales se ha estudiado el papel de la IL-18 en inflamomas. Brydges, *et al.*, caracterizaron líneas de ratones con mutación del *NLRP3*, que desarrollaban un fenotipo similar al de las criopirinopatías en humanos, pero con mayor gravedad en su espectro, con muerte perinatal en fenotipos similares a la enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria y muerte neonatal en fenotipos similares al síndrome de Muckle-Wells.

Al anular la vía de señalización de la IL-1 por medios genéticos o farmacológicos, estos individuos presentaron un modesto aumento en la expectativa de vida. Cuando criaron individuos con la mutación del gen de ratón *NLRP3 knock-out* para el receptor de la IL-18, observaron supresión de la enfermedad cutánea y visceral de los ratones jóvenes. Sin embargo, al avanzar en edad, estos individuos desarrollaron una importante inflamación sistémica, por lo que se puede deducir que la IL-18 cumple un papel importante en etapas tempranas de la enfermedad⁽⁶⁵⁾.

INTERLEUCINA 33

La interleucina 33 se incluyó en la familia de la IL-1 en 2005, por la similitud de su estructura con la de otras citocinas de la familia y por su unión al receptor ST2 que hace parte de la familia de receptores de la IL-1. Se conoce por su función en el inicio y la perpetuación

de la reacción Th2 y en la activación de los mastocitos, como parte de la reacción contra infestaciones por helmintos y en procesos alérgicos.

Está presente de manera constitutiva en diferentes tipos de células, entre ellas, células endoteliales, epiteliales y queratinocitos. Es una citocina de acción dual. Dentro de la célula, tras su síntesis en su forma activa, se ubica en el núcleo y se une a la cromatina, actuando como represor de la transcripción y controlando la proliferación celular⁽⁶⁶⁾. Es liberada al espacio extracelular cuando se produce daño celular y necrosis. En la localización extracelular, la IL-33 se une a su receptor ST2 y forma un complejo con la proteína accesoria del receptor de la IL-1, IL-1RAc. La cascada de señalización desencadenada es muy similar a la de la IL-1β, involucra el reclutamiento por dominios TIR de la proteína adaptadora MyD88, los receptores IRAK y el factor TRAF6 para la activación de factores de transcripción como el NF-κB⁽⁶⁷⁾. No obstante, en el caso de las criopirinopatías, la función de esta citocina no se ha dilucidado.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LOS SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS CON CRIOPIRINAS, CAPS

Desde la primera descripción del síndrome autoinflamatorio familiar por frío en 1940 y hasta el 2004, los tratamientos utilizados para el control sintomático de las criopirinopatías, se centraban en evitar la exposición al frío, el manejo con antihistamínicos y antiinflamatorios no esteroideos, con pobres resultados. A mediados de los 70, se utilizaron tratamientos con sales de oro. Los corticoides fueron útiles para el control temporal de los síntomas, pero con sus efectos adversos conocidos a largo plazo. Además, fue común el uso de colchicina, dapsona, azatioprina, micofenolato, metotrexato, ciclosporina e infliximab, con reacciones terapéuticas poco satisfactorias. El descubrimiento de la mutación del gen *NLRP3*, su relación con el inflamoma y la importancia del aumento de la IL-1β en la fisiopatología de dichos síndromes, llevaron al desarrollo de nuevos tratamientos biológicos dirigidos a esta citocina como blanco terapéutico, con reacción rápida y sostenida en las manifestaciones clínicas y los marcadores de inflamación⁽⁶⁸⁾.

En la **figura 3** se esquematizan el mecanismo y el sitio de acción de los tres medicamentos actualmente dispo-

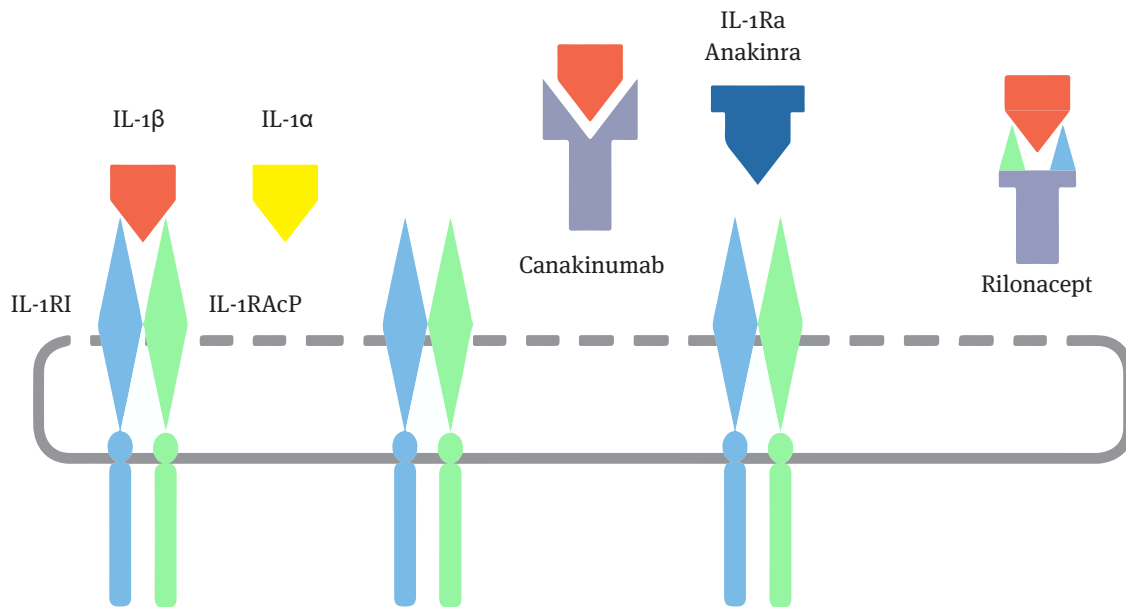


Figura 3. Opciones terapéuticas para bloquear la actividad biológica de la IL-1. Canakinumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 β totalmente humanizado, que no presenta reacción cruzada con otros miembros de la familia de la interleucina 1, como IL-1 α o IL-1Ra. Anakinra es un homólogo recombinante del antagonista del receptor de la interleucina 1 (IL-1Ra) que inhibe de forma competitiva la unión de las moléculas IL-1 α e IL-1 β con el receptor de la IL-1. Rilonacept es una proteína dimérica humana resultante de la fusión de la porción Fc de la IgG1 y de los dominios extracelulares de los dos componentes del receptor de la IL-1 (receptor de tipo 1 de la IL-1 y proteína accesoria al receptor de la IL-1), que actúa uniéndose a la IL-1, neutralizándola antes de que se pueda unir a los receptores de la superficie celular e inducir inflamación.

nibles para bloquear la actividad de la IL-1 β en el tratamiento de las criopirinosopatías: anakinra, una forma recombinante no glucosilada de la proteína antagonista del receptor de interleucina I (IL-1Ra); rilonacept, una proteína dimérica de fusión compuesta por el dominio extracelular del IL-1RI y la proteína accesoria IL-1RAc unidos a una fracción Fc de IgG; y canakinumab, un anticuerpo monoclonal recombinante humano anti-IL-1 β .⁽⁶⁹⁾

ANAKINRA

El anakinra es el primer producto biológico diseñado para el bloqueo de la actividad de la IL-1. Fue introducido en 1993 para tratar pacientes con artritis reumatoide. Es una forma recombinante no glucosilada de la proteína antagonista del receptor de la interleucina 1 (IL-1Ra), elaborada a partir de cultivos de la bacteria *E. coli* modificada genéticamente, utilizando la tecnología ADN recombinante.

Compuesta por 153 aminoácidos, difiere de la proteína

natural en la adición de un residuo metionina en su porción amino-terminal⁽⁷⁰⁾. Su vida media es de cuatro a seis horas, por lo que su administración debe ser diaria; se administra por vía subcutánea a dosis de 1 a 3 mg/kg diarios hasta 100 mg/dosis, aunque en pacientes con espectros más graves de la enfermedad se usan dosis hasta de 10 mg/kg al día⁽⁷¹⁾ (tabla 4). Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2001, para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes mayores de 18 años que no mejoran al tratarlos con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y, en 2013, fue aprobado para tratar la enfermedad neonatal inflamatoria multisistémica⁽⁷²⁾.

Los efectos secundarios del medicamento reportados han sido leves o moderados. Se ha presentado reacción en el sitio de la inyección hasta en 42 % de los pacientes, pero desaparece en cuatro a seis semanas. Otros efectos adversos son aumento de las infecciones y aumento de peso⁽⁷³⁾.

El primer reporte de la eficacia de anakinra se basó en una revisión de las características clínicas de una fa-

Tabla 4. Mecanismo de acción, dosis y frecuencia de uso de los medicamentos anti-IL-1 disponibles

	Anakinra	Canakinumab	Rilonacept
Mecanismo de acción	Forma recombinante no glucosilada del antagonista del receptor de la IL-1	Anticuerpo monoclonal IgG1 anti-IL-1 β	Proteína dimérica de fusión con dominio extracelular de la IL-1RI y proteína accesoria IL-1RAcP unidas a la fracción Fc de IgG1 humana, que se une con gran afinidad a la IL-1 β
Dosis	1 a 3 mg/kg/día, máximo 100 mg/dosis	2 – 8 mg/kg/dosis	Dosis de carga de 4,4 mg/kg, máximo 320 mg por dosis Dosis de mantenimiento de 2,2 mg/kg, máximo 160 mg por dosis
Frecuencia	Diaria	Cada 8 semanas	Semanal

milia de tres miembros con diagnóstico de síndrome de Muckle-Wells, mutación conocida en el gen *NLRP3* y enfermedad activa. Los tres individuos recibieron tratamiento con anakinra a una dosis extrapolada de la usada para la artritis reumatoide, de 100 mg subcutáneos diarios, con un seguimiento basado en la medición diaria de síntomas, visitas clínicas semanales y medición de reactantes de fase aguda durante tres meses. Durante las primeras cuatro horas después de la administración de la primera dosis, se reportó resolución del brote cutáneo, la fiebre, la conjuntivitis y las artralgias. Los síntomas se mantuvieron en remisión durante el seguimiento, con significativa disminución de los marcadores de inflamación ⁽⁷⁴⁾.

Goldbach-Mansky, *et al.*, llevaron a cabo un estudio prospectivo de 18 pacientes entre 4 y 32 años de edad, con diagnóstico de enfermedad neonatal inflamatoria multisistémica (SINCA/NOMID) y enfermedad activa, 12 de ellos con mutación del gen *NLRP3*. Los pacientes se trataron con 1 a 2 mg/kg subcutáneos diarios de anakinra durante tres meses, tiempo al cabo del cual se suspendió el tratamiento; la administración del medicamento se reiniciaba si se agudizaban los síntomas, durante un seguimiento de seis meses. Se observó una rápida recaída en de los síntomas con la suspensión del tratamiento. A los tres meses de iniciado el tratamiento, el resultado más frecuente fue la disminución de los reactantes de fase aguda y del amiloide sérico, y la mejoría de síntomas, con remisión a los seis meses; además, hubo mejoría clínica del papiledema y la meningitis crónica y, de 17 pacientes con daño coclear, 13 presentaron mejoría y uno remisión de los síntomas ⁽⁷⁵⁾. Lepore, *et al.*, evaluaron la calidad de vida de los pacientes con criopirinopatías manejados con anakinra,

en un registro de diferentes centros de reumatología pediátrica en Italia. En su estudio se incluyeron 20 pacientes y se valoró su calidad de vida mediante un cuestionario de salud infantil (CHQ-PF 50), con un seguimiento de 37,5 meses. El tratamiento se asoció con una mejoría clínica importante y sostenida en las diferentes mediciones con respecto a la previa pobre calidad de vida de los pacientes, especialmente, en las relativas a la percepción de la salud global, el dolor o malestar corporal y otras manifestaciones físicas ⁽⁷⁶⁾.

RILONACEPT

El rilonacept es una proteína dimérica de fusión, compuesta por el dominio extracelular de IL-1RI y la proteína accesoria IL-1RAcP unidos a la fracción Fc de la IgG1 humana, que se une con gran afinidad a la IL-1 β , evitando su interacción con la IL-1RI y la transducción de señales. Su vida media es de 34 a 57 horas, por lo que se administra una vez por semana por vía subcutánea, en una dosis de carga de 4,4 mg/kg, máximo 320 mg/dosis, y una dosis de mantenimiento de 2,2 mg/kg, máximo 160 mg por dosis ⁽⁷⁷⁾ (tabla 4). Fue aprobado por la FDA en 2008 para tratar el síndrome autoinflamatorio familiar por frío y el síndrome de Muckle-Wells, en adultos y niños mayores de 12 años. Los efectos secundarios reportados han sido leves o moderados y, los más comunes son reacción en el sitio de la inyección e infecciones respiratorias ⁽⁷⁸⁾.

La eficacia y la seguridad del rilonacept se evaluaron en un estudio abierto prospectivo de 5 pacientes entre 20 y 60 años de edad, con mutación del gen *NLRP3* y síndrome activo autoinflamatorio familiar por frío.

El tratamiento se inició con una dosis de 300 mg subcutáneos y, al presentarse una exacerbación sintomática, se continuaba con 100 mg subcutáneos semanales como mantenimiento, hasta completar 24 meses de seguimiento. En los pacientes sin control de los síntomas, se escalonaba la dosis entre 160 y 320 mg semanales. Se hizo el seguimiento durante 24 meses mediante valoración con una escala diaria de síntomas y la medición periódica de los reactantes de fase aguda. Se evidenció una rápida mejoría con estos dos parámetros de evaluación y se obtuvo su remisión durante el periodo de seguimiento. No se reportaron efectos adversos serios, pero sí aumento de peso en dos pacientes⁽⁷⁹⁾.

En dos estudios consecutivos de fase III, Hoffman, *et al.*, incluyeron 47 pacientes: 44 con síndrome autoinflamatorio familiar por frío y 3 con síndrome de Muckle-Wells, todos con mutación del gen *NLRP3* y enfermedad activa. Mediante asignación aleatoria, unos pacientes recibieron placebo y, otros, una dosis de carga de 320 mg subcutáneos de rilonacept seguida por 160 mg subcutáneos semanales.

La eficacia del medicamento se evaluó mediante un formato diario de evaluación en salud (DHAF), donde los pacientes consignaban sus síntomas clave en las últimas 24 horas y su asociación con exposición a bajas temperaturas o limitación para desempeñar las actividades cotidianas. El puntaje en la escala DHAF disminuyó en el 84 % del grupo tratado con rilonacept y en 13 % del que recibió placebo. Los efectos secundarios más comunes fueron la reacción en el sitio de la inyección y el aumento de las infecciones respiratorias leves⁽⁸⁰⁾.

Posteriormente, esta muestra de pacientes ingresó a un estudio abierto de extensión; los pacientes adultos recibieron 160 mg subcutáneos semanales de rilonacept y, los pediátricos, 2,2 mg/kg semanales. Se hizo un seguimiento de 72 semanas mediante un formato diario para evaluar la salud y con medición de los reactantes de fase aguda. Según estos dos parámetros, la mejoría clínica fue persistente y se obtuvo un perfil de seguridad favorable; además, hubo tolerabilidad en el grupo de pacientes pediátricos durante el período de extensión⁽⁸¹⁾.

CANAKINUMAB

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante IgG1 anti-IL-1 β , que se une con gran afinidad a la IL-1 β , sin reacción cruzada con la IL-1 α o la IL-1Ra, y neutraliza la actividad biológica de la citocina⁽⁸²⁾. Su vida media es de 21 a 28 días, y se administra por

vía subcutánea cada 8 semanas en dosis de 2 mg/kg, máximo 150 mg (**tabla 4**). Además, su administración se describe como menos dolorosa y presenta menos reacción en el sitio de inyección, en comparación con los otros dos medicamentos disponibles. Fue aprobado por la FDA en 2009 para el tratamiento de las criopirinopatías⁽⁸³⁾.

La eficacia y la seguridad del canakinumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, controlado y de tres fases, en el que se incluyeron 35 pacientes con mutación del gen *NLRP3* conocida y síndrome de Muckle-Wells clínicamente activo. En la primera fase, abierta y de 8 semanas, se administró una dosis de 150 mg subcutáneos del medicamento. En la segunda fase, se asignaron aleatoriamente los pacientes que mejoraron con la primera dosis, para recibir 150 mg subcutáneos del medicamento o placebo, tres dosis cada ocho semanas. En la tercera fase, con agudización de síntomas o después de completar la segunda fase, se administraron dos dosis más, cada una de 150 mg subcutáneos. Todos los pacientes que recibieron canakinumab permanecieron libres de síntomas, mientras que 13 de los 16 que recibieron placebo presentaron una recaída hacia la semana 32 de seguimiento. Los efectos secundarios fueron el aumento de la incidencia de infecciones respiratorias superiores y un episodio de vértigo⁽⁸⁴⁾.

Koné-Paut, *et al.*, llevaron a cabo un estudio doble ciego y de asignación aleatoria, sobre el impacto del tratamiento con canakinumab en la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes con criopirinopatías, evaluados mediante escalas de calidad de vida para adultos y niños, como la HRQoL, la SF-36 y la CHQ-PF 28. Los puntajes en dichas escalas alcanzaron o superaron los de la población general de Estados Unidos en la semana 8 de tratamiento, y se mantuvieron estables durante el seguimiento. La mejoría en el dolor corporal y la función física fue particularmente significativa: aumentó en más de 25 puntos desde el inicio hasta la semana 8 de tratamiento⁽⁸⁵⁾.

El *Eurofever Registry* es un registro internacional de enfermedades autoinflamatorias, en el cual participan 77 centros de 33 países, con datos obtenidos mediante la red PRINTO, y los centros de atención de adultos, interesados en el tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias. Contiene una revisión retrospectiva y anónima de datos de los pacientes. Entre noviembre de 2009 y agosto de 2011, se incluyeron 496 pacientes con enfermedades autoinflamatorias, 94 de ellos con criopirinopatías. De estos pacientes, 86 recibieron al menos un anti-IL-1. De los 61 que recibieron anakinra, 39 (64 %) reportaron mejoría completa y, 21 (34 %),

mejoría parcial. De 52 pacientes que recibieron canakinumab, 39 (75 %) reportaron mejoría completa y, 13 (25 %), mejoría parcial⁽⁸⁶⁾.

En un estudio de fase III con 19 pacientes japoneses con criopirinopatías, que recibieron 2 a 8 mg/kg de canakinumab cada ocho semanas, se evidenció remisión completa en 79 % de casos al día 15, en 94,7 % a la semana 24, y en todos los casos, a la semana 48. Todos los pacientes presentaron, al menos, un efecto secundario, especialmente infecciones respiratorias y reacciones en el sitio de inyección, y también, se presentó meningitis aséptica. En general, el medicamento mostró eficacia en el control del síndrome autoinflamatorio⁽⁸⁷⁾.

CONCLUSIONES

Los criopirinopatías son enfermedades autoinflamatorias poco frecuentes, asociadas con mutaciones en el gen *NLRP3*. Aunque su diagnóstico es clínico y molecular, la ausencia de mutaciones del *NLRP3* no lo descarta y no se debe retrasar el inicio del tratamiento. En las criopirinopatías hay activación del inflammasoma con producción de IL-1 β . Las enzimas del huésped podrían ser cruciales para activar el inflammasoma y, al mismo tiempo, estas enzimas podrían representar una nueva diana terapéutica. Sigue siendo motivo de estudio si las moléculas sensoras del inflammasoma *NLRP3* pueden reconocer directamente sus ligandos o si utilizan proteínas accesorias del huésped para este proceso.

Los tratamientos anti-IL-1 β proveen remisión clínica rápida y sostenida en la mayoría de pacientes, son efectivos en los diferentes espectros de la enfermedad y bien tolerados, y causan pocos efectos secundarios reportados como leves o moderados. Se desconoce su efecto a largo plazo y continúa siendo materia de investigación, ya que los reportes sobre su eficacia y seguridad son relativamente recientes.

Quedan muchas preguntas importantes sin respuesta, incluyendo la forma en que las células huésped deciden cuál inflammasoma activar en condiciones particulares y cómo la señalización del inflammasoma se entrelaza con otras vías de la inmunidad innata y adaptativa. La relación entre las reacciones de oxidorreducción (*redox*) y la 'oligomerización' del inflammasoma, sigue sin dilucidarse. Además, existe la posibilidad de que se identifiquen otras mutaciones asociadas con la etiología de la enfermedad y nuevos blancos terapéuticos.

REFERENCIAS

1. Neven B, Prieur A-M, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: Update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:481-9.
2. Aróstegui JI. Hereditary systemic autoinflammatory diseases. *Reumatol Clin*. 2011;7:45-50.
3. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, *et al*. Germ-line mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97:133-44.
4. Sánchez G a M, de Jesús AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:701-34.
5. Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction. *Int Heart J*. 2014;55:101-5.
6. Chai J, Shi Y. Apoptosome and inflammasome: Conserved machineries for caspase activation. *Natl Sci Rev*. 2014;1:101-18.
7. Aróstegui JI. Etiopatogenia de los síndromes asociados a criopirina: genética, bases moleculares y el inflammasoma. *Med Clin*. 2011;136(Supl.1):22-8.
8. Ahmadi N, Brewer CC, Zalewski C, King KA, Butman JA, Plass N, *et al*. Cryopyrin-associated periodic syndromes: Otolaryngologic and audiological manifestations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:295-302.
9. Rojo E. Síndromes de fiebre recurrente y su relevancia en la medicina contemporánea. *Acta Médica Grup Ángeles*. 2009;7:150-7.
10. Jiménez S. De la fiebre periódica a los síndromes autoinflamatorios. *Boletín de Pediatría*. 2011;51:194-203.
11. Pérez B, Díaz M, Sexto L. Alergia, urticaria de contacto y síndromes urticariformes inducidos por frío. *Galicía Clínica*. 2012;73:151-9.
12. Vergara C. Síndromes autoinflamatorios. *Rev Chil Reumatol*. 2008;24:206-11.
13. Almeida de Jesús A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: Concept and clinical manifestations. *Clin Immunol*. 2013;147:155-74.
14. Aboín-González S, Aldanondo-Fernández de la Mora I, García-Acebes ER, Carillo-Gijón R, Harto-Castaño A, Jaén-Olasolo P. Exacerbation of skin lesions during fever in a patient with chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:481-4.

15. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: An update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11:12-20.
16. Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, Caorsi R, Brisca G, Malattia C, *et al.* Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol.* 2008;28(Suppl.1):S73-83.
17. Bolaños L, Mosquera-Reboredo JM, Cao M, Ferreira T, Veleiro B, Valdés F, *et al.* Renal and thyroid amyloidosis secondary to cryopyrin-associated periodic syndrome (Muckle-Wells syndrome) (NLRP3 mutation). *Nefrologia.* 2013;33:266-71.
18. Penadés IC, Montesinos BL, Puche AM. Síndrome de Muckle-Wells y síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío. *Med Clin.* 2011;136(Supl.1):16-21.
19. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:263-76.
20. Furr JC, Panda M. Cold-induced urticaria with a familial transmission: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2012;6:70.
21. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: Phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:615-20.
22. Johnstone R. A large kindred with familial cold autoinflammatory syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:233-7.
23. Kuemmerle-Deschner JB, Lohse P, Koetter I, Dannecker GE, Reess F, Ummenhofer K, *et al.* NLRP3 E311K mutation in a large family with Muckle-Wells syndrome--description of a heterogeneous phenotype and response to treatment. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R196.
24. Dávila-Seijo P, Hernández-Martín A, Torrelo A. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. *Clin Dermatol.* 2014;32:488-501.
25. Moreno S, Buestán A, Véliz C, Mora C, González S, Down D, *et al.* Síndromes autoinflamatorios para el dermatólogo. *Dermatología Pediátrica Latinoamericana.* 2007;5:9-18.
26. Hinojosa-Azaola A, Alcocer-Varela J. Enfermedades autoinflamatorias: una mirada a la inmunidad innata y su patología. *Rev Investig Clin.* 2012;64:477-86.
27. Calvo Ry C, Soler-Palacín P, Merino R, Saavedra J, Antón J, Aróstegui JI, *et al.* Consensus document on the differential diagnosis and therapeutic approach to recurrent fever by the Paediatric Infectology Society and the Paediatric Rheumatology Society. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:194.e1-16.
28. Rowczenio DM, Trojer H, Russell T, Baginska A, Lane T, Stewart NM, *et al.* Clinical characteristics in subjects with NLRP3 V198M diagnosed at a single UK center and a review of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R30.
29. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, *et al.* High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: Results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3625-32.
30. Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito MK, Goldbach-Mansky R, *et al.* Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing. *DNA Res.* 2012;19:143-52.
31. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet.* 2001;29:301-5.
32. Feldmann J, Prieur A-M, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, *et al.* Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet.* 2002;71:198-203.
33. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* 2002;10:417-26.
34. Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: A novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:95-104.
35. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, *et al.* Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: A series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis.* 2014;18:1-7.
36. Kummer JA, Broekhuizen R, Everett H, Agostini L, Kuijk L, Martinon F, *et al.* Inflammasome components NALP 1 and 3 show distinct but separate expression profiles in human tissues suggesting a site-specific role in the inflammatory response. *J Histochem Cytochem.* 2007;55:443-52.
37. Martinon F, Boveresses C, Epalinges C-. Inflammatory caspases spases F, Bintracellular innate immune system to autoinflammatory diseases caspases not only play an essential role during apoptotic. *Cell Press.* 2004;117:561-74.
38. Proell M, Gerlic M, Mace PD, Reed JC, Riedl SJ. The CARD plays a critical role in ASC foci forma-

- tion and inflammasome signalling. *Biochem J.* 2013;449:613-21.
39. Shi Y. Caspase activation: Revisiting the induced proximity model. *Cell.* 2004;117:855-8.
 40. Nasti T. Inflammasome activation of IL-1 family mediators in response to cutaneous photodamage. *Photochem Photobiol.* 2012;88:1111-25.
 41. Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2012;28:137-61.
 42. Goldbach-Mansky R. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: Update on monogenic autoinflammatory diseases: The role of interleukin (IL)-1 and an emerging role for cytokines beyond IL-1. *Clin Exp Immunol.* 2012;167:391-404.
 43. Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, Vande Walle L, Louie S, Dong J, *et al.* Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature.* 2011;479:117-21.
 44. Viganò E, Mortellaro A. Caspase-11: The driving factor for noncanonical inflammasomes. *Eur J Immunol.* 2013;43:2240-5.
 45. Sutterwala FS, Haasken S, Cassel SL. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1319:82-95.
 46. Gross O, Thomas CJ, Guarda G, Tschopp J. The inflammasome: An integrated view. *Immunol Rev.* 2011;243:136-51.
 47. Guarda G, Dostert C, Staehli F, Cabalzar K, Castillo R, Tardivel A, *et al.* T cells dampen innate immune responses through inhibition of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes. *Nature.* 2009;460:269-73.
 48. Hernández-Cuéllar E, Tsuchiya K, Hara H, Fang R, Sakai S, Kawamura I, *et al.* Cutting edge: Nitric oxide inhibits the NLRP3 inflammasome. *J Immunol.* 2012;189:5113-7.
 49. Bauernfeind F, Rieger A, Schildberg FA, Knolle PA, Schmid-Burgk JL, Hornung V. NLRP3 inflammasome activity is negatively controlled by miR-223. *J Immunol.* 2012;189:4175-81.
 50. Aksentijevich I, Putnam CD, Remmers EF, Mueller JL, Le J, Kolodner RD, *et al.* The Clinical continuum of cryopyrinopathies novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2007;56:1273-85.
 51. Razmara M, Srinivasula SM, Wang L, Poyet J, Geddes BJ, Distefano PS, *et al.* Mechanisms of signal transduction ECHANISMSprotein, a new CARD family member that regulates caspase-1 activation and apoptosis. *J Biol Chem.* 2002;277:13952-8.
 52. von Kampen O, Lipinski S, Till A, Martin SJ, Nietfeld W, Lehrach H, *et al.* Caspase recruitment domain-containing protein 8 (CARD8) negatively regulates NOD2-mediated signaling. *J Biol Chem.* 2010;285:19921-6.
 53. Ito S, Hara Y, Kubota T. CARD8 is a negative regulator for NLRP3 inflammasome, but mutant NLRP3 in cryopyrin-associated periodic syndromes escapes the restriction. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:1-11.
 54. Rubartelli A. Redox control of NLRP3 inflammasome activation in health and disease. *J Leukoc Biol.* 2012;92:951-8.
 55. Lugrin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biol Chem.* 2014;395:203-30.
 56. Dinarello CA. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. *Immunology.* 2013;25:389-93.
 57. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519-50.
 58. Neill LAJO, Dinarello CA. The IL-1 receptor/toll-like receptor superfamily: Crucial receptors for inflammation and host defense. *Immunol Today.* 2000;21:206-9.
 59. Agostini L, Martinon F, Burns K, Mcdermott MF, Hawkins PN, Boveresses C, *et al.* NALP3 forms an IL-1_{N_L}-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity.* 2004;20:319-25.
 60. Vélez-Castrillón S, Camargo JF, Correa PA, Anaya J. Bases moleculares de la familia de la interleuquina-1. *Rev Colomb Reumatol.* 2004;11: 11-39.
 61. Garlanda C, Riva F, Bonavita E, Mantovani A. Negative regulatory receptors of the IL-1 family. *Semin Immunol.* 2013;25:408-15.
 62. Manzur F, Moneriz C. Canakinumab: un anticuerpo monoclonal prometedor en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. *Rev Colomb Cardiol.* 2012;20:33-9.
 63. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Front Immunol.* 2013;4:289.
 64. Smith DE. The biological paths of IL-1 family members IL-18 and IL-33. *J Leukoc Biol.* 2011;89:383-92.
 65. Brydges SD, Broderick L, McGeough MD, Pena CA, Mueller JL, Hoffman HM. Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies. *J Clin Invest.* 2013;123:4695-705.
 66. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: Therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:827-40.

67. Martin MU. Special aspects of interleukin-33 and the IL-33 receptor complex. *Semin Immunol*. Elsevier Ltd; 2013;25:449-57.
68. Jimenez-Treviño S, Ramos-Polo E. Tratamiento de los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS). *Med Clin*. 2011;136(Sup.1):29-33.
69. Doherty TA, Brydges SD, Hoffman HM. Autoinflammation: Translating mechanism to therapy. *J Leukoc Biol*. 2011;90:37-47.
70. Bachove I, Chang C. Anakinra and related drugs targeting interleukin-1 in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2014;6:15-25.
71. Neven B, Marvillet I, Terrada C, Ferster A, Boddaert N, Couloignier V, *et al*. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62:258-67.
72. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013;4:351.
73. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialkowski A, Tzaribachev N, *et al*. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011;63:840-9.
74. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004;50:607-12.
75. Gelabert A, Jones J, Rubin BI, Kim HJ, Brewer C, *et al*. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med*. 2006;581-92.
76. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, Alessio M, Rigante D, Ruperto N, *et al*. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr*. 2010;157:310-5.e1.
77. Gillespie J, Mathews R, McDermott MF. Rilonacept in the management of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *J Inflamm Res*. 2010;3:18.
78. Galeotti C, Koné-Paut I. Current options for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2013;1:589-97.
79. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plehn S, Barham B, *et al*. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 TRAP) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2432-42.
80. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, *et al*. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: Results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2443-52.
81. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Cartwright RC, Kivitz AJ, Soo Y, *et al*. Long-term efficacy and safety profile of rilonacept in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes: Results of a 72-week open-label extension study. *Clin Ther*. 2012;34:2091-103.
82. Carné X. Canakinumab, un anticuerpo monoclonal frente a IL-1 β , con utilidad potencial en distintos procesos inflamatorios. *Med Clin*. 2011;136(Supl.1):34-7.
83. Dhimolea E. Interleukin-1 β inhibitors for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome. *Appl Clin Genet*. 2011;4:21-7.
84. Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, *et al*. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360:2416-25.
85. Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, *et al*. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: Results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R202.
86. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, *et al*. Treatment of autoinflammatory diseases: Results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:678-85.
87. Yokota S, Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Abrams K, Lheritier K, *et al*. Long-term safety and efficacy of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: Results from an open-label, phase III pivotal study in Japanese patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl.10):19-26.

Hipomelanosis de Ito: reporte de caso

Hypomelanosis of Ito: a case report

Mario Alberto Naranjo¹, Mauricio Torres², Myrna B. Gómez³

1. Médico dermatólogo; docente, Fundación Universitaria de Ciencias Salud, Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médico dermatólogo pediatra; docente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; director, programa de Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia
3. Médica, residente de Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia

RESUMEN

La hipomelanosis de Ito es un raro síndrome multisistémico, considerado el tercer trastorno neurocutáneo más frecuente; su incidencia es de 1 por cada 7.540 nacidos vivos en todo el mundo.

Se describe el caso de un adolescente de 12 años con un episodio convulsivo único, asociado a máculas hipocrómicas lineales bilaterales presentes desde el nacimiento, que seguían la distribución de las líneas de Blaschko, localizadas en el tronco y las extremidades.

El diagnóstico de hipomelanosis de Ito se hizo con base en los hallazgos clínicos y en los estudios complementarios.

PALABRAS CLAVE: incontinencia pigmentaria acromática, trastornos de la pigmentación, síndrome de Ito, crisis convulsivas, mosaicismo.

SUMMARY

Hypomelanosis of Ito (HI) is a rare multisystem syndrome considered the third most common neurocutaneous disorder, with a worldwide incidence of 1 in 7,540 newborns.

We present the case of a male teenager with a history of a single convulsive episode associated with bilateral hypochromic linear macules, following the lines of Blaschko, present at trunk and extremities since birth.

The diagnosis of hipomelanosis of Ito was based on clinical findings and complementary studies results.

KEY WORDS: Incontinentia pigmenti achromians, pigmentation disorders, Ito syndrome, seizures, mosaicism.

Correspondencia:

Mario Alberto Naranjo

Email:

marionaranjo14@gmail.com

Recibido: 27/11/15

Aceptado: 18/09/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

INTRODUCCIÓN

La hipomelanosis de Ito, llamada también incontinencia pigmentaria acrómica o hipomelanosis lineal en bandas estrechas, es un trastorno neurocutáneo poco frecuente, descrito por Ito en 1952. Es la tercera enfermedad más frecuente entre los síndromes neurocutáneos, después de la neurofibromatosis de tipo 1 y la esclerosis tuberosa ⁽¹⁾. El tipo de herencia no está claramente definido, aunque en la mayoría de las revisiones lo asocian a un ‘mosaicismo’ cromosómico, especialmente de los genes *9q33-qter*, *15q11-q13* y *Xp11*; menos del 3 % de los casos presentan un patrón de herencia autosómica dominante ⁽²⁾.

La incidencia global es de 1 por cada 7.540 nacidos vivos, con prevalencia de 1 por cada 82.000 individuos, y predominio del sexo femenino con una proporción de 2 a 1 ⁽³⁾. En Colombia, existe un reporte de dos casos en el departamento de Santander, pero se desconocen las características clínicas de estos pacientes.

Clínicamente, se presentan manifestaciones cutáneas y extracutáneas; las cutáneas, presentes en el 100 % de los casos, se caracterizan por la aparición de máculas hipopigmentadas distribuidas de forma lineal o anular, siguiendo las líneas de Blaschko; se encuentran presentes desde el nacimiento en el 50 % de los casos y, en el resto, aparecen durante los primeros meses de vida después

del primer bronceado ⁽⁴⁾.

Las manifestaciones extracutáneas incluyen alteraciones neurológicas, músculo-esqueléticas (escoliosis, deformidad torácica y anomalías en los dedos), ováricas, oculares y renales; de estas, las alteraciones neurológicas son las de mayor relevancia clínica, están presentes en 76 a 94 % de los pacientes, e incluyen discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo psicomotor y epilepsia ^(5,6).

Estas manifestaciones hacen parte de los criterios diagnósticos descritos por Ruiz-Maldonado en 1992 (**tabla 1**), los cuales actualmente son poco utilizados ya que, para el diagnóstico clínico, se tienen en cuenta la hipopigmentación característica de esta anomalía y las manifestaciones extracutáneas ^(4,7).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un menor de sexo masculino, de 12 años de edad, que presentaba desde el nacimiento máculas hipopigmentadas con patrón de distribución blaschkoide, asintomáticas, localizadas en el abdomen, que posteriormente se generalizaron y comprometieron casi toda la superficie corporal (**figuras 1, 2 y 3**). Tenía como antecedente un episodio convulsivo único a los cinco años de edad, tratado por neurología

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la hipomelanosis de Ito, propuestos por Ruiz-Maldonado (1992)

Criterio fundamental	Existencia de manchas cutáneas lineales o parcheadas de carácter congénito o de adquisición no hereditaria muy temprana, que se extienden por dos o más partes del cuerpo
Criterios mayores	Una o más anomalías del sistema nervioso central, o una o más anomalías del sistema músculo-esquelético
Criterios menores	Dos o más malformaciones congénitas fuera del sistema nervioso central o del músculo-esquelético, y anomalías cromosómicas
Diagnóstico definitivo	Criterio fundamental más uno o más criterios mayores, o dos o más criterios menores



Figura 1. Máculas hipocrómicas de distribución blaschoide en la cara lateral de abdomen y tronco

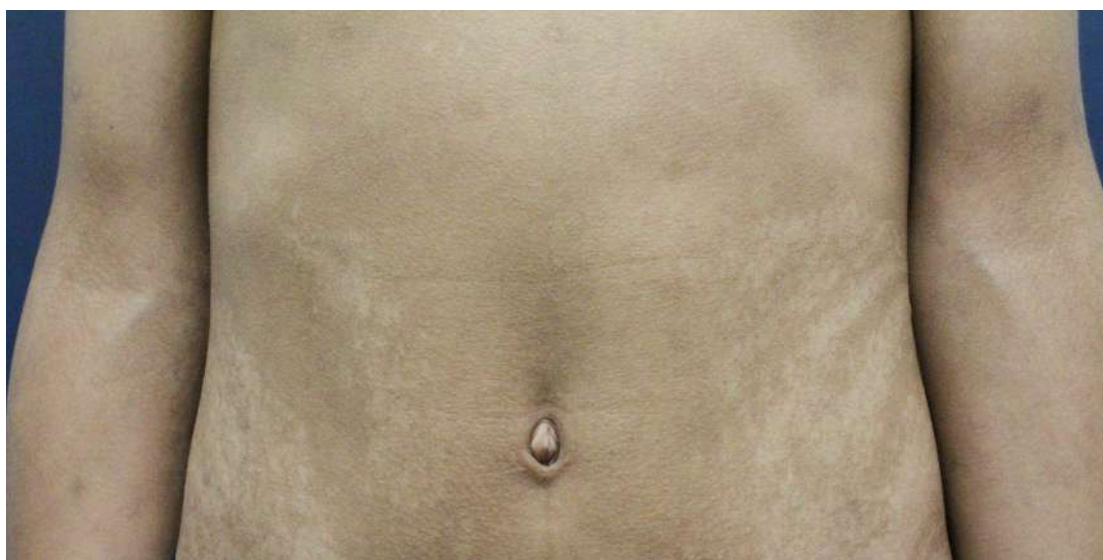


Figura 2. Máculas hipocrómicas de distribución blaschoide en la cara anterior de abdomen y antebrazo



Figura 3. Máculas hipocrómicas de distribución blaschkoide en las extremidades inferiores

pediátrica, actualmente asintomático. No refirió antecedentes familiares de importancia.

En estudios de extensión, presentó cariotipo 46XY, 9qh-, una metafase con disminución heterotrófica de un cromosoma 9. Los estudios músculo-esqueléticos evidenciaron una escoliosis leve, y los estudios imagenológicos de los sistemas cardiovascular y renal fueron normales.

DISCUSIÓN

Existen numerosas enfermedades genéticas que se manifiestan por medio de la piel; una de ellas es el 'mosaicismo', el cual se caracteriza por la presencia de dos o más poblaciones de células genéticamente distintas⁽⁸⁾. La hipomelanosis de Ito forma parte de los 'mosaicismos' neurocutáneos, los cuales se caracterizan por lesiones hipopigmentadas que siguen una distribución blaschkoide y se presenta secundario a la interrupción en la producción de melanina durante la melanogénesis, que pueden estar presentes desde el nacimiento o presentarse en la primera infancia; estas manifestaciones cutáneas están presentes en el 100 % de los casos^(4,6).

Además, este síndrome está asociado a afecciones extracutáneas, entre las que se encuentran, en orden de

frecuencia, alteraciones del sistema nervioso central (90 %) y alteraciones músculo-esqueléticas (70 %) ⁽⁶⁾. El caso que reportamos presentó un episodio convulsivo único a los cinco años de edad y afectación esquelética por escoliosis leve.

Estos hallazgos clínicos permiten el diagnóstico definitivo de hipomelanosis de Ito. Aunque en la histopatología se observa disminución de la melanina en la piel hipopigmentada con un número de melancitos normal y disminuidos al contrastarlo con la piel normal, estos hallazgos histopatológicos son inespecíficos⁽⁹⁾. Entre las teorías asociadas a la alteración genética responsable de esta enfermedad, se han descrito alteraciones autosómicas y algunas ligadas a la traslocación o inactivación del cromosoma X⁽¹⁰⁾. Es importante resaltar que el presente paciente tiene un cariotipo con una metafase con disminución heterotrófica de un cromosoma 9, una alteración genética que no ha sido descrita dentro del grupo clásico de asociaciones.

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de un paciente con hipomelanosis de Ito, el cual es un trastorno neurocutáneo poco frecuente, secundario a un 'mosaicismo' genético. Es importante que, como dermatólogos, conozcamos las

manifestaciones clínicas cutáneas y las extracutáneas de esta enfermedad, las cuales la diferencian de otras alteraciones hipopigmentarias que siguen una distribución blaschkoides.

El diagnóstico se hace por medio de los hallazgos clínicos, cutáneos, neurológicos y músculo-esqueléticos, ya que no es posible confirmar el diagnóstico genético debido a la heterogeneidad de esta entidad; por lo tanto, se requiere un enfoque multidisciplinario para el tratamiento oportuno de trastornos que pueden afectar la funcionalidad del paciente.

AGRADECIMIENTOS

A Mónica Novoa, Édgar Olmos y Óscar Mora, por su valiosa colaboración.

REFERENCIAS

1. Gómez-Lado C1, Eirís-Puñal J, Blanco-Barca O, del Río-Latorre E, Fernández-Redondo V, Castro-Gago M. Hypomelanosis of Ito. A possibly underdiagnosed heterogeneous neurocutaneous syndrome. PubMed - NCBI. Rev Neurol. 2004 Feb 1-15;38(3):223-8.
2. Ruggieri M, Pavone L. Hypomelanosis of Ito: Clinical syndrome or just phenotype? J Child Neurol. 20 J Child Neurol. 2000 Oct;15(10):635-44
3. Park JM, Kim HJ, Kim T, Chae HW, Kim DH, Lee MG. Sexual precocity in hypomelanosis of Ito: Mosaicism-associated case report and literature review. Int J Dermatol. 2011;50:168-74.
4. Romero A, Salazar M, Tufino M, Villacís A, Galarza F. Hipomelanosis de Ito. Dermatol Rev Mex. 2015;59:43-8.
5. Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martínez-Bermejo A, Arcas J, López-Martín V, Tendero A, *et al.* Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. Brain Dev. 1998;20:36-43.
6. Ream M. Hypomelanosis of Ito. Handb Clin Neurol. 2015;132:281-9.
7. Ruiz-Maldonado R, Toussaint S, Tamayo L, Laterza A, del Castillo V. Hypomelanosis of Ito: Diagnostic criteria and report of 41 cases. Pediatr Dermatol. 1992;9:1-10.
8. Kouzak SS, Mendes MS, Costa IM. Cutaneous mosaicisms: Concepts, patterns and classifications. An Bras Dermatol. 2013;88:507-17.
9. Pavone V, Signorelli SS, Praticò AD, Corsello G, Savasta S, Falsaperla R, *et al.* Total hemi-overgrowth in pigmentary mosaicism of the (hypomelanosis of) Ito type: Eight case reports. Medicine (Baltimore). 2016;95:e2705.
10. Taibjee SM, Bennett DC, Moss C. Abnormal pigmentation in hypomelanosis of Ito and pigmentary mosaicism: The role of pigmentary genes. Br J Dermatol. 2004;151:269-82.

Pustulosis exantemática generalizada aguda no medicamentosa, una entidad para recordar

Non-drug related acute generalized exanthematous pustulosis, an entity to remember

María Fernanda Ordóñez¹, Daniela Giraldo², Martha Patricia Robayo¹

1. Médica dermatóloga, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médica, residente de Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

RESUMEN

La pustulosis exantemática generalizada aguda es una entidad clínica poco común que, en el 90 % de los casos, se asocia con la ingestión previa de medicamentos. Existen pocos reportes de casos de esta enfermedad de origen no medicamentoso; los factores desencadenantes descritos han sido virus o bacterias causantes de infecciones de las vías respiratorias superiores.

Se refiere el caso de un paciente de 19 años de edad, que presentó un cuadro clínico de nasofaringitis y, posteriormente, pústulas superficiales en los grandes pliegues, las cuales se generalizaron. El estudio de la histopatología de la biopsia de piel indicaba una pustulosis exantemática generalizada aguda, según los criterios diagnósticos del estudio EuroSCAR.

Debido a que no había antecedentes de consumo de medicamentos, pero sí de una infección de las vías respiratorias superiores, esta última se consideró la causa del cuadro clínico descrito.

PALABRAS CLAVE: pustulosis exantemática generalizada aguda, nasofaringitis, virosis

SUMMARY

Acute generalized exanthematous pustulosis is an infrequent entity, 90% of the cases are associated with the ingestion of drugs. Scarce reports exist regarding non drug-related acute generalized exanthematous pustulosis, the trigger factors described are virus or bacterias, usually as causal agents of upper respiratory tract infections.

We present the case of a 19-year old patient who developed superficial pustules starting in the main folds and then becoming generalized, after suffering from an episode of nasopharyngitis, with skin biopsy compatible with acute generalized exanthematous pustulosis, fulfilling diagnostic criteria according to EuroSCAR for such pathology.

Since there was a history of an upper respiratory tract infection, with no previous drug intake, the former is considered to be the cause of the clinical case described.

KEY WORDS: acute generalized exanthematous pustulosis, nasopharyngitis, virus diseases

Correspondencia:

Daniela Giraldo

Email:

danielagiraldo139@gmail.com

Recibido: 22/04/18

Aceptado: 18/09/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

INTRODUCCIÓN

La pustulosis exantemática generalizada aguda es una entidad clínica poco común, caracterizada por la aparición de pústulas puntiformes estériles sobre una base eritematosa ⁽¹⁾. Alrededor del 90 % de los casos reportados se asocian con la administración previa de medicamentos, sin embargo, se han descrito casos desencadenados por infecciones y exposición a mercurio ⁽²⁻⁴⁾.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de sexo masculino de 19 años de edad, previamente sano, que consultó por un cuadro clínico de siete días de evolución consistente en

cefalea, rinorrea y tos seca. Ante la ausencia de placas en la orofaringe y las manifestaciones clínicas de resolución espontánea, sin signos de respuesta inflamatoria sistémica, se hizo el diagnóstico de nasofaringitis de origen viral.

Dos días después de iniciados los síntomas, presentó fiebre y lesiones cutáneas urentes y pruriginosas, que se iniciaban en los pliegues y se generalizaron posteriormente. El paciente negó la ingestión de medicamentos, debido al estricto control en el sitio de trabajo (cuartel militar).

En el examen físico, se encontró febril, con pústulas de 1 mm de diámetro, no foliculares, diseminadas y que conformaban grandes placas eritemato-edematosas que se extendían desde los pliegues (**figuras 1 y 2**).



Figura 1. Exantema generalizado, con predominio en los pliegues y en el tronco



Figura 2. Pústulas de 1 mm de diámetro, no foliculares, superficiales, sobre una base eritemato-edematosa

Además, la orofaringe estaba eritematosa. No se palparon adenopatías ni hepatomegalia, y la auscultación cardiopulmonar fue normal.

En los exámenes paraclínicos, presentó leucocitosis y neutrofilia y PCR positiva, sin alteraciones renales ni hepáticas.

Ante la sospecha de una pustulosis exantemática generalizada aguda no medicamentosa, se decidió confirmar el diagnóstico mediante la histopatología. En la biopsia de la piel afectada, se observaron pústulas intraepidérmicas asociadas con espongirosis, edema de la dermis papilar e infiltrado neutrofílico superficial (**figura 3**).

El puntaje final, clínico e histopatológico, según el estudio EuroSCAR (*European Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions*) fue mayor de 8, y se llegó al diagnóstico definitivo de pustulosis exantemática generalizada aguda no medicamentosa. Se dio tratamiento ambulatorio con corticoide tópico e hidratantes.

En el control a los cinco días, el paciente presentaba descamación generalizada a partir de los pliegues, sin nuevas lesiones en piel; además, los exámenes paraclínicos de control fueron normales.

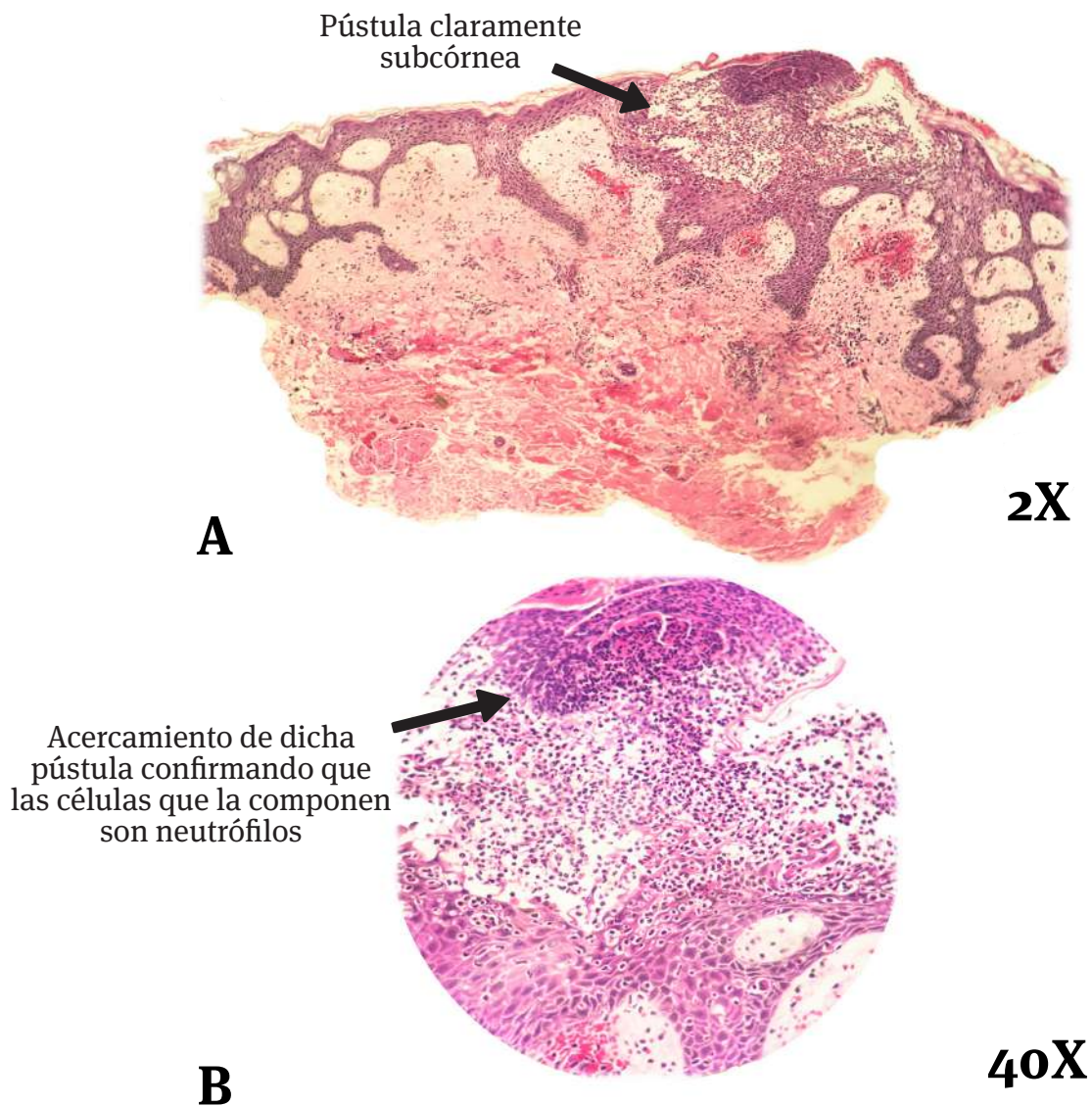


Figura 3. **A)** Hiperplasia papilomatosa e infiltrado neutrofílico en la epidermis, con cúmulo subcórneo, edema e infiltrado inflamatorio en la dermis. Hematoxilina y eosina, 2X. **B)** Acercamiento del cúmulo subcórneo, en donde se confirma una pústula subcornea (neutrófilos) asociada con espongirosis. Hematoxilina y eosina, 40X.

DISCUSIÓN

Más del 90 % de los casos reportados de pustulosis exantemática generalizada aguda son secundarios a un medicamento ⁽²⁾. Sin embargo, en la mayoría del 10 % restante, el origen se asoció con infecciones virales o bacterianas, y hubo reportes únicos de asociación con parásitos, picadura de araña e intoxicación por mercurio ⁽³⁻⁹⁾.

Esta entidad clínica se relaciona con la aparición de pústulas puntiformes, estériles, sobre una base eritematosa, que predominan en los pliegues, asociadas con fiebre y neutrofilia en los primeros cinco días después del episodio infeccioso ⁽¹⁻⁹⁾. Puede llevar a complicaciones hepáticas, renales y pulmonares ^(1,2).

El estudio de la histopatología demuestra pústulas espongiiformes intraepiteliales, usualmente subcórneas; la dermis papilar es edematosa y presenta infiltrados

neutrofilicos perivasculares. En algunos casos, se pueden observar queratinocitos necróticos y vasculitis leucocitoclástica^(1,10).

El puntaje según el EuroSCAR, permite estandarizar el diagnóstico según la morfología y la distribución de las lesiones, el tiempo de evolución, los exámenes paraclínicos y el patrón histopatológico^(1,2).

El tratamiento es de soporte, al tratarse de una enfermedad de resolución espontánea, por lo que el uso de corticoides tópicos, emolientes, hidratantes y antiinflamatorios, suele ser suficiente. Sin embargo, puede presentar complicaciones renales, hepáticas o ambas, por lo que es importante el seguimiento del paciente⁽²⁾.

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de una pustulosis exantemática generalizada aguda, secundaria a una infección de las vías respiratorias altas, que supone un reto diagnóstico y nos permite aportar a los escasos reportes de esta enfermedad de origen no medicamentoso que, en la actualidad, representa menos del 10 % de los casos reportados en la literatura. Además, se enfatiza en la importancia de guiar el diagnóstico mediante los criterios EuroSCAR, sobre todo en casos de presentaciones atípicas.

REFERENCIAS

1. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001;28:113-9.
2. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: Pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1214-23.
3. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:843-8.
4. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, *et al.* Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157:989-96.
5. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol.* 1991;127:1333-8.
6. Manzano S, Guggisberg D, Hammann C, Laubscher B. Acute generalized exanthematous pustulosis: First case associated with a *Chlamydia pneumoniae* infection. *Arch Pediatr.* 2006;13:1230-2.
7. Ofuji S, Yamamoto O. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with a human parvovirus B19 infection. *J Dermatol.* 2007;34:121-3.
8. Feio AB, Apetato M, Costa MM, Sá J, Alcantara J. Acute generalized exanthematous pustulosis due to Coxsackie B4 virus. *Acta Med Port.* 1997;10:487-91.
9. Naides SJ, Piette W, Veach LA, Argenyi Z. Human parvovirus B19-induced vesiculopustular skin eruption. *Am J Med.* 1988;84:968-72.
10. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J, EuroSCAR and RegiSCAR study group. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: A study of 102 cases. *Br J Dermatol.* 2010;163:1245-52.

Infrecuente cáncer no melanoma: carcinoma mucinoso

Infrequent non-melanoma cancer: Cutaneous mucinous carcinoma

Manuela Duque-Ruiz¹, Elsa Vásquez-Trespacios²

1. Médica, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia
2. Bióloga, magister en Epidemiología; investigadora de posgrados clínicos, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia.

RESUMEN

El carcinoma mucinoso es una entidad rara y maligna de las glándulas ecrinas. Fue descrito en 1952 y se caracteriza por la producción de mucina en los islotes del tumor; es de crecimiento lento y se presenta como nódulos asintomáticos ubicados en la cabeza, el cuello, alrededor de los párpados y en el cuero cabelludo. Puede reaparecer con el tiempo. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, aunque no se dispone de un estándar de tratamiento quirúrgico, frecuentemente se utilizan la clásica resección con 1 cm de margen y la cirugía de Mohs. Se presenta el caso de un hombre con una lesión multilobulada de evolución crónica, localizada en el ángulo ocular externo. Anteriormente, había sido tratada con resección, pero por su recidiva, se practicó una biopsia. En esta se observó el patrón histopatológico característico de la mucina. Se descartó el compromiso metastásico con estudios de extensión que fueron negativos y se practicó cirugía mediante la técnica diferida de Mohs.

PALABRAS CLAVE: neoplasia cutánea, adenocarcinoma, glándulas sudoríparas, adenocarcinoma mucinoso.

SUMMARY

Mucinous carcinoma is a rare malignant entity of the eccrine glands, first described in 1952. It is a slow growth tumor, characterized by the production of mucin in the tumor islets. It is described as asymptomatic nodules located on the head, neck, around the eyelids and on the scalp that may relapse over time. The treatment of choice is surgical resection. There is no standardized surgical approach but the resection with 1 cm margins and Mohs surgery are frequently used.

We present the case of a man who presents with a chronic multilobulated lesion in the external ocular angle after being treated with surgical resection, indicating relapse. The patient is diagnosed with a biopsy that shows a histopathologic pattern characteristic of mucin. Work up rules out metastatic involvement and surgical management of deferred Mohs is performed.

KEY WORDS: skin neoplasms, adenocarcinoma, mucinous, sweat glands.

Correspondencia:

Manuela Duque Ruiz

Email:

eladunqueo9@gmail.com

Recibido: 29/06/18

Aceptado: 03/08/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de sexo masculino de 84 años de edad, procedente de Nariño (Antioquia), con antecedentes de aneurisma de aorta abdominal corregido quirúrgicamente, insuficiencia arterial en miembro inferior derecho, dislipidemia e hipertensión arterial en tratamiento con hidroclorotiacida, losartán, atorvastatina, ácido acetil-salicílico y amlodipino.

Consultó por presentar una lesión periorbitaria derecha, única y asintomática, de 10 años de evolución, la cual

había sido resecada por un médico general cinco años antes. La lesión reapareció y alcanzó un mayor tamaño. Inicialmente, acudió al centro de salud de su zona residencial, de donde fue remitido a un nivel de mayor complejidad para el estudio y diagnóstico de la lesión. Allí le tomaron una biopsia que fue concluyente para carcinoma mucinoso, en la cual se observaron islas de células epiteliales flotando en espacios amplios (**figura 1**), que corresponden a lagos de mucina intensamente positivos con el marcador azul alciano (**figura 2**). Las células fueron positivas para GATA-3, receptores de estrógenos,

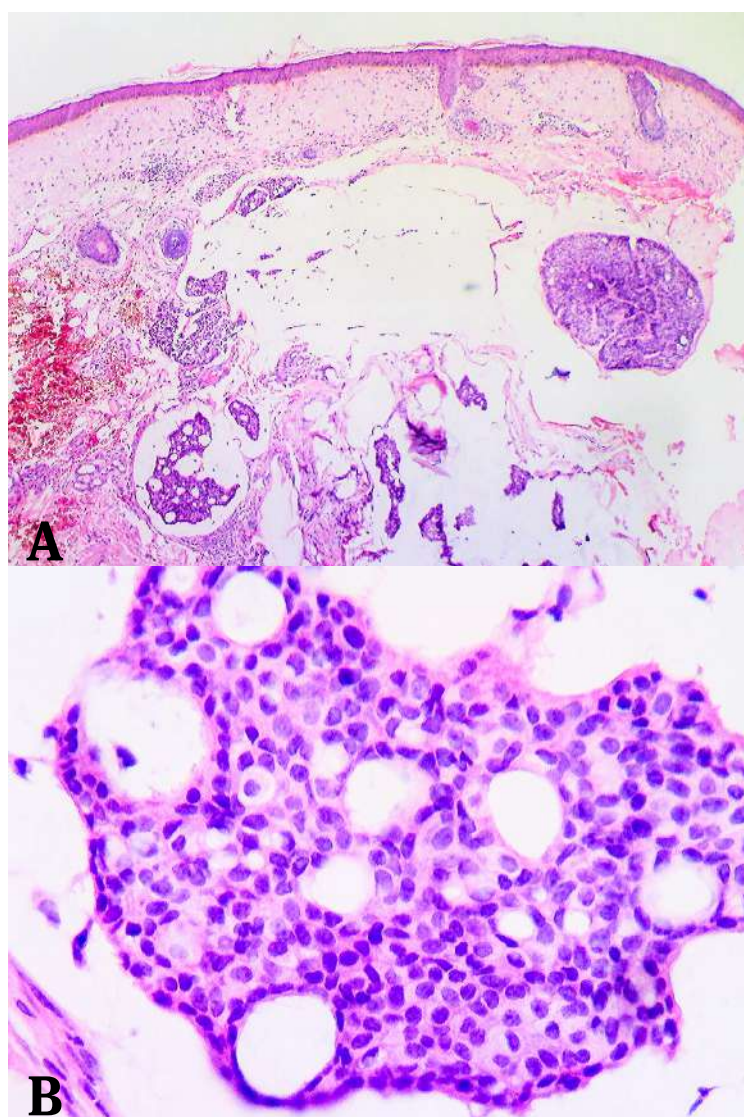


Figura 1. A) Células epiteliales separadas por conglomerados de mucina. Hematoxilina y eosina; 10x **B)** Acercamiento de nidos de células epiteliales pequeñas ovaladas con escasa atipia y con patrón cribiforme donde se denotan los islotes de mucina en la capa epitelial. Hematoxilina y eosina, 20x.

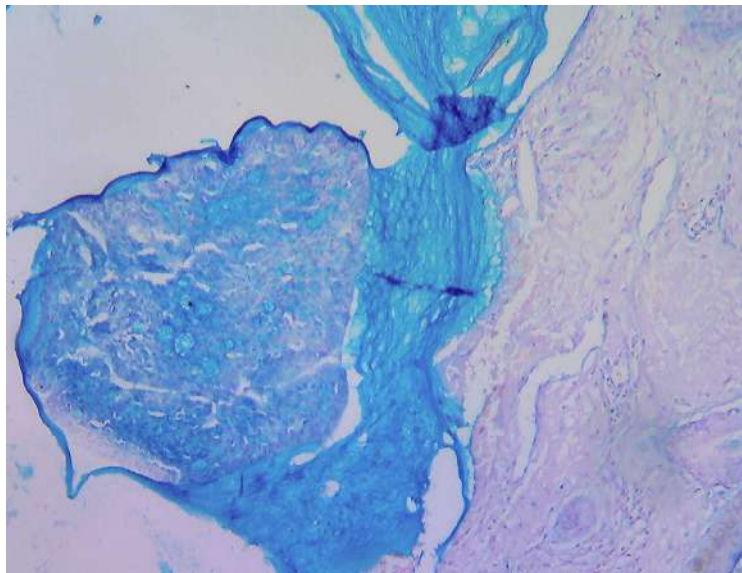


Figura 2. Lagos de mucina entre el tejido con tinción positiva con el marcador azul alciano, 10X.



Figura 3. Lesión tumoral peritemporal, multinodular, brillante, eritematosa, móvil e indolora con engrosamiento de la epidermis.

receptores de andrógenos, coctel de citoqueratinas y anticuerpos EMA (IgA *anti-endomysial antibodies*). El marcador p63 fue negativo en esta muestra.

La falta de expresión del p63 en la biopsia, hizo recomendable descartar el compromiso cutáneo secundario, por lo cual le practicaron ecografía mamaria, colonoscopia, endoscopia y tomografía axial toraco-abdominal, que no informaron hallazgos patológicos sugerentes de malignidad o de extensión de la enfermedad; tampoco había compromiso ganglionar y no hubo necesidad de otros exámenes de extensión, como el antígeno prostático específico (PSA).

En el examen físico, la piel era de fototipo III y se apreciaba una lesión multilobulada de apariencia translúcida, eritematosa, móvil y de consistencia dura, de 4 x 2,5 cm. Estaba localizada en la zona tèmpero-orbitaria derecha, y se extendía desde la cola de las cejas hasta la región malar; comprometía el borde externo del párpado superior e inferior, aparentemente con bordes infiltrados con múltiples telangiectasias superficiales. Alrededor de la lesión, el paciente presentaba fotodaño moderado (**figura 3**). Por lo demás, se encontraba asintomático, y negó haber perdido peso o presentar otras lesiones; no se palparon masas ni adenopatías en el cuello o la cabeza.

Por este cuadro clínico, se decidió hacer los estudios de extensión mencionados anteriormente, además reseca la lesión mediante la cirugía diferida de Mohs. No se pre-

sentaron complicaciones en la intervención quirúrgica. En un primer tiempo, se logró la resección total de la lesión. Posteriormente, se requirió una reconstrucción de cirugía plástica por un lagofthalmos lateral de 2 mm debido a tracción excesiva del párpado superior. Finalmente, se hizo un tratamiento localizado, sin que se requirieran otros procedimientos, como vaciamiento ganglionar, quimioterapia o radioterapia coadyuvantes en caso de metástasis secundarias, y no hubo reincidencia de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El carcinoma mucinoso primario cutáneo es un cáncer infrecuente de piel ^(1,3), lo cual se demuestra con los 200 casos, aproximadamente, publicados en la literatura científica ^(2,4). En estos casos, fue más frecuente en hombres que en mujeres con una proporción de 2 a 1 ⁽¹⁾, con una edad de presentación entre los 50 y los 70 años de edad (media=65 años) ⁽²⁾. Es más frecuente en la raza blanca, lo que hace pensar que el daño por la luz ultravioleta puede ser un factor de riesgo para presentar este carcinoma; además, se presenta en zonas expuestas a la luz. Su localización más común es alrededor de los párpados (49,7 %), seguida por el cuello (19,5 %) y, por último, la cabeza y el cuero cabelludo (17 %) ^(2,5), pero puede presentarse en otras zonas.

Este carcinoma es similar morfológica e histológicamente a los de pulmón, ovario y próstata, al carcinoma *in situ* ductal endocrino de la mama y al carcinoma papilar sólido mamario ^(2,6). Por esta razón, se debe descartar la presencia de metástasis en pacientes con lesiones correspondientes a carcinoma mucinoso en estas localizaciones, las que podrían diferenciarse histológicamente por la abundante producción de mucina. Otros diagnósticos diferenciales que se deben considerar son: quiste epidermoide, hemangioma, chalazión, carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular, melanoma, carcinoma sebáceo y, el más importante, la metástasis cutánea de un adenocarcinoma primario ⁽⁴⁾.

En la identificación y en la diferenciación de estos tumores con respecto a otros, se cuenta con la ayuda histológica y patológica de la inmunohistoquímica con tinciones como la de hematoxilina y eosina, en las cuales se pueden observar los conglomerados de mucina, su característica principal, con cordones o nidos de células epiteliales pequeñas, ovaladas, con escasa atipia y con patrón cribiforme (**figura 1**). La mucina se tiñe con azul alciano (**figura 2**), PAS y hierro coloidal. Los receptores de estrógenos y progesterona pueden ser débilmente positivos, lo que los distingue de otros

carcinomas. Además, las células tumorales expresan la proteína S100 y el antígeno carcinoembrionario ^(2,7,8). El paciente puede estar asintomático o presentar síntomas relacionados con cáncer, como pérdida de peso, adenopatías, astenia, etc., acompañados por una lesión multilobulada, eritematosa, translúcida, que altera la estructura en donde se presenta.

Su diagnóstico puede ser un tanto complejo clínicamente, por su presentación inusual que conlleva subestimar su diagnóstico y recibir un tratamiento inadecuado, además de que no hay un tratamiento fiable por su escasa presentación. En estos casos, se ha visto que la resección clásica del tumor respetando 1 cm de margen de la lesión, logra disminuir la posibilidad de que la lesión reaparezca.

En algunos estudios publicados, se encontró que los pacientes tratados con la cirugía de Mohs podrían tener mayor posibilidad de recaída, ya que la dificultad para interpretar las secciones congeladas de tejido puede contribuir a algunas fallas de este tratamiento ⁽¹⁾. No obstante, se concluyó lo contrario en un meta-análisis publicado en JAMA ⁽⁵⁾, en el cual se evaluó la evolución de 159 pacientes después del tratamiento quirúrgico con cirugía clásica o con la de Mohs, con poblaciones comparativas inequitativas pero concluyentes; el 9,4 % de los casos fueron tratados con cirugía de Mohs y, el 85,5 %, con la cirugía tradicional. De los 15 casos tratados con la cirugía de Mohs, solamente 2 (13 %) presentaron recaídas y no hubo ninguno con metástasis; de los 136 pacientes tratados con cirugía tradicional por escisión, en 46 (34 %) hubo recurrencia o se presentaron metástasis. Esto sugiere que es más favorable el tratamiento con cirugía de Mohs por la resección amplia que permite un completo control de los márgenes, por el reporte de menos casos de metástasis y recurrencia, por los resultados estéticos y cosméticos ^(5,6,9).

La quimioterapia y la radioterapia se utilizan poco en estos tumores ⁽²⁾ ya que a veces basta con su extirpación y, además, se ha demostrado que, en el cáncer mucinoso que tiende a recurrir, la reacción a esta terapia es pobre ⁽¹⁾.

Asimismo, en un estudio sobre el pronóstico de este tipo de cáncer, Kamalpour, *et al.* ¹⁰, concluyeron que los factores de riesgo para el pronóstico, la recurrencia y las metástasis, son la localización de las lesiones en el tronco y su aparición a una edad temprana, con un seguimiento a largo plazo de la enfermedad, factores que se asocian con un mal pronóstico. Por otra parte, el pertenecer a la población asiática y el ser tratados con la cirugía de Mohs se asocian con disminución de la recurrencia y menos casos de metástasis y, por lo tanto, con un mejor pronóstico ⁽⁸⁾.

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de un adulto mayor de sexo masculino, con un carcinoma mucinoso, en quien se buscó confirmar inicialmente el diagnóstico por medio del estudio histopatológico, ya que se puede incurrir en un error diagnóstico por la similitud de la clínica y la histología con las de otros carcinomas; el carcinoma mucinoso se diferencia por la presencia característica de abundantes depósitos de mucina, y de receptores de estrógenos y progesterógenos.

Además, por la presentación inusual de estas lesiones, se puede desconocer el tratamiento y el seguimiento adecuados de esta enfermedad, por lo cual se hace énfasis en este caso clínico, y se describe como beneficiosa la cirugía de Mohs para su extirpación, con un mejor pronóstico a largo plazo con respecto a la reincidencia y a las metástasis, que deben descartarse desde un principio.

REFERENCIAS

1. Leal-Guevara LV, Escandón-Martínez ME, Martínez-Pérez L, Fuentes-Sánchez M. Carcinoma mucinoso cutáneo primario. *Dermatol Rev Mex*. 2015;59:219-22.
2. Mardi K, Diwana VK. Primary cutaneous mucinous carcinoma: A rare entity. *Indian Dermatology Online Journal*. 2011;2:82-4. doi:10.4103/2229-5178.85997.
3. Javaid H, Raza N, Ejaz U, Sarfraz T. Unusual skin mass (primary cutaneous mucinous carcinoma). *BMJ Case Rep*. 2018;2018. pii: bcr-2017-222546. doi: 10.1136/bcr-2017-222546.
4. Stevenson ML, Meehan SA, Vogel L. Primary mucinous carcinoma: A diagnosis of exclusión. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:AB190.
5. Kamalpour L, Brindise RT, Nodzenski M, Bach DQ, Veledar E, Alam M. Primary cutaneous mucinous carcinoma systematic review and meta-analysis of outcomes after surgery. *JAMA Dermatol*. 2014;150:380-4. doi:10.1001/jamadermatol.2013.6006.
6. Emanuel PO, de Vinck D, Waldorf HÁ, Phelps RG. Recurrent endocrine mucin-producing sweat gland carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11:448-52.
7. Areán-Cuns C, Córdoba-Iturriagoitia A, Aguiar-Losada B, Yanguas-Bayona I. Carcinoma mucinoso primario cutáneo. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2017;108:884-6.
8. Brinster NK, Liu V, Diwan AH, McKee PH. Prognosis and treatment. Primary cutaneous mucinous carcinoma. *High-Yield Pathology*. 2011; volumen 1, 434-5.
9. Chavez A, Linos K, Samie FH. Primary cutaneous mucinous carcinoma of the eyelid treated with Mohs surgery. *JAAD Case Reports*. 2015;1:85-7.
10. Kamalpour L, Bohaty B, West D, Veledar E, Alam M. Prognostic factors for the development of recurrence or metastases in patients with primary cutaneous mucinous carcinoma. *JAM Acad Dermatol*. 2013;68:AB165.

Sífilis secundaria: reporte de 2 casos

Secondary syphilis: 2 cases' report

Yaisa Valeria Diaz Cuero¹, Andrés Vidal Cagigas²

1. Médica, residente de segundo año Dermatología Universidad ICESI-FVL, Cali, Colombia.
2. Médico Dermatólogo, Docente Universidad ICESI-FVL, Cali, Colombia.

RESUMEN

La sífilis es un enfermedad de transmisión sexual (ETS), causada por la bacteria espiroqueta *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, la sífilis secundaria es una etapa caracterizada por hallazgos clínicos variados, incluyendo una amplia variedad de manifestaciones cutáneas que típicamente aparecen a las 4-10 semanas de la infección inicial. Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la sífilis secundaria se encuentra el típico exantema palmar y plantar que es la manifestación dermatológica más común. Se describen 2 casos con manifestaciones en palmas y plantas.

PALABRAS CLAVE: sífilis secundaria, exantema palmar, *Treponema pallidum*

SUMMARY

Syphilis is a sexually transmitted disease (STD) caused by the bacterium spirochetes *Treponema pallidum* subspecies *pallidum*, secondary syphilis is a stage characterized by variety of clinical findings, including a wide variety of dermal manifestations appearing typically 4-10 weeks after the initial infection. The typical palmar and plantar exanthema is the most common dermal manifestation. We describe 2 cases with manifestations in palms and soles.

KEY WORDS: secondary syphilis, palmar exanthem, *Treponema pallidum*

Correspondencia:

Yaisa Valeria Diaz Cuero

Email:

yaisadiaz@gmail.com

Recibido: 29/06/18

Aceptado: 06/11/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

CASO CLÍNICO N° 1

Paciente masculino de 23 años de edad, originario y procedente de Cali, con cuadro clínico de un mes de aparición de lesiones descamativas y pruriginosas en arcos plantares, de posterior aparición en palmas en donde le han dejado pigmentaciones, y un brote papular fino en abdomen que duro unos pocos días. Consulto a su entidad de salud, donde le hicieron KOH de estas lesiones con resultado negativo y VIH negativo.

Al examen físico fototipo de piel IV, en palmas y plantas placas pequeñas pigmentadas con hiperqueratosis y algunas con un collarate central descamativo (**figura 1**).

Se hace sospecha diagnóstica de sífilis secundaria y se le solicita hemograma, RPR.

Resultado de RPR: reactiva 128 diluciones, con prueba FTA-abs positivo, se prescribe tratamiento con penicilina benzatínica 2.400.000 UI IM en el momento y en 7 días y se solicita valoración y seguimiento por Infectología.

CASO CLÍNICO Nº 2

Paciente masculino de 25 años de edad, originario de Buenaventura, procedente de Cali, con cuadro clínico de un año de evolución de aparición de lesiones perianales, que interpretó como condilomas, se había automedicado con imiquimod y podofilina con lo que las controlaba, pero vuelven a aparecer, también consulta por aparición de placas descamativas en plantas y palmas de 1 año de evolución.

Al examen físico se observa una dermatitis irritativa aguda severa, exudativa, en zona perianal e interglútea e irritación en escroto con dolor al caminar y sentarse. También se observan placas en palmas y plantas con

collaretes descamativos (figura 2).

Con exámenes de laboratorio: Serología RPR: positiva 128 diluciones, FTA-abs positivo

Se prescribe tratamiento con penicilina benzatínica 2.400.000 UI IM en ese momento y en 1 semana, valoración y seguimiento por Infectología, valoración por coloproctología para rectoscopia por historia de condilomas perianales.

DISCUSIÓN

La sífilis es un enfermedad de transmisión sexual (ETS), causada por la bacteria espiroqueta *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* ⁽¹⁾, acorde con el más reciente estimado de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 5.6 millones de nuevos casos de sífilis ocurren anualmente en el mundo. ⁽²⁾

La infección comienza cuando la bacteria hace contacto con la piel o con la mucosa, multiplicándose localmente por varios días, mientras simultáneamente se disemina por los vasos sanguíneos y linfáticos.

La aparición de una úlcera indolora, más conocido



Figura 1. A y B) Placas pigmentadas con hiperqueratosis y con collar central descamativo en palmas y plantas



Figura 2. A y B) Placas en palmas y plantas con collarettes descamativos

como “chancro”, típicamente aparece 2-4 semanas después del contacto inicial con la espiroqueta. Para este momento, los organismos se han diseminado desde el sitio primario de la infección hacia varios órganos y sistemas y a través de la dermis, iniciando el estado conocido como sífilis secundaria, esta etapa está caracterizada por hallazgos clínicos variados, incluyendo una amplia variedad de manifestaciones cutáneas⁽³⁾, como también de signos y síntomas sistémicos que típicamente aparecen a las 4-10 semanas de la infección inicial.

Posteriormente se continúa la etapa de sífilis latente, en la que el sistema inmune da lugar a una infección asintomática que puede durar varios años y el paciente puede tener episodios de espiroquetemia y manifestaciones clínicas, solo el 15-40% de los pacientes desarrollan una forma recrudesciente de la enfermedad, la sífilis terciaria^(1,4).

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la sífilis secundaria se encuentra el típico exantema palmar y plantar que es la manifestación dermatológica más común, las lesiones plantares y palmares se encuentran rodeadas de hiperqueratosis y un anillo o

collar delgado descamativo, más conocido como el collar de Bielt, otras manifestaciones incluyen: erupciones maculares y papulares pálidas, las cuales están difusamente diseminadas en el tronco y extremidades superiores e inferiores, lesiones hipo o hiperpigmentadas, condiloma lata, alopecia característica en parches “apolillada”, placas en la mucosa genital y/o mucosa oral, también comúnmente vistas en este estadio de la enfermedad^(1,3,5).

Adicionalmente, la lámina ungular y el tejido periungular pueden estar comprometidos. Las alteraciones en la lámina ungular incluyen el desarrollo de surcos transversos, onicolisis y onicogriposis. El compromiso del tejido periungular (paroniquia sífilítica) puede resultar en una induración violácea muy dolorosa, la cual raramente puede progresar a absceso⁽⁶⁾

El diagnóstico de sífilis secundaria se basa en una historia médica compatible, la aparición de lesiones cutáneas o en mucosas, un RPR reactivo mayor o igual a 1:4 diluciones y un test treponémico confirmatorio positivo (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption, FTA-abs)^(1,4).

La penicilina G parenteral ha sido usada desde 1940

para el tratamiento de todos los estadios de la sífilis, el tratamiento recomendado por la OMS en adultos para sífilis primaria y secundaria es penicilina benzatinica G 2.4 millones de unidades intramuscular en dosis única (7), para sífilis latente temprana es penicilina benzatinica G 2.4 millones de unidades IM en dosis única, sífilis latente tardía o de duración desconocida es penicilina benzatinica G 2.4 millones de unidades IM por 3 dosis semanales (7).

Se debe monitorizar el progreso del tratamiento, la no disminución de los títulos de tests no treponémicos por un factor de 4 dentro de los 6 meses post-terapia, o la persistencia de signos y síntomas de la enfermedad, sugieren falla del tratamiento o reinfección.

Los pacientes deben ser reexaminados clínicamente y tener nuevas serología a los 6 y 12 meses del tratamiento. En casos sospechosos de falla al tratamiento o reinfección, se debe re-tratar y realizar nuevamente test para VIH (4).

CONCLUSIÓN

Se describen 2 casos con las manifestaciones cutáneas más comunes de sífilis secundaria, pero que no son tan frecuentes en nuestro medio debido a la falta de atención médica oportuna en estadios tempranos de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Cruz AR, Pillay A, Zuluaga AV, Ramirez LG, Duque JE, Aristizabal GE, *et al.* Secondary Syphilis in Cali, Colombia: New Concepts in Disease Pathogenesis. *PLoS Negl Trop Dis* 2010, 4(5).
2. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, *et al.* Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One.* 2015 Dec 8;10(12).
3. Hernández ÓJ, Sarmiento K, Carrillo MA, Durán M, Augusto J, Costa D. Sífilis secundaria que simula una reacción leprosa de tipo 1 Resumen. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2014;1:74-6.
4. Zeltser R, Kurban AK. *Syphilis.* *Clin Dermatol.* 2004 Nov-Dec;22(6):461-8.
5. Shockman S, Buescher LS, Stone SP. Syphilis in the United States. *Clin Dermatol.* 2014 Mar-Apr;32(2):213-8
6. Balagula Y, Mattei PL, Wisco OJ, Erdag G, Chien AL. The great imitator revisited: the spectrum of

atypical cutaneous manifestations of secondary syphilis. *Int J Dermatol.* 2014 Dec; 53(12):1434-41.

7. WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016. Citado 12 dic 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384904/>

¿Reconoce esta clave diagnóstica?

Daniela Bertel¹, Juan Botero², Karen M. Buitrago³, Javier Canedo⁴, Juan P. Ospina⁵

1. Residente de Patología. Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia
2. Médico; cirujano plástico. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
3. Residente de Dermatología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia
4. Médico; patólogo. Laboratorio de Patología y Citología (LAPACI). Medellín, Colombia
5. Médico; patólogo. Docente de Dermatopatología. Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

DIAGNÓSTICO

Pilomatrixoma proliferante

RESUMEN

El pilomatrixoma proliferante es una entidad poco frecuente, considerándose una variante benigna pero localmente agresiva de los pilomatrixomas. La mayoría de los casos se presentan entre los 60-80 años, como nódulos cutáneos solitarios, localizados principalmente en cabeza y cuello, con un tamaño que oscila entre 1.5 - 5.5 cm. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica completa con márgenes quirúrgicos adecuados, con posibilidad de recidiva local de hasta un 14% si no se consigue este margen.

PALABRAS CLAVE: *Pilomatrixoma; Epitelioma Calcificado de Malherbe; Neoplasia Benigna*

SUMMARY

Proliferating Pilomatrixoma is a rare entity, considered a benign but locally aggressive variant of Pilomatrixomas. Most cases occur between 60-80 years of age, such as solitary skin nodules located mainly in the head and neck, ranging in size from 1.5 - 5.5 cm. The treatment consists of complete surgical resection with adequate surgical margins, with the possibility of local recurrence of up to 14% if this margin is not achieved.

KEY WORDS: *Pilomatrixoma; Calcifying Epithelioma Of Malherbe; Neoplasms; Benign*

Correspondencia:

Melisa Buitrago

Email:

melisabuitrago@gmail.com

Recibido: 02/04/19

Aceptado: 25/06/19

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.



Figura 6. Se observa paciente en periodo postoperatorio, con adecuada cicatrización y favorable resultado cosmético y funcional.

COMENTARIO

El pilomatrixoma proliferante es una variante rara de los pilomatrixomas, descrito por *Kaddu et al.* en 1997⁽¹⁾. A nivel mundial se han descrito pocos casos en la literatura⁽²⁾; sin predominio por sexo. Esto se evidenció en la serie de casos más grande publicada por *Satoh et al.* en el 2012⁽³⁾; la cual incluyó 15 pacientes, 7 hombres y 8 mujeres; sin embargo, otros autores han descrito un ligero predominio en el sexo femenino⁽⁴⁾.

Se considera un tumor aneural benigno, pero localmente agresivo, el cual deriva de células inmaduras de la matriz pilosa; este tumor presenta una posibilidad de recurrencia local si no se consigue una escisión completa en hasta un 14% de los pacientes. La mayoría de los casos reportados se encuentran entre los 60-80 años⁽⁴⁾ sin embargo, se describen casos entre los 18-88 años⁽¹⁾.

Clínicamente se presenta como un nódulo cutáneo so-

litario, de bordes bien definidos, de consistencia dura, localizado principalmente en cabeza y cuello, con un tamaño que oscila entre 1.5 - 5.5 cm, superior a un pilomatrixoma convencional (0.5-1.6 cm)^(1,2,5).

Desde el punto de vista histopatológico, se observa una proliferación lobular de células basaloides, con una atipia nuclear variable y numerosas figuras mitóticas (4 a 15 por campo de alto aumento), con áreas focales de un material cornificado eosinofílico, junto con células de núcleos fantasmas⁽¹⁾. Esta histología recuerda la configuración de un pilomatrixoma convencional, sin embargo, se observa una mayor atipia y mayor tasa mitótica, pudiendo observarse en menor magnitud áreas de necrosis y bordes irregulares que simulan invasión tisular, *sin evidencia de invasión linfovascular ni perineural*. Es fundamental descartar esto último, ya que los hallazgos nos indican la presencia de un carcinoma pilomatricial⁽⁴⁾.

En los últimos años, se ha incrementado el uso de la dermatoscopia como una herramienta de apoyo en el consultorio. Aunque no hay hallazgos típicos a la dermatoscopia, se han descrito algunas estructuras que podrían favorecer el diagnóstico clínico, entre ellas: estructuras blancas irregulares (corresponden a la presencia de material calcificado), zonas homogéneas rojizas, vasos en horquilla y vasos lineales irregulares. Además, es importante resaltar la presencia de ulceración hasta en el 60% de los casos.

Cabe recordar que estos hallazgos no están estandarizados y podrían encontrarse en otras entidades más frecuentes como el carcinoma basocelular y el melanoma ⁽⁷⁾.

El diagnóstico diferencial desde el punto de vista histológico, debe establecerse con el carcinoma de células basales con diferenciación matricial, y carcinoma pilomatricial ⁽²⁾. Otras entidades más a tener en cuenta son los quistes epidérmicos, los granulomas piógenos y neoplasias con diferenciación matricial ⁽¹⁾.

Los pilomatrixomas proliferantes no se consideran lesiones precursoras de carcinoma pilomatricial, sin embargo, deben ser resecaados con un margen quirúrgico adecuado, debido a la posibilidad de recurrencia. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica con márgenes de 3 mm. No existe un consenso sobre los márgenes oncológicos adecuados debido a la baja incidencia de estos tumores. En caso de resección incompleta, es posible la recurrencia local. Si bien no se considera una lesión precursora de carcinoma pilomatricial, en aquellos pacientes con recurrencias locales a repetición, debe descartarse la presencia de una transformación maligna ⁽⁶⁾.

Los pilomatrixomas proliferantes son lesiones benignas, que por su comportamiento clínico pueden simular otras entidades, lo puede llevar a cirugías con márgenes excesivos, aumentando la morbilidad quirúrgica. La histopatología es fundamental para establecer el diagnóstico y el manejo adecuado.

REFERENCIAS

1. Nabor R, Pontello R, Belinetti F, Cilião C, Vasconcellos V, Grimaldi D. Proliferating pilomatricoma - Case report. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):94-96.
2. Grohs R, Ardakani N, Harvey N, Luczak B, Wood B. Giant proliferating pilomatricoma; report of a rare entity. *Australas J Dermatol*. 2016;58(3):e91-e93.
3. Satoh M, Ookouchi M, Yamamoto T. Photoletter to the editor: proliferating pilomatricoma with no recurrence during a 3- year follow-up. *J. Dermatol. Case Rep*. 2012;6:127-129.
4. Liu C, Matthews T, Guggisberg K, Chandarana S. Pilomatrix carcinoma of the head and neck: Case report and literature review. *Head Neck Oncol*. 2014;6(2):12-16.
5. Byun J, Bang C, Yang B, Song H, Lee H, Shin J, Choi G. Proliferating Pilomatricoma. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(7):754-755.
6. Sakai A, Maruyama Y, Hayashi A. Proliferating pilomatricoma: a subset of pilomatricoma. *JPRAS* 2008;61(7):811-814.
7. Kaplan V, Martinez-Cerda G.A, Ojeda-Heise E, Jeraldo C. Pilomatrixoma proliferante una rara variante histopatológica simulando un carcinoma de células escamosas. *Rev Chil Dermatol*. 2018;34(3):102-105.

Valor de las instrucciones previas

Value of previous instructions

José María Maya

Médico, magister en Salud Pública, magister en Dirección Universitaria y magister en Dirección y Gestión de la Seguridad Social; profesor titular, Universidad CES; decano general, Escuela de Ciencias de la Vida. Universidad EIA, Medellín, Colombia

ANÁLISIS DEL CASO DE ÉTICA N °7

En la concepción clásica de la Medicina, en la cual predominaba el paternalismo médico, era normal pensar que el profesional de la medicina debía, no solo decidir por el paciente, sino imponer su voluntad aun en contra de la solicitud de este. Se partía del concepto de que el médico tenía la respuesta a lo que era una 'buena vida' y, por ende, él debía decidir qué era lo mejor para el paciente. Igualmente, se partía del presupuesto de que el objetivo de la Medicina era combatir la muerte y posponerla a cualquier costo en todo sentido.

El médico dermatólogo de nuestro caso estaba convencido de que, al usar un tratamiento agresivo y seguramente basado en 'evidencia' científica, podría posponer la muerte del paciente, dándole una corta supervivencia, sin preguntarse sobre qué calidad de vida sobrellevaría el tiempo agregado por la terapia. Hoy vemos las cosas de manera diferente. La medicina clínica es una ciencia y un arte, centrada en la disminución del dolor y del sufrimiento humano, y en la búsqueda de calidad de vida para los pacientes ⁽¹⁾.

El médico tiene la obligación de informar al paciente sobre su diagnóstico y las consecuencias de este, e igualmente, sobre las posibilidades terapéuticas y de recuperación de su salud. Pero es el paciente, como ser autónomo, quien debe decidir si acepta las propuestas del médico, con sus riesgos y sus consecuencias. Él es el único que puede definir si su vida actual o la futura es de calidad y, por ende, a partir de esta definición, tomar decisiones informadas.

Este caso nos lleva al importante concepto de la autonomía. La palabra 'autonomía' viene del griego 'autos' (propio) y 'nomos' (norma), y podría traducirse como 'darse sus propias normas' ⁽²⁾. Hace referencia al derecho y la capacidad que todo ser humano tiene de tomar las decisiones que considere más adecuadas para su vida, siempre y cuando no les haga daño a los demás ni al medio ambiente.

En caso de demostrarse que la autonomía del paciente está comprometida, como en este paciente con enfermedad de Alzheimer, la toma de decisiones no recae en el médico prestador del servicio, sino que sigue siendo potestad del paciente si este ha dejado un documento de voluntades anticipadas o ha dado instrucciones previas a sus familiares más cercanos o allegados. Igual, hay una figura que entre nosotros no se ha utilizado adecuadamente y es la de 'subrogación', que consiste en que el paciente entrega a un tercero de su confianza, la posibilidad de tomar las decisiones en representación suya.

Correspondencia:

Jose Maria Maya

Email:

josemariamayamejia@gmail.com

Recibido: 22/12/18

Aceptado: 25/12/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

El respeto por la autonomía de las personas en cuanto seres capaces de tomar decisiones informadas, es central en la atención en salud. De ahí, que solo el consentimiento informado otorgado por el paciente puede legitimar una intervención médica que lo involucre. El consentimiento informado obtenido adecuadamente es la expresión legítima del respeto por la autonomía y, por ende, por su dignidad como ser humano.

El médico dermatólogo, seguramente de muy buena voluntad e impulsado por el paternalismo médico, no analizó la decisión del paciente (instrucciones previas) y, por ello, actuó con un encarnizamiento terapéutico que evidentemente llevó a que el paciente sobreviviera unos meses más, pero con tal cúmulo de limitaciones que le obligaron a vivir dependiendo de terceros y a morir en un hospital en un estado de postración humana inaceptable, y con el dolor de una familia que sufrió con la situación de su ser querido y con el irrespeto a su voluntad, situación de la que su médico tratante ni siguiera fue consciente. En un acto de valor, las hijas reaccionaron y se opusieron a la reanimación cardiopulmonar cuando el paciente sufrió un paro cardiorrespiratorio durante su hospitalización. Lo anterior dejó la duda de si en la institución tampoco había claridad sobre la indicación de este procedimiento y menos en un caso como el presentado.

Un aspecto positivo es el conocimiento que el médico tratante tiene del valor del documento de voluntades anticipadas. Por medio de este documento, una persona mayor de edad, competente mentalmente, manifiesta de manera anticipada su voluntad, con el objeto de que esta se cumpla en el momento en que llegue a situaciones en las cuales no sea capaz de expresarlo personalmente, sobre el cuidado y el tratamiento de su salud ⁽³⁾.

El paciente del presente caso no había elaborado un documento escrito de voluntades anticipadas, lo cual no implica –como pensaba el médico dermatólogo– que él podía tomar la decisión por el paciente. Este, cuando era competente, había dado instrucciones previas a su familia y esta las transmitió al médico, pero este último no las aceptó por no estar formuladas por escrito. Evidentemente es mejor alternativa el documento de voluntades anticipadas por escrito, pero son igualmente válidas las instrucciones previas verbales a la familia y, por ende, el médico faltó a la ética al no aceptarlas como la manifestación de la voluntad del paciente ⁽⁴⁾.

Hoy, se insiste en que los médicos y profesionales de la salud debemos educar a los pacientes sobre la importancia y el significado del documento de voluntades anticipadas e, incluso, debemos ayudarles para que lo redacten adecuadamente, para que sea útil para conocer con claridad su voluntad cuando ellos no la puedan expresar personalmente ⁽³⁾.

Termino recordando un presupuesto muy importante hoy: la vida no es un bien absoluto e inalienable. La vida es relativa. Es un derecho, pero no una obligación ⁽⁵⁾. Todos la amamos y luchamos por todos los medios para preservarla, siempre que su calidad tenga un nivel mínimo aceptable, que cada persona –único juez de su calidad– define.

REFERENCIAS

1. Vélez-Correa LA. Ética médica. Interrogantes acerca de la medicina, la vida y la muerte. Segunda edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1996. p. 107.
2. Maya JM. Bioética general. En: Ochoa-Jaramillo FL, Osorio JW, Taborda-Alzate M, editores. Bioética plural. Medellín: Universidad CES; 2012. p. 20 y 24.
3. Casado M, Royes A, coordinadores. Repercusiones e impacto normativo de los documentos del Observatorio de Bioética y Derecho sobre las voluntades anticipadas y sobre la eutanasia. Barcelona: Observatori de Bioètica i Dret; 2010.
4. Consejo de Europa. Convenio europeo sobre los derechos humanos y la biomedicina: convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Art. 9 Fecha de consulta: 22 de diciembre de 2018. Disponible en: <https://www.unav.es/cdb/coeconvenion.html>.
5. Sampedro R. Cartas desde el infierno. Barcelona: Editorial Planeta. p. 149

Reglamento de publicaciones

La Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, sus sociedades filiales y los capítulos regionales. Se publica de forma continua desde 1991, y desde 2003 se hace trimestralmente, previo sometimiento al arbitraje por pares científicos seleccionados por el Comité Editorial. Se encarga de divulgar artículos originales e inéditos de investigación en Dermatología, artículos de revisión y de reflexión, y reportes de casos dermatológicos. Su contenido es esencialmente de tipo científico, aun cuando eventualmente puede haber contribuciones de carácter gremial o informativo cuando sean de particular importancia. Uno de sus objetivos más claros es lograr una mejor educación dermatológica continua y, por consiguiente, son bienvenidos todos aquellos trabajos que cumplan con esta meta.

El título abreviado de la Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica es Rev Asoc Colomb Dermatol. que debe ser usado en las notas al pie de página, leyendas de figuras y referencias bibliográficas.

Los manuscritos deben ser enviados al editor de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, por medio de el correo electrónico revista@asocolderma.com

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

La revista observa las normas publicadas por el International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) en sus requisitos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas y las ha incorporado en el proceso de revisión y publicación.

Tipo de artículos publicados en la revista

1. Artículo de investigación

Debe ser un trabajo original derivado de una investigación que contribuya a construir conocimiento científico al registrar información relevante sobre nuevos datos disponibles. Debe contener las siguientes secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y referencias. Debe contar con un resumen estructurado de máximo 250 palabras, en español e inglés, y se deben indicar de tres a seis palabras clave en español, que estén incluidas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), y en inglés, que aparezcan en el listado del Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Los trabajos presentados deben haber observado las normas éticas del comité encargado de supervisar los estudios de investigación de la institución en donde se realizó el estudio, además de acatar los enunciados de la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en Seúl, Corea, en 2008, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>, y los contenidos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y en la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. Se debe adjuntar al manuscrito la aprobación del comité institucional de ética en investigación.

2. Artículo de revisión

Es un trabajo didáctico de actualización sobre un campo particular de la Dermatología; se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de, por lo menos, 50 referencias. Se sugiere no incluir más de setenta referencias y el resumen, en español y en inglés, no debe ser de más de 150 palabras. Se deben indicar de tres a seis palabras clave en español y en inglés.

3. Artículo de reflexión

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

4. Reporte de caso

Es la sección dedicada a la comunicación de experiencias clínico-terapéuticas o histopatológicas. Su objetivo es contribuir al conocimiento médico al describir una enfermedad nueva o poco frecuente, una aplicación clínica relevante, contribuir a esclarecer la patogénesis de una enfermedad, describir alguna complicación inusual o aportar aspectos novedosos en cuanto a diagnóstico o tratamiento. El resumen, en español y en inglés, no debe ser mayor de 150 palabras. Deben indicarse de tres a seis palabras clave.

Debe contener la descripción del caso clínico, un corto comentario y una conclusión final.

Se sugiere un máximo de diez referencias, relacionadas con el tema, y tres fotografías clínicas o histológicas. Si los autores consideran que deben incluirse más fotografías, deben explicar la importancia de la inclusión de las imágenes para la comprensión del artículo.

A juicio del Comité Editorial, los autores de un reporte de caso no deben ser más de cuatro (Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011;19:260-1); si los autores exceden ese número, debe sustentarse con claridad la participación de cada uno en la elaboración del artículo.

5. Haga usted el diagnóstico

Esta modalidad de artículo de educación continua tiene el propósito de estimular la habilidad diagnóstica de los lectores. Tiene dos partes, la primera hace la presentación del caso utilizando fotografías clínicas o imágenes histológicas; la segunda aparece al final de la revista y revela el diagnóstico correcto junto con un comentario sobre la entidad correspondiente.

6. Revisión de tema

Es un documento que resulta de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular.

7. Revisión de la literatura

Son resúmenes cortos de artículos de importancia publicados en revistas internacionales.

8 Noticias y eventos

Esta sección publica comunicaciones de informes, obituarios, reuniones de la Asociación o eventos nacionales o extranjeros de importancia para el dermatólogo.

9. Cartas al editor

Son los comentarios, opiniones o informaciones relacionados con publicaciones previas e inquietudes sobre la revista o la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. La correspondencia publicada puede ser editada por razones de extensión, corrección gramatical o de estilo, y de ello se informará al autor antes de su publicación.

EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS POR PARES CIENTÍFICOS

Cada manuscrito es presentado al Comité Editorial, que decide si el manuscrito es relevante y pertinente para la revista. Si lo es, el manuscrito es evaluado por dos árbitros que pueden ser miembros de la institución editora o no serlo; estos árbitros se seleccionan entre expertos en el tema tratado en cada manuscrito. El proceso de revisión por pares es anónimo y doble ciego; ni los revisores conocen el nombre de los autores ni los autores saben quienes aceptan o rechazan su manuscrito, con el fin de garantizar la mayor objetividad posible en la evaluación.

Los pares deciden la conveniencia de su publicación y pueden sugerir correcciones en caso de que lo estimen necesario, las cuales se transmiten a los autores por correo electrónico; si fuere necesario, el artículo se envía de nuevo a los pares revisores para que corroboren si se realizaron los ajustes solicitados.

Si existen opiniones encontradas entre los árbitros con respecto a la publicación del manuscrito, el caso se lleva a discusión por parte del Comité Editorial con el fin de tomar la decisión final sobre la publicación o no del mismo.

Esta decisión se basa en la calidad del manuscrito, su importancia y claridad y, además, del número de manuscritos aprobados para determinado número de la revista y del espacio disponible en ella. Todos los manuscritos rechazados se devuelven a los autores.

Cuando un manuscrito es aceptado para publicación, se le envía al autor la diagramación final en un archivo en formato pdf (Portable Document Format) para su revisión y aprobación; en el caso de requerirse alguna corrección, se debe informar a la revista en los siguientes tres días.

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

Los trabajos se deben enviar junto con una carta de presentación que incluya el título del trabajo y la sec

ción en la que se solicita publicación, con una declaración que precise que el artículo es original e inédito. Se debe declarar que todos los autores han leído y aprobado el contenido del trabajo y que éste o parte del mismo no han sido publicados con anterioridad ni han sido enviados a otro sitio para publicarse; que fue conducido bajo las reglas éticas antes mencionadas, y que se transfieren los derechos de reproducción (copyright) del artículo a la revista. A juicio del Comité Editorial, puede haber excepciones para aceptar material que haya sido publicado previamente (tablas o figuras), en cuyo caso se debe adjuntar el permiso de la publicación que posea el derecho de reproducción. El autor debe adelantar los trámites necesarios para la obtención de tales permisos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los autores deben declarar si tienen algún conflicto de interés relacionado con el manuscrito que están enviando. Estos conflictos de interés incluyen los apoyos económicos recibidos para la realización del trabajo, los pagos recibidos de una entidad comercial y los pagos por conducir un estudio o por ser consultor de alguna compañía farmacéutica. Igualmente, todo apoyo económico o de cualquier otro tipo para asistir a eventos sociales o académicos relacionados con la compañía farmacéutica involucrada en el estudio. La no declaración de los conflictos de interés puede llevar a sanciones como el rechazo de la publicación o, en caso de ya haber sido publicado el manuscrito, la publicación posterior del conflicto no declarado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si la fotografía de un paciente enviada para publicación permite reconocer la identidad del sujeto, se debe obtener por escrito el consentimiento informado del paciente. La custodia del documento de aceptación es responsabilidad de los autores, quienes firmarán en el momento de enviar el artículo un certificado de que se cuenta con la autorización escrita del paciente para la publicación de su caso. No se debe incluir ningún tipo de información que permita identificar al paciente, como nombres, iniciales o números de historia clínica.

En la actualidad, debido al acceso de los pacientes a las revistas clínicas en medios electrónicos, el consentimiento a la publicación de fotografías cobra gran importancia. No se debe publicar una imagen en la que el paciente pueda reconocerse o ser reconocido, sin el consentimiento por escrito ya que constituye una vio-

lación de su privacidad. Esto incluye no solamente la cara, sino cualquier parte del cuerpo que el paciente pueda identificar como propia. En la edición de la fotografía se deben omitir datos que puedan permitir la identificación del paciente, pero esto no obvia la necesidad de obtener el consentimiento informado.

ENVÍO DEL ARTÍCULO

Todo trabajo debe ser enviado a la dirección electrónica de la revista (revista@asocolderma.com). Los manuscritos deben escribirse en hojas tamaño carta, a doble espacio, preferiblemente en letra Arial de 12 puntos; las tablas y figuras no deben incluirse dentro del texto, deben ir al final del mismo, después de las referencias. La revista tiene el español como idioma oficial, aunque puede aceptar colaboraciones en inglés.

La primera página debe incluir lo siguiente:

- Título del trabajo en español.
- Título del trabajo en inglés.
- Subtítulo, si lo amerita.
- Primer apellido 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 dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.
- Fuentes de financiación, equipo, medicamentos o todos estos.
- Conteo de palabras del texto, excluyendo el resumen, los agradecimientos, los pies de figuras y las referencias, y conteo de las palabras del resumen.
- Número de figuras y cuadros.
- Título corto para los encabezamientos de página.

En la segunda página debe aparecer el resumen en español y su traducción al inglés, y las palabras clave en los dos idiomas.

Debe evitarse el uso de abreviaturas que no sean universalmente reconocidas, sino que hayan sido acuñadas por los autores. Siempre se deben usar los nombres genéricos de los medicamentos. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá citar una vez, entre paréntesis, luego de su primera mención. Toda medida se debe expresar según el sistema internacional de unidades. Las referencias se deben identificar en

el texto con números arábigos entre paréntesis, en su orden de aparición.

La lista secuencial de referencias también debe ser escrita a doble espacio, y debe aparecer en nueva página al final del texto. La forma de citarlas debe ajustarse a lo recomendado en los requisitos uniformes para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas, o normas de Vancouver (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). La abreviatura de los títulos de las revistas debe ser tal y como aparece en la lista de revistas indexadas en el Index Medicus, que puede obtenerse en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Las comunicaciones personales no constituyen una referencia bibliográfica reconocida, como tampoco lo son los resúmenes de congresos; si se considera necesaria su inclusión, deben aparecer entre paréntesis en el texto. Por favor, asegúrese de que todas las referencias citadas en el texto hayan sido listadas en las referencias.

Ejemplos de referencias

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

- **Artículos de revistas:** Autores. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen: página inicial y final del artículo.
- **Libros:** Autores. Título del libro. Número de la edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- **Capítulos de libros:** Autores del capítulo. Título del capítulo. En: editores del libro. Título del libro. Número de la edición. Lugar de publicación: editorial; año; página inicial y final del capítulo.
- **Medio electrónico:** Autores. Título [sede web]. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación. Fecha de consulta. URL electrónica exacta.

Ilustraciones y cuadros

Cada una de las ilustraciones y cuadros se debe enviar en un archivo adicional al texto del artículo. Son suplementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo puede llevar un número razonable de fotos; para los minicasos, el máximo es de tres. El número de fotos puede aumentarse cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del Comité Editorial.

Fotografías

Las fotografías deben enviarse en un archivo anexo al artículo, de preferencia en formato TIFF (Tagged Image File Format); el formato JPEG (Joint Photographic Experts Group) no permite una óptima impresión dado que es un archivo comprimido en el que se han eliminado un número indeterminado de píxeles para lograr su compresión. Si la foto es a color debe enviarse en alta resolución, es decir, por lo menos a 300 dpi (dots per inch); si es en blanco y negro, la resolución óptima para impresión es de 600 dpi.

Se deben numerar con cifras arábigas, tener un título breve y ser autoexplicativas. Las fotografías de histopatología deben indicar el tipo de tinción y los aumentos a los que se fotografió la imagen enviada.

Si han sido publicadas previamente, debe anotarse la referencia completa y exacta del sitio en el que fue publicada y adjuntar el permiso por escrito de la publicación que posea el derecho de reproducción (copyright).

Los gráficos y las tablas deben enviarse en sus archivos de origen (Excel, Power Point) y no enviarlos escaneados ya que impide su corrección y diagramación apropiada. Al igual que las figuras, deben ser numeradas, aparecer citadas en el texto y deben contar con una leyenda ilustrativa y ser autoexplicativas; asimismo, deben aparecer las unidades que se hayan utilizado para las diferentes variables listadas.

Instructions for authors

The Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica is the official publication of the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, its affiliate societies and regional chapters. It has been published continuously since 1991, and it became a quarterly journal since 2003, after scientific peer reviewing by scientists selected by the Editorial Committee. It publishes original research articles related to Dermatology, review and reflective articles, and case reports.

Its content is essentially scientific, even though there may eventually be union or informational contributions, when they are particularly relevant. One of its clearest aims is to achieve a better continuous education in Dermatology, and thus, all those papers which comply with this goal are welcome.

The abbreviated title of the Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica is Rev Asoc Colomb Dermatol. which must be used in footnotes, figure captions and bibliographical references.

Manuscripts must be sent to the Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica editor's email (revista@asocolderma.com).

INFORMATION FOR AUTHORS

The journal complies with the guidelines published by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) in its "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" and has incorporated them in the review and publication process.

Type of articles published in the journal

Research article

It must be an original paper derived from an investigation which contributes to the construction of scientific knowledge by registering relevant information about new available data. It must contain the following sections: introduction, materials and methods, results, discussion and references. It must have a structured

abstract with a maximum of 250 words, in Spanish and English, and 3-6 keywords must be suggested; for Spanish, these keywords must be included in the Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), and for English, they must be included in the Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

The presented articles must comply with the ethical guidelines of the committee in charge of supervising the investigation studies of the institution where the study was conducted in addition to complying with the 1975 World Medical Association Declaration of Helsinki (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects), modified in Seoul, South Korea, in 2008 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>), and those in the Resolución 8430 de 1993 of the Ministerio de Salud, and the Resolución 2378 de 2008 of the Ministerio de la Protección Social. The approval of the institutional research ethics committee must be attached to the paper.

Review article

It is an educational paper relevant to the update of a particular area of dermatology, characterized by presenting a thorough bibliographic review of at least 50 references. We suggest not to add more than 70 references, and that the abstracts, both in Spanish and English, not to exceed 150 words. Three to six keywords in Spanish and English must be listed.

Reflective article

It is a paper which presents the results of an investigation from the analytical, interpretative or critical perspective of the author, regarding a specific topic, and using original sources.

Case report

It is the section dedicated to the communication of experiences, both clinical and therapeutic or histopathological. Its objective is to contribute to medical

knowledge by describing a new or not frequent disease, a relevant clinical application, contributing to the elucidation of the pathogenesis of a disease, describing an unusual complication or adding novel aspects regarding diagnostics and treatment.

The abstract, in Spanish and English, must be no longer than 150 words, and three to six keywords must be listed. It must contain the description of a clinical case, a short commentary, and a final conclusion maximum of ten references related to the topic, and three clinical or histological photographs are suggested. If the authors consider more photographs should be included, they have to explain the importance of their inclusion for understanding the article.

By decision of the editorial committee, the authors of a case report should not be more than four (*Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2011;19:260-1); if there are more participants, their involvement in the article must be argued clearly.

Make your own diagnosis

The purpose of this type of continuous education article is to stimulate the diagnostic ability of the readers. It is divided in two parts: the first one presents the case by means of clinical photographs or histological images, and the second part is shown at the end of the journal and it reveals the correct diagnosis, along with a commentary about the corresponding entity.

Topic review

It is a manuscript that results from the critical review of the literature regarding a peculiar topic.

Literature review

They are short abstracts of important articles published in international journals.

News and events

This section publishes reports, obituaries, association meetings or national or foreign events which may be important for the dermatologist.

Letters to the editor

They are the comments, opinions or information related to previous issues or questions about the journal or the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. The published mail may be

edited due to length, grammar or style; the author will be informed before the publication.

SCIENTIFIC PEER REVIEW OF THE MANUSCRIPTS

Each paper is presented before the editorial committee, which decides if the paper is relevant and pertinent to the journal. If it is, the paper is reviewed by two referees who might be members of the editing institution or not. These referees are selected among experts on the topic of the paper. The review process by the peers is anonymous and double-blinded. Neither the reviewers nor the authors know the names of each other, so the authors have no knowledge of who accepts or rejects the papers, thus guaranteeing the maximum possible objectivity in the evaluation.

The peer reviewers decide on the convenience of its publication and, if deemed necessary, may suggest corrections, which are sent via email. If it were necessary, the article is sent again to the reviewing peers to corroborate if the authors made the requested changes.

If the referees disagree on the publication of the article, the case is discussed by the Editorial Committee for the final decision regarding whether it is published or not.

This decision is based on the quality of the paper, its importance and clarity, and the number of approved papers for a specific number of the journal and the available space on it. All rejected papers are returned to the authors.

When a paper is accepted for publishing, the final layout is sent to the author in a pdf file (Portable Document Format) for its review and approval. In case a correction is necessary, this must be informed to the journal within the next three days.

PRESENTATION OF THE PAPER

Papers must be sent along with a presentation letter including the title of the paper and the section in which they wish to be published, with a statement that specifies that the article is original and unpublished. It must specify that: all the authors have read and approved the content of the paper, and that it or any part of it has not been previously published or sent to another place for publishing; that it was conducted following the ethical rules mentioned above; and that the copyright of the article is transferred to the journal. The Editorial Committee decides if there may be exceptions to accept

material that has been previously published (tables or figures) in which case the copyright permit must be attached. The author must arrange the proceedings for obtaining the permits.

CONFLICT OF INTEREST

All the authors must declare if they have any conflict of interest related to the paper they are submitting. These conflicts of interest include financial support for the developing of the paper, payments from a commercial entity and payments for conducting a study or being a consultant for any pharmaceutical company. Likewise, all financial support of any other kind for assisting to social or academic events related to the pharmaceutical company involved in the study. Not declaring these conflicts of interest may end up in penalties like rejection of the publishing or, in case it has already been published, the subsequent publication of the undeclared conflict of interest.

INFORMED CONSENT

If the submitted photograph of a patient allows the recognition of the subject's identity, a written informed consent of the patient must be obtained. The custody of the document of acceptance is responsibility of the authors, who will sign a certificate stating they have the written authorization of the patient for the publication of their case the moment they send the article. No identifying information should be included, such as names, initials or medical history numbers.

Nowadays, due to the electronic access of patients to clinical journals, consent for the publication of photographs is of utmost importance. An image in which patients might recognize themselves or be recognized should not be published without their written consent because it constitutes a violation of their privacy. This includes not only the face, but any part of the body patients might recognize as theirs. In the photograph editing any data that may allow for the identification of the patient must be omitted, but this does not avoid the need to obtain the informed consent.

MANUSCRIPT SUBMISSION

All papers must be sent to the journal's email address (revista@asocolderma.com). The papers must be written in letter size, double line spacing, preferably using Arial size 12; the tables and figures are not to be

included inside the text, they must be at its end, after the references. The journal's official language is Spanish, but it may accept collaborations in English.

- The first page must include the following:
- Title of the paper in Spanish.
- Title of the paper in English.
- Subtitle, in case it deserves it.
- Last name and first and middle names of the authors.
- Position and category of the authors.
- Name of the institution where the paper was developed.
- Name, address, telephone number, fax and email of the corresponding author.
- Financial sources, equipment and/or drugs.
- Word count, excluding the abstract, acknowledgements, figure captions, references and the abstract word count.
- Number of figures and charts.
- Short title for the headers.

The abstract in Spanish and its translation into English, along with the keywords in both languages must be on the second page.

The use of abbreviations that are not internationally recognized, but coined by the authors must be avoided. The generic names of the drugs must be used. If a registered trademark is included, it can only be cited once in brackets after its first mention. All measurements must be expressed according to the International System of Units. References must be identified with an Arabic number in brackets, in order of appearance.

The consecutive list of references must be written using double line spacing and appear on a new page at the end of the article. Citing style must conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals or Vancouver System (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). The abbreviation of the journal titles must comply with the indexed journal list in the Index Medicus which can be found here: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Personal communications do not constitute a recognized bibliographical reference nor do congress summaries; if their inclusion is deemed necessary, they must appear in brackets in the text. Please, make sure all the cited references are listed in the references.

Examples of references

The first six authors must be cited followed by et al.

- Journal articles: Authors. Title of the article. International abbreviation of the magazine. Year; volume: pages.
- Books: Authors. Title of the book. Number of the edition. Place of publication: publisher; year.
- Chapters in a book: Authors of the chapter. Title of the chapter. In: editors of the book. Title of the book. Number of the edition. Place of publication: publisher; year. Pages.
- Electronic media: Authors. Title [web site]. Place of publication: editor; date of publication. Date of access. Exact URL.

be self-explanatory. Similarly, the units used for the different variables must be listed.

Figures and tables

Each one of the figures and tables must be sent in an additional file along with the article text. They are supplementing and not duplicating the text. Each article may have a reasonable number of photographs; for mini-cases, the maximum is three. The number of photographs may increase when the didactic characteristics of the article deserve it, subject to the decision of the Editorial Committee.

Photographs

The photographs must be sent in an additional file along with the article, preferably in TIFF format (Tagged Image File Format); JPEG format (Joint Photographic Experts Group) does not allow an optimal printing due to the fact that an indeterminate number of pixels have been deleted to support compression. If it is a color photograph, it must have a high resolution of at least 300 dpi (dots per inch); if it is black and white, the optimal resolution for printing is 600 dpi.

They must be numbered using Arabic numbers, have a short title, and be self-explanatory. Histopathological photographs must include the type of stain and the amplification used.

If they have been previously published, the complete and exact reference of where it was published must be noted, and the written copyright permit attached.

Figures and tables must be sent in their original file formats (Excel, PowerPoint) not scanned because that does not allow for corrections and the appropriate diagramming. Just as figures, they must be numbered, appear cited in the text, have an illustrative caption, and

EDITORIAL

Asocolderma: desafíos actuales

HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO - PARTE I

ÉTICA - PARTE I

Valor de las instrucciones previas

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Manifestaciones dermatológicas y enfermedades concomitantes en pacientes con acromegalia o gigantismo

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Criopirropatías: ¿qué son?, ¿cómo detectarlas? y ¿cuál es el enfoque de su tratamiento?

REPORTE DE CASO

Hipomelanosis de Ito: reporte de caso

Pustulosis exantemática generalizada aguda no medicamentosa, una entidad para recordar

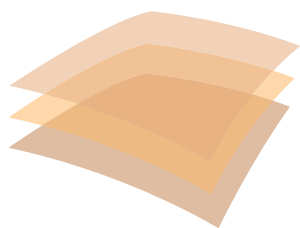
Infrecuente cáncer no melanoma: carcinoma mucinoso

Sífilis secundaria: reporte de 2 casos

HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO - PARTE II

ÉTICA - PARTE II

Valor de las instrucciones previas



AsoColDerma
Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica.

Indizada en:

