

Volumen 4

No. 6

Noviembre 1995



JAIINE SOTO MANCIPE
CR 8 # 49-25
BOGOTA
26-4

REVISTA COLOMBIANA DE DERMATOLOGIA

AUSPICIO

Volumen 4, Número 6, Noviembre de 1995

REVISTA COLOMBIANA DE DERMATOLOGIA



DIRECTIVAS DE LA SOCIEDAD COLOMBIANA DE DERMATOLOGIA

PRESIDENTE

Juan Pedro Velásquez B.
(Medellín)

VICEPRESIDENTE

Jaime Soto Mancipe
(Santafé de Bogotá)

SECRETARIO

Angela Zuluaga de C.
(Medellín)

TESORERO

Luz Marina Gómez V.
(Medellín)

VOCALES

Eduardo González G.
(Santafé de Bogotá)

Alvaro Correa S.
(Barranquilla)

Guillermo González R.
(Cali)

Volumen 4, Número 6, Noviembre de 1995

REVISTA COLOMBIANA DE DERMATOLOGIA



DIRECTOR EDITOR	INDICE	Página
Diego E. Jaramillo J.	EDITORIAL	172
COMITE EDITORIAL	MONOGRAFIAS	
Armenia:	XANTOMAS	173
Carlos H. González	<i>Mónica Salazar Soto</i>	
Santafé de Bogotá:	<i>Juan Guillermo Hoyos G.</i>	
Antonio Barrera	<i>Universidad de Antioquia</i>	
Juan Guillermo Chalela	<i>Medellín</i>	
María Mérida Durán	PIODERMA GANGRENOSO	185
Mercedes Flórez	<i>Martha Inés Arias Escobar</i>	
Eduardo González	<i>Hospital San Vicente de Paul</i>	
Fabio Londoño	<i>Medellín</i>	
Mariano López	SARCOMA DE KAPOSI	189
Gerzaín Rodríguez	<i>Juan Carlos Restrepo Gutiérrez</i>	
Luis A. Rueda	<i>Universidad de Antioquia</i>	
Jaime Soto	<i>Medellín</i>	
Enrique Suárez	CIRUGIA DERMATOLOGICA	
Barranquilla:	ANESTESIA TUMESCENTE	
Amín Ariza F.	EN CIRUGIA DERMATOLOGICA ONCOLOGICA.	
Cartagena:	Observaciones en 86 Pacientes	195
Alejandro Muvdi	<i>Alvaro Acosta de Hart</i>	
Bucaramanga:	<i>Instituto de Cancerología</i>	
Miguel Zárate	<i>Santafé de Bogotá, D.C.</i>	
Stella Montoya de B.	MINICASOS	
Cali:	HIPOPLASIA DERMICA FOCAL (SINDROME DE GOLTZ)	
Adriana Arrunátegui	Reporte de un Caso	198
María Isabel Barona	<i>Amparo Ochoa B.</i>	
Jaime Betancourt	<i>Stella Prada de C.</i>	
Marta Ocampo	<i>Alejandro Vélez H.</i>	
Carlos Escobar	<i>Jorge Luis Ramírez</i>	
Rafael Falabella	<i>Universidad de Antioquia</i>	
Luis Moreno	<i>Medellín</i>	
Jairo Victoria	LIQUEN ESCLEROSO Y ATROFICO COEXISTENTE CON MORFEA	201
Medellín:	<i>Clara Jaramillo D.</i>	
Alonso Cortés	<i>Angela Zuluaga</i>	
José Ignacio Gómez	<i>Walter León Herrera</i>	
Flavio Gómez	<i>Unidad Médica CES</i>	
Diego Jaramillo	<i>Sabaneta, Antioquia</i>	
Walther León		
Stella Prada		
Angela Restrepo		
Juan Pedro Velásquez		
Angela Zuluaga de C.		
Luz Marina Gómez V.		

Manizales:

Heriberto Gómez
Jairo Mesa
Felipe Jaramillo

Montería:

Adolfo Gómez Agámez

Pereira:

Adolfo Ormaza
Julio César Vélez

Popayán:

Edgar Altuzarra

RINOSPORIDIOSIS NASAL

*Alejandro Vélez Hoyos
Juan Carlos Arango Viana
Universidad de Antioquia
Medellín*

203

ACANTOSIS NIGRICANS PALMAR

Un Futuro Sombrío, Escrito en las Manos...

*César Arroyo E.
Jorge Garzón M.
Instituto Departamental de Salud
Pasto*

205

ARTICULOS ORIGINALES

QUERATOACANTOMA

Estudio de 149 Casos. Revisión del Tema

*Victoria E. Murillo E.
Luis Alfonso Correa L.
Diego Jaramillo J.
Universidad de Antioquia
Medellín*

207

ESTUDIOS SOBRE LEISHMANIASIS EN COLOMBIA

*Hernán Mejía S., Natalia Hernández
Marcela Echeverría, Guillermo Cohen
Alvaro Tovar, Adriana Guana
Clara Ruzynke, Johathan Bernan
Max Grogl, Jaime Soto
Hospital Militar Central
Santafé de Bogotá, D.C.*

212

GRANULOMA ANULAR

Estudio de 59 Casos. Revisión del Tema

*Lucy Rosa Díazgranados Cuenca
Luis Alfonso Correa Londoño
Universidad de Antioquia
Medellín*

222

INVESTIGACION CLINICO-TERAPEUTICA

ESTUDIO MULTICENTRICO EN COLOMBIA SOBRE TINEA PEDIS

*Coordinación: Dr. Juan Pedro Velásquez
Presidente Sociedad Colombiana Dermatología*

226

NOTICIAS

230

INFORMACION GENERAL

Los Editores y la Sociedad Colombiana de Dermatología no asumen ninguna responsabilidad sobre cualquier daño y/o injuria a personas u objetos resultante de la utilización o aplicación de cualquier producto, procedimiento cirúrgico, instrucciones o ideas contenidas en el material publicado en esta revista. Ningún procedimiento, prueba o terapia debe ser llevado a cabo, a menos que a juicio del lector el riesgo se justifique.

Debido a los frecuentes cambios y adelantos en la ciencia médica, se recomienda que se haga una verificación independiente de diagnósticos y dosificaciones de medicamentos. Toda discusión, punto de vista y recomendaciones sobre elección de medicamentos y su dosis son responsabilidad de los autores.

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son propias de ellos y no necesariamente compartidas por los Editores o la Sociedad Colombiana de Dermatología, quienes declinan toda responsabilidad por tal material, así como no garantizan, apoyan o autorizan ningún producto o servicio anunciado

en esta publicación ni garantizan ninguna demanda 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 Sociedad Colombiana de Dermatología o de los Editores de la calidad o valor de cualquier producto anunciado.

Copyright 1991 ©
Sociedad Colombiana de Dermatología
Todos los derechos reservados
El registro de publicación en trámite.
Inscripción en el Index medicus latinoamericano en trámite.

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES REVISTA COLOMBIANA DE DERMATOLOGIA

La Revista Colombiana de Dermatología es un Órgano de Expresión de la Sociedad Colombiana de Dermatología, esencialmente de tipo científico de la especialidad, aun cuando eventualmente pudieran aparecer contribuciones de carácter gremial o informativo cuando sean de muy particular importancia.

Uno de los objetivos más claros es lograr una mejor Educación Dermatológica Continuada y son bienvenidos todos aquellos trabajos que cumplan con esta meta. Los manuscritos deben ser enviados a:

Diego E. Jaramillo J.
Editor
Carrera 50 C No. 60-13
Teléfono: 263 76 67
Medellín - Colombia

y versarían entre las siguientes categorías:

1. ARTICULOS ORIGINALES

Deben tener una extensión máxima de 5.000 palabras. Incluir: Introducción, Material y Métodos o Reporte de Casos, Resultados, Comentarios y Referencias. Deberán contener un Resumen de máximo 150 palabras, en Español o Inglés. (Deben indicarse 2-3 "Palabras Clave").

2. TRABAJOS DE INVESTIGACION CLINICO-TERAPEUTICA

Con una extensión de 1.000 a 2.500 palabras, sobre evaluaciones de drogas. Pueden añadirse un máximo de 4 gráficos o tablas y 2 fotografías clínicas. Su metodología, similar a la de los artículos originales.

3. MONOGRAFIAS

No mayores de unas 6.000 palabras, serán trabajos didácticos, de actualización sobre un campo particular de la dermatología. Son de revisión, pero con una extensión bibliográfica no mayor de 70 referencias. Incluirán: Introducción, Material y Métodos, Comentarios y Conclusiones según los trabajos revisados y los propios del autor. El Resumen, en Español y en Inglés no será mayor de 500 palabras. (Requieren 2-3 "Palabras Clave").

4. EDUCACION DERMATOLOGICA CONTINUADA

Es un artículo de revisión completa sobre algún tema, que será elegido para su elaboración por las Escuelas de Dermatología y realizado por sus profesores y residentes. Se hará en forma rotatoria y su extensión será libre.

5. CIRUGIA DERMATOLOGICA

Artículos con la misma categoría de los numerales 1-3 pero especialmente dirigido a los cirujanos dermatólogos.

6. TRABAJOS DE CONCURSO DE LOS RESIDENTES

Presentación de las investigaciones llevadas a cabo por los residentes de las diferentes escuelas, ya expuestas en los congresos colombianos de dermatología. Su formato será similar al del numeral 1.

7. MINICASOS (Clínicos y/o Patológicos)

Sección de comunicación de experiencias Clínico-Terapéuticas. Tienen un Resumen de no más de 50 palabras y el desarrollo del minicaso: Historia Clínica, descripción de la terapia, resultados, un corto comentario y conclusión final. Referencias no más de 5, relacionadas con el tema. Extensión total de unas 1.000 palabras máximo. Se incluirán 2 fotografías clínicas o histológicas.

8. REVISION DE LA LITERATURA

Resúmenes cortos, de artículos de importancia aparecidos en revistas internacionales. Su extensión máxima, excluida la referencia bibliográfica será de 100 palabras.

9. CORRESPONDENCIA

Cartas al Editor con comentarios, opiniones o informaciones relacionadas con publicaciones previas, inquietudes acerca de la Revista o la Sociedad Colombiana de Dermatología.

10. ¿CONOCE USTED EL DIAGNOSTICO?

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

11. NOTICIAS

Comunicación de informes, obituarios, reuniones de la Sociedad o Eventos nacionales o extranjeros de importancia para el Dermatólogo Colombiano.

12. DERMATOLOGIA PEDIATRICA

Este es un campo abierto para los colegas de la Sociedad Colombiana de Dermatología Pediátrica. Se recibe toda clase de colaboración que verse sobre esta subespecialidad.

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

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

Todo trabajo será enviado en original y 2 copias fotostáticas escrito a máquina a doble espacio, en hojas tamaño carta, en un solo lado, con márgenes laterales de 4 cm y numeradas consecutivamente. La revista tendrá como idioma oficial el español gramaticalmente correcto.

La primera página incluye:

TITULO DEL TRABAJO

SUBTITULO (si lo amerita)

APELLIDOS Y NOMBRES COMPLETOS DE LOS AUTORES

CARGO Y CATEGORIA ACADEMICA DE LOS MISMOS

NOMBRE DE LA INSTITUCION DONDE SE REALIZO

Nombre, Dirección y Teléfono del autor a quien se le enviará la correspondencia.

Título Abreviado para encabezamientos de página.

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

Se deben incluir 2-3 PALABRAS CLAVE referentes al tema central del trabajo.

Sólo deben utilizarse un mínimo de abreviaturas, las cuales serán indicadas luego de su empleo por primera vez. Siempre emplear nombres genéricos de drogas. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá mencionar una vez, citada entre paréntesis luego de su primera citación.

Toda medida será indicada en sistema métrico decimal.

Las referencias se identificarán en el texto con numerales arábigos sobre elevados, en su orden de aparición. La lista de referencias secuencial irá a doble espacio, en hojas aparte de las del trabajo. Deberán seguir los requerimientos internacionales (ver ejemplos). Las comunicaciones personales no se deben incluir en esta lista, pero serán citadas entre paréntesis en el texto.

Ilustraciones y Tablas: Son suplementarias y no duplicadoras de lo que se diga en el texto. Cada artículo podrá llevar un número razonable de fotos en blanco y negro y 4 fotos en color. Para éstas deben enviarse la diapositiva original o dos copias en papel brillante (liso) del tamaño "doble postal". Para las fotos en blanco y negro se requieren igualmente copias de este tipo. Las tablas, gráficos de línea o diagramas deberán ser enviados en forma de fotografía de alto contraste, similar a las fotos en blanco y negro. No enviar obras de arte, radiografías u otro tipo de material original. Deben numerarse con cifras romanas, tener un título breve y ser autoexplicativas. Si nos envía un disquete, además del texto escrito, facilitará mucho nuestra labor.

Las ilustraciones se numerarán con cifras de acuerdo con su mención en el texto. Las leyendas correspondientes deberán ser escritas a doble espacio y en hojas diferentes a las del texto del trabajo. No deben ser repetitivas de lo indicado en este, sino complementarias. Si han sido publicadas previamente, deberá darse el crédito completo en dicha leyenda, y acompañarse de un permiso escrito del propietario de los derechos de autor (Copyright). Además, si la fotografía permite reconocer la identidad del sujeto, deberá ser enviado un consentimiento escrito del enfermo, para su publicación. Los enfermos se identificarán mediante números o letras, pero no con nombres; iniciales o números de historias clínicas.

Ejemplos de Referencias

Artículos con 3 autores o menos: Nombrarlos todos.

Artículos con 4 o más autores: Nombrar los 3 primeros y añadir et al.

Trabajos de Revista:

Liu SC, Sanfilippo B, Perroteau, et al. Expression of transforming growth factor- α (TG α) in differentiated rat mammary tumors: estrogen induction of TG α production. *Mol Endocrinol* 1987; 683-92.

Libros:

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

Capítulos de libros:

Paller AS. Disorders of the immune system In: Schachner IA, Hansen RC, eds. *Pediatric dermatology* New York: Churchill Livingstone, 1988: 93-137.

NUEVO
HALLAZGO
MOLECULAR

Tabletas y Jarabe

CLARITYNE[®]

LORATADINA SCHERING PLOUGH



▶ *Inhibe la
degranulación del
mastocito¹*

▶ *Es un antagonista
selectivo de los
receptores H₁ de la
Histamina¹*

▶ *Impide la activación de las
moléculas de adhesión,
inhibiendo el proceso
inflamatorio alérgico
tardío.²*

Indicado en:

▶ *Urticaria aguda o crónica*
▶ *Reacciones alérgicas*
▶ *Dermatitis atópica*
▶ *Conjuntivitis alérgica*
▶ *Rinitis aguda o crónica*

1. Haria M., Fitton A., Peters D.H. Loratadine. A reappraisal of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Allergic Disorders. *Drugs* 48 (4): 617-637, 1994.

2. Bousquet J., Campbell A.M., et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxiloratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells. *In Press.*

Para mayor información del producto, dirigirse a nuestra dirección médica a los teléfonos: 9 800-13302 ó 290 3301. Fax: 290 3080 Santafé de Bogotá.



ESSEX FARMACEUTICA
División de Schering Plough, S.A.



Monovel®

MOMETASONA FUROATO



✓ Combina una potente actividad antiinflamatoria con un perfil favorable de seguridad

✓ Superior o igualmente efectivo a los corticoides tópicos disponibles

✓ Una aplicación diaria asegura el cumplimiento de la terapia

*Economía, seguridad y eficacia
una sola vez al día*

Indicado en todo tipo de pacientes

- ✓ Dermatitis seborreica
- ✓ Dermatitis por contacto
- ✓ Psoriasis
- ✓ Psoriasis del cuero cabelludo
- ✓ Dermatitis atópica

DESCRIPCION: Cada gramo de crema de MONOVEL® al 0.1% contiene 1 mg de Furoato de Mometasona petrolato blanco, cera blanca estearato de glicol de propileno alcohol estearílico y cetearéth-20, glicol de hexileno, dióxido de titanio, octenilsuccinato purificada y ácido fosfórico para ajustar el pH. Cada gramo de loción MONOVEL® al 0.1% contiene 1 mg de Furoato de Mometasona alcohol isopropílico hidroxipropilcelulosa, fosfato de sodio monobásico y monohidrato glicol de propileno, agua purificada y ácido fosfórico, si se requiere ajustar el pH. ACCIONES: El Furoato de Mometasona corticosteroide sintético presenta propiedades antiinflamatorias antipruríticas y vasoconstrictoras. INDICACIONES Y USOS: La crema y loción MONOVEL® al 0.1% están indicadas para el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de las dermatosis córticosensibles, como psoriasis dermatitis de contacto dermatitis atópica y dermatitis seborreica. La loción puede aplicarse en las lesiones del cuero cabelludo PRESENTACION: Crema: Tubo con 15 g (Reg. Sanitario No. P53123) Loción: Frasco x 30 ml (Reg. Sanitario No. P53125). * Marca Registrada.

Para mayor información comuníquese con la Dirección Médica de Essex Farmacéutica
Tels.: Fuera de Bogotá: 9800 13302 Santafé de Bogotá: 2903301



ESSEX FARMACEUTICA

DIVISION DE SCHERING PLOUGH S.A.

EDITORIAL

NUESTRA REVISTA

En el primer número del Volumen 4 de esta Revista, en un Editorial, comentaba acerca de la necesidad de que todos colaboremos para mantener viva la Revista. Hoy, varios meses después, y cuando estamos entregando este número, es necesario volver sobre el tema, así nos tilden de cantaletosos. He venido publicando el material que heredé del doctor Carlos Escobar R., consistente básicamente en los trabajos presentados en Cali durante el último Congreso Colombiano de Dermatología. La reserva está prácticamente agotada por falta de nuevos colaboradores. Durante este año, si he recibido cinco artículos nuevos, no he recibido seis. Para preparar la presente edición tuve que ponerles de "tarea" a mis residentes unas monografías, con el fin de recopilar material. Si no hay cooperación de todos los dermatólogos del país, lastimosamente la Revista no volverá a aparecer o lo hará con una periodicidad más prolongada.

Es, pues, este un nuevo y angustioso llamado para que salvemos la Revista. No la dejemos morir. A los que son profesores en otras escuelas de Dermatología del país les pido que me colaboren y que motiven a sus residentes para que publiquen sus seminarios o clubes de revistas en estas páginas. La responsabilidad es de todos y no solamente del Director o del Comité Editorial.

Diego E. Jaramillo J.

Director

MONOGRAFIAS

XANTOMAS Revisión de la Literatura y Presentación de un Caso

Salazar Soto, Mónica
Hoyos G, Juan Guillermo

RESUMEN

Los xantomas pueden ser la única manifestación visible de enfermedades sistémicas serias, principalmente las llamadas **Dislipoproteinemias primarias o secundarias**.

Se revisa aquí su clasificación, variedades clínicas, características histológicas y tratamiento según su origen, e igualmente el intrincado metabolismo de las lipoproteínas cuyo trastorno conduce no sólo a la aparición de dichas lesiones sino a complicaciones cardiovasculares severas en los pacientes afectados.

Además se presenta un caso clínico de xantomatosis que dio pie a nuestro estudio del tema.

Palabras Clave: Xantomatosis hiperlipidémicas, Xantomatosis normolipidémicas, metabolismo lipoproteico, Tratamiento.

INTRODUCCION

Ya que generalmente es el dermatólogo quien ve por primera vez al paciente con xantomas, es su obligación investigar la posible asociación de éstos, con enfermedades sistémicas como hiperlipoproteinemias primarias, diabetes mellitus y trastornos tiroideos, hepáticos y renales entre otros, que afectan o afectarán seriamente su calidad y esperanza de vida.

DEFINICION

Reciben el nombre de lesiones xantomatosas aquellas lesiones papulares, tumorales o infiltrativas, localizadas en la

Mónica Salazar Soto, Residente III año, Dermatología
Universidad de Antioquia
Juan Guillermo Hoyos G., Residente II año, Dermatología
Universidad de Antioquia
Hospital Universitario San Vicente de Paúl
Correspondencia: Mónica Salazar Soto, Calle 54A No. 77D-91,

dermis, el tejido celular subcutáneo o los tendones¹, que se caracterizan clínicamente por el color amarillento que les imparten las células espumosas (macrófagos cargados de lípidos) que son su principal constituyente².

Pueden clasificarse en dos grupos bien diferenciados:

Xantomas verdaderos, que comúnmente, aunque no siempre, se asocian con trastornos del metabolismo, estructura, o contenido de las lipoproteínas y están compuestos casi exclusivamente por células espumosas². Estos serán el motivo de la presente revisión.

Y, *Xantogranulomas* que son lesiones secundarias a trastornos primarios de la proliferación histiocítica y los constituye un infiltrado polimorfo de células espumosas y otros macrófagos².

CLASIFICACION GENERAL

Los xantomas se asocian a un gran número de patologías de las cuales las más importantes son las llamadas Dislipoproteinemias (trastornos específicos en el metabolismo de las lipoproteínas); sin embargo, ellos también se presentan en pacientes normolipoproteinémicos². Esto conduce a la siguiente clasificación:²

1. XANTOMATOSIS HIPERLIPIDÉMICAS:

Caracterizadas por cifras elevadas de triglicéridos, colesterol plasmático, o ambos.

- A. Hiperlipoproteinemias primarias
 1. Triglicéridos plasmáticos elevados
 - a. Deficiencia de lipoproteína lipasa
 - b. Hiperlipoproteinemia familiar tipo V
 - c. Hipertrigliceridemia familiar
 2. Triglicéridos y colesterol elevados
 - a. Disbetalipoproteinemia familiar tipo III
 3. Colesterol elevado
 - a. Hipercolesterolemia familiar
- B. Hiperlipoproteinemias secundarias
 1. Triglicéridos elevados
 - a. Diabetes mellitus

- b. Quilomicronemia inducida por drogas
 - I. Alcohol
 - II. Estrógenos
 - III. Retinoides
- c. Hipotiroidismo
- d. Síndrome nefrótico
- e. Enfermedad de von Giercke
(por almacenamiento de glucógeno)
- 2. Colesterol elevado
 - a. Colestasis hepática
 - I. Cirrosis biliar primaria
 - II. Atresia biliar
 - b. Hipotiroidismo
 - c. Disglobulinemias o paraproteinemias
 - I. Mieloma múltiple
 - II. Otras

Este cuadro sólo incluye las formas de hiperlipoproteinemias primarias y secundarias que han sido reportadas en asociación con xantomas.

2. XANTOMATOSIS NORMOLIPIDEMICAS:

Caracterizadas por niveles normales de triglicéridos y colesterol en plasma.

- A. Trastornos con alteración del contenido o estructura de las lipoproteínas:
 - 1. Acumulación de esteroides inusuales en las LDL (Low Density Lipoprotein)
 - a. Xantomatosis cerebro-tendinosa
 - b. Sitosterolemia
 - 2. Deficiencia de HDL (High Density Lipoprotein)
 - a. Xantomas mucosos planos y bucales
 - b. Xantomas planos difusos
 - 3. Disbetalipoproteinemia Normocolesterolémica
 - a. Xantomas tendinosos
 - b. Xantelasmas
- B. Trastornos asociados con anticuerpos dirigidos contra componentes de las lipoproteínas.
 - 1. Mieloma múltiple
 - 2. Otras paraproteinemias
- C. Estados sin anomalías demostrables de las lipoproteínas
 - 1. Enfermedad linfoproliferativa subyacente
 - a. Mieloma múltiple
 - b. Crioglobulinemia
 - c. Macroglobulinemia de Waldenström
 - d. Leucemias
 - e. Linfomas
 - f. Otros
 - 2. Xantomatosis precedidas por alteraciones tisulares locales:
 - a. Xantomas eruptivos normolipémicos (después de eritema)
 - b. Xantelasmas y xantomas planos (después de eritrodermia)
 - c. Xantomas verruciformes en áreas de epidermolisis ampollosa distrófica
 - 3. Otras
 - a. Xantomas tendinosos y tuberosos hereditarios
 - b. Xantomas tuberosos y tendinosos normolipémicos
 - c. Xantomatosis cutánea normolipémica

CLINICA

Clínicamente los xantomas han sido clasificados con base en su morfología, distribución anatómica y modo de desarrollo, en: Eruptivos, tuberoeruptivos, tuberosos, tendinosos y planos².

Xantomas eruptivos: Reciben este nombre debido a su apariencia acneiforme y a su rápido desarrollo en "brotes"². Son pápulas dérmicas inflamatorias de 1 a 4 mm de diámetro que se localizan principalmente sobre las superficies extensoras de manos, brazos, rodillas y glúteos^{1,2,3} aunque ocasionalmente se observan en los grandes pliegues, labios, párpados y áreas de trauma (fenómeno de Koebner)².

En su fase aguda están rodeados por un halo eritematoso y son causa de prurito y dolor para el paciente. Se resuelven espontáneamente en algunas semanas, convirtiéndose en pápulas amarillentas y en algunos casos dejan cicatrices hiperpigmentadas².

Xantomas tuberosos: Son nódulos no inflamatorios, rojos o amarillentos de consistencia firme que comprometen la dermis y el tejido celular subcutáneo y se localizan en las superficies extensoras del cuerpo (codos, rodillas, nudillos y glúteos) y las palmas^{1,2}.

Xantomas tuberoeruptivos: Son pápulas inflamatorias localizadas principalmente en codos que comprometen la dermis y en algunas ocasiones el tejido celular subcutáneo^{2,3}. Pueden coalescer dando lugar a xantomas tuberosos².

Los xantomas tuberosos y tuberoeruptivos desaparecen en meses con el tratamiento de la enfermedad subyacente si ella existe. Sólo aquellos refractarios a éste, y de tamaño considerable, merecen ser extirpados quirúrgicamente².

Xantomas tendinosos: Son nódulos subcutáneos firmes de varios tamaños, cubiertos por piel de apariencia normal que se desliza libremente sobre su superficie. Algunos son fácilmente visibles, pero los más pequeños se detectan solo por palpación o examen radiográfico.^{1,2} Se localizan principalmente sobre los tendones extensores de las manos, codos y el tendón de Aquiles,^{1,2,3} donde pueden ser confundidos con nódulos reumatoideos o tofos gotosos. Los pacientes afectados pueden presentar tendinitis o tenosinovitis aquiliana e incluso poliartritis migratoria causando mayor confusión diagnóstica.¹

Estas lesiones pueden asociarse con xantomas periósteos en los maléolos, las tuberosidades tibiales y los codos.²

El trauma repetido parece predisponer a su desarrollo y pueden persistir por muchos años o desaparecer lentamente. Algunos requieren de escisión quirúrgica debido a los trastornos articulares y periarticulares y a la inestabilidad mecánica que pueden ocasionar.²

Xantomas planos: Son placas dérmicas, no inflamatorias, difusas o bien circunscritas.² Incluyen varios subgrupos bien definidos:

Xantomas intertriginosos: Son placas amarillentas con una superficie en empedrado que se localizan en los espacios

interdigitales, las axilas y los pliegues interglúteo, antecubital y poplíteo.²

Xantomas de los pliegues palmares (xantoma striata palmaris): Máculas amarillentas e infiltración de los pliegues de las palmas y los dedos.²

Xantomas planos difusos (xantomatosis plana generalizada): Lesiones infiltrativas amarillo-naranja, distribuidas en cara, cuello y porción superior de tronco y brazos, en forma simétrica.^{1,2} Pueden presentarse con o sin dislipidemia asociada.²

Xantomas planos por colestasis: Son placas no inflamatorias, bien definidas, blanco-amarillentas que al evolucionar toman un color gris; se localizan en palmas y plantas principalmente, pero pueden presentarse en toda la superficie cutánea. Aparecen acompañando enfermedades que causan colestasis hepática.²

Xantelasmas: Son las formas más comunes de xantomas cutáneos.⁴ Se trata de placas no inflamatorias que se localizan en los párpados, principalmente en el lado nasal.^{1,2,3} Se presentan con mayor frecuencia en mujeres y tienden a aumentar en número con la edad. Generalmente son simétricos, progresivos, permanentes y a veces confluentes. Su consistencia puede ser firme, blanda o calcárea.⁴

HISTOPATOLOGIA

La principal característica histológica de los xantomas es la presencia de células espumosas, que no son más que macrófagos que han fagocitado gotas de lípidos. Estas aparecen con citoplasma espumoso o reticulado cuando a las muestras se les procesa rutinariamente, ya que las gotas lipídicas son extraídas. Sin embargo pueden observarse cuando las muestras son fijadas con formalina o congeladas y teñidas con coloraciones como rojo escarlata o negro Sudán. Los triglicéridos dan a las células un tinte rojo-naranja cuando se usan estas coloraciones, mientras el colesterol aparece rojo-café y con doble refringencia cuando las muestras congeladas se observan al microscopio de luz polarizada.⁵

Generalmente poseen un solo núcleo pero algunas son multinucleadas y sus núcleos se distribuyen irregularmente (como en las células gigantes de cuerpo extraño) o formando una corona central. Estas últimas son llamadas células de Touton.⁵

XANTOMATOSIS HIPERLIPIDEMICAS

Estructura de las lipoproteínas

Las lipoproteínas plasmáticas son partículas esféricas compuestas por cientos de lípidos y moléculas proteicas, visibles sólo mediante microscopía electrónica.^{1,6} Sus principales componentes lipídicos son: Colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Los triglicéridos y el colesterol esterificado (partículas hidrofóbicas) constituyen el centro de las lipoproteínas; los fosfolípidos y el colesterol libre, partículas solubles en agua y lípidos (anfipáticas) cubren la superficie, al igual que una clase especial de proteínas llamadas **apoproteínas** (trece han sido caracterizadas en el ser humano) que además de servir como in-

terfase entre el plasma y las moléculas lipídicas, intervienen en la regulación del transporte de los lípidos y el metabolismo de las lipoproteínas.^{3,6}

Ya que las lipoproteínas poseen diversas proporciones de lípidos y apoproteínas, sus tamaños, densidades y química varían, permitiendo su separación mediante ultracentrifugación o fraccionamiento por electroforesis.¹ Cinco clases mayores han sido identificadas: Quilomicrones, Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), Lipoproteínas de baja densidad (LDL) y Lipoproteínas de alta densidad (HDL). (Ver Tabla No. 1).

Tabla 1. Características físico-químicas de las lipoproteínas³

Lipo-proteína	Diámetro nm	Triglicéridos %	Colesterol %	Fosfolípidos %	Apoproteínas**
Quilomicrón	75-1200	80-95	2-7	3-9	A,II,IV,B4s,C,II,III,E2-4
VLDL*	30-80	55-80	5-15	10-20	B100,C,I,II,III,E2-4
IDL**	25-35	20-50	20-40	15-25	B100,C,I,II,III,E2-4
LDL***	18-25	5-15	40-50	20-25	B100,C,I,II,III,E2-4
HDL****	5-12	5-10	15-25	20-30	A,II,IV,C,II,III,E2-4

*VLDL= Very-Low-Density Lipoprotein (Lipoproteína de muy baja densidad)
 **IDL = Intermediate-Density Lipoprotein (Lipoproteína de densidad intermedia)
 *** LDL = Low-Density-Lipoprotein (Lipoproteína de baja densidad)
 **** HDL = High-Density-Lipoprotein (Lipoproteína de alta densidad)

Metabolismo de las lipoproteínas

En el ser humano existen dos fuentes de lípidos que forman las lipoproteínas plasmáticas: 1) Grasas provenientes de la dieta y 2) Grasas sintetizadas endógenamente en el hígado. Así, dos cascadas metabólicas de lipoproteínas que se interrelacionan están trabajando continuamente.¹

Cuando se ingiere una comida rica en grasa (100 gr de triglicéridos y 0.5 gr de colesterol constituyen la dieta americana promedio) estos lípidos son absorbidos por la mucosa intestinal como ácidos grasos y colesterol, y convertidos en triglicéridos y ésteres de colesterol para luego ser incorporados en los quilomicrones nacientes junto con la apoproteína B48 sintetizada también en la mucosa intestinal.^{1,6} Después de su secreción, los quilomicrones circulan por el sistema linfático y alcanzan la circulación venosa.⁵ Durante este recorrido, sufren transformaciones físico-químicas debido al intercambio de apoproteínas que realizan con las lipoproteínas HDL.^{1,6}

- ♦ Primero reciben de éstas, la apoproteína CII, la cual activa la lipoproteína lipasa presente en las células endoteliales de los capilares del tejido adiposo y el músculo cuando los quilomicrones interactúan con ellas. Esta interacción desencadena la hidrólisis de los triglicéridos presentes en el centro del quilomicrón.
- ♦ Posteriormente, obtienen la apoproteína CIII, que regula la hidrólisis de los triglicéridos mediante la inhibición de la lipoproteína lipasa.
- ♦ Finalmente, cuando una gran parte de los triglicéridos del centro del quilomicrón ha sido hidrolizada, reciben de esta misma fuente la apoproteína E y se convierten en remanentes de quilomicrones los cuales devuelven a la HDL las apoproteínas CII y CIII.

Estos remanentes, conformados básicamente por ésteres de colesterol, son reconocidos por un receptor de la apoproteína E presente en las células parenquimatosas hepáticas, sufren catabolismo y son incorporados como colesterol libre a la bilis, usados para la síntesis de ácidos biliares, utilizados para la síntesis de lipoproteínas hepatógenas, o para la síntesis de membranas.^{1,6}

La cascada endógena del metabolismo de las lipoproteínas comprende la formación de VLDL en el hígado como primer paso¹: Triglicéridos provenientes del plasma o sintetizados de novo por el hígado a partir de glicerol (derivado de la glucosa y el alcohol dietarios) y ácidos grasos libres, y colesterol derivado de acetato o proveniente de los remanentes de los quilomicros, son empacados junto con la apoproteína B100 y fosfolípidos; posteriormente son secretados como VLDL y les son adicionadas las apoproteínas CI, CII, CIII y E, donadas por las HDL.³

Una vez en el plasma, las VLDL son hidrolizadas por la lipoproteína lipasa en las células endoteliales de los capilares, con lo cual son convertidas en: *Remanentes de VLDL* (de menor tamaño) que son removidos del plasma por el hígado cuando se unen a receptores de la apoproteína E que aún contienen, o en *IDL* (Lipoproteínas de Densidad Intermedia) que permanecen en la circulación donde sus triglicéridos y apoproteínas, excepto la B100, son removidas convirtiéndolas así en LDL (Lipoproteínas de Baja Densidad) ricas en colesterol.^{1,6}

Entre el 40% y 60% de las LDL plasmáticas, son tomadas por el hígado, aunque las glándulas adrenales son quienes mayor cantidad de éstas lipoproteínas toman si se calcula con base en su peso. El resto, lo toman otros órganos como el tejido adiposo y el músculo.⁶

El catabolismo de las LDL en los diferentes órganos se realiza en su mayoría, a través de receptores específicos para la apoproteína B100 que ellos contienen.^{1,6} Una vez en el interior de la célula, la apoproteína B100 es degradada y el colesterol y los fosfolípidos son utilizados para la síntesis de membranas y de hormonas. Al mismo tiempo se inhibe tanto la síntesis intracelular de colesterol como la toma adicional de LDL del plasma.⁶

Este mecanismo de feedback permite mantener la homeostasis del colesterol⁶ (Ver Figura No. 1).

La ruta más importante en la excreción de colesterol es a través de su oxidación para formar ácidos biliares. Estos son secretados hacia el lumen intestinal, donde solubilizan los lípidos de la dieta y son reabsorbidos en gran parte en el íleon; sin embargo una pequeña parte se excreta con las heces. Esta porción excretada iguala la cantidad sintetizada diariamente por el hígado.¹

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL), juegan un papel muy importante en el metabolismo del colesterol y las apoproteínas.¹ Su origen parece ser la coalescencia de complejos apoproteína-fosfolípidos individuales.⁶

Las HDL actúan en el metabolismo del colesterol tomándolo de las células periféricas (músculo, tejido adiposo o vasos sanguíneos) o de otras lipoproteínas, lo convierten a ésteres

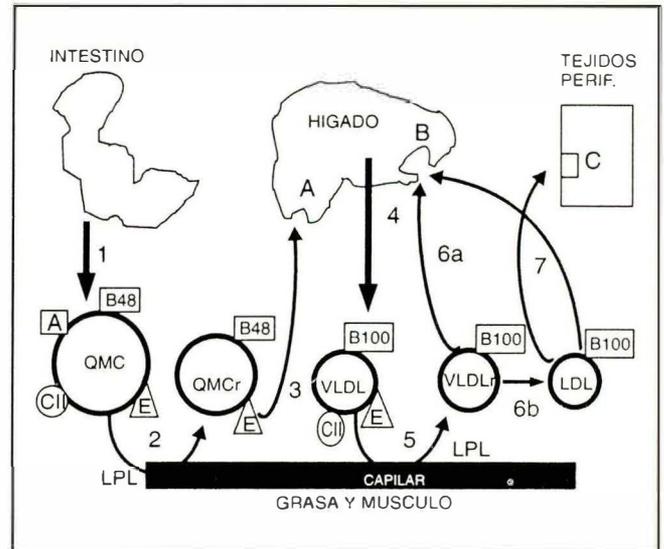


Fig. No. 1. (Tomada de J. Am Acad. Dermatol. 1988;19:95-111)

Representación esquemática de algunos aspectos del metabolismo de las lipoproteínas. Las diferentes lipoproteínas son representadas en círculos de diámetros decrecientes de acuerdo a su tamaño. Se muestran las cantidades relativas de triglicéridos (áreas no sombreadas dentro de los círculos) y de colesterol (áreas sombreadas) de cada lipoproteína. Los números corresponden a los diferentes pasos metabólicos mencionados en el texto. A: Receptor para los remanentes de quilomicrosomas. B: Receptor hepático de las LDL. C: Receptor extrahepático de las LDL.

de colesterol por acción de la enzima LCAT (Colesterol-lecitina Acil transferasa), y lo transfieren a las lipoproteínas Apo B100 (VLDL, IDL y LDL) que posteriormente lo llevan al hígado donde es hidrolizado y excretado en la bilis. En algunos casos las HDL transportan el colesterol directamente a este órgano.^{1,6}

Este es llamado "*Transporte reverso del colesterol*" y su función es prevenir la acumulación de colesterol en el cuerpo.^{1,6}

Existen otros mecanismos que explican la naturaleza antiaterogénica de esta clase de lipoproteína⁶:

- Su habilidad para remover el colesterol directamente de las células espumosas que hacen parte de las placas arterioscleróticas.
- Su capacidad para proteger a las LDL de la modificación oxidativa (ver más adelante).
- Y su papel en el metabolismo de los eicosanoides.

Este potencial antiaterogénico de las HDL, ha sido demostrado en estudios clínicos y epidemiológicos.⁶

Aterogénesis

La arteriosclerosis es la causa de muerte en más del 50% de las personas que viven en el mundo occidental. Esta produce morbilidad cardíaca significativa, como síndromes anginosos, infarto del miocardio, cardiomiopatía isquémica y muerte cardíaca súbita; y morbilidad no cardíaca, como accidentes cerebro-vasculares y enfermedad vascular periférica.⁷

Los pasos característicos en el proceso aterogénico son:⁷

- ◆ Depósito de lípidos en la íntima arterial.
- ◆ Acumulación de células inflamatorias (principalmente linfocitos T y monocitos) en la íntima arterial.
- ◆ Acumulación de células de músculo liso.
- ◆ Elaboración de colágeno y proteínas de la matriz extracelular por las células de músculo liso.

Y en lesiones más avanzadas:

- ◆ Crecimiento de pequeños vasos desde la vasa vasorum de la adventicia.
- ◆ Necrosis de la porción central de la lesión.

Defectos en el metabolismo de cualquiera de las lipoproteínas favorecen el depósito de lípidos en la pared arterial, lo cual constituye el primer paso en la formación de una lesión arteriosclerótica.⁶

El segundo paso, que es el reclutamiento de células inflamatorias en la pared arterial, no es producido por las lipoproteínas que fueron depositadas en ella en su forma nativa, ya que se comprobó que éstas no desatan reacción inflamatoria alguna. Sin embargo, bajo algunas circunstancias, las LDL plasmáticas pueden sufrir peroxidación de sus lípidos en el espacio subendotelial, lo cual altera la interacción normal con sus receptores localizados en los diferentes órganos del cuerpo. Así, se unen a células como macrófagos (lo cual genera la formación de células espumosas), células endoteliales y de músculo liso. Esta interacción ocasiona la secreción de algunas citoquinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento por estas células, lo que a su vez se traduce en: Reclutamiento de más monocitos en el área de la lesión y proliferación de las células de músculo liso que sintetizan matriz extracelular.⁷

Las moléculas de adhesión más importantes en este proceso son:⁷

- ◆ El ICAM-1 o molécula de adhesión intercelular 1, y el VCAM-1 o molécula de adhesión de la célula vascular 1, ambas miembros de la *superfamilia de las moléculas de adhesión inmunoglobulínicas*, cuya expresión es estimulada por citoquinas (como la interleuquina-1 y el factor de necrosis tumoral-1) y las LDL oxidadas.
- ◆ Y las *selectinas*, como la selectina-E (antes llamada ELAM-1) y la selectina P.

Estas últimas inducen una unión transitoria de los leucocitos a la pared endotelial reduciendo su velocidad y permitiendo su atrapamiento definitivo por el ICAM-1 y el VCAM-1.⁷

Origen de los xantomas

Estudios mediante microscopía electrónica y trazador radioisotópico en humanos han demostrado el paso de lipoproteínas plasmáticas a través de las células endoteliales vasculares hacia

los tejidos y su posterior acumulación dentro de los macrófagos tisulares.²

Parece existir una correlación positiva entre los lípidos transportados en el plasma cuando hay una cantidad excesiva de lipoproteínas, el tipo de lípido que predomina en los xantomas y el tipo de xantoma que se desarrolla. Así, los xantomas tendinosos aparecen en presencia de niveles plasmáticos elevados de LDL cuyo principal componente es el colesterol, o en presencia de LDL que transportan esteroides inusuales (colestanol y esteroides de plantas); mientras los xantomas eruptivos se producen únicamente en presencia de niveles plasmáticos muy elevados de quilomicrones (transportadores de triglicéridos) y contienen mayor cantidad de estos lípidos que el resto de los xantomas.²

Otros estudios sin embargo, han sugerido que la acumulación de lípidos en las células espumosas se debe también en parte a la síntesis lipídica de novo.²

Existe obviamente una estrecha relación entre la formación de xantomas y la de ateromas. Así, las alteraciones histopatológicas halladas en los xantomas, anuncian cambios similares en la vasculatura de los pacientes afectados, un hecho que sin duda se relaciona con la alta incidencia de arterioesclerosis prematura encontrada en una gran proporción de ellos.¹

A pesar de lo anterior, algunas observaciones importantes quedan por explicarse:

- ◆ Los xantomas se desarrollan en sólo un pequeño porcentaje de personas con trastornos de las lipoproteínas, y aunque las xantomatosis tienden a desarrollarse en las formas más severas de éstas, no siempre ocurre así.²
- ◆ Es necesario encontrar una hipótesis global que explique la aparición de xantomas en pacientes sin anomalías aparentes de sus lipoproteínas (normolipémicos).²
- ◆ La localización de ciertos xantomas en sitios específicos: Tuberoeruptivos en los codos, tendinosos en los tendones, intertriginosos en los espacios interdigitales, xantelasmas en los párpados etc. sugiere que factores tisulares locales pueden también cumplir un papel importante en la formación de estas lesiones.²

Es claro entonces que deben operar factores adicionales al simple depósito de lipoproteínas en los tejidos, en la formación de los diferentes tipos de xantomas.²

Patrones de lipoproteínas

La clasificación de las lipoproteínas se realiza con base en su motilidad electroforética o su densidad hidratada determinada a través de ultracentrifugación.³

La clasificación de los disturbios de las lipoproteínas propuesta por Frederickson, Levy y Lees en 1967, fue adoptada por la Organización Mundial de la Salud en 1970 y aún es importante en el estudio de estas entidades.³ Sin embargo hoy se sabe que esta clasificación no es de entidades clínicas independientes, sino de patrones de expresión (fenotipos) que pueden corresponder a una o más enfermedades.^{3,8} (Ver Tabla No. 2)

Tabla No. 2.

Fenotipo	Electroforesis	Lipoproteína	Colesterol Total	Triglicéridos en plasma	Aspecto del plasma
I	EN EL ORIGEN	QUILOMICRONES	NORMAL	MUY ELEVADOS	SOBRENADANTE CREMOSO
IIa	BETA	LDL	ELEVADO	NORMALES	CLARO
IIb	BETA-preBETA	LDL-VLDL	ELEVADO	MODERADAMENTE ELEVADOS	MODERADAMENTE TURBIO
III	BETA-preBETA banda ancha	beta VLDL	ELEVADO	MOD MUY ELEVADOS	SOBRENADANTE CREMOSO INFRANADANTE TURBIO
IV	preBETA	VLDL	NORMAL LEVE ELEVACION	MOD MUY ELEVADOS	TURBIO, SIN SOBRENADANTE
V	ORIGEN Y preBETA	QUILOMICRONES Y VLDL	MOD ELEVACION	MUY ELEVADOS	SOBRENADANTE CREMOSO INFRANADANTE MUY TURBIO

Clínica

La acumulación anormal de lipoproteínas en el plasma se produce por trastornos en su metabolismo (producción endógena excesiva, remoción defectuosa, catabolismo insuficiente), en su estructura o en su contenido lipídico.^{1,2} Estas aberraciones pueden generarse como manifestación de:^{1,2}

1. Enfermedades genéticas específicas (hiperlipoproteinemias primarias).
2. Como un fenómeno secundario a otros trastornos subyacentes, como diabetes mellitus, consumo de drogas, hipertiroidismo y paraproteinemias, entre otras (hiperlipoproteinemias secundarias).

La diferenciación entre las hiperlipoproteinemias primarias y secundarias puede ser difícil, debido a la similitud de síntomas, signos y hallazgos de laboratorio; pero esta diferenciación es la piedra angular de una terapia exitosa.¹

Cualquiera que sea la causa de la hiperlipoproteinemia, ésta se asociará con algunas manifestaciones clínicas de acuerdo al tipo de lípido que predomine.^{1,2} Así, la excesiva acumulación de quilomicrones ricos en triglicéridos, se relaciona hasta en el 63% de los pacientes con la aparición de dolor abdominal que puede deberse a: 1) Incremento en la viscosidad de la sangre, lo que puede causar isquemia intestinal; 2) infiltración de hígado y bazo por macrófagos que engolfan las partículas lipídicas allí depositadas, causando crecimiento de estas vísceras y distensión de sus cápsulas¹ y 3) pancreatitis.²

En cambio la acumulación de lipoproteínas ricas en colesterol (VLDL y sus remanentes LDL) se asocia frecuentemente con el desarrollo de arteriosclerosis y sus consecuencias.²

Como ya se ha mencionado, sólo una minoría de pacientes con trastornos en las lipoproteínas tiene xantomas y de éstos sólo los más frecuentes serán discutidos aquí.²

Para facilitar su revisión los hemos dividido en cuatro grupos mayores con base en el lípido que se encuentre aumentado en el plasma.

I. El primer gran grupo de trastornos lo constituyen las hiperlipoproteinemias (primarias o secundarias) caracterizadas por elevación de triglicéridos.

Esto ocurre debido a la *disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa*, lo que lleva a una utilización defectuosa de quilomicrones y sus remanentes y de VLDL endógenas; o al *incremento en la producción hepática de VLDL* lo que hace que los quilomicrones sean incapaces de competir de una forma efectiva con las VLDL por esta enzima.^{1,2}

Debido a lo anterior, las lipoproteínas que se acumulan en estos pacientes son: Quilomicrones y/o VLDL dando lugar a patrones electroforéticos tipo I, IV, y V.¹

Las lesiones cutáneas típicas en este grupo de pacientes son los **xantomas eruptivos**, los cuales sólo aparecen en presencia de quilomicronemia.²

Las causas más comunes de este trastorno son:

- ◆ En primer lugar, *formas secundarias* de hipertrigliceridemia como:
 - a. Diabetes mellitus no controlada: La insulina es necesaria para que se produzca el catabolismo fisiológico de los triglicéridos exógenos (transportados por los quilomicrones) y endógenos (transportados por las VLDL) ya que estimula la acción de la lipoproteína lipasa (LPL). Así, el déficit extremo de insulina que se presenta en pacientes con diabetes descompensada lleva a lipemia diabética, una forma adquirida de deficiencia de LPL, que es reversible con un reemplazo apropiado de insulina.^{1,2}
 - b. Ingestión de alcohol: Ya que estimula la síntesis hepática de VLDL.¹
 - c. Consumo de drogas: Principalmente los estrógenos que además de disminuir la actividad de la LPL, causan hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa, factores que conducen a un aumento en la síntesis de VLDL por el hígado.^{1,2}

Igualmente los corticoesteroides pueden desenmascarar una diabetes latente, induciendo déficit de insulina e intolerancia a la glucosa lo que conduce a una actividad subnormal de LPL y un aumento en la síntesis de VLDL.¹

- d. Falla renal crónica: En estos pacientes se produce: Aumento en la síntesis de VLDL, debida a hiperinsulinemia (tanto en los trasplantados como en pacientes urémicos) y disminución en la actividad de la LPL, a lo que contribuye el uso de corticoesteroides principalmente post trasplante.¹
- En segundo lugar dos hiperlipoproteinemias primarias:
 - a. Deficiencia de LPL: En su forma clásica se trata de un trastorno autosómico recesivo donde hay ausencia completa de esta enzima. Se presenta en menos de 1:100.000 habitantes. Los pacientes desarrollan el síndrome de hiperquilomicronemia antes de la adolescencia presentando **xantomas eruptivos**, hepatoesplenomegalia, lipemia retinalis y pancreatitis pero no tienen mayor predisposición a arterosclerosis prematura. Más tarde presentan también elevación de VLDL.^{1,2}
 - b. Hipertrigliceridemia familiar endógena (dislipidemia familiar): Es un trastorno común (1:500 habitantes).¹ Se diagnostica cuando al menos dos de los miembros del grupo familiar estudiado presentan niveles de triglicéridos en ayunas por encima del percentil 90 y colesterol HDL por debajo del percentil 10.⁸

Se produce por un aumento en la síntesis de VLDL por el hígado y cuando ésta es muy marcada, los mecanismos de remoción de los quilomicrones y las VLDL se saturan provocando también acumulación de los primeros.¹

Estos pacientes suelen presentar sobrepeso, mostrando un patrón de obesidad masculino, resistencia a la insulina y diabetes tipo II (hiperinsulinemia), todo lo cual estimula la lipogénesis hepática y la síntesis de VLDL. Además, en ellos es muy común encontrar litiasis vesicular (41% de los pacientes de sexo masculino y 68% de las mujeres) debido a cambios en la concentración de los ácidos biliares mayores, hipertensión arterial y enfermedad coronaria.^{1,6}

En piel, se observan típicamente **xantomas eruptivos** asociados también a **xantoma striatum palmaris**.¹

Raramente en patologías como hipotiroidismo, síndrome nefrótico y enfermedad de von Gierke pueden aparecer **xantomas eruptivos**.²

II. El segundo grupo lo conforman entidades que se caracterizan por presentar elevación tanto de triglicéridos como de colesterol.

La lesión cutánea más característica son los **xantomas tuberosos y tuberoeruptivos** y la entidad que con mayor frecuencia se asocia a ellos es la Disbetalipoproteinemia familiar llamada también Hiperlipoproteinemia familiar tipo III o Enfermedad beta amplia.

Esta es una entidad transmitida por herencia mendeliana simple cuya incidencia aproximada es de 1:10.000 habitantes.⁹

La anomalía básica es la presencia de una forma alterada de la apoproteína E (con predominio de la isoforma E2) presente en los remanentes de VLDL y de quilomicrones. Esta apoproteína es indispensable para su captación por el hígado.

Las VLDL anómalas transportan mayores cantidades de colesterol y sus remanentes sufren un catabolismo deficiente.¹ De esta manera estos pacientes tienen elevados niveles plasmáticos de remanentes tanto de quilomicrones como de VLDL y cifras elevadas de colesterol y triglicéridos. En la electroforesis se encuentra una banda que se extiende de las lipoproteínas beta a las pre-beta.¹

Las manifestaciones clínicas se presentan luego de la tercera década de la vida.⁹ El 80% de los pacientes presentan **xantomas tuberosos y tuberoeruptivos** típicamente localizados en los codos;^{2,9} cuando éstos se asocian a **xantoma striata palmaris** el diagnóstico de esta enfermedad es seguro; pueden observarse también xantelasmas.² Además presentan diabetes, obesidad, hiperuricemia, hipertensión y arteriosclerosis periférica y coronaria.^{1,2,6,9}

III. En este grupo encontramos entidades caracterizadas por presentar elevación importante en los niveles séricos de colesterol.

- a. Hipercolesterolemia familiar: En su forma heterocigótica es la causa más común de **xantomas tendinosos**.²

Se transmite como rasgo autosómico dominante y ocurre en 1:500 personas. El trastorno se debe a una mutación en uno de los genes que controla la formación de los receptores para LDL (receptores para la apoproteína B100) en las membranas celulares de todo el organismo; así, se producen sólo el 50% de ellos. Debido a esto las LDL son removidas del plasma a sólo dos terceras partes de la velocidad normal, no llegan a las diferentes células, se acumulan en el plasma y no se desencadena el mecanismo de feedback negativo que impide que se continúe la síntesis endógena de colesterol.¹

Los pacientes afectados presentan una duplicación o triplicación de sus niveles de LDL (y por tanto de colesterol) en plasma y un patrón electroforético IIa o IIb. Clínicamente pueden tener cifras elevadas de colesterol desde el nacimiento, sufren de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica prematura (70% de los pacientes desarrollan enfermedad coronaria antes de los 60 años de edad), y entre la tercera y sexta décadas de la vida, empiezan a presentar **xantomas tendinosos** (casi patognomónico de esta entidad), algunas veces **xantomas tuberoeruptivos** y **xantelasmas**, y además arco corneal. No se presentan en ellos otras alteraciones metabólicas.^{1,9}

Las formas homocigóticas son muy raras (1:1.000.000), mucho más severas⁹ y presentan en forma patognomónica **xantomas intertriginosos**.²

- b. Enfermedad hepática colestásica: Es secundaria a cirrosis biliar primaria o debida a drogas, o a atresia biliar; se produce incapacidad para la excreción del colesterol por la bilis, lo que causa su regurgitación hacia el plasma donde se une con la albúmina y con fosfolípidos formando una

nueva lipoproteína que se ha denominado "X", capaz de transportar altas cantidades de colesterol.²

Esta lipoproteína infiltra la dermis y el tejido celular subcutáneo causando la aparición de **xantomas planos** (característicos de esta afección) que se localizan principalmente en manos y pies, pero pueden generalizarse, por lo cual pueden confundirse con xantomas planos difusos. En las palmas se diferencian de los xantomas de los pliegues porque son placas y no "decoloraciones difusas", sobrepasan los límites de los mismos y toman color grisáceo con el tiempo.²

Estos pacientes tienen niveles muy elevados de colesterol plasmático (generalmente mayor de 500mg/dl) y un patrón electroforético de lipoproteínas tipo II.^{1,2}

Otras manifestaciones dermatológicas en ellos son: Xantomas tuberosos, tuberoeruptivos, xantelasmas, ictericia, hiperpigmentación y prurito.²

IV. El cuarto y último grupo lo conforman patologías que presentan un amplio rango de patrones electroforéticos de lipoproteínas, por lo tanto puede predominar el aumento de cualquiera de los principales lípidos plasmáticos en diferentes ocasiones, lo cual lleva a la aparición de diversos tipos de xantomas.

a. Hipotiroidismo: Dos mecanismos capaces de alterar el metabolismo de las lipoproteínas explican el amplio rango de patrones lipoproteicos que pueden presentarse en esta enfermedad: 1) El mixedema puede causar perfiles electroforéticos tipo IV o V (acumulación de quilomicrones y/o VLDL) ya que las hormonas tiroideas son necesarias para una adecuada actividad de la lipoproteína lipasa; 2) Puede asociarse también a hipercolesterolemia (tipo IIa o IIb) con incremento de LDL, ya que la hormona tiroidea es crucial en el proceso de oxidación del colesterol hepático para formar las sales biliares. También ha sido reportada en el hipotiroidismo la acumulación en el plasma de IDL con un patrón electroforético tipo III.

Estos pacientes pueden presentarse casi con cualquier tipo de xantoma, pero especialmente tuberosos, tendinosos y xantelasmas.¹

b. Síndrome nefrótico: La proteinuria masiva que se presenta en estos pacientes se acompaña de lipiduria. Esta última estimula la síntesis hepática de LDL, VLDL e IDL. Los pacientes pueden presentar patrones electroforéticos de lipoproteínas tipo IIa, IIb, III y IV y por tanto, xantelasmas, xantomas tendinosos y xantomas eruptivos.¹

c. Disgammaglobulinemias o paraproteinemias: Pacientes con mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, gammopatía monoclonal, crioglobulinemia, leucemia, linfoma, granulomatosis eosinofílica y artritis reumatoidea pueden presentar **xantomas planos difusos** (xantomatosis plana generalizada). Estas raras lesiones se observan como decoloraciones amarillo anaranjadas o café que se localizan en tronco y cuello en forma bilateral y simétrica. Pueden aparecer en presencia de hiperlipoproteinemias tipo

I, V o IIa o con niveles de lípidos plasmáticos normales. Ellos son patognomónicos de este tipo de trastornos.²

La causa de la aparición de los xantomas aún no está clara. Algunos investigadores creen que se deben a que los anticuerpos presentes en estas patologías pueden "enlazar" las lipoproteínas evitando así su excreción normal; otros opinan que se deben a una "lipidización" secundaria que sufren las células linforreticulares asociadas al trastorno sistémico.^{1,2}

XANTELASMAS

Constituyen la forma más común de xantomas cutáneos. Aproximadamente el 50% de los pacientes que los presentan no tienen alteración en sus lípidos plasmáticos.

El tipo más frecuente de hiperlipidemia que se encuentra en el 50% restante, es el IIa.⁴

En pacientes con xantelasmas y niveles aumentados de triglicéridos o colesterol, el riesgo de arteriosclerosis dependerá del tipo de lipoproteína elevada y su manejo se hará en relación con ella.⁴

En pacientes normolipémicos con xantelasmas, la situación es menos clara debido a que no existen suficientes estudios controlados sobre la prevalencia de enfermedades debidas a arteriosclerosis en este grupo de pacientes, y a que algunos de los resultados de los estudios de lípidos en ellos han sido contradictorios. Sin embargo hay datos que sugieren una asociación directa entre la presencia de xantelasmas (en pacientes normolipémicos) y mayor riesgo de arteriosclerosis, principalmente en los estudios que muestran cifras bajas de HDL y anomalías en los niveles de otras lipoproteínas y apolipoproteínas en este tipo de pacientes.⁴

Aunque son necesarios más estudios epidemiológicos y bioquímicos, con base en el conocimiento actual parece justificado medir los niveles de lipoproteínas plasmáticas y de las apolipoproteínas más asociadas con enfermedad arteriosclerótica, en pacientes normolipémicos con xantelasmas.⁴

XANTOMATOSIS NORMOLIPIDEMICAS

Los xantomas pueden surgir en ausencia de lípidos plasmáticos elevados^{1,2} bien sea asociados a otras enfermedades o en pacientes sin ningún trastorno subyacente.

Enfermedades como dislipoproteinemias y paraproteinemias (mieloma múltiple, crioglobulinemia, leucemia, linfoma etc), la tirotoxicosis, la disbetalipoproteinemia normocolesterolémica, la hiperapobetalipoproteinemia y pacientes con trastornos cutáneos inflamatorios previos como eritrodermias, eczema atópico o linfedema pueden presentar xantomas de diversas clases en ausencia de anomalías en sus lípidos plasmáticos.^{1,2}

Trastornos muy poco comunes como la xantomatosis cerebrotendinosa y la beta-sitosterolemia que se deben a la acumulación en los tejidos de esteroides inusuales (colestanol en la primera y sitosterol entre otros, en la segunda) se manifiestan con la aparición en la vida adulta de grandes xantomas tuberosos y tendinosos, además de enfermedad arteriosclerótica

prematura y anomalías neurológicas, oftalmológicas y hematológicas, mientras los enfermos tienen niveles séricos normales de lípidos.²

Finalmente, existen formas hereditarias de xantomas que aparecen en familias sin trastorno alguno del metabolismo lipídico.²

DIAGNOSTICO

El hallazgo de xantomas en sus pacientes obliga al dermatólogo a realizarles una cuidadosa historia clínica y examen físico dirigiendo su atención a aspectos como: La incidencia familiar de xantomas, la historia familiar de enfermedad arteriosclerótica prematura, la presencia de lipemia retinalis, arco senil y hepatoesplenomegalia, además de signos y síntomas de enfermedades que pueden causarlos como diabetes mellitus, trastornos tiroideos, enfermedad renal y enfermedades linfoproliferativas principalmente.¹

Desde 1992 fué definido por la SOLAT (Sociedad Latinoamericana de Arteriosclerosis) capítulo colombiano, el "perfil lipídico mínimo", es decir, el mínimo de exámenes de laboratorio que se deben solicitar para poder realizar una adecuada valoración de estos pacientes. De igual manera se determinaron los valores máximos que pueden ser aceptados como normales para cada una de las fracciones lipídicas, y los valores ideales para nuestra población (Ver Tablas No. 3 y No. 4).¹⁰

Perfil lipídico mínimo	
1.	Aspecto del suero a la extracción. Obtenido después de 12 horas de ayuno y colocado a 4 grados Centígrados por 12 horas.
2.	Determinación del colesterol total
3.	Determinación del colesterol de HDL
4.	Determinación de los triglicéridos
5.	Cálculo del colesterol de LDL. $\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol total (TC)} - \text{Colesterol HDL}$ (fórmula de Friedewald)

Valores ideales para el perfil lipídico mínimo	
Colesterol	< 200mg/dl
Colesterol de HDL	> 35mg/dl
Hombres y mujeres postmenopáusicas	> 45mg/dl
Mujeres premenopáusicas	> 45mg/dl
Triglicéridos	< 200mg/dl
Colesterol de LDL	< 130mg/dl

Pueden necesitarse exámenes de laboratorio adicionales para descartar los trastornos causantes de las hiperlipoproteinemias secundarias.¹ Además en casos especiales es posible cuantificar las lipoproteínas en forma aislada por medio de electroforesis en gel de agarosa, al igual que las apolipoproteínas con la premisa de que en las alteraciones del metabolismo lipídico es más importante la alteración de las apoproteínas que la de los lípidos propiamente dichos.¹⁰

Como ya fue enunciado, parece justificado realizar estos mismos estudios a pacientes con xantomas como único hallazgo al examen físico.⁴

TRATAMIENTO

El paso obligado en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias es la dieta. Los pacientes con sobrepeso deben iniciar un régimen de reducción. Virtualmente todos los pacientes con hiperlipoproteinemia primaria o secundaria pueden ser manejados únicamente con una dieta baja en colesterol y grasas animales saturadas y relativamente alta en aceites vegetales poliinsaturados, lo cual reduce las LDL plasmáticas.¹¹

El segundo paso persigue el control de factores agravantes como la diabetes mellitus, el alcoholismo y el hipotiroidismo, y la eliminación de todos los factores de riesgo que predisponen a la arteriosclerosis como el cigarrillo, la hipertensión, y la inactividad física.¹¹

La decisión de prescribir drogas hipolipemiantes adjuntas a la dieta, debe basarse en: Edad del paciente, sexo, historia familiar, presencia de enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica, presencia de otros factores de riesgo para enfermedad coronaria prematura, respuesta a la dieta y tipo de hiperlipidemia.¹²

Tratamiento de la hipercolesterolemia

1. Secuestradores de los ácidos biliares: La colestiramina y el colestipol son resinas insolubles de intercambio aniónico que secuestran colesterol y ácidos biliares en el intestino; esto disminuye su absorción por la mucosa y aumenta su excreción en las heces (la excreción fecal de esteroides aumenta 2 a 2.5 veces lo normal).¹ La depleción de ácidos biliares así causada, estimula su síntesis hepática a partir de colesterol, lo que a su vez causa disminución del colesterol hepático; esta disminución es compensada con la expresión de un mayor número de receptores para LDL plasmáticas (ricas en colesterol) en el hígado y mayor biosíntesis de colesterol. Al unirse a sus receptores hepáticos, se aumenta el catabolismo de las LDL por el hígado y su cifra plasmática baja (entre el 15% y el 30%). Al mismo tiempo se produce un aumento en las HDL, los triglicéridos y las VLDL.¹²

Sus principales efectos colaterales son: Cambios en la función intestinal (constipación y diarrea) y exacerbación de hemorroides preexistentes.¹²

2. Acido nicotínico: Es un medicamento efectivo y poco costoso que ejerce efectos benéficos sobre las concentraciones plasmáticas de todas las lipoproteínas. Puede ser usado en diferentes causas genotípicas de hipercolesterolemia primaria.¹²

Su mecanismo de acción preciso se desconoce; sin embargo a dosis entre 3 y 6 gr diarios logra: Reducir la lipólisis del tejido adiposo; inhibir la síntesis y secreción por el hígado de las partículas que contienen ApoB; disminuir la síntesis de lipoproteína(a) y cambiar el metabolismo de las

HDL, disminuyendo así las cifras de LDL y triglicéridos, y aumentando las de HDL.¹²

Comúnmente produce brote cutáneo, náuseas, dolor abdominal, boca seca y visión borrosa, por lo cual muchos pacientes no lo toleran. Además es hiperglicemiante y aumenta los niveles de ácido úrico, transaminasas y fosfatasa alcalinas.¹²

- Inhibidores de la HMG CoA Reductasa: Esta es la enzima que limita la velocidad de la síntesis de colesterol por el hígado. La lovastatina, pravastatina, simvastatina y otros, inhiben competitivamente la enzima, impidiendo la síntesis de colesterol. Cuando la reserva de colesterol hepático se agota, se estimula la expresión de receptores para LDL como mecanismo de compensación, lo que lleva a un aumento en el catabolismo tanto de LDL como de remanentes de VLDL.¹²

Estas son las drogas más potentes disponibles actualmente para reducir las cifras de colesterol, son bien toleradas y sus efectos colaterales son poco comunes.¹²

Estos tres grupos de medicamentos son los considerados de primera línea en el tratamiento de la hipercolesterolemia.¹²

- Fibratos: Como el clofibrato y el gemfibrozil. Sus mecanismos de acción se desconocen en su totalidad, pero se sabe que: Producen activación de la LPL; suprimen la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo; inhiben la síntesis de triglicéridos; incrementan la excreción de colesterol en la bilis sin reducir su síntesis y disminuyen las LDL al aumentar su catabolismo. Deben usarse siempre unidos a otras drogas en pacientes con hipercolesterolemia primaria, ya que reducen solo en un 5%-10% las cifras de colesterol LDL.¹²

La combinación de dos o más de estas drogas se usa en pacientes con hipercolesterolemia severa, o con el fin de complementar sus acciones y disminuir las dosis de cada una, logrando así, reducir sus efectos colaterales.¹²

Tratamiento de la hiperlipidemia combinada

En este grupo nos interesa la disbetalipoproteinemia familiar:

En estos pacientes la presencia de hipertrigliceridemia muestra una relativamente fuerte asociación con enfermedad cardiovascular prematura, por lo cual ameritan el uso de drogas hipolipemiantes si persisten hiperlipoproteinémicos después de la corrección de factores secundarios y de una dieta estricta.¹²

El objetivo de la terapia es reducir las VLDL aterogénicas y los remanentes de quilomicrones.¹²

Las drogas de elección son los fibratos, el ácido nicotínico y los inhibidores de la HMG CoA reductasa, en ese orden.¹²

Los fibratos son extremadamente efectivos y pueden llegar a producir reducciones del 40% al 60% en las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos.¹²

El ácido nicotínico puede reducir las concentraciones de VLDL e IDL entre 50% y 60%, aumentando además las de HDL en un 30%.¹²

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa son una importante alternativa para los fibratos, logrando reducciones en el nivel de colesterol y triglicéridos entre el 40% y 50%.¹²

Tratamiento de la hipertrigliceridemia

La razón para el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia moderada, se basa en la premisa de que una reducción en las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas ricas en triglicéridos retarda el desarrollo de arteriosclerosis. La terapia farmacológica debe iniciarse cuando a pesar de la corrección de factores secundarios, los triglicéridos permanecen en cifras mayores de 350mg/dl. En pacientes no diabéticos, la droga de elección es el ácido nicotínico, que logra reducciones de 50% a 75% en las VLDL y aumento en las HDL de hasta 30%, cuando se usa en dosis de 2 a 4.5gr/día.¹²

En pacientes con hipertrigliceridemia severa (>1000mg/dl) se busca, además del retardo del proceso aterogénico, prevenir el desarrollo de hepatomegalia, esplenomegalia, esteatosis hepática y probablemente, pancreatitis. En ellos el Gemfibrozil es la droga de elección, ya que en dosis de 1200 mg/día, logra reducir los niveles de triglicéridos hasta en 90%, eliminar la quilomicronemia e incrementar las concentraciones plasmáticas de HDL y LDL.¹²

CASO CLÍNICO

Paciente de 28 años, sexo femenino, mestiza, natural de Peque (Antioquia) y residente en Medellín, quien consultó al Servicio de Dermatología del Hospital San Vicente de Paúl, por la aparición progresiva desde los 8 años de edad de múltiples lesiones cutáneas asintomáticas, que en los últimos meses habían aumentado en número y tamaño.

La revisión por sistemas fue negativa.

Como antecedentes personales negó Diabetes mellitus, trastornos renales, hepáticos, tiroideos, cardiovasculares y cualquier otra patología de importancia. No fumaba, no ingería licor y jamás había usado anticonceptivos orales ni corticoesteroides.

En su familia nadie presentaba lesiones similares. No se pudo aclarar la presencia de muertes tempranas en sus familiares o causas de muerte en ellos.

Al examen físico encontramos una paciente en buenas condiciones generales, de hábito endomorfo, normotensa. Sin ningún signo clínico sugestivo de patología tiroidea, sin hallazgos anormales a nivel cardiopulmonar o abdominal y con pulsos periféricos normales.

Se observó en cambio la presencia de arco senil (Figura No. 2), pequeños xantelasma cerca al canto interno izquierdo y sobre el borde palpebral superior derecho (Figura No. 3), un gran xantoma tuberoso sobre la superficie de cada uno de los codos rodeados ambos por xantomas tuberoeruptivos (Figura No. 4), xantomas tendinosos sobre algunas de las articulaciones metacarpofalángicas de ambas manos y la quinta interfalángica proximal de la mano izquierda, además de xantomas intertriginosos en casi todos los espacios interdigitales (Figura No. 5) y finalmente dos grandes xantomas tuberosos en el pliegue interglúteo acompañados de xantomas tuberoeruptivos en ambos glúteos (Figura No. 6).

En sus exámenes de laboratorio se encontró:

Perfil lipídico:



Fig. No. 2.



Fig. No. 3.



Fig. No. 4.



Fig. No. 5.

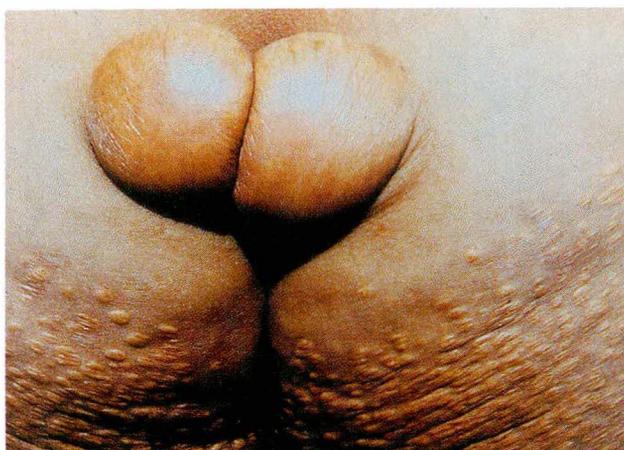


Fig. No. 6.

- Colesterol total 557 mgr/dl (valor normal (V.N.): hasta 200 mgr/dl).
- Triglicéridos 169 mgr/dl (V.N. hasta 170 mgr/dl).
- Lípidos totales 1230 mgr/dl (V.N. 450-600 mgr/dl).
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL) 22 (V.N. >45).
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) 34 (V.N. hasta 34).
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL) 501 (V.N. <150).

No se reportó el aspecto del suero al tomar la muestra.

La paciente no se realiza otros exámenes debido a sus precarias condiciones económicas.

De acuerdo entonces a su cuadro clínico: Presencia de todo tipo de xantomas, pero especialmente xantomas tendinosos e intertriginosos, arco senil de aparición muy temprana, y un perfil lipídico con hipercolesterolemia severa y aumento de las lipoproteínas de baja densidad, en ausencia de trastornos secundarios que pudieran causarle estas anomalías, se le hace diagnóstico de hipercolesterolemia familiar muy probablemente homocigótica (por su severidad, inicio muy temprano y presencia de xantomas intertriginosos patognomónicos de esta entidad). Se informa a la paciente del alto riesgo que tiene de desarrollar trastornos cardiovasculares y se le inicia dieta y ácido nicotínico a dosis de 3 gr/día.

La paciente no regresó a control.

SUMMARY

Xanthomas can be the only visible sign of severe systemic diseases, mainly the primary or secondary lipoprotein disorders.

This article presents the classification, clinical types, histological characteristics and treatment of xanthomas and also the lipoprotein metabolism whose disturbance leads not only to

the appearance of those lesions but also to severe cardiovascular morbidity.

A clinical case of xanthomatosis that led us to pursue this study.

Key Words: Hyperlipidemic xanthomatoses, Normolipidemic xanthomatoses, Lipoprotein metabolism, Therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Parker F. Xanthomas and hyperlipidemias. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985 July; 13(1): 1-30.
2. Cruz PD, East C, Bergstresser PR. Dermal, subcutaneous and tendon xanthomas: Diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988 July; 19(1), Part 1: 95-111.
3. Polano Mk. Xanthomatosis and Dyslipoproteinemias. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K et al. eds. *Dermatology in General Medicine*, Fourth Edition. McGraw-Hill, Inc. 1993; 1901-1916.
4. Bergman R. The pathogenesis and clinical significance of xanthelasma palpebrarum. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994 February; 30 (2), Part 1: 236-242.
5. Lever WF, Schaumburg G. Lipoidosis. Histiocytosis. In: *Histopathology of the skin*. Seventh Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1990: 426-451.
6. Ginsberg HN. Lipoprotein Metabolism and its relationship to Atherosclerosis. *Medical Clinics of North America*. 1994, January; 78(1): 1-20.
7. O'Brien KD, Alan Ch. The biology of the artery wall in the atherogenesis. *Medical Clinics of North America*. 1994, January; 78(1): 41-67.
8. Schaefer EJ. Familial Lipoprotein Disorders and Premature coronary artery disease. *Medical Clinics of North America*. 1994, January; 78(1): 21-39.
9. Smud R, Sermuklis B. Clasificación y Clínica de las hiperlipoproteinemias. *Avances en Dislipidemias*. PARKE DAVIS. Fascículo 2: 14-25.
10. Barbosa E. Diagnóstico de las dislipoproteinemias. *Boletín informativo, Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis, Capítulo Colombiano*. 1992; 2(4): 3-7.
11. Brovn MS, Goldstein JL. The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Twelfth Edition. McGraw-Hill, Inc. 1991: 1814-1825.
12. Larsen ML, Illingworth DR. Drug treatment of Dyslipoproteinemia. *Medical Clinics of North America*. 1994, January; 78(1): 225-245.

PIODERMA GANGRENOSO

Arias Escobar, Martha Inés

RESUMEN

El Pioderma Gangrenoso (PG) es una enfermedad ulcerativa de la piel que a pesar de haber sido descrita desde 1930, aún no se ha elucidado su etiopatogenia, siendo las teorías de tipo autoinmune las que más se acercan a su origen. Aunque en un 40-50% de los casos se encuentra limitado a la piel, es frecuente su asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de carácter hepático, reumatológico, inmunológico o hematológico. El diagnóstico se basa exclusivamente en la presentación clínica y la evolución de la enfermedad ya que no existe una prueba de laboratorio específica, y la histopatología sólo es sugestiva pero no confirmatoria. Los tratamientos del PG incluyen una amplia variedad de modalidades terapéuticas que pueden ser clasificadas como locales y sistémicas, siendo los corticoesteroides orales el pilar del tratamiento.

Palabras Clave: Pioderma Gangrenoso, etiología desconocida, diagnóstico clínico.

DEFINICION

El Pioderma Gangrenoso es una enfermedad ulcerativa de la piel, poco común, de etiología desconocida, la cual está frecuentemente asociada a enfermedades sistémicas (colitis ulcerativa, enfermedades del sistema retículo endotelial, enfermedades reumatológicas), cuyo diagnóstico básicamente es clínico, dado por las características específicas de las lesiones ya que los hallazgos histológicos y de laboratorio no son consistentes.¹

Uno de los aspectos más característicos es la existencia del fenómeno de patergia (inducción de lesiones después de un traumatismo).²

EPIDEMIOLOGIA

Algunos autores sugieren una ligera mayor frecuencia en mujeres. Se ha descrito en pacientes de la primera a la novena décadas de la vida. La mayoría de los casos se presentan en edades medianas entre los 30 y los 50 años.³ Es rara en niños y el caso del paciente más joven que se ha publicado hasta ahora ha sido el de un niño de 7 meses (en un sitio previo de vacunación).^{2(citado por el autor)}

Martha Inés Arias Escobar
Residente de III año de Dermatología
Hospital San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia
Correspondencia: Martha I. Arias E., Cra 49 No 65-35, Teléfono: 244 55 57

ETIOPATOGENIA

A pesar de haber sido descrita por Brunsting y colaboradores en 1930, la patogénesis del Pioderma Gangrenoso aún no está clara.⁴ Se han sugerido muchas teorías, incluyendo infecciones, vasculitis, reacción de Shwartzman, coagulación intravascular y fenómenos de autosensibilización^{5(citado por el autor)} algunas de las cuales han sido descartadas por estudios posteriores.

La clave de la base etiológica y patogénica de esta enfermedad podría encontrarse en su frecuente asociación a enfermedades sistémicas, en las cuales se sospechan o intervienen fehacientemente mecanismos autoinmunes. El fenómeno de patergia sugiere respuestas inflamatorias alteradas, exageradas e incontroladas a estímulos inespecíficos.⁴

El mayor énfasis se ha hecho sobre alteraciones en la inmunidad humoral, inmunidad mediada por células, las funciones de los neutrófilos y el complemento.⁵ En pacientes con Pioderma Gangrenoso se han observado hiper e hipogammaglobulinemias pero este hallazgo, así como la asociación ocasional de PG con gammopatías (Ig A principalmente) y proteínas del mieloma, es una evidencia insuficiente para apoyar la intervención de la alteración de la regulación de las respuestas inmunológicas humorales como proceso patogénico básico.^{4,6} Los defectos en la inmunidad celular incluyen anergia cutánea al dinitroclorobenceno y a otros antígenos de llamada, pérdida de la toxicidad linfocitaria inducida por fitohemaglutinina, disociación entre la respuesta blastogénica normal y la ausencia de producción del factor inhibitorio de macrófagos, y moderada reducción en la transformación de linfocitos. Algunos autores han demostrado la presencia de un factor sérico circulante que suprime, in vitro, la respuesta inmunológica de los pacientes, así como en aquellos sujetos sanos.⁷ En cuanto a las alteraciones del complemento, un estudio demostró principalmente Ig M, C₃ y fibrina alrededor de los vasos en 53% de los pacientes y en un 24% en la unión dermoepidérmica. En el mismo estudio se demostró inmunofluorescencia directa en la piel perilesional en un 60% de los pacientes. Otros han fallado en demostrar depósitos de inmunoglobulina y complemento en lesiones de PG.^{5(citado por el autor)} Se han descrito una serie de anomalías en la función de los neutrófilos incluyendo inhibición in vitro de ésta, quimiotaxis neutrofilica disminuida, migración retardada y anormal actividad bactericida, y disminución de la fagocitosis por neutrófilos. Otros autores han encontrado quimiotaxis neutrofilica normal y aumento en la capacidad de migración de neutrófilos y monocitos, lo que contribuiría a una incrementada respuesta inflamatoria en el paciente.^{8(citado por el autor)}

A partir del número y variedad de causas que han sido propuestas, es evidente que el mecanismo responsable para el desarrollo de las úlceras cutáneas todavía tiene que ser elucidado. En el momento aún no es claro que se trate de un

proceso inmunológico único o que la presentación clínica de las lesiones ulcerosas que constituyen el Pioderma Gangrenoso simplemente representen el punto morfológico común de un número de diferentes procesos.¹

CUADRO CLINICO

La característica sobresaliente del PG es una úlcera irregular con un borde inflamatorio elevado y una base necrótica pastosa.⁴ El dolor (75%) y la sensibilidad, frecuentemente severos, son marcadores de PG.³

La historia natural de la enfermedad generalmente sigue uno de dos cursos: un curso agudo y rápidamente progresivo (días), o un curso más lento (semanas a meses). Las lesiones usualmente curan dejando una cicatriz atrófica, irregular, cribiforme, como papel delgado.³

Comienza como un nódulo profundo o como una pústula hemorrágica superficial de novo o después de traumatismos mínimos. Las lesiones se rompen y ulceran, segregando una exudado purulento y hemorrágico; el borde irregular es elevado y de color rojo oscuro o púrpura; está socavado, es húmedo y con frecuencia está perforado, de manera que la presión libera pus en la úlcera a través de los orificios.⁴

El margen de una ulceración en avance está rodeado por un halo de eritema brillante; puede expandirse rápidamente en una lesión y más lentamente en otras, de manera que se produce una configuración serpigínea. La base de la úlcera está parcialmente cubierta por material necrótico, es irregular y granulada y está tachonada por pequeños abscesos. Las úlceras superficiales pueden estar limitadas a la dermis, pero con frecuencia se extienden a la grasa e incluso a la aponeurosis.⁴

Las lesiones suelen ser solitarias o en grupos que luego confluyen para formar ulceraciones multicéntricas irregulares. También se producen múltiples lesiones que aparecen en forma simultánea en diferentes partes del cuerpo. Los sitios de predilección son las extremidades inferiores, nalgas, abdomen y cara, pero puede estar afectada cualquier región corporal. Las mucosas suelen estar respetadas, pero pueden producirse lesiones aftoides en la mucosa oral; en raras ocasiones se observó compromiso ulcerativo masivo de la cavidad oral y los ojos.⁴

Wernikoff y colaboradores actualizan el tema del denominado PG Maligno, que es un cuadro clínico caracterizado fundamentalmente por su localización en cabeza y cuello, la falta de enfermedad asociada y la ausencia de bordes socavados y de eritema alrededor de las lesiones ulcerosas. Consideran que a pesar de estos caracteres distintivos, el PG Maligno es una variante del PG y debe ser tratada como tal. La mayor parte de los pacientes han sido hombres jóvenes, y varios de ellos han presentado la asociación con anomalías neurológicas, sobre todo parálisis de los nervios craneales periféricos.² (citado por el autor)

El PG Peristomal aparece aproximadamente en el 5% de los pacientes que padecen la enfermedad de Crohn y ostomías. Puede estar relacionado con el fenómeno de patergia. Se presenta en sitios de traumatismos aun sin enfermedad intestinal activa. Los casos revisados hasta el momento suman 11 y se han presentado dentro de los 8 meses del acto quirúrgico.²

El Pioderma Superficial Granulomatoso es una variante crónica superficial benigna de PG inicialmente descrita por Wilson-Jones y Winkelman de la cual hasta 1993 se habían recopilado

32 casos.⁶ (citado por el autor) Algunas lesiones desaparecen espontáneamente y otras responden a los corticoesteroides tópicos.²

Se ha descrito la aparición de una forma ampollar de PG en un paciente que era tratado con el factor estimulante de colonias de granulocitos por una leucopenia severa a consecuencia de un tratamiento por un carcinoma de pulmón de células pequeñas.² (citado por el autor)

Los casos atípicos pueden semejar una púrpura fulminans, dermatosis neutrofilicas o, en casos abortivos tempranos, eritema nudoso o vasculitis nodular.⁹

HISTOLOGIA

El cuadro histológico del PG no es diagnóstico. Muestra hallazgos variables y no específicos. Al comienzo, cuando existen pústulas o nódulos fluctuantes, se encuentran un absceso bastante bien circunscrito en el que predominan los neutrófilos (Holt y cols). En los casos que incluyen ampollas periféricas, además del infiltrado neutrofilico denso en la dermis superior, se aprecia una ampolla multilocular intraepidérmica (Pye y Chouhury).¹⁰

La úlcera bien desarrollada carece de epidermis y revela necrosis y un infiltrado inflamatorio agudo en la dermis superior, y crónico en la inferior. En ocasiones se identifican algunas células gigantes de cuerpo extraño (Stathers y cols). El infiltrado puede extenderse al tejido celular subcutáneo. La epidermis del borde de la úlcera puede mostrar hiperplasia.¹⁰

La histopatología precisa de las lesiones es variable en diferentes áreas con una infiltración linfocítica predominante, edema endotelial y necrosis fibrinoide en la zona periférica eritematosa e infiltrado mixto denso de linfocitos y neutrófilos con formación temprana de abscesos, centralmente. El agrupamiento perivascular de linfocitos y células plasmáticas es un hallazgo consistente.¹

Cabe destacar que cuando la muestra de biopsia se obtiene del borde eritematoso de la úlcera, siempre se encuentra vasculitis linfocítica. Además del infiltrado linfocítico perivascular a menudo se descubre necrosis fibrinoide acompañada de infarto y trombosis vascular.¹⁰

Samitz cree que los hallazgos histológicos de vasos sanguíneos dilatados e ingurgitados, con paredes edematosas, fibriladas y fragmentadas, son determinantes para el diagnóstico de PG.¹¹ (citado por el autor)

ASOCIACIONES

Puede producirse PG como una enfermedad limitada a la piel en 40-50% de los casos (idiopática).⁴ Cuando se está frente a un cuadro clínico de PG se debe hacer un estudio a fondo sobre la posibilidad de enfermedad inflamatoria intestinal o asociación con enfermedades de carácter hepático, reumatológico, inmunológico o hematológico.²

PG y Enfermedad del Tracto Gastrointestinal

La asociación con colitis ulcerativa es bien conocida, y 4 de los 5 pacientes descritos originalmente por Brunsting tenían esta enfermedad. Estos autores también refieren que la actividad de las lesiones en la piel tienden a ser paralelas a las

de la enfermedad intestinal. Se han reportado algunas excepciones. Inicialmente se hablaba de una incidencia del 50% que contrasta con los estudios más recientes que indican una incidencia del 7-13%. La incidencia de PG en pacientes con colitis ulcerativa va de 1.6 a 5%;³ sin embargo junto con el eritema nudoso, el PG representa el trastorno dermatológico específico más común que acompaña a la colitis ulcerativa.⁴

Usualmente el PG es consecutivo a la colitis (factor condicionante para la enfermedad cutánea). Extractos de pacientes con colitis ulcerosa contienen proteasas epidermolíticas. También se observa una asociación de PG con enfermedad de Crohn, pero la prevalencia es mucho menor que la colitis ulcerativa variando de 0.15 a 1.2%.⁴

Artritis

La asociación entre artritis y PG no es una observación reciente. Dos de los pacientes originales de Brunsting tuvieron una poliartritis aguda. Actualmente, se reconoce que la artritis frecuentemente se asocia con PG y habitualmente lo precede. La prevalencia de síntomas articulares en pacientes con PG va desde 44-53%.

La naturaleza de los signos y síntomas, aunque frecuentemente están pobremente caracterizados, varía desde artralgiyas menores a severas con deformidad y artritis progresiva.

Pueden ocurrir tres formas de artritis en pacientes con PG:

- ◆ Artritis similar a artritis reumatoidea pero sero(-). (La más frecuente).
- ◆ Artritis reumatoidea sero (+) clásica.
- ◆ Los pacientes con colitis ulcerativa pueden experimentar una "colitis-artritis" que se caracteriza por ser: oligoarticular, intermitente, aguda, sero(-), asimétrica.³

Tiende a exacerbarse con la enfermedad intestinal, a pesar de la presencia o ausencia de PG.

En un estudio reciente de 15 pacientes con PG, la poliartritis inflamatoria fue la enfermedad sistémica asociada con mayor frecuencia, observándose en 8 pacientes.⁴

Enfermedad Hematológica

Se informó un número creciente de pacientes en quienes el PG se asoció con mieloma o con paraproteinemia sin mieloma principalmente del tipo Ig A, pero también de los tipos Ig G e Ig M. El mieloma habitualmente aparece después del PG pero se han descrito casos en que lo preceden y en los cuales la actividad de ambas enfermedades no estaban relacionadas.³ Los desórdenes más comúnmente asociados son las leucemias mielógena aguda y crónica, y raramente la leucemia linfocítica aguda.³ Se lo describió en pacientes con policitemia vera y osteomieloesclerosis. En algunos casos el PG precedió a las primeras manifestaciones clínicas de leucemia y por lo tanto condujo a la detección del trastorno hematológico, pero habitualmente no existe correlación de las actividades de la médula ósea y la piel.⁴

La variante ampollosa de PG ha sido la que más comúnmente pero no exclusivamente, se ha asociado con los trastornos hematológicos descritos.³

Otras afecciones

El PG se ha asociado también con una amplia variedad de otras enfermedades, tales como hemoglobinuria paroxística nocturna, linfoma no Hodgkin, SIDA, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Takayasu, granulomatosis de Wegener, LES, síndrome de Behcet, sarcoidosis, úlcera gástrica y duodenal. Existen también 2 reportes de PG asociado con tumores sólidos. Uno fue un paciente con un tumor carcinóide y el otro paciente tenía un carcinoma adrenocortical.¹¹ (citado por el autor) Se ha informado un paciente con dermatosis pustular subcórnea comprobada, paraproteinemia por Ig A y PG, una asociación que podría sugerir que al menos algunas de las erupciones pustulosas descritas en la literatura más antigua podrían haber representado una enfermedad de Sneddon Wilkinson.⁹ También se ha reportado un caso de PG con compromiso pulmonar¹² y la coexistencia de PG con síndrome hemofagocítico.¹³

DIAGNOSTICO

Debido a la ausencia de una prueba de laboratorio específica, y a que la histopatología es sólo sugestiva pero no confirmatoria, el diagnóstico de PG se basa exclusivamente sobre la presentación clínica y la evolución.⁴

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las lesiones tempranas papulopustulares y lesiones similares a placas incluye:

- Folliculitis
- Furunculosis
- Picaduras de insectos
- Celulitis y paniculitis, incluyendo eritema nudoso.

En lesiones completamente desarrolladas el diagnóstico debe excluir:

- Gangrena progresiva postoperatoria
- Ectima gangrenoso
- Infecciones por clostridios y micobacterias atípicas
- Micosis profundas
- Amebiasis
- Úlceras tropicales
- Pénfigo vegetante
- Úlceras por éstasis
- Granulomatosis de Wegener
- Iododerma o Bromoderma
- Infección crónica por herpes simple
- Vasculitis reumática
- Enfermedad de Behcet
- Lesiones facticias
- Sífilis terciaria
- Necrosis por warfarina y heparina.^{3,4}

LABORATORIO

Los estudios de laboratorio deberían incluir:

- Un recuento sanguíneo completo
- Química sanguínea
- ANA y FR
- Niveles séricos de Bromo y Yodo
- VDRL
- Perfil hepático

- Uroanálisis
- Determinación de proteína de Bence Jones
- Proteínas séricas-Electroforesis de inmunoglobulinas
- Rayos X de tórax
- Estudios de TGI
- Biopsia de lesiones tempranas o del margen de lesiones viejas para:
 - Estudio histopatológico
 - Cultivo de bacterias, hongos, micobacterias y amebas.
- Intradermorreacciones
- Función de leucocitos y linfocitos in vitro
- Médula ósea (?).³

TRATAMIENTO

Los tratamientos del PG comprenden una amplia variedad de modalidades terapéuticas que pueden ser clasificadas como locales y sistémicas. Dentro de las locales hay que incluir las aplicaciones con povidona-ioduro, el nitrato de plata al 0.5%, el peróxido de benzoilo, el hexaclorofeno y el permanganato de potasio.

Las inyecciones intralesionales con acetona de triamcinolona son preferidas por algunos como el tratamiento de elección en las lesiones iniciales. El éxito depende de cuán temprano se inicie el tratamiento.

El cromoglicato de sodio en solución al 2% ha sido empleado en el tratamiento del PG con buenos resultados. La aplicación se efectúa 3 veces por día.

Los corticoides por vía oral han constituido el pilar del tratamiento y ejercen su acción aumentando la quimiotaxis monocitaria y la fagocitosis neutrófila. Las dosis iniciales van de 60-80 mg diarios con una disminución adecuada de acuerdo con la respuesta terapéutica.

La sulfasalazina ha sido empleada con cierta frecuencia y las dosis han variado entre 1-4 gr cuatro veces por día.

La dapsona, en la dosis de 300-400 mg diarios ha sido reportada como útil.

La clofacimina es un agente antimicrobiano que tiene efecto bactericida intracelular y aumenta la capacidad de fagocitosis de los neutrófilos tanto in vitro como in vivo. Desde hace años es usada en el tratamiento del Pioderma Gangrenoso, incluso en algunos casos refractarios a otros medicamentos. La dosis recomendada es de 300-400 mg diarios. En algunos casos, la mejoría se observa corto tiempo después de implantado el tratamiento.

Se ha enfatizado el buen resultado logrado con el hidrocloreuro de minociclina en la dosis de 300 mg diarios. El mecanismo de acción de la medicación parecería estar relacionado con las propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras con disminución del estímulo antigénico responsable de la producción de las lesiones.

Se ha aconsejado el uso de la cámara hiperbárica de oxígeno, aparentemente con buenos resultados.

La pulsoterapia con bolos endovenosos de metil prednisolona (1,5 gr por día por 5 días) ha resultado beneficiosa en quienes han fallado otras terapias más convencionales. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados. La pulsoterapia ha

sido también utilizada en asociación, por ejemplo, de cloram-bucil y corticoides orales.

Se ha considerado que el uso de la terapéutica inmunosupresora debería estar limitada a aquellos pacientes en los cuales la enfermedad que acompaña al PG merece tal tipo de terapéutica o a aquellos pacientes en los cuales la enfermedad es refractaria a los tratamientos convencionales. Se han utilizado en casos específicos la ciclofosfamida, la mostaza nitrogenada (tópica-mente, solución acuosa al 20%); la 6-Mercaptonuria (2.5 mg/kg/día); el melfalán (2mg/día) y azatioprina (150-300 mgs/día). La ciclosporina A se ha usado recientemente en pacientes con PG de muy difícil manejo, que no habían respondido a tratamientos anteriores y se han sucedido una serie de trabajos relatando el buen resultado logrado con este medicamento. Consideran que el efecto benéfico de la ciclosporina estaría basado en la supresión de los linfocitos T ayudadores. Se han utilizado dosis que van desde los 3-10 mg/kg/día. En una paciente se usó de forma intralesional, con una curación a los 3 meses. Al usar este medicamento se debe realizar un estrecho seguimiento descartando los efectos secundarios.^{2(c)}

SUMMARY

Pyoderma gangrenosum (PG) is an ulcerative skin disorder whose etiopathogenesis has not been clearly elucidated despite the fact that it was described in 1930. Although it appears limited to the skin in some 40-50% of the cases, it is frequently associated with inflammatory bowel disease, rheumatological, hepatic, immunologic conditions, which fact has led to the theory of a possible autoimmune disorder. The diagnosis is based on the clinical presentation and the evolution of the disease because there is no specific laboratory test and the histopathology is just suggestive of the process. Many therapeutic modalities have been used for PG both topically and systemically and from all of them corticosteroids continue to be the most reliable ones.

BIBLIOGRAFIA

1. Schaeferle SY, Bergfeld WF, Sentez D, et al. Pyoderma gangrenosum: A review. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 559-68.
2. Jaimovich L, Allevato MA. Pioderma Gangrenosa. *Acta Terap Dermatol* 1994; 17:245-252.
3. Newell LM, Malkinson FD. Comentario: Pyoderma Gangrenosum. *Arch Dermatol* 1982; 118: 769-776.
4. Wolff K, Stingl George. Pyoderma Gangrenosum. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Fredberg IM, Austen KF (Eds). *Dermatology in General Medicine*. Fourth Edition. Mc Graw-Hill, Inc 1993: 1171-1182.
5. Jennings JL. Pyoderma gangrenosum: Successful treatment with intralesional steroids. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 575-580.
6. Prystowsky JH, Kahn SN, Lazarus GS. Present Status of Pyoderma Gangrenosum. *Arch Dermatol* 1989; 125: 57-64.
7. Greelberg SJ, Jegasothy BV, Johnson RB, et al. Pyoderma Gangrenosum. *Arch Dermatol* 1982; 118:495-502.
8. Hardwick N, Cere R. Superficial granulomatous pyoderma. A report of two cases. *British Journal of Dermatology* 1993; 129: 718-722.
9. Ryan TJ. Cutaneous Vasculitis. In: *Textbook of Dermatology*. Rook W, Wilkinson, Ebling (Eds) Fifth Edition. Blackwell scientific Publication, 1992: 1922-27.
10. Systemic diseases with cutaneous manifestations. In: *Histopathology of the Skin*. Lever WF, Schaumburg-Lever G (Eds). Philadelphia: J. B Lippincott, 1990: 214-15.
11. Walton S, Wyatt EH. Pyoderma Gangrenosum: Associations Revisited. *International Journal of Dermatology* 1992; 31(8): 574-577.
12. Vignon-Pennanen MD, Zelinsky-Gurung A, Janssen Fabienne, et al. Pyoderma Gangrenosum with Pulmonary Involvement. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1239-1242.
13. O'Keane JC, Martin AW, Wilgram GF. Pyoderma Gangrenosum Coexistent With The Hemophagocytic Syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(5): 782-784.

SARCOMA DE KAPOSÍ

Restrepo Gutiérrez, Juan Carlos

El Sarcoma de Kaposi (SK) fue descrito inicialmente en 1872 por el médico húngaro Moriz Kaposi el cual lo definió como una "neoplasia multicéntrica cutánea que afecta a individuos ancianos y tiene un cuadro clínico prolongado". A esta neoplasia la denominaría "Sarcoma pigmentado múltiple idiopático". En el artículo original se publicaron 5 casos, el primero de ellos fue un paciente de 68 años de sexo masculino el cual había sido admitido inicialmente en 1868. El doctor Moriz Kaposi fue un importante exponente de la Dermatología Viena e igualmente impulsor de la Dermatología Clínica y la Dermatohistopatología. Aparte de su título de médico en 1861, alcanzó los de Cirujano en 1862 y el de Máster en Obstetricia en 1866.^{1,2}

Curiosamente había modificado su nombre para evitar confusiones con otros médicos de la región, es decir dejó de llamarse Moritz por Moriz; además solicitó que su apellido se le acentuara en la primera sílaba como se pronunciaba en Hungría y en relación con su sitio de origen.¹

EPIDEMIOLOGIA

El SK clásico es el causante del 0.02 al 0.06% de los tumores malignos en USA.^{2,3} Además muestra preponderancia por ciertos grupos étnicos, tales como los judíos Ashkenasi y/o los descendientes del Mediterráneo. Además afecta con mayor frecuencia los habitantes de ciudades del norte de Europa, especialmente Suecia y Noruega.^{2,3,4}

No se encuentra importante incidencia familiar, pero sí la hay poblacional: además se ha descrito una proporción de 15:1 predominando en los hombres, aunque existen estudios antiguos en donde se han reportado proporciones de 2:1 y de 3:1.^{2,3,4}

No hay hasta el momento informes acerca de marcadores genéticos, aunque se ha hablado del HLA DR5.^{2,4}

Los grupos de edad más comúnmente afectados en términos generales son la tercera y novena décadas de la vida.^{2,4}

Se ha postulado, y en relación al SK clásico, que su presentación entre los caucásicos del suroeste de África es de buen pronóstico, teniendo en cuenta que éstos son HIV⁽⁺⁾ aunque sí se asocia más con neoplasias del tipo linforreticular.^{2,4}

Por último los avances en genética, epidemiología, bioquímica y biología molecular han permitido un mayor conocimiento sobre el SK.

ETIOLOGIA

Actualmente su etiología es desconocida,^{2,5} pero existen suficientes reportes que permiten asegurar que no puede ser atribuido solamente a la inmunosupresión. Aunque el Sarcoma de Kaposi es 300 veces más común en individuos infectados con el HIV que en aquellos inmunosuprimidos iatrogénicamente, la infección por sí misma no da explicación a las diferentes formas de presentación.^{2,5}

Se tiene definido también que su inicio se asocia en forma directa con el nivel de inmunosupresión.

Se ha observado que la HIV -1- TAT (proteína viral que se libera en suero de células infectadas con V.I.H) puede unirse en ratas transgénicas machos a las células fusiformes del SK favoreciendo el desarrollo de la angiogénesis en la dermis.^{4,6}

En humanos el HIV-1 ataca las células de Langerhans epidérmicas, actuando como un estímulo mitótico para las células de la dermis, en donde están descritas las "KS stem-cell".⁷

Algunos autores han publicado su asociación con diferentes prácticas sexuales: de éstas se destacan el contacto anal y oral.⁴

Desde 1972 se han planteado teorías infecciosas. Algunas son las de infección por Herpes virus y también la asociación con Citomegalovirus especialmente en Europa. Además en referencia con los virus, se han postulado algunas especies no pertenecientes a los retrovirus como son los del virus de la Hepatitis B y el del Papiloma virus humano.^{2,6}

Se han encontrado anticuerpos contra la GP 41 y la nefroproteína en paciente homosexuales (HIV (-)) por el método de Elisa y la PCR señalando la importancia de los retrovirus.

En lo referente a su etiopatogénesis se plantea que el virus se adquiere exógenamente o por activación endógena debido a un estímulo (Endocrino - inmunológico ó microbiológico) o ante factores exógenos predisponentes del orden genético o farmacológico. El organismo tratando de atacar al agresor produce mediadores tales como Oncostatin-M, PDGF, los cuales producen un estímulo proliferativo para la célula madre del S.K.; éstas a su vez, por efecto autocrino, se perpetúan produciendo mediadores tipo IL-6, los cuales disparan otros mediadores paracrinos que favorecen la neoangiogénesis como son el factor de crecimiento ácido y básico del fibroblasto: aFGF, bFGF; el factor estimulador de las colonias del Granulocito y Monocito: GM - CSF; y la Interleuquina IL1B.^{2,6}

HISTOGENESIS

La gran actividad angiogénica del SK probablemente se relacione con la sumatoria de los efectos de la proteína viral TAT y el bFGF.

Se ha considerado que la célula madre del SK pudiera ser cualquiera de las de origen vascular tales como los pericitos, las células del músculo liso, la célula endotelial además de los fibroblastos, las células de Schwan y las células mesenquimatosas indiferenciadas.

Se ha observado que las células del SK tienen filamentos de vimentina, que están embebidos en una matriz extracelular que contiene proteínas de la lámina basal como colágeno IV y laminina, y reaccionan con Ac contra los marcadores: BMA - 120, EN-4, Jc 70/CD 31, Q-bend/CD34, el OKH5/CD36 y el E-92. Aparte de lo anterior las células del SK tienen actividad de ATPASA y de 5-nucleotidasa como las células endoteliales vasculares. De ahí que pueda decirse que las células del SK muestran varias propiedades funcionales e inmunomorfológicas, como las células endoteliales de la microvasculatura de la dermis.^{2,6}

En contraste con lo anterior, otros investigadores han observado que las células del SK reaccionan contra ciertos marcadores antigénicos de las células linfáticas más que del endotelio, además de ciertas similitudes con éstas por ser células elongadas, con grandes brechas, sin contacto intercelular, con lámina basal interrumpida, sin cuerpos de Weibel Palade y con pericitos que lo rodean.^{2,6}

Se ha demostrado que la bFGF y TaT son capaces, por separado, de inducir cambios histológicos similares a los del SK en cultivo de células del endotelio humano. Sin embargo, la alteración que más asemeja a la neoplasia ocurre cuando son aplicadas, de manera secuencial, primero la citoquina y después la proteína viral.⁶

La TaT posee la capacidad de competencia con la fibronectina y simula con gran eficiencia la función de las moléculas de la matriz extracelular, siendo la responsable de la adherencia y migración de las células malignas (lo cual explicaría el comportamiento biológico tan agresivo de esta neoplasia en los infectados por VIH). Por último, la proteína TaT posee gran capacidad para activar la expresión de la enzima colagenasa de tipo IV, un factor adicional para la invasividad del tumor.^{2,6}

Finalmente en pacientes con exagerado estímulo inmunológico (como ocurre entre la población de hombres homosexuales, merced a las infecciones recurrentes), la citoquina bFGF induce la expresión de numerosas integrinas, que actúan como receptores para la proteína TaT, presente en exceso al ser secretada por las células inflamatorias. La respuesta celular a TaT genera un comportamiento biológico más agresivo, y explica las manifestaciones clínicas de la neoplasia.⁴

PATOGENESIS

Aún no se sabe con exactitud de dónde proviene la célula fusiforme del SK pero hoy en día se reconocen factores que actúan sobre esa célula madre.³

En 1983 (Nokamura y Salahuddin) cultivaron células fusiformes originadas en una efusión pleural de pacientes con AIDS-SK.

Esas células fueron:

1. De origen mesenquimatoso (vimentina positivas).
2. Tenían características endoteliales
Ulex europeans agglutinin (UEA)
Inhibidor del activador del plasminógeno tisular (T-PAI).
3. Pero no tenían marcadores típicos endoteliales como:
Von Willebrand factor VWF, PAL- E, EN-4 y BMA
120 (aunque otros sí los han encontrado).

Toda esta heterogeneidad se refleja en todos sus requerimientos para crecer.⁴

Se ha encontrado que factores liberados de los CD₄ infectados con retrovirus favorecen su crecimiento; en contraste, han observado que factores que normalmente promueven el crecimiento de las células endoteliales, tales como el factor de crecimiento de los fibroblastos (aFGF, bFGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), como también las citoquinas IL-1 y TNF- no sirvieron o sólo de manera transitoria, estimularon las células del SK asociado al SIDA (AIDS-SK).

Se ha observado que el que mayor estimulación produce en condiciones mediadas por los retrovirus es una molécula de aproximadamente 30 KDa que al parecer es la Oncostatina M (mide 28 a 36 KDa). Esta es producida por linfocitos T activados y monocitos. Ella ni induce ni mantiene la proliferación de las células endoteliales humanas normales pero sí incrementa la expresión de la IL-6. La oncostatina M, la IL-6 y la HIV-1-TaT se ha reportado que actúan como mitogénicos para células derivadas de lesiones de SK en AIDS. Todo lo anterior podría explicar que el SK no se origina de una célula endotelial madura pero sí de una célula mesenquimatosas no diferenciada y pluripotencial.^{2,6}

Otros han encontrado que las líneas celulares del SK fueron altamente dependientes de PDGF como un mitógeno mayor y lo anterior fue demostrado por la fuerte expresión de receptores para PDGF en las lesiones de SK.¹³

Se ha visto que las líneas celulares de AIDS-SK (que responden a Oncostatin M, IL-6, HIV-1-TaT) tienen importante poder angiogénico. Todos los datos indican que las células del SK per-se producen factores angiogénicos lo cual se ha demostrado en la expresión de diferentes líneas celulares de: bFGF; IL-6; GM - CSF; IL-1; TNF; lo anterior puede resumirse en que las células del SK: 1. Llevan a la proliferación de las células endoteliales del capilar normal y de los fibroblastos; 2. E inducen quimiotaxis e invasividad de la célula endotelial. Lo anterior significa que la secreción de las citoquinas por la célula del SK in vivo tiene 2 consecuencias: 1. Estimulación autocrina por medio de IL-6 y 2. Paracrina con la estimulación de las células normales, resultando en neoangiogénesis e inflamación.^{4,12}

PATOLOGIA

En lo referente a sus hallazgos histológicos, se han planteado diferentes propuestas pero lo que a continuación se describe,

permite en el concepto del autor hacer mejor claridad sobre los hallazgos²:

1. Etapa de parche

- a. Proliferación de vasos sanguíneos irregularmente distribuidos que disecan entre las fibras de la dermis reticular.
- b. Glóbulos rojos extravasados
- c. Hemosiderófagos

2. Etapa de placa

- a. Células en huso entre los espacios vasculares formando fascículos.
- b. Células fusiformes del endotelio con anomalías en sus mitosis y sus núcleos.
- c. Glóbulos rojos extravasados
- d. Inclusiones eosinofílicas ocasionales en las células fusiformes.

3. Etapa de nódulo

- a. Células fusiformes bien definidas y densamente empacadas
- b. Figuras mitóticas
- c. Glóbulos rojos extravasados
- d. Hemosiderina y hemosiderófagos
- e. Células fusiformes con cuerpos de inclusión hialinos y eosinofílicos.

CLINICA

1. SK Clásico^{2-5, 7-9}

En USA su incidencia es del 0.02 a 0.06% de los tumores malignos. Rara vez compromete a los niños. Se asocia al HLA DR5 y al HLA DW19, frecuentemente se presenta en descendientes del Mediterráneo, además del norte de Europa. En Colombia entre 1935-1985 se encontraron 79 casos.

Usualmente comienza como una mácula "color salmón" en la porción distal de las extremidades inferiores; la mayoría de las veces la lesión progresa muy lentamente y puede coalescer en grandes placas; alternativamente se observan lesiones solitarias que progresan y finalmente forman nódulos y tumores fungiformes.

El compromiso unilateral se observa en el comienzo de la enfermedad, posteriormente cambia a bilateral y por último a diseminado o patrón multifocal de características centripetas.

Cuando envejece se vuelve roja y adopta superficie verrucosa e hiperqueratósica. Puede mostrar cambios eczematosos, especialmente si la dermatitis por estasis está presente; además puede elevarse y erodarse con el tiempo.

Finalmente, pueden observarse grandes úlceras o tumores que comprometen pies, manos y aun la totalidad de la extremidad.

Es muy importante destacar que la consistencia de las lesiones cambia con el tiempo: mientras que las lesiones iniciales angiomatosas son suaves y esponjosas al tacto, los tumores viejos son duros y sólidos.

Puede haber edema de miembros inferiores que empieza unilateral y luego bilateral o comprometer mucosas, especialmente la cavidad oral y el tracto gastrointestinal.

En el SK clásico las lesiones del TGI son asintomáticas, pero si uno hiciera exámenes complementarios como Rayos X, endoscopia etc, las encontraría hasta en el 90% de los pacientes. Es raro el SK clásico de curso rápido que compromete pulmón, bazo, corazón y TGI.

Se asocia a otras neoplasias como son: Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple, micosis fungoide, síndrome de Sézary, leucemia de células peludas, linfadenopatía angioinmunoblástica.

Aunque el pronóstico es bueno, 15 a 25% de estos pacientes mueren tres años después del diagnóstico por compromiso gastrointestinal o pulmonar.

2. SK Africano^{2-5, 7-9}

Es un tumor común en negros africanos. Su incidencia entre tumores malignos en Africa se describe del 1.3% (Durban-South Africa) a 4% (Tanzania) hasta 9-10% en países ecuatoriales tales como Uganda y el Congo. Muy importante de la incidencia del SK en blancos y asiáticos de esa región, es que es comparable a la incidencia del SK clásico en Norteamérica y Europa. Es más frecuente en hombres con una proporción de 3:1 en niños y de 10:2 ó 18:1 en adultos. El promedio de edad de comienzo es de 36 años en mujeres y de 48 años en hombres. En los niños sigue un curso fulminante con rápida diseminación a vísceras. No se le ha encontrado asociación con el HLA.

Se clasifica en cuatro subvariedades:

Nodular: es de curso benigno con una incidencia del 25% y una vida media de 5 a 8 años. Se parece al clásico en su expresión clínica.

Florido: 40% de incidencia. Es más agresivo en su comportamiento (con infiltración y compromiso del tejido celular subcutáneo y del hueso)

Infiltrativo: 15% de incidencia con características clínicas similares al florido.

Linfadenopático: incidencia del 20%. Se presenta en niños y adultos jóvenes. Se confina a nódulos linfáticos y puede comprometer la piel y las membranas mucosas especialmente glándulas sebáceas y oculares.

Cuando compromete la piel es una enfermedad fatal en 1-3 años a pesar de la terapia.

El 90% de los pacientes con SK Africano tienen compromiso del TGI en la autopsia, pero como en el clásico en menos del 10% ocasiona síntomas clínicos.

Se ha considerado que la inmunodeficiencia o la infección con CMV-EBV puede contribuir a la patogénesis (como también otros Herpesvirus) por los siguientes hallazgos:

- ♦ El SK Africano tiene altos títulos de AC contra varios herpesvirus
- ♦ Se han encontrado partículas que se parecen al herpes-virus morfológicamente en cultivos derivados de la lesión del SK.
- ♦ Hay codistribución entre el SK Africano y el linfoma de Burkitt.
- ♦ Hay una quinta forma llamada "AIDS-Associated African KS" (descrito desde 1983) que es más agresiva que la forma del SK Asociada al HIV en otras partes.
- ♦ Ha sido descrita otra forma en poblaciones griegas entre mujeres heterosexuales, con distribución epidemiológica similar al SK Africano, que presenta combinación de nódulos de los pies y manos (como en el SK africano) y lesiones diseminadas como monedas vistas en el SK epidémico. En el 42% de estos pacientes se demostraron partículas retrovirales con el microscopio electrónico.

SK en Pacientes Iatrogénicamente Inmunocomprometidos^{2-5, 7-9, 15}

Es más frecuente en pacientes trasplantados que reciben esteroides, Azatioprina y Ciclosporina A (CsA), en pacientes en tratamiento inmunosupresor por enfermedades autoinmunes y esporádicamente en pacientes con cáncer que reciban tratamiento inmunosupresor. Según Penn el SK es dos veces más frecuente en pacientes que reciben CsA que en los que reciben tratamiento convencional inmunosupresor, y comienza mucho más temprano (en promedio 20 meses) comparado con los que reciben quimioterapia convencional que se demora 60 meses.

El curso clínico es similar al SK clásico y puede aun desaparecer después de retirar los medicamentos. Es 3-7:1 más frecuente en hombres que en mujeres y se describe con mayor fuerza en árabes, afro-americanos, caucásicos del norte y occidente de Europa, griegos, judíos, noruegos e italianos. El grupo de edad comprometido es el de los 12 a 83 años con un promedio de 63 años.

El 0.4% de los pacientes trasplantados renales tienen riesgo de sufrirlo; en otras palabras comparado con los problemas generales el trasplantado tiene de 150-200 veces más probabilidad de desarrollar SK clásico que la población general.

En resumen son dos grupos:

- a. Los trasplantados que reciben inmsupresión que en 10 a 22 meses desarrollan la enfermedad, y
- b. Los que reciben inmsupresión y radioterapia para las enfermedades subyacentes que desarrollan la enfermedad en 41 meses. Entre estos últimos se encuentran: Linfoma-Leucemia, Mieloma, LES, DM/PM, Anemia Aplástica, Anemia Hemolítica, Asma, S. Nefrótico, PTI, G. de Wegener, Colitis ulce-

rativa Idiopática, Pénfigo Vulgar, Polimialgia Reumática, A.R., Arteritis Temporal y Penfigoide ampolloso.

El SK en los trasplantados se localiza en pocas áreas anatómicas, aunque su diseminación se ha descrito. Las lesiones mucosas se han encontrado en: paladar (64-93%), lesiones viscerales en TGI pulmones y nódulos (10-36%) y solas raramente en la ausencia de lesiones cutáneas.

El SK en trasplantados renales se ha asociado a una segunda neoplasia (especialmente linfoide) en el 7%.

Es más común en los que reciben monoterapia inmunosupresiva que en los que reciben triple terapia.

50% de las muertes en pacientes trasplantados se asoció a SK.

Epidémico Asociado al HIV^{2-5, 7-10}

Al final de los 70's los primeros marcadores de SK se observaron en áreas de Nueva York y San Francisco: todos eran jóvenes-hombres homosexuales muy promiscuos y con rasgos de inmunodeficiencia (Ej: infecciones oportunistas: Pneumonia por *P. carinii* - Herpes simple ulcerativo). Actualmente se encuentra en:

Hombres homo o bisexuales

En mujeres compañeras de estos últimos

Mujeres del Caribe y de Africa que tienen infección por HIV adquirida heterosexualmente.

En contraste con el grupo anterior, en otros grupos de HIV como los drogadictos intravenosos de ambos sexos, hemofílicos, recipientes de transfusión sanguínea y niños de madres HIV (+) es muy raro encontrar SK.

El SK-SIDA está asociado a ciertas prácticas: promiscuidad, contacto oral-anal e inserción de la mano en el recto del compañero. Lo anterior hace precisar que exista un factor cotransmitido con HIV, y lo demuestra la disminución en la incidencia asociada al advenimiento del sexo seguro (condón, etc.)

Compromete más a los hombres (50-100:1). Además se le ha asociado con el HLA-DR1, HLA DAW1 y HLA DRW53.

En los niños con HIV + SK se presenta la forma linfadenopática que no se detecta sino con la autopsia (son hijos de padres haitianos).

Otros reportes han documentado SK mucocutáneo en niños con VIH quienes lo han adquirido VIH postransfusionalmente.

Desde el punto de vista clínico se observan pequeñas máculas rojas o rosadas que semejan una picadura de insectos o como "Dermatofibromas" pequeños, tensos y con pápulas cafés. A diferencia de otras variables la lesión empieza en la cara (especialmente en la nariz) luego en el cuello y en el tronco. A menudo coalescen y forman grandes placas que pueden encontrarse en cualquier parte. Las ulceraciones son menos frecuentes pero el trauma o la fricción pueden inducirlos. El compromiso del tejido subcutáneo profundo, músculo-esquelético y hueso está ausente aunque algunas veces hay linfedema

cuando compromete las extremidades. Puede comprometer: pene, escroto, párpados y todo al parecer por el compromiso de linfáticos. En el 10-15% de los casos se puede afectar inicialmente la mucosa oral. Las lesiones intraorales se ubican en el paladar e interfieren al hablar y al deglutir.

A nivel extracutáneo se observan nódulos linfáticos y compromiso del TGI y los pulmones.¹¹ En el TGI en el 80% de los pacientes con HIV se observan lesiones especialmente en los que tienen extensas lesiones cutáneas. Puede estar comprometido todo el TGI pero con más frecuencia estómago y duodeno. Con frecuencia causan síntomas clínicos como las náuseas, ulceraciones, sangrado, perforación e íleo. La endoscopia y biopsia lo sub-diagnosticaron porque ellos se ubican en la submucosa y pueden escapar a la biopsia normal.

El SK pulmonar, con una frecuencia del 17-50%, puede manifestarse por broncoespasmo, tos intratable, insuficiencia respiratoria progresiva; síntomas muy similares a la neumonía por *P. carinii*. En el SK no se presentan imágenes radiológicas intersticiales sino nódulos y derrame pleural. Para su diagnóstico lo mejor es la fibrobroncoscopia y el lavado broncoalveolar.¹⁶ También se ha utilizado la gamagrafía²² y la tomografía.¹⁸ Por su pobre pronóstico el SK pulmonar requiere quimioterapia agresiva y sistémica. El compromiso pleural produce grandes derrames pleurales.

Algunas de las lesiones parecen pitiriasis rosada, o infección por *P. carinii* cutánea;²¹ puede verse en la glándula parótida y maseteros. Puede afectar miocardio y pericardio y también comprometer el sistema nervioso central, lo cual se observa en casos de compromiso pulmonar. El compromiso del bazo sólo se ha visto en SK HIV en pacientes haitianos.

Cuando se diagnostica SK epidémico se requiere de un examen físico completo (cavidad oral y anal) - CDA - rayos X y tórax, endoscopia y medio de contraste en TOI - TAC abdomen y pelvis, gamagrafía ósea.

ESTADIOS CLINICOS

Los estadios clínicos en general definidos por Mitsugasu son:

Estadio I: Compromiso limitado a la piel.

Estadio II: Compromiso diseminado de la piel.

Estadio III: Compromiso del tracto gastrointestinal o de los nódulos linfoides.

Estadio IV: Lesiones diseminadas de la piel, vísceras y/o linfadenopáticos o sólo compromiso pulmonar.

Ya específicamente del SK asociado al SIDA se tiene definida la siguiente clasificación en relación con su pronóstico. (Ver cuadro).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Independiente de la clasificación debe establecerse diagnóstico diferencial con: Hemangiomas hemósiderótico tarjetoides, linfangioendotelioma benigno, acro-angiodermatitis, angiosarcoma cutáneo, angioliipoma, histiosarcoma fibroso aneurismático,

Parámetro	Buen pronóstico (Estado 0): Todos los siguientes	Pobre pronóstico (Estado I) Cualquiera de los siguientes
Tumor	Confinado a la piel y/o nódulos linfoides y/o cavidad oral mínima	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor asociado a edema o ulceración • Lesiones orales extensas • Lesiones gastrointestinales • Lesiones viscerales (no nodulares)
Sistema Inmune	CD4 ≥ 200 cel/μlitro	CD4 ≤ 200 cel/μlitro
Enfermedad Sistémica	<ul style="list-style-type: none"> - Sin síntomas B - Karnofsky > 70 - Sin historia de infección oportunista, enfermedad neurológica y linfoma o cáncida 	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas B - Karnofsky > 70 - Con historia de infección oportunista. Linfoma, enfermedad neurológica o cáncida

co, hemangioendotelioma de células fusiformes, angiomatosis bacilar y con las cicatrices.

TRATAMIENTO

Desde cuando históricamente se recomendaban los ungüentos emolientes, las compresas frías, los emplastos hidratantes y los calmantes generales como la morfina por vía subcutánea, muchos adelantos se han logrado para el manejo del SK y específicamente en relación con su patología asociada.¹

Es así como las opciones terapéuticas del SK (en general) van desde el mundo local con: a) Radiación, b) Ciocirugía, c) Vinblastina intralesional, d) FNT intralesional, e) y otros como el Dióxido de carbono, el láser Argon y el láser CO₂, hasta la necesidad de la terapia sistémica que se propone inicialmente con monoterapia ya sea con: Vinblastina, Bleomicina o Etopósido; o terapia combinada así: Vincristina + Vinblastina, Doxorubicina + Vinblastina + Bleomicina. Además del empleo de la inmunoterapia con Interferón o Interferón + AZT o más actualmente los oligoelementos contra el DFCF (2-5:7-10).

Diferente manejo se propone cuando existe SK asociado al SIDA. En estos casos se plantea: a) Observación, b) Al momento de aparecer la reacción y en relación con el número de elementos serían: Radiación, Viblastina intralesional o Crioterapia, cuando sean lesiones únicas o lesiones de número limitado. Cuando el compromiso es extenso, sin comprometer la vida, se sugieren como monoterapia el Etopósido, la Vinblastina, la adriamicina o la Bleomicina, y como alternativa el IFN, siempre y cuando el recuento de CD₄ > 150. En aquellos casos en donde se ve comprometida la vida del paciente se indican bajas dosis de QT combinadas con Doxorubicina, Bleomicina y Viblastina ABV, o la posibilidad de radiación.^{2,5}
7-10, 14,17,19,20

En conclusión: puede de la anterior revisión definirse que el SK es una neoplasia de origen multicéntrico que compromete los pacientes con algún grado de inmunodeficiencia, que la asociación con el tipo y/o grado de inmunodeficiencia no está aclarado, cuya histología es similar en todos los grupos, que en lo referente a su etiología no existe suficiente evidencia, además que su presentación en los pacientes con SIDA no permite su asociación con algún tipo de insuficiencia. Finalmente la mejor terapia es la individualizada según la extensión de la enfermedad, el estado inmunológico del paciente y las metas de la terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Braun M. Moriz Kaposi, MD: Idiopathic Multiple Pigmented Sarcoma of the Skin. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*. Vol.32, No.6 Nov-Dec: 340-346, 1982.
2. Martin RW et al. Kaposi's Sarcoma. *Medicine*. Vol.72, No.4: 245-260, 1993.
3. Mys Kowski PL, Safain B. Classic, African and Acquired Immunodeficiency Syndrome-Associated Kaposi's Sarcoma. *RAAF JH. Soft Tissue Sarcomas Diagnosis and Treatment*. First Edition. Ed. Mosby Cap 22, 277-284, 1992.
4. Rappersberger K, Wolff K, Stingl G. Kaposi's Sarcoma. Fitzpatrick TB et al. *Dermatology in General Medicine*. Fourth Edition. Mc Graw-Hill, Inc. Section 14: 1244-1256, 1993.
5. Finesmith TH, Shrum JP. Kaposi's Sarcoma. *International Journal of Dermatology*. Vol.33, No.11, November: 755-762, 1994.
6. Maldonado JE et al. Patogénesis y Terapia del Sarcoma Kaposi. *ILADIBA*. Enero: 20-22, 1994.
7. Chor PJ, Santa Cruz DJ. Kaposi's Sarcoma A Clinicopathologic review and Differential Diagnosis. *J. Cutan Pathol*. Vol.19: 6-20, 1992.
8. García A. et al. Kaposi's Sarcoma en Colombia. *Cancer*. Vol.64: 2393-2398, 1987.
9. Stein ME et al. Classical Kaposi's Sarcoma in Caucasian in Africa. Experience at the Johannesburg Hospital (1978-1992). *Dermatology* Vol.188: 182-187, 1994.
10. Fauci AS, LANC HC. Human immunodeficiency virus (HIV) Disease: AIDS and related disorders. ISSELBACHER KJ et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Thirteenth Edition. Mc Graw-Hill, Inc: 1566-1617.
11. Roux FJ et al. Pulmonary Kaposi's Sarcoma revealed by a solitary nodule in a patient with AIDS (summary) *Am J Respir Crit Care Med*. 149: 1041-1043m, 1994.
12. Amaral MC et al. Onconstatin-M stimulates tyrosine protein phosphorylation in parallel with the activation of p42 MAPK/ERK-2 in Kaposi's Cell. Evidence that this pathway is important in Kaposi's Cell growth (summary). *J. clin-invest* 92(2): 848-857, 1993.
13. Li JJ et al. Expression of fibroblast growth factors and their receptors in acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi Sarcoma Tissue and derived cells (summary). *Cancer* 72(7): 2253-2259, 1993.
14. Von Gunten CF, Roth EL, Von Roenn, Raynaud phenomenon in three patients with acquired immune deficiency syndrome related Kaposi's Sarcoma treated with bleomycin (summary). *Cancer* 72(6): 2004-2006, 1993.
15. Trattner A. et al. The appearance of Kaposi Sarcoma during corticosteroid therapy (summary). *Cancer* 72(5): 1779-1783, 1993.
16. Joseph J, Strange C, Sahn SA. Pleural Effusions in hospitalized patients with AIDS (summary). *Ann Intern Med*. 118(11): 856-859, 1993.
17. Epstein JB. Treatment of oral Kaposi with intralesional vinblastine (summary). *Cancer* 71(5): 1722-1725, 1993.
18. Wolff SD, Kuhlman JE, Fishman EK. Thoracic Kaposi Sarcoma in AIDS: CT Findings (summary). *J Comput Assist Tomogr*. 17(1): 60-62, 1993.
19. Wadler S. The Role of Interferons in the treatment of solid tumors (summary). *Cancer* 70(4 suppl): 949-958, 1992.
20. Itri LM. The interferons (summary). *Cancer* 70 (4 suppl): 940-945, 1992.
21. Litwin MA, Williams CM. Cutaneous *P. carinii* infection mimicking Kaposi Sarcoma (summary). *Ann Intern Med*. 117(1): 48-49, 1992.
22. Lee VW et al. Pulmonary Kaposi Sarcoma in patients with AIDS: scintigraphic diagnosis with sequential thallium and gallium scanning (summary). *Radiology* 180(2): 407-412, 1991.

CIRUGIA DERMATOLOGICA

ANESTESIA TUMESCENTE EN CIRUGIA DERMATOLOGICA ONCOLOGICA. Observaciones en 86 Pacientes

Acosta de Hart, Alvaro

RESUMEN

La aplicación de la anestesia tumescente en cirugía dermatológica oncológica es la primera vez que se realiza en Colombia y hasta donde pudimos investigar (con los recursos disponibles en nuestro medio), no existen antecedentes de experiencias similares publicadas en la literatura mundial.

Se presentan las observaciones realizadas en 86 pacientes con cáncer de piel, intervenidos con anestesia tumescente, en el I.N.C. de Colombia, resaltando la utilidad de esta nueva anestesia en la cirugía dermatológica oncológica.

Palabras Clave: Anestesia tumescente, cirugía dermatológica oncológica, cáncer de piel.

INTRODUCCION

Tradicionalmente, la complejidad de las cirugías dermatológicas oncológicas que se realizan bajo anestesia local depende de la dosis de lidocaína (7 mg/k). Con el ánimo de vencer esta limitante, se han investigado en los últimos años, diferentes formas de administrar anestesia local para lograr más eficiencia y seguridad. Una propuesta bastante atractiva es la llamada **anestesia tumescente**.¹

Klein, un farmacólogo y cirujano dermatólogo en California, publicó en 1987, sus investigaciones en relación con suministrar grandes volúmenes de lidocaína muy diluida como una anestesia local segura y adecuada para practicar liposucción, permitiendo aumentar la dosis de lidocaína a 35-50 mg/kg.²

Este tipo de anestesia, se está aplicando para remover lipomas en el tratamiento de hiperhidrosis axilar, ginecomastia, trasplante capilar, dermabrasión, entre otros. También se ha utilizado en la cirugía dermatológica oncológica, aunque las referencias en este sentido son mínimas.³

La anestesia local tumescente, es un tipo de anestesia local que utiliza grandes volúmenes de anestésico diluido, produciendo tumescencia y firmeza, con el objetivo de obtener anestesia de grandes áreas de la piel, logrando de esta forma el mínimo de efectos tóxicos y el máximo de eficacia.

Posibles explicaciones del porqué sirve:

1. El tejido adiposo es relativamente avascular, por lo tanto la rata de absorción a la circulación se disminuye
2. La porción lipofílica de la molécula de lidocaína permite su absorción por la grasa y esto retarda su paso a la circulación.
3. Las bajas concentraciones de lidocaína reducen el gradiente de difusión a la circulación.⁴

Formas de suministrar la anestesia:

Se han descrito muchas. En el INC, estamos utilizando una muy sencilla: infiltramos con jeringas de 10cc con agujas calibre 21, de 1,5 pulgadas, en forma más o menos lenta, hasta lograr tumescencia del área peritumoral.

Ventajas de la anestesia tumescente:

- ♦ Mínima molestia para el paciente, en el momento de la infiltración (gracias al bicarbonato).
- ♦ Mínimo dolor post-operatorio (el efecto anestésico parcial post-operatorio puede llegar a durar 18 horas).
- ♦ Paciente más colaborador.
- ♦ Mínima pérdida de sangre (especialmente si es con epinefrina).

Alvaro Acosta de Hart, Dermatólogo, Cirujano Dermatólogo.
Jefe Grupo Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología
Instituto Nacional de Cancerología
Correspondencia: Cra. 11A No. 97-42 Apto. 303
Tels.: 285 11 57 256 09 65

- ◆ Mínimos niveles de lidocaína o epinefrina en sangre (el pico en plasma se obtiene a las 10 a 14 horas) y por lo tanto un riesgo casi nulo de efectos colaterales y secundarios.
- ◆ Menos riesgo de infección (el bicarbonato aumenta el efecto antibacteriano de la lidocaína).^{5,6,7,8}

Se han utilizado diferentes tipos de soluciones:³

a	30 ml 2 ml 0.2 mEq 0.1 ml	Cloruro de sodio 0.9% Xilocaína 2% Bicarbonato de sodio Epinefrina 1:1000
b	30 ml 11 ml 1.1 mEq 0.1 ml	Cloruro de sodio 0.9% Xilocaína 2% Bicarbonato de sodio Epinefrina 1:1000
c	500 ml 25 ml 2.5 mEq 1 ml	Cloruro de sodio 0.9% Xilocaína 2% Bicarbonato de sodio Epinefrina 1:1000

MATERIALES Y METODOS

Se escogieron 86 pacientes al azar con patología oncológica cutánea, en quienes estaba indicado el tratamiento quirúrgico, y en lugar de administrarles anestesia local tradicional, se les intervino con anestesia local tumescente. Se utilizó básicamente la solución "c" que mencionamos arriba, infiltrando en forma lenta, utilizando jeringas de 10cc con agujas calibre 21, de 1,5 pulgadas, hasta lograr tumescencia. Durante el acto quirúrgico se cuantificó en forma subjetiva el sangrado. La presencia de dolor se evaluó interrogando al paciente durante el acto y en el post operatorio. El dato del tamaño de la pieza quirúrgica se obtuvo del informe de patología teniendo en cuenta el diámetro mayor y el menor, haciendo caso omiso del grosor.

RESULTADOS

De los 86 pacientes, 45 fueron hombres y 41 mujeres. El promedio de edad, fue de 60 años. Los tipos de cáncer se discriminaron así: 78 correspondieron a carcinomas (ca) basocelulares, 7 a ca escamocelulares y un léntigo maligno. El sitio anatómico más frecuente fue la nariz, seguidos por mejillas, labios (peribucal) y frente (Tabla No. 1).

Sitio del Colgajo	Número de Casos
Nariz	30
Mejillas	26
Labios	17
Frente	10
Tronco	2
Extremidades	1
Total	86

La reconstrucción con colgajo fue la técnica más frecuentemente utilizada (64 casos), seguida por injertos (21 casos) y un solo caso de cierre primario. El tipo de colgajo que más

se realizó fue de avance, seguido por el de transposición y el de rotación (Tabla No. 2). En la nariz se practicaron 14 colgajos de transposición, 4 de avance y 12 injertos; en las mejillas, 7 de transposición, igual número de rotación, 6 de avance y 6 injertos; en los labios (peribucal) 14 de avance, 2 de transposición y un cierre primario; en la frente 6 de avance, 2 de transposición y 2 injertos; en el tronco 2 de avance y finalmente en las extremidades únicamente un injerto.

Técnica Quirúrgica	Número de Casos
Colgajo de Avance	32
Colgajo de Transposición	25
Colgajo de Rotación	7
Injerto	21
Cierre Primario	1
Total	86

El promedio del tamaño del área de la pieza quirúrgica fue de 6,12 cm² (el área menor fue de 0,60 cm² y la mayor de 25 cm²).

Todos los pacientes toleraron adecuadamente la infiltración de la solución anestésica: sólo manifestaron mínima molestia. No manifestaron dolor en el acto operatorio y mínimo dolor en el post-operatorio. En las cirugías prolongadas (por ejemplo, colgajo indiano) fue necesario aplicar una segunda dosis de anestesia tumescente. El sangrado fue mínimo en todos los casos.

El edema por tumescencia disminuyó en un 90% en las primeras 24 horas del post-operatorio. La tumescencia distorsionó la fisonomía, pero en cambio, permitió una mejor visualización de los planos quirúrgicos. La única complicación quirúrgica que se presentó, consistió en un hematoma discreto en el primer día post-operatorio, que se manejó con vendaje compresivo con resolución del mismo en un 100%. No se presentaron necrosis de colgajos ni de injertos. Tampoco hubo casos de infección.

COMENTARIOS

La distribución por sexos, por tipos de cáncer y la localización anatómica se explica porque los pacientes fueron escogidos por azar y está más o menos de acuerdo con los datos epidemiológicos de la literatura universal. La decisión de practicar injerto o colgajo (o la clase de colgajo) fue independiente de la técnica tumescente. La complejidad de las cirugías realizadas la podemos evaluar en forma indirecta, teniendo en cuenta que el 96,5% (83 casos) de las cirugías fueron en cara y que el promedio del tamaño de la pieza quirúrgica, fue de 6,12 cm² (2,47 x 2,48 cm).

Es decir, la mayor parte de las cirugías fueron de relativa complejidad para ser realizadas con anestesia local.

Fue muy significativo observar la mínima molestia que manifestaron los pacientes en el momento de la infiltración de la anestesia tumescente. La sensación relatada, es más de "hincharse" (como era de esperarse) que de dolor. Igualmente, durante el acto quirúrgico, los pacientes reposaron plácidamente, sin dolor, facilitando la acción del cirujano dermatólogo. El efecto anestésico se pierde primero en piel (es muy pro-

longado en tejido celular subcutáneo) y esto explica por qué, en cirugías prolongadas, es necesario aplicar una segunda dosis de anestesia tumescente. Aunque no cuantificamos el sangrado en forma objetiva, sí fue muy evidente que éste fue mínimo en todos los casos; incluso, no hubo necesidad de practicar hemostasia en varios de ellos. Este hecho, sumado a la disección que produce la anestesia tumescente de los planos quirúrgicos, permite realizar la cirugía con más facilidad y comodidad. Como la anestesia tumescente produce deformidad de la fisonomía (y ésto es una desventaja), es indispensable marcar los márgenes quirúrgicos y dibujar el colgajo programado, antes de infiltrar el volumen de la solución anestésica. El dejar vendaje compresivo posterior a la cirugía, probablemente explique la espectacular disminución del edema (ocasionado por la tumescencia), en las primeras horas del post-operatorio.

La única complicación que tuvimos, un discreto hematoma, no lo atribuimos a la técnica anestésica, sino, a las repetidas maniobras de Valsalva que el paciente (de bajo nivel cultural) realizó en el post-operatorio inmediato intentando en vano vencer el estreñimiento que padecía. En los casos de injerto, también se aplicó anestesia tumescente en el sitio donante, no tuvimos complicaciones y por el contrario todos se integraron al lecho receptor.

En resumen: observamos que la anestesia local tumescente es útil en cirugía dermatológica oncológica, permitiendo realizar cirugías relativamente complejas, con escasísimos riesgos (de efectos secundarios de la anestesia y de infección) y mínima molestia para el paciente. Para el cirujano dermatólogo, la anestesia tumescente representa una gran comodidad (mínimo

sangrado, mejor visualización de los planos quirúrgicos, paciente más colaborador).

SUMMARY

Tumescent anesthesia in oncologic dermatologic surgery observations in 86 patients.

The author presents the data of his experience with tumescent anesthesia in oncologic dermatologic surgery in 86 patients who were treated for different types of skin cancer.

As far as the author would find out this is the first time that this anesthetic procedure is employed for this purpose not only in Colombia but also is the rest of the world.

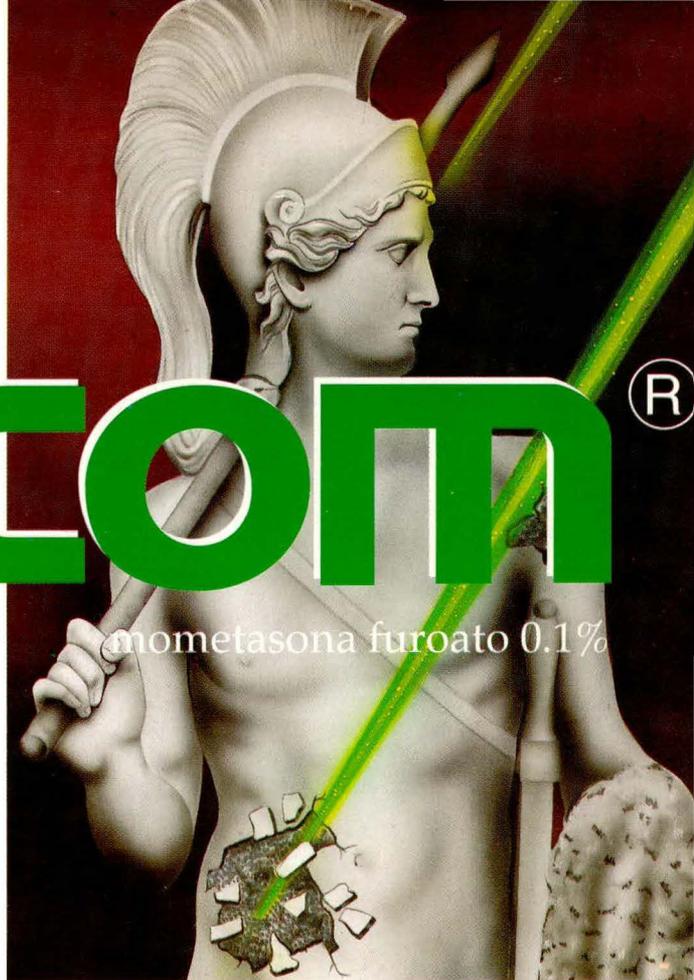
BIBLIOGRAFIA

1. Roenigk RK, Roenigk HH. *Surgical Dermatology*. Chicago: Mosby, 1993.
2. Klein JA. The tumescent technique. In: Lillis PJ, Coleman WP, eds. *Dermatologic Clinics*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990; 8: 425-437.
3. Coleman WP, Klein JA. Use of the tumescent technique for scalp surgery, dermalabrasion and soft tissue reconstruction. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 130-135.
4. Lillis PJ. The tumescent technique for liposuction surgery. In: Lillis PJ, Coleman WP, eds. *Dermatologic Clinics*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990; 8: 430-450.
5. Narins RS. Liposuction and anesthesia. In: Lillis PJ, Coleman WP, eds. *Dermatologic Clinics*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990; 8: 421-423.
6. Thompson KD, Welykyj S, Massa MC. Antibacterial activity of lidocaine in combination with a bicarbonate buffer. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 216-220.
7. Smith SL, Hodge JA, Lawrence N, et al. The importance of bicarbonate in large volume anesthetic preparations. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 973-975.
8. Janer GL, Padial M, Sánchez JL. Less painful alternatives for local anesthesia. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 237-240.

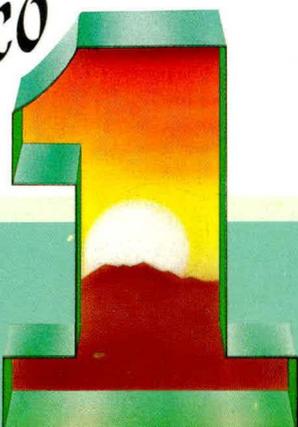
Unico, como una
obra de arte.

ELOCOM®

mometasona furoato 0.1%



Unico



Una Vez al Día

Loción Capilar

Crema



Descripción: Cada g de crema ELOCOM al 0.1% contiene 1 mg de furoato de mometasona. Cada g (para loción) de ELOCOM al 0.1% contiene 1 mg de furoato de mometasona.
Indicaciones y usos: La crema y loción ELOCOM al 0.1% están indicadas para el tratamiento de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de las dermatosis corticosteroides. La loción puede aplicarse a las lesiones del cuero cabelludo y demás áreas pilosas y extensas del cuerpo.
Posología y Administración: Debe aplicarse una capa fina de crema ELOCOM al 0.1% en las áreas cutáneas afectadas una vez al día. Se deben aplicar unas gotas de ELOCOM loción una vez al día en las áreas cutáneas afectadas, masajear suave y profundamente hasta desaparecer la loción. La crema y la loción ELOCOM al 0.1% están contraindicadas en pacientes sensibles al furoato de mometasona a otros corticosteroides o a cualquier componente de estas preparaciones, en infecciones virales tipo herpes simple, zoster, varicela y en procesos tuberculosos de la piel.
Precauciones: En irritación o sensibilización con ELOCOM debe suspenderse el producto e instituirse el tratamiento adecuado. En infecciones micóticas y bacterianas debe instituirse el uso de un agente antibacteriano apropiado.
En niños lactantes y menores de 2 años.
Presentaciones: Crema tubo con 15 g (Reg. No. M-010864 M.S.)
Loción: Frasco x 30 ml (Reg. No. M-011679 M.S.)
Para mayor información consulte el PLM

Referencias:
1. Medansky R.S. et al. Mometasone furoate ointment and cream 0.1% in the treatment of Psoriasis Comparison with ointment and crema formulation of flucinolone acetone 0.25% and triamcinolone acetone 0.1%. Cutis 42: 480-485. November 1988.
2. A bilateral paried-comparison study of ELOCOM ointment 0.1% and Betamethasone valerate ointment 0.1% in atopic dermatitis C84-020-01. Data on file Schering Corporation U.S.A.
3. Bressinck et al. Comparison of the effect of mometasone furoate ointment 0.1% and hydrocortisone ointment 0.1% on adrenocortical function in psoriasis patients. Today's Ther trends 5: 25-34. 1988.
4. Symposium Reporter, Munich Oct. 1982.
5. Inhibición de citokinas por un nuevo esteroide Furoato de Mometasona Bervely E. Baron James P. Jakway Sidney R. Smith y Marvin I. Siegel. Immunopharmacology and Immunotoxicology 1991: 13(3): 251-261.

CUANDO LA CAPA DE OZO



Shad

BLOQUEADORES
ULTRAPROTECT

BLOQUEA EL 98% DE LA RADIACION ● EXCLUSIVO FACTOR DE PROTECCION SPF 45 ● A PROTECCION
HUMECTANTE Y EMOLIENTE ● USO EN NIÑOS Y ADULTOS ● AMPLIO ESPECTRO (BLOQUEA UVA, UVB)
HIPOALERGENICO ● BASE COSMETICA NO GRASOSA ● NO COMEDOGENICO ● LIBRE DE PARABENOS

COMPOSICION Y DESCRIPCION: SHADE SPF 45 es una loción bloqueadora cuyos componentes activos son: Etilhexil p-metoxicinamato, octocrileno, oxibenzona, homosalato y avobenzona, todos ellos eficaces y clínicamente probados para ultraprotección de la piel, especialmente las más sensibles, a los efectos nocivos de la radiación solar tanto aguda como crónica. La avobenzona y el octocrileno de grasa protege la piel de las quemaduras del sol causadas por los rayos UVA, UVB. SHADE SPF 45 se desvanece rápidamente sin dejar residuos de grasa. Da una protección 45 veces mayor que la protección natural contra las quemaduras del sol. Su fórmula única bloquea rayos UVB responsables de las quemaduras y protege la piel de la penetración profunda de los rayos UVA que están asociados al envejecimiento prematuro y arrugas. El uso regular puede ayudar a prevenir la sobreexposición al sol. SHADE SPF 45 es hipoalergénico, a prueba de agua, no comedogénico, libre de fragancias y libre de PABA. ADMINISTRACION: Aplicar suavemente y ampliamente en las áreas expuestas. Para asegurar máxima protección, aplicar nuevamente después de nadar y cuando hay excesiva transpiración. Manténgase fuera del alcance de los niños. PRECAUCION: No debe usarse cerca al fuego. Evite el contacto con los ojos. Si hay irritación en la piel lavar con abundante agua. INDICACIONES: SHADE SPF 45 está indicado como bloqueador y protector solar. CONTRAINDICACIONES: No usar en personas con sensibilidad a sus ingredientes. PRESENTACION: SHADE SPF 45 Loción por 118 ml. Reg. San. Invima No. C-001279. BIBLIOGRAFIA: 1. Wilkinson, J. B.; Moore R.J., Cutaneous Medicine pp. 249-293. 1990. Ediciones Díaz de Santos S.A. 2. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Productos Protectores Solares. Archivo Interno Schering Plough Productos Protectores Solares, a disposición del cuerpo médico. Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico en Bogotá al 9 800-19532. A.A. 4597 Santafé de Bogotá.

NO DEJA DE PROTEGER...

le®

SOLAR
PROTECTOR

RESISTENTE AL AGUA
PROTEGE LOS RAYOS UVA, UVB
LIBRE DE PABA

SPF 45
UVA/UVB PROTECCION

Todo el año!



...a, 2-etilhexil salicilato, altamente
...o crónica. SHADE SPF 45 libre
...a piel limpia y fresca dándole
...de sol por la exposición; también
...enir cáncer de piel causado por
...SHADE SPF 45 debe distribuirse
...Mantiene el grado de protección
...o salpullido descontinúe el uso.
...ipersensibilidad a cualquiera de
...smetología de Harry, Productos
...res Solares Séptima edición. 3.
...ntafé de Bogotá Tel: 2609532.

LABORATORIOS
UNDRA
DIVISION DE SCHERING - PRODIGE S.A.S.

DESDE EL INICIO HASTA EL FINAL

diprospon®

FOSFATO SODICO DE BETAMETASONA + DIPROPIONATO DE BETAMETASONA

Efectiva corticoterapia sistémica



AFECCIONES MUSCULOSQUELETICAS

- Artritis reumatoidea
- Osteoartritis
- Bursitis/Tendinitis
- Sinovitis



AFECCIONES OTORRINOLARINGOLOGICAS

- Rinitis alérgica perenne
- Rinitis alérgica estacional



AFECCIONES DERMATOLOGICAS

- Reacción alérgica a drogas o alimentos
- Dermatitis atópica severa
- Urticaria crónica
- Queloides



AFECCIONES SISTEMICAS Y LOCALES

- Asma bronquial crónica
- Lupus eritematoso



- 1 Efecto antiinflamatorio excepcionalmente sostenido en el tiempo
- 2 Alto índice de respuesta terapéutica
- 3 Amplio margen de tolerancia
- 4 Versatilidad de administración

DESCRIPCION: La suspensión de DIPROSPAN® es una inyección acuosa estéril que contiene en cada ml. 5 mg de betametasona en forma de dipropionato en suspensión y 2 mg de betametasona en forma de fosfato disódico de betametasona en solución. **DOSIS Y ADMINISTRACION:** La dosis debe ser ajustada a los requerimientos específicos de cada paciente de acuerdo con la gravedad de trastorno, la respuesta obtenida y la tolerancia del paciente al corticosteroide. **REACCIONES ADVERSAS:** Las mismas comunicadas para otros corticoides: osteomusculares, dermatológicas, neurológicas, endocrinológicas y psiquiátricas. **EMBARAZO Y LACTANCIA:** No existen estudios controlados del uso de DIPROSPAN en embarazo. Sopesar riesgo-beneficio para la madre y el niño. Igualmente en lactancia. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** Se pueden presentar, especialmente con Fenobarbital, fenitoínas, rifamicina o efedrina. Igualmente con diuréticos agotadores de potasio, anfotericina B y los digitales. **CONTRAINDICACIONES:** Los corticosteroides están usualmente contraindicados en pacientes con una tuberculosis activa, cicatrizada o incompletamente curada. Infecciones bacterianas, micóticas y virales. DIPROSPAN® suspensión no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a uno de los componentes de esta formulación. **PREVENCION:** La suspensión de DIPROSPAN® no es para uso intravenoso. Es obligatorio usar técnica aséptica estricta. **SOBREDOSIS:** No es de esperar que una sobredosis aguda dé lugar a situación potencialmente fatal, salvo en situaciones específicas graves como insuficiencia cardíaca grave, úlcera activa, pacientes con digitales o diuréticos agotadores de potasio, entre otras. El uso prolongado y excesivo puede llevar a supresión HHS, PLM o, en Santafé de Bogotá, al tel. 2609532 y fuera de Santafé de Bogotá al tel. 9800-19532. **REFERENCIAS:** 1. Intraarticular treatment of rheumatoid arthritis patients with steroids: A double blind trial of Schering 263/1 Vs. Depo-Medrol Kjelld Sorensen, current therapeutic research Vol. 23 No. 2 February 1, 1978 2. Treatment of periartthritis a single blind evaluation of two injectable corticosteroids ver. Traete, A et al Clinicals Trials Journal.22(6): 471-476/ 1985

MINICASOS

HIPOPLASIA DERMICA FOCAL (Síndrome de Goltz) Presentación de un Caso

Ochoa B., Amparo; Prada de C., Stella;
Vélez H., Alejandro; Ramírez, Jorge Luis

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña de 3 años, con manifestaciones características de Síndrome de Goltz, que compromete la piel, el pelo, el sistema músculo esquelético, con alteraciones oculares, trastornos dentales, y sin compromiso del sistema nervioso central. Se hace énfasis en las manifestaciones cutáneas de una entidad de muy rara presentación, y que puede tener variabilidad en el compromiso.

Palabras Clave: Hipoplasia Dérmica Focal, Síndrome de Goltz.

INTRODUCCION

La Hipoplasia Dérmica Focal fue descrita por Goltz en 1962, como una enfermedad multisistémica del mesodermo y ectodermo, que se manifiesta desde el nacimiento, cuyo patrón de herencia no es claro; se presume que sea dominante ligado al X, ya que la mayoría de los casos reportados son mujeres, pudiendo ser letal en el hombre; los pacientes masculinos son esporádicos.

Los sistemas más comprometidos son la piel, el músculo-esquelético, los ojos, los dientes y el sistema nervioso central.

HISTORIA CLINICA

Niña de 3 años procedente del área rural de Pueblo Rico (Antioquia), quien desde el nacimiento presentó lesiones en piel que inicialmente

fueron vesiculosas, pero luego evolucionaron a máculas hipocrómicas, atróficas, dispuestas en un patrón lineal, que comprometen principalmente el hemicuerpo izquierdo, y con muy escasas lesiones en el lado derecho. En pierna y antebrazo presenta placas y nódulos amarillentos de consistencia blanda. Alopecia difusa en región frontoparietal izquierda del cuero cabelludo y despoblamiento parcial de ceja y pestañas del mismo lado, hemiatrofia facial izquierda con microftalmía, marcada disminución de la apertura del ojo, hipoplasia del ala nasal, mentón fino, hipoplasia de mitad de la lengua con atrofia de las papilas, alteraciones dentarias en los arcos superior e inferior del lado izquierdo.

El antebrazo izquierdo es hipoplásico, la mano izquierda con sindactilia que forma sólo 2 dedos separados por una hendidura intermetacarpiana que va hasta la muñeca. Accortamiento de la pierna izquierda con hipoplasia del pie, el cual está representado por un solo artejo. Sindactilia en la mano y en el pie del lado derecho.

La paciente ha tenido un desarrollo psicomotor adecuado, sin compromiso del SNC hasta el momento; su lenguaje es acorde con la edad; deambula sola y aunque con limitación, realiza casi todas las actividades de un niño de su edad.

Con los anteriores hallazgos se hace el diagnóstico de Hipoplasia Dérmica Focal o Síndrome de Goltz.

Se realizan los siguientes estudios: Rayos X de huesos largos y de columna dorso lumbar, donde se aprecia ausencia de peroné izquierdo, atrofia de fémur izquierdo, disminución de la densidad ósea y escoliosis. La biopsia de piel de las lesiones nodulares informa una epidermis normal, y la dermis reemplazada en su totalidad por tejido graso, con fibras colágenas delgadas no unidas en haces. Diagnóstico histológico: Hamartoma Adiposo.

Es evaluada por el Servicio de Genética donde se confirma el diagnóstico por las manifestaciones clínicas.

Es evaluada por el servicio de Ortopedia y se decide amputación a nivel de tercio medio de la pierna para colocar prótesis con el fin de mejorar la marcha y la postura. El servicio de Oftalmología la evalúa también, encontrando microftalmía, esclerocórnea y pérdida completa de la visión por el ojo izquierdo.

COMENTARIOS

La Hipoplasia Dérmica Focal se caracteriza por una displasia de las estructuras ectodérmicas y mesodérmicas con consecuentes alteraciones en la piel, huesos, ojos y tejidos blandos.

En la piel aparecen áreas focales de compromiso, usualmente en un patrón lineal, donde se encuentran máculas pardo-rojizas asociadas con áreas de cicatrización atróficas y blanquecinas, de aspecto poiquilodérmico, que pueden estar precedidas de

Amparo Ochoa B., Profesor Asistente II, Depto. Medicina Interna, Sección Dermatología
Stella Prada de C., Profesor Titular VI, Depto. Medicina Interna, Sección Dermatología
Alejandro Vélez H., Residente Rotatorio de Patología Tercer Año
Jorge Luis Ramírez, Profesor Titular VI, Depto. de Morfología, Sección Genética.
Correspondencia: Amparo Ochoa B., Calle 33A No. 71A-127,
Teléfono: 250 75 75, Medellín



Fig. No. 1. Hipoplasia del hemicuerpo izquierdo con lesiones hipopigmentadas de aspecto cicatricial.



Fig. No. 2. Detalle de las máculas acrómicas, atróficas localizadas en el hemicuerpo izquierdo.



Fig. No. 3. Alteraciones esqueléticas características con sindactilia; en el tercio medio de pierna izquierda se observa placa amarillenta que corresponde al hamartoma adiposo.

una fase inflamatoria con vesiculación, descamación y costras. Se presentan también nódulos y placas amarillentos, que corresponden a herniaciones de la grasa subcutánea, a través de la dermis adelgazada: lesiones papilomatosas periorales, dermatoglifos anormales, aplasia cutis localizada e hipo o hiperhidrosis palmo-plantar.

La apariencia es muy característica, con fascies triangular, mentón puntiagudo, asimetría del ala nasal y pliegues radiales perinasales.

En el sistema músculo-esquelético se encuentra osteoptía estriada de las metáfisis de huesos largos y muy comúnmente polidactilia, sindactilia y clinodactilia.

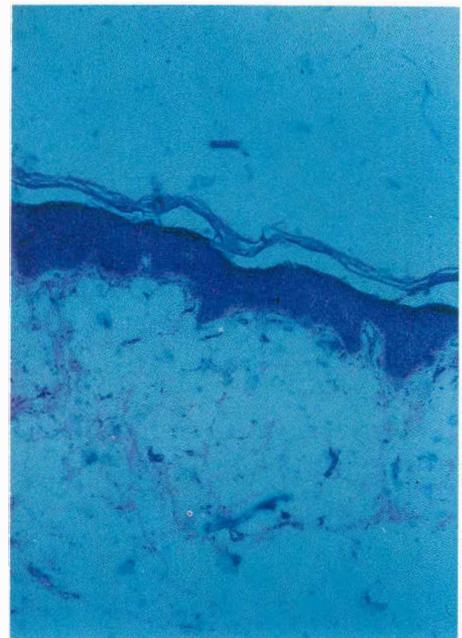


Fig. No. 4. Estudio histológico donde se aprecia el tejido adiposo ocupando todo el espacio de la dermis.

Otras anomalías descritas son defectos en las extremidades, como la deformidad en "pinza de langosta", espina bífida, cifosis, escoliosis, anomalías pélvicas y costales y osteoporosis.

Los trastornos dentales aparecen en el 50% de los pacientes, con displasia dental y anodoncia.

Las alteraciones oculares aparecen en el 40%, como microfalmía, colobomas del iris, nistagmus, subluxación del cristalino, atrofia óptica y ptosis.

Pueden encontrarse alteraciones del pelo, especialmente escasez y fragilidad, con compromiso unilateral.

El diagnóstico diferencial incluye: Poiquilodermia Congénita de Rothmund Thomson, Nevus Lipomatoso, Aplasia Cutis Congénita e Incontinencia Pigmenti.

El tratamiento está dirigido a mejorar la función y la apariencia estética mediante la cirugía y el manejo sintomático de otras manifestaciones sistémicas.

SUMMARY

Focal Dermal Hypoplasia or Goltz's Syndrome is a rare multisystemic disorder of the mesoderm and the ectoderm, usually present at birth. It is of presumed X-linked inheritance.

The primarily involved organ systems are the skin and the skeletal system, but dental, ocular, hair and aural anomalies are also present and disorders of the central nervous system. This is a case of a three year old girl with the characteristic features of Focal Dermal Hypoplasia.

BIBLIOGRAFIA

- Buchner SA, Itin P. Focal Dermal Hypoplasia in a male patient. Arch Dermatol. 1992; Aug; 128(8): 1078-1082.
- Goltz RW. Focal Dermal Hypoplasia Syndrome. An Update. Arch Dermatol 1992; Aug; 128(8): 1108-1111.
- Goltz RW, Peterson WC, Gorlin RJ, Ravitis HG. Focal Dermal Hypoplasia. Arch Dermatol. 1962; 86: 708-717.
- Kegel NF. Dominant Disorders with Multiple Organ Involvement. Dermatologic Clinics Vol. 5, No. 1, Jan 1987: 214-216.
- Pereyo NG, Lugo Janer GJ, Sanchez JL. Atrophic Macules in an Infant: Goltz Syndrome (Focal Dermal Hypoplasia). Arch Dermatol. 1993; Jul; 129(7): 897-900.
- Pujol RM, Casanova JM, Perez M, Moragas JM. Focal Dermal Hypoplasia. Report of Two Cases with Minor Cutaneous and Extracutaneous Manifestations. Pediatric Dermatology. Vol 9, No. 2, 112-116.

LIQUEN ESCLEROSO Y ATROFICO COEXISTENTE CON MORFEA

Jaramillo D., Clara
Zuluaga, Angela
León Herrera, Walter

RESUMEN

Se presenta un caso de una paciente de 43 años con aparición concomitante de Liquen escleroso y atrófico con Morfea. El diagnóstico clínico se confirmó mediante examen histopatológico y no se encontró relación histopatológica con enfermedad de Lyme.

Palabras Clave: Liquen esclerosos y atrófico - Morfea.

INTRODUCCION

La ocurrencia simultánea de Liquen escleroso y atrófico junto con Morfea ha sido reportada en forma esporádica, y su forma de aparición ha sido simultánea o secuencial.¹

El Liquen escleroso y atrófico (LSA), es una entidad relativamente rara de etiología desconocida que afecta principalmente a mujeres perimenopáusicas; se caracteriza por la presencia de pequeñas placas lisas y/o esclerosas de color blanco-porcelana o marfil, ligeramente elevadas con tapones córneos y tendencia a confluir, formando placas de mayor tamaño, que se localizan principalmente en la región genital y menos frecuentemente en tronco, axilas y muñecas.²

La esclerodermia localizada o morfea, también de etiología no clara, se puede presentar como placas, lesiones gutatas, lesiones lineales o generalizadas y clínicamente aparece como placas induradas y adheridas a tejidos profundos, de color marfil, tamaño variable, rodeadas en ocasiones por un halo lila.²

HISTORIA CLINICA

Mujer de 43 años, natural de Salgar (Antioquia), residente en Itagüí (Antioquia), peluquera, ama de casa. Consulta por placas rosa pálidas esclerosas de año y medio de evolución, localizadas en los pliegues antecubitales, muslo derecho y espalda. Esta son asintomáticas y estables a través del tiempo.

Clara Jaramillo D., Residente Tercer año Dermatología
Dra. Angela Zuluaga, Jefe Dermatología, CES
Dr. Walter León Herrera, Patólogo, CES, Unidad Médica CES
Correspondencia: Clara Jaramillo D., CES Sabaneta,

AP: Negativo para anemia perniciosa, alopecia areata y tiroiditis autoinmune.

AF: Negativo para anemia perniciosa, alopecia areata y tiroiditis autoinmune.

EF: En los sitios anotados placas de color rosa pálido, algunas atróficas, otras esclerosas e induradas, de bordes regularmente definidos con pérdida de anexos cutáneos, con tamaños que oscilan entre 5.6 y 100 cm² aproximadamente. (Ver Figs. 1 y 2).

EXAMENES PARACLINICOS

1. Hemoleucograma: Normal.
2. Anticuerpos antinucleares: Negativos.
3. Citoquímico de orina: Normal.
4. Serología para enfermedad de Lyme: Pendiente
5. Prueba presuntiva para HIV: Negativa.
6. Histopatología: Tanto la biopsia de febrero de 1993 como la de julio de 1994 presentan degeneración hidrópica leve de la capa de células basales, infiltrado en dermis superior de predominio linfocitario y homogenización del colágeno en dermis media y profunda con disminución de los anexos cutáneos. (Ver Fig. No. 3).

Coloración de Wartin Starry para espiroquetas: Negativa.

COMENTARIOS

La coexistencia de LSA con morfea ha sido reportado en forma aislada o acompañada de entidades autoinmunes, tales como la tiroiditis de Hashimoto, vitiligo, anemia perniciosa y diabetes insulino dependiente.^{3,4} Además estas dos entidades se han asociado con borreliosis.⁵

La coexistencia de LSA y morfea según algunos autores, sugiere que ambas entidades representan un espectro que pudiera reflejar un mismo mecanismo patogénico. Otros, por el contrario, creen que la sobreposición de ambas entidades ocurre de manera casual, es decir, sin una relación directa entre una y otra.^{6,7}



Fig. No. 1. Placa de color rosado regularmente definidas y esclerosas en espalda.

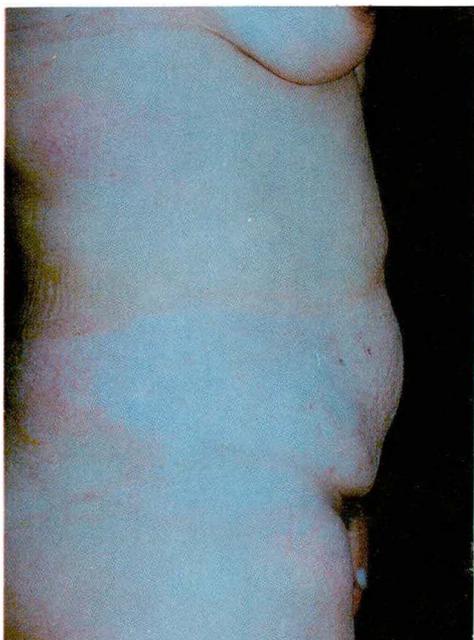


Fig. No. 2. Placas con iguales características de la Fig. No. 1 en parte lateral del tronco.

En el caso que presentamos, la presencia de ambas entidades, no se ha asociado hasta el momento a ningún trastorno de tipo autoinmune, ni a enfermedad de Lyme.

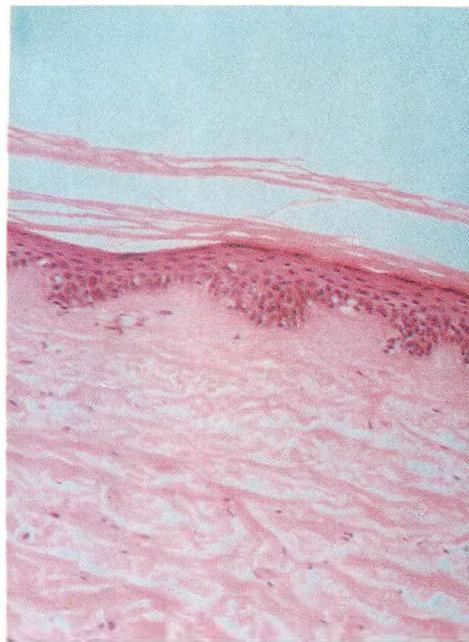


Fig. No. 3. Liquen escleroso y atrófico, degeneración hidrópica de la capa de células basales, infiltrado inflamatorio mononuclear y homogenización del colágeno.

SUMMARY

The case of a 43 year old patient who is showing concomitant appearance of Lichen sclerosus and atrophic along with Morphea is given. Medical diagnosis was confirmed by means of a histopathological test, and no histopathological relation with Lyme sickness was found.

BIBLIOGRAFIA

1. Connelly MG, Winkelmann RK. Coexistence of lichen sclerosus, morphea and lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 844-851.
2. Rowell NR, Goodfield MJD. The connective tissue diseases in: Champion RH, Burton JL, Ebling HJG, eds. *Textbook of Dermatology* Oxford: Blackwell scientific publications 1992: 2163-2294.
3. Tremanine R, Adam JE, Orizage M. Morphea coexisting with lichen sclerosus et atrophicus. *Int J Dermatol* 1990; 7: 486-489.
4. Harrington CH, Dunsmore JR. An investigation into incidence of autoimmune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *British J Dermatol* 1981; 104: 563-566.
5. Buecher SA, Winkelmann RK, Lautenschlager S et al. Localized scleroderma associated with *Borrelia burgdorferi* infection: clinical, histologic and immunohistochemical observations. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 190-196.
6. Vitto J, Santacruz D, Bauer E et al. Morphea and lichen sclerosus et atrophicus. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 271-279.
7. Patterson JAK, Ackerman AB. Lichen sclerosus et atrophicus is not related to morphea. *The Am J Dermatopathology* 1984; 6: 323-335.

RINOSPORIDIOSIS NASAL

Vélez Hoyos, Alejandro; Arango Viana, Juan Carlos

RESUMEN

Se presenta el caso de una Rinosporidiosis Nasal en un hombre de 17 años residente en Turbo (Antioquia) y diagnosticada como un pólipo. El diagnóstico de Rinosporidiosis fue hecho por el estudio histológico.

Palabras Clave: Rinosporidiosis - Pólipo nasal.

INTRODUCCION

La Rinosporidiosis es una infección crónica de los tejidos mucocutáneos^{1,2} de seres humanos y animales.

El agente etiológico es el *Rhinosporidium seeberi* un ficomiceto primitivo acuático; se caracteriza por masas polipoideas de las mucosas, principalmente fosas nasales, nasofaringe y conjuntiva y en algunos casos en tráquea, bronquios y canal anal; el curso clínico es benigno pero se han descrito casos de evolución fatal.^{3,4,5}

La lesión fue descrita por Guillermo Seeber, un estudiante de medicina como tesis de grado en Argentina en 1886.⁶ En Colombia el primer caso corresponde al Dr. Guillermo Méndez,⁷ en 1950 en un paciente de Barranquilla; en Medellín el Dr. Emilio Bojanini⁸ describe 5 casos autóctonos en 1963. Hasta el momento en Colombia han sido descritos 37 casos en humanos y 2 en perros⁹ y en caballos en Urabá.¹

La Rinosporidiosis es una enfermedad de distribución mundial; se han descrito alrededor de 2.000 casos provenientes la mayoría de India y Ceilán. En América se han escrito casos en Argentina, Brasil, Venezuela, U.S.A. y Colombia.^{11,12,13} Su transmisión es desconocida y está relacionada con personas que se bañan en aguas estancadas. Como la infección ocular predomina en áreas áridas se ha señalado el polvo como vector.¹

HISTORIA CLINICA

Hombre de 17 años natural y residente en Turbo, Antioquia, quien consulta en octubre de 1990 al Hospital San Vicente de Paúl al servicio de otorrinolaringología por una masa nasal de 10 meses de evolución con obstrucción y epistaxis. Se hace un diagnóstico de pólipo o nasangiobroma.

R.S. Negativo
A.P. Negativo

Alejandro Vélez Hoyos, Residente de Patología, Universidad de Antioquia
Juan Carlos Arango Viana, Profesor de Patología, Universidad de Antioquia.

Examen Físico

Masa en fosa nasal izquierda de aspecto polipoide que ocluye la luz, con bordes nítidos y violácea.

El resto del examen fue normal.

El paciente fue llevado a cirugía y se resecó una lesión polipoide de 2 centímetros de longitud y los cortes histológicos mostraron abundantes esférulas con endosporas en su interior, que median entre 150 y 300 micras (ver Figuras 1 y 2) en medio de infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario.



Fig. No. 1.

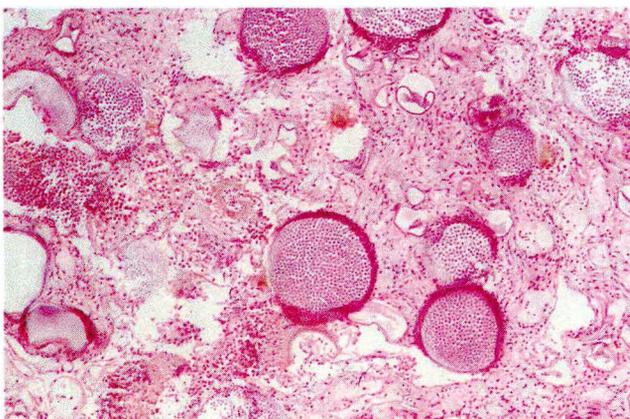


Fig. No. 2.

Evolución

Fue satisfactoria sin recidiva.

DISCUSION

En la Rinosporidiosis se desconoce el período de incubación; el 70% se localizan en fosas nasales; al principio se presenta sensación de cuerpo extraño, defectos olfatorios, coriza y prurito; las lesiones son tumoraciones polipoides pequeñas de color rosado, sésiles, se acompañan de exudado mucosanguinolento; en etapas tardías los pólipos son grandes, pedunculados, papilomatosos y hemorrágicos y pueden extenderse a nasofaringe, tráquea y bronquios.

El diagnóstico se hace casi siempre con estudio histológico como en este caso; sin embargo el estudio directo con hidróxido de potasio puede mostrar las esférulas clásicas.

El único tratamiento efectivo es la extirpación quirúrgica o la electrocauterización; se han utilizado la anfotericina, los anti-moniales y las diaminosulfonas;¹⁴ el índice de recidiva es alto (hasta 50%).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos al Dr. Mario Robledo Villegas y Angela Restrepo M. por su valiosa ayuda y colaboración.

SUMMARY

The authors present the case of a 17 year old young man from Turbo (Antioquia) who consulted because of a 2 cm nasal mass that on histopathological examination turned out to be Rhinosporidiosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Restrepo Angela. Rinosporidiosis. Vélez H. Rojas W. Borrero J. Restrepo MJ. Enfermedades Infecciosas de Fundamentos de Medicina 4a. ed. Medellín, CIB 199 pág. 107-108.
2. Correa S. Alvaro. Rinosporidiosis Nasal. presentación de un caso. Revista de la Sociedad Colombiana de Dermatología Vol. 2 No. 5 Nov. 1993 pag. 60-61.
3. Bennett E. John. Rhinosporidium seeberi principles and practice of infectious disease. Mandell second edition. New York. John Wiley 1985 pag. 1503.
4. Rippon J.W. Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia W.B. Saunders 1988, 363-372.
5. Chapman HB. Connor D. Pathology of tropical and Extraordinary diseases. Rhinosporidiosis 2da. ed.
6. Seeber G.R. Un nuevo esporozoario parásito del hombre 2 casos encontrados en pólipos nasales. Tesis. Universidad Nacional de Buenos Aires 1900.
7. Méndez L.A. Blastomicosis suramericana y otras micosis en Colombia Rev. Hospital La Samaritana 1(4) 1950 pag. 3-29
8. Bojanini E. Rinosporidiosis presentación de 5 casos autóctonos. Antioquia Médica Vol. 14, Nov. Mayo 1963. pag. 237-245.
9. Martínez M.A. Rinosporidiosis en Colombia. Presentación de siete casos nuevos y revisión de la casuística nacional U.I.S. Medicina 14(2) 1986 pag. 49-60
10. Arciniegas Y. Rinosporidiosis. Consulta Agosto 1977, pag. 7-8.
11. Cáceres. Rinosporidiosis, revisión de la casuística colombiana y presentación de un caso. Acta Otorrinolaringológica de Colombia Vol. II (1), 1963, pag. 27-32.
12. Das Gracias M. et al. Rinosporidiosis nasal relato de un caso. An Brasil Dermatol 61(3) 1986. pag. 141-144.
13. De Buen S.D. Rinosporidiosis conjuntival. Presentación de un caso. An Soc Mexic Oftalmol 1969 42. pag. 47-51.
14. Thianpasil M. Rinosporidiosis In Jacobs P.H., Nall L Antifungal drugs therapy New York. Basel. Marcel Dekker 1990, pag. 99-106.

ACANTOSIS NIGRICANS PALMAR

Un Futuro Sombrío, Escrito en las Manos...

Arroyo E., César
Garzón M., Jorge

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 65 años, quien desde hacía 6 meses tenía engrosamiento de las palmas y el dorso de las manos ("mano en intestino"). La histopatología reveló cambios característicos de acantosis nigricans. Mediante estudios paraclínicos se comprobó la existencia de un adenocarcinoma gástrico inoperable.

INTRODUCCION

La Acantosis Nigricans Maligna (A.N.M.) es un síndrome paraneoplásico secundario, en un 80% de los casos, a un adenocarcinoma intraabdominal, generalmente gástrico (60%).¹

La A.N.M. consiste en la aparición simultánea con el tumor, de placas pardogrisáceas de piel áspera y engrosada que afectan principalmente pliegues de axilas, cuello, región submamaria, periumbilical, región inguinal y periné. Ocasionalmente, puede observarse en codos, dorso de manos y membranas mucosas.²

En las palmas y plantas puede presentarse una queratodermia difusa, con paquidermatoglifos, conformándose un aspecto clínico poco frecuente pero característico denominado "Mano en intestino".³

HISTORIA CLINICA

Campesina de 65 años de edad, procedente de Río Bobo (Nariño), quien consultó en noviembre de 1990 por engrosamiento de palmas y dorso de las manos, de 6 meses de evolución (Figs. Nos. 1, 2 y 3).

Examen Físico

Consciente, afebril, hidratada, colaboradora.

T.A.: 110/70

En comisuras labiales se apreciaba compromiso de las membranas mucosas, con aspecto papilomatoso y aterciopelado.

En abdomen se palpaba masa blanda pulsátil en región correspondiente a epigastrio y mesogastrio. No había soplos.

Resto del examen físico negativo

César Arroyo E.

Jorge Garzón M.

Dermatólogos Instituto Departamental de Salud, Pasto (Nariño)

Presentado como póster en el XX Congreso Colombiano de Dermatología, Cali, 1994

Correspondencia: Dr. César Arroyo, A.A. 254 Pasto, Nariño



Fig. No. 1. Acantosis Nigricans Palmar. Aspecto dorsal



Fig. No. 2. Acantosis Nigricans Palmar. Aspecto palmar.

Exámenes Complementarios

Laboratorio: Hb: 13.8. Hto: 41. Leucocitos: 4.250. Segmentados: 44%. Linfocitos: 50%. Eosinófilos: 2%. Monocitos: 4%. Glicemia: 110 mg%.

Sangre oculta en heces: +.

Rx Tórax: Normal. Rx Abdomen: "Sin signos de obstrucción intestinal ni efectos de masa. Se sugieren estudios para descartar aneurisma de aorta abdominal". Biopsia de piel (dorso de mano): Acantosis Nigricans (Fig. No. 4) Rx vías digestivas altas: "Se observa masa gástrica que disminuye la luz en forma concéntrica con descenso del ángulo de Treitz, indicando compromiso de páncreas". Esófago-Gastroscopia: Esófago: Normal. Estómago: "Lesión neoplásica que ocupa cuerpo y antro ocasionando disminución del calibre de la luz y retención gástrica de alimentos. Píloro de aspecto normal".

Dx: Carcinoma Gástrico Bormann Tipo IV en Cuerpo y Antro.

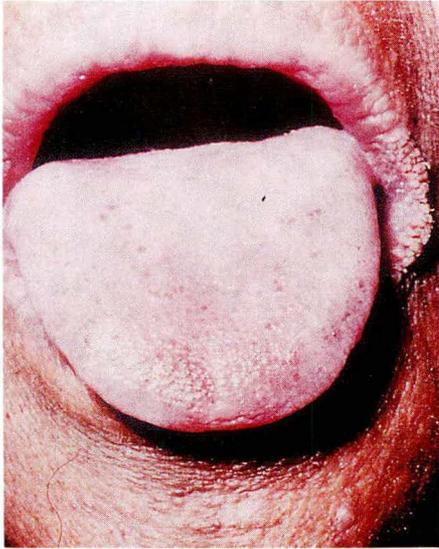


Fig. No. 3. Aspecto clínico de la paciente. Obsérvese las lesiones de comisuras labiales. La biopsia de mucosa gástrica confirmó carcinoma de tipo intestinal (Figura 5).



Fig. No. 4. El examen histológico de la piel afectada reveló la presencia de hiperqueratosis y papilomatosis y los vellos interpapilares llenos de material queratósico. No se aprecia hiperpigmentación, pues esta coloración se debe clínicamente más a la hiperqueratosis, que a la presencia de melanina.⁵

Manejo

Doce días después de su hospitalización fue dada de alta con tratamiento paliativo, por considerar el caso intratable desde el punto de vista quirúrgico.

DISCUSION

La "Mano en intestino" o "Mano en tripa", es una forma de Acanthosis Nigricans limitada a las palmas. El 94% de los pacientes con esta variante de A.N.M. presentan cáncer y en ocasiones varios tumores primarios concomitantes.⁴

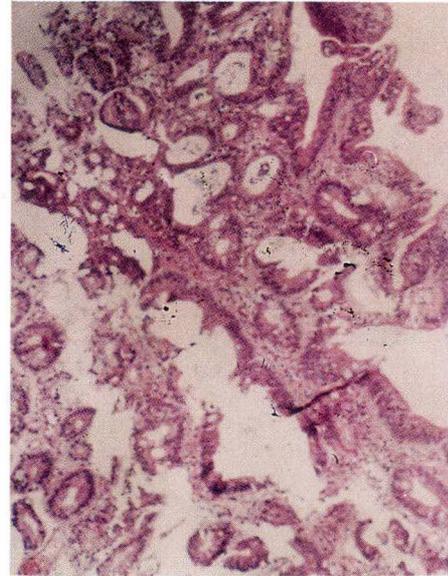


Fig. No. 5. Biopsia de mucosa gástrica descrita: "Células neoplásicas que forman estructuras glandulares. Hay fibrina, eritrocitos y macrófagos. Se observa metaplasia intestinal del epitelio"

Si bien la A.N.M. clásica se relaciona principalmente con la existencia de un adenocarcinoma gástrico, la forma exclusivamente palmar, se presenta con mayor frecuencia secundariamente a un carcinoma de pulmón.⁴ Esto no ocurrió en el caso expuesto.

La patogénesis de la "Mano en tripa" es desconocida. Se piensa en la influencia de factores humorales producidos por el tumor y que actuarían sobre la piel estimulando la proliferación epidérmica y conjuntival.

Se han detectado células endocrinas aminosecretoras del sistema APUD en tumores gástricos acompañados de A.N.M. Se ha especulado además sobre la secreción de algún péptido activo por parte del tumor.²

El pronóstico de los carcinomas asociados a A.N.M. es muy malo, en promedio 11 meses de sobrevida desde su manifestación cutánea.²

SUMMARY

The case of a 65 year-old woman with thickening of the skin of the palms and dorsum of the hands ("intestine hand") is reported here. The histopathological findings were characteristic of acanthosis nigricans. Further paraclinical studies disclosed an inoperable gastric adenocarcinoma.

BIBLIOGRAFIA

1. Th. Fitzpatrick. 3a. Edición. 165. 2124
2. RJ Bosch, ML Wilhelm y J Qcaña. Dermatoses paraneoplásicas. Revista Piel. 1986 Sept-Oct: 1(5).
3. GM Levene, SK Goomalarni. Diagnósticos ilustrados en dermatología. 1981: 105
4. Ph R Cohen. Malignancy-associated triple palms. Journal of the American Academy of Dermatology. 1992 Agosto; 2(2 Parte 1): 271-272.
5. WF. Lever Acanthosis Nigricans. Histopatología de la piel. 1960: 22: 362.

ARTICULOS ORIGINALES

QUERATOACANTOMA

Estudio de 149 casos. Revisión del tema

Murillo E, Victoria E.
Correa L, Luis Alfonso
Jaramillo J, Diego

RESUMEN

El Queratoacantoma es una neoplasia epitelial que en el día de hoy es motivo de controversia entre los dermatólogos y patólogos, quienes discuten su potencial maligno, y por lo tanto la posibilidad de producir metástasis. Se revisaron 149 casos de Queratoacantomas, estudiados en la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl durante los años 1976-1994. Se analizó su presentación clínica, tiempo de evolución, localización anatómica, distribución por sexo y edad y las características microscópicas.

Los resultados apoyan el hecho de que esta lesión es de rápido crecimiento, se ubica principalmente en áreas expuestas al sol, afecta a personas de mayor edad, en este estudio particularmente a mujeres, y su presentación clínica más frecuente es como queratoacantoma solitario.

Histológicamente, las lesiones fueron principalmente endofíticas, 73 casos, (50%). La presencia de atipias y mitosis fueron notables, (83% y 66% respectivamente), así como los microabscesos, necrosis, y el infiltrado inflamatorio de eosinófilos en la dermis. Un hallazgo importante de anotar es la inadecuada calidad de las biopsias, ya que en 79 casos (53%) no fue posible evaluar la invasión y, por lo tanto, los márgenes profundos de la lesión, dato de gran valor en la diferenciación con el Carcinoma Espinocelular, por lo que se sugiere realizar una escisión apropiada del tumor de manera que se obtengan especímenes óptimos para su estudio.

Dra. Victoria E. Murillo E., Residente III año de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Dr. Luis Alfonso Correa, Patólogo Universidad de Antioquia, Profesor de Dermatopatología, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.

Dr. Diego Jaramillo, Dermatólogo Universidad de Antioquia, jefe de la Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.

A pesar de que no se logró analizar la evolución de la totalidad de los pacientes, esta revisión sirve como base para investigaciones futuras que se realicen sobre el comportamiento del Queratoacantoma y logren aportar a la literatura médica datos importantes sobre tan controvertida neoplasia.

Palabras Clave: Queratoacantoma, Carcinoma Epidermoide, Carcinoma espinocelular, Biopsia.

INTRODUCCION

El Queratoacantoma (QA) es un tumor escamoproliferativo, de rápido crecimiento, ubicado en cualquier zona pilosa del cuerpo,^{1,2} pero principalmente en aquellas áreas expuestas al sol, como cara y dorso de extremidades.^{1,2,3,4} Los hombres son más frecuentemente afectados en una proporción de 3:1 y su pico de incidencia se encuentra entre los 50 y 69 años, lo que demuestra que su presentación aumenta con la edad.^{4,5,6}

Existen varios tipos clínicos: el más frecuente es el QA solitario que alcanza un tamaño de 2 cms y sufre regresión espontánea, a diferencia del gigante que presenta un crecimiento excesivo, hasta 5 a 9 cms, y es localmente agresivo.^{1,2,3} Otra importante variedad es el QA Centrifugum Maraginatium que crece por extensión periférica, ocurre en dorso de manos y pies y no involuciona; caso similar ocurre con el QA subungueal que es una lesión destructiva de la falange distal como resultado de la compresión.^{2,5,7,8} Existen las formas múltiples de Ferguson Smith que parecen heredarse de una manera dominante, afectan a adolescentes y adultos, pueden ser cientos o unos pocos y se presentan en áreas expuestas al sol, además en genitales. Los QA eruptivos generalizados de Grzybowski son miles, de 2-3 mm, pruriginosos y afectan palmas, plantas, mucosa oral y pene.^{1,2,5,9} Este tumor se ha visto asociado con neoplasias sebáceas y uno o más cánceres de origen urogenital o gastrointestinal lo que es llamado Síndrome de Muir-Torre; también se ha observado en el xeroderma pigmentoso; se presenta junto con nevus sebáceos de Jadsohn y en sitios de cicatrización de otras lesiones inflamatorias benignas.^{1,2,3} Su histogénesis ha sido bien documentada en humanos y se sabe que se origina de la hiperplasia de los folículos pilosos y metaplasia

escamosa de las glándulas sebáceas.^{1,2,3,9,10} No ha sucedido lo mismo con la etiología del QA, ya que hoy en día sigue siendo desconocida. Se han estudiado múltiples factores, como la luz ultravioleta,^{1,2,11,12} las sustancias químicas, principalmente derivados de alquitrán,^{1,2,3,10} influencias virales, el HPV25,^{13,14} la predisposición genética, el estado de inmunosupresión^{1,3,15,16} e incluso los oncogenes.^{1,3,17}

Los hallazgos clínicos se caracterizan inicialmente por un estado proliferativo que consiste en una pápula-nódulo de rápido crecimiento; un estado maduro que es un tumor hemisférico o en forma de cúpula con centro lleno de queratina y tercero el estadio involucional en el que hay reabsorción del tumor con expulsión del tapón de queratina y posteriormente una cicatriz hipopigmentada deprimida. Sin embargo, el hallazgo clínico característico es la arquitectura crateriforme de la lesión así como el rápido proceso de crecimiento e involución que dura aproximadamente de 4 a 6 meses.^{1,2,3,4}

La presentación histológica puede ser dividida, al igual que la clínica, en tres estadios. El primero consiste en una invaginación de la epidermis llena de queratina originándose de los folículos pilosos y desde donde proliferan yemas de células epiteliales hacia la dermis, las cuales pueden mostrar atipias con figuras mitóticas, así como pronunciada queratinización con abundante citoplasma pálido, dándoles una apariencia vidriosa.^{1,2,3} Hay hiperqueratosis y acantosis y la dermis está infiltrada por neutrófilos y eosinófilos. El estado de desarrollo se caracteriza por la formación de un verdadero cráter, rodeado a cada lado por dos labios de epidermis acantótica con proliferaciones de ésta que protuyen hacia el cráter y debajo de su base. Hay menos atipia celular pero los microabscesos entre las masas de células son comunes, así como la proliferación de los conductos ecrrinos en el margen de la lesión, la cual no debe sobrepasar este nivel ya que muchos autores consideran esta invasión un signo ominoso de carcinoma epidermoide.^{1,3,18,19} En el estado de involución la lesión se aplana y la mayoría de las células de la base están queratinizadas. En la dermis hay reacción inflamatoria que consiste en granulomas de cuerpo extraño y fibrosis. Finalmente la lesión cura con una cicatriz atrófica e irregular.^{1,2,3}

Se ha considerado desde hace mucho tiempo que el principal diagnóstico diferencial, tanto clínico como histológico del QA, es con el carcinoma espinocelular ya que las dos neoplasias comparten muchos hallazgos. En ambas se encuentran atipias citológicas con mitosis, muchas de ellas anormales, así como células disqueratósicas, perlas córneas, invasión perineural e intravascular y ahora se discute la posibilidad de metástasis del QA a ganglios linfáticos e incluso a otras vísceras, por lo que muchos autores lo consideran actualmente como una variedad del carcinoma epidermoide.^{1,3,18} Se han realizado varios estudios en los que se ha tratado de diferenciar estas dos entidades, utilizando técnicas como la citometría de flujo del DNA, microscopía electrónica, pruebas de inmunohistoquímica como la involucrina, expresión del factor de crecimiento alfa, así como de la oncoproteína P53, antígeno nuclear de células proliferantes y otros tantos, sin lograr hallazgos concluyentes.^{1,20,21,22} Mientras se continúan las investigaciones para aclarar tal dilema es reconocido que siempre que se diagnostique clínicamente una lesión como QA, debe descartarse la posibilidad de que sea un carcinoma espinocelular, por lo tanto los especímenes enviados para su estudio anatomopatológico deben ser óptimos; si no se obtiene una excisión completa, la muestra debe ser fusiforme de manera que se resequen los lados de la lesión y siempre biopsiar el tejido celular subcu-

táneo, ya que la invasión de la neoplasia a este nivel es considerada como hallazgo característico del carcinoma epidermoide y debe ser tratado como tal, así la evolución y la clínica apunten hacia un QA.^{1,3,19}

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 149 casos de QA, estudiados en la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, durante los años 1976-1994. Se investigó la edad, el sexo de los pacientes, el tiempo de evolución de la lesión desde el inicio hasta el momento de la biopsia y su localización anatómica; estos datos fueron obtenidos del archivo de la Sección de Dermatología. Además se revisaron todos los cortes histológicos analizándose la arquitectura de la lesión (endo o/y exofítico), la presencia de necrosis, atipias citológicas, mitosis, microabscesos, invasión de la lesión hacia la dermis superficial, profunda o tejido celular subcutáneo, compromiso de vasos y nervios, presencia de infiltrado inflamatorio de eosinófilos en el estroma e hiperplasia de los conductos ecrrinos en el nivel más inferior de la lesión.

RESULTADOS

Se analizaron 149 casos de QA. 61% corresponden a pacientes de sexo femenino, 39% al masculino (Cuadro No. 1).

Sexo	Número de Casos	%
Masculino	58	39
Femenino	91	61
Total	149	100

Fuente: Archivo Sección Dermatología

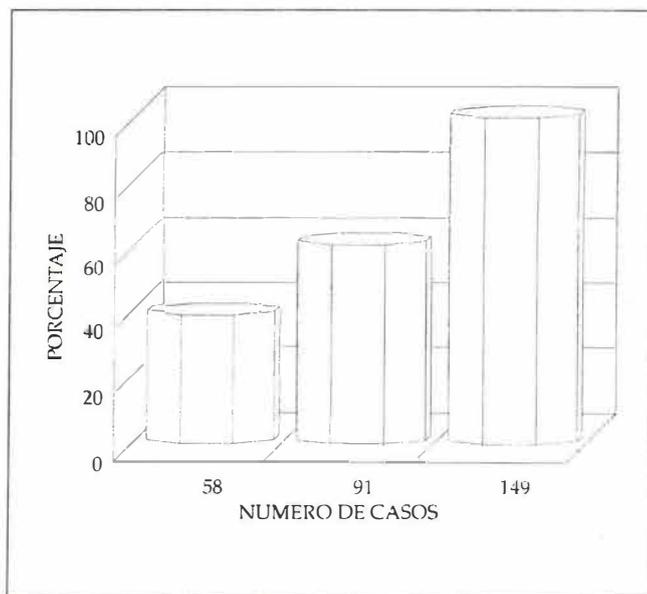


Fig. No. 1. Distribución del Queratoacantoma según sexo.

La mayoría (52%), eran personas mayores de 60 años (Cuadro No. 2).

Cuadro No. 2. Frecuencia del Queratoacantoma por grupos etáreos. Sección de Dermatología (U. de A.). 1976-1994.

Edad en años	Número de casos	%
< 21	1	1
21-40	12	8
41-60	51	34
> 60	78	52
Sin dato	7	5
Total	149	100

Fuente: Archivo Sección Dermatología.

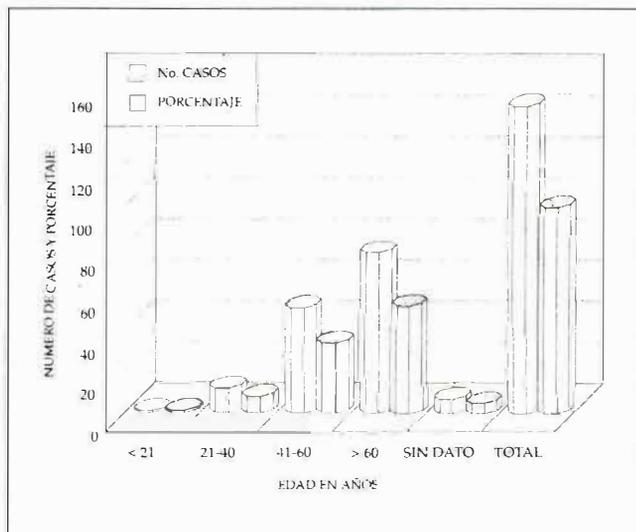


Fig. No. 2. Frecuencia del Queratoacantoma por grupos de edad.

El sitio anatómico más frecuentemente afectado fue la cara (60%), principalmente la nariz, 28 casos (19%) (Cuadro No. 3).

Cuadro No. 3. Distribución del Queratoacantoma según sitio anatómico. Sección de Dermatología (U. de A.). 1976-1994.

Sitio Anatómico	Número de Casos	%
Cara - Cuello	89	60
Extremidades	36	24
Tórax	6	4
Otros	7	5
Sin dato	10	7
Total	149	100

Fuente: Archivo Sección Dermatología.

El tiempo de evolución desde el inicio de la lesión hasta el momento de la biopsia fue principalmente de 1 a 2 meses (42%), con evoluciones tan cortas como una semana y tan prolongadas como siete años (Cuadro No. 4).

El tipo morfológico más frecuente fue el QA solitario, 144 casos (97%) (Cuadro No. 5).

Cuadro No. 4. Tiempo de evolución de los Queratoacantomas. Sección de Dermatología (U. de A.). 1976-1994.

Meses	Número de Casos	%
< 1	14	9
1-2	62	42
3-4	30	20
5-6	9	6
7-8	5	3
9-10	1	1
11-12	7	5
> 12	7	5
Sin dato	14	9
Total	149	100

Fuente: Archivo Sección Dermamtoología

Cuadro No. 5. Variedades morfológicas del Queratoacantoma. Sección de Dermatología (U. de A.). 1976-1994.

Tipo morfológico	Número de Casos	%
QA Solitario	144	97
QA Cent. N.	3	2
QA Múltiples	2	1
Total	149	100

Fuente: Archivo Sección Dermatología

Al examen histológico, la mayoría de las lesiones presentaron crecimiento endofítico (50%); la necrosis fue un hallazgo común (73%), así como los microabscesos entre las masas de

Cuadro No. 6. Características Histológicas de los Queratoacantomas estudiados. Sección de Dermatología (U. de A.). 1976-1994.

Características Histológicas	Presentes		Ausentes	
	No.	%	No.	%
Necrosis	109	73	40	27
Microabscesos	90	60	59	40
Atipias Citológicas	124	83	25	17
Mitosis	98	66	51	34
Infil x Eosinófilos	139	93	10	7

Fuente: Archivo Sección Dermatología.

células epiteliales (60%); las atipias citológicas se presentaron en 124 casos (83%) y las mitosis en el 66% (Cuadro No. 6).

En 79 casos (53%) no fue posible evaluar la invasión de la lesión: 41 casos (28%) comprometían la dermis superficial y en 29 (19%) la dermis profunda (Cuadro No. 7).

En ninguna de las muestras adecuadas para el estudio, se halló invasión de vasos o nervios

La hiperplasia de los conductos ecinos en la base de la lesión se halló en 15 casos (10%); no fue evaluable en 75 casos (50%) y no se encontró en un 40%.

La infiltración dérmica por eosinófilos alrededor de la neoplasia fue común, encontrándose en 93% de los casos, así como la

Cuadro No. 7. Nivel de invasión dérmica de los Queratoacantomas. Sección de Dermatología (U. de A.). 1976-1994.

Invasión	Número de Casos	%
Dermis superficial	41	28
Dermis profunda	29	19
No evaluable	79	53
Total	149	100

Fuente: Archivo Placas Histológicas Sección Dermatología.

reacción gigantocelular se halló en 6 casos (4%) de los QA en estado de involución.

COMENTARIOS

El surgimiento reciente de la controversia, en la que se discute si el QA es una lesión benigna, pseudomaligna o es una variedad de carcinoma epidermoide, fue el motivo que llevó a realizar una revisión de todos los casos diagnosticados como tal durante 18 años, estudiar sus manifestaciones clínicas y sus características histológicas.

El comportamiento clínico de los casos revisados, coincide con aquél descrito en la literatura, exceptuando la mayor frecuencia de pacientes de sexo femenino afectados, ya que es conocido que los hombres tienen mayor incidencia de esta lesión.^{1,2,3,5,6} Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que en nuestro medio, las mujeres consultan más frecuentemente al médico y más aún si se trata de lesiones que afectan su estética.⁴ El período de desarrollo de la neoplasia coincide con la descrita, aunque no fue posible estudiar casos de remisión espontánea. Sin embargo, el rápido crecimiento del QA no es considerado hoy en día como diagnóstico diferencial con el carcinoma espinocelular, ya que se han descrito verdaderos carcinomas de piel desarrollados en unos cuantos meses con metástasis regionales o a distancia en 8% de los casos.^{1,3} La mayoría de las lesiones se presentaron en áreas expuestas al sol (cara, dorso de manos, mejillas) y en personas de mayor edad, lo que corrobora que tanto la exposición a la luz ultravioleta, como la inmunidad del huésped, juegan un papel importante en la etiología y comportamiento del QA.^{1,2,3,9}

En cuanto a las características histológicas, se comparten los hallazgos descritos por muchos autores, tales como el incremento de glucógeno intracitoplasmático entre las células epidérmicas del QA, lo que se encontró en todos los casos revisados.^{1,2,3} Las atipias citológicas y las mitosis fueron hallazgos comunes, principalmente en aquellos QA que se encontraron en estado proliferativo.^{1,2,3} Los microabscesos entre las masas de células epiteliales fueron frecuentes, hallazgos que algunos autores consideraron como distintivo de esta lesión,^{1,3} al igual que su arquitectura; sin embargo, en una gran cantidad de casos, los especímenes estudiados fueron inadecuadamente biopsiados, utilizando al parecer el rasurado como técnica, lo que impidió no sólo evaluar su configuración, sino su invasión a dermis y tejido celular subcutáneo, lo que muchos investigadores consideran como la principal diferencia con el carcinoma espinocelular.^{1,3,11,18} Así mismo se tuvo la dificultad de evaluar la hiperplasia atípica de los conductos ecinos y la invasión de vasos y nervios que si bien se han publicado casos de QA con compromiso de estas estructuras, sin que

esta sea signo de malignidad, son hallazgos importantes para el estudio de la evolución de este tumor.^{22,23}

La presencia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio de los QA estudiados fue frecuente. Sin embargo, algunos autores han observado que estas células inflamatorias son más comúnmente encontradas en los carcinomas epidermoides y se discute si su presencia está en relación con la respuesta inmune del huésped al tumor, así como con un comportamiento menos agresivo.²⁴

Debido a que muchas de las historias clínicas de los pacientes con QA se descartaron y a que algunos casos eran enviados de otras instituciones de salud, no fue posible estudiar la evolución de todas las lesiones. Sin embargo, aquellos que presentaron mayor atipia citológica y mitosis anormales (que fueron la excepción), se les hará un seguimiento a largo plazo y se estudiará su comportamiento, para detectar la posibilidad de metástasis.

Ya que la controversia actual consiste en reconocer al QA no como una lesión benigna ni pseudomaligna, sino como una variedad de carcinoma espinocelular^{3,18} con una forma particular de comportamiento, se considera que este estudio pueda servir como base para investigaciones prospectivas sobre el tema.

CONCLUSIONES

1. El QA es una neoplasia epitelial que se presenta principalmente en personas mayores y en áreas expuestas al sol, especialmente en las zonas pilosas; su etiología y comportamiento dependen de múltiples factores.
2. Se recomienda hacer siempre una escisión completa o una biopsia parcial fusiforme que incluya tejido celular subcutáneo, ya que la arquitectura del tumor y la ausencia o presencia de invasión hacia el tejido profundo deben ser siempre analizadas para diferenciar esta lesión de otras, tales como una hiperplasia pseudoepiteliomatosa y, aun lo más importante, de un carcinoma epidermoide.
3. Se deben continuar haciendo investigaciones sobre el QA que permitan dilucidar las múltiples dudas que se tienen sobre tan controvertida neoplasia.
4. El sexo femenino aparece en este estudio como el más frecuentemente afectado por el QA, hallazgo contrario a las referencias mundiales.

SUMMARY

Keratoacanthoma is an epithelial neoplasm which is subject of controversy today among dermatologists and pathologists about its benignity or malignancy and its possible metastasizing capability. 149 cases of keratoacanthoma studied in the Laboratory of the Section of Dermatology, University of Antioquia, through 1976-1994 are reviewed here; their clinical presentation, time of evolution, anatomical location, distribution for age and sex and the histopathological findings are discussed.

The findings support the evidence that it is a fastgrowing lesion, located especially in sun exposed areas, that affects predominantly old people, most frequently women (in this study) and that the solitary variety is the most frequent one.

Microscopically, the lesions are predominantly endophytic (73 cases, 50%). Atypia and mitoses are conspicuous (83% and 66% respectively), and also there are necrosis, microabscesses and eosinophilic infiltrates in the dermis. A relevant fact is the poor quality of biopsies because it was impossible to adequately evaluate the margins and the depth of the tumor; a critical point in the differential diagnosis with squamous cell carcinoma. A wide excisional biopsy is recommended.

Although it was impossible to know the ultimate evolution of each patient, this review is an important base for future discussions about this controversial disease.

BIBLIOGRAFIA

1. Robert A. Schwartz. Continuing Medical Education. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 1-19.
2. Walter F. Lever, Gundula Schaumburg - Lever. *Histopathology of the skin*. Seventh Edition pag. 561-563.
3. George F. Murphy, David E. Elder. *Atlas of tumor pathology non-melanocytic tumors of the skin*. AFIP No. 1 Third Series. pag. 21-26.
4. Robledo Villegas Mario, Cortés C, Alonso, Gómez Vargas Flavio. Queratoacantoma. Análisis estadístico de los casos presentados en el Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad de Antioquia en 20 años. *Antioquia Médica* 1964; 14(4): 421.
5. Chuang T - Y, Reizner GT, Elpern DJ, et al. Keratoacanthoma in Kauai, Hawaii: The first document incidence in a population. *Arch Dermatol* 1993; 129: 317-319.
6. Kingman J, Callen JP. Keratoacanthoma: a clinical study. *Arch Dermatol* 1984; 120: 736-740.
7. Weledon D, Barnett L. Keratoacanthoma centrifugum. Marginatum. *Arch Dermatol* 1975; 102: 1024-1026.
8. Warren L, Macaulay. Subungueal Keratoacanthoma. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1004-1005.
9. Peter W. Jaber, Philips H, Cooper, Kenneth E Greer. Generalized Eruptive Keratoacanthoma of Graybovski. *J Acad Dermatol* 1993; 29: 299-304.
10. Ghadially FN. The role of the hair follicle in the origin and evolution of some cutaneous neoplasms of man and experimental animals cancer 1961; 14: 801-816.
11. Ghadially FN, Borson BW, Kerridge DF. The etiology of Keratoacanthoma. *Cancer* 1963; 16: 603-611.
12. Sina B, Adrian RM. Multiple Keratoacanthomas possibly induced by psoralens and ultraviolet A. photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 686-688.
13. Trawell HE, Dyal Smith ML, Dyal Smith DJ. Human papillomavirus associated with keratoacanthoma in Australian patients. *Arch Dermatol* 1990; 26: 1654.
14. Höpfl RM, Schir MM, Fritsch PC. Keratoacanthomas: Human papillomavirus associated? *Arch Dermatol* 1992; 128: 563-564.
15. Walder BK, Robertson MR, Jeremy D. Skin cancer and immunosuppression. *Lancet* 1971; 2: 1282-1283.
16. Poleksic S, Yeung K-Y. Rapid development of Keratoacanthoma and accelerated transformation into squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1970; 41: 12-16.
17. Kerschmarin RL, Mc Calmant TH, Leboit PE. P53 oncoprotein expression and proliferation index in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1994 Feb; 130(2): 181-186.
18. Popkin GL, Brodie SJ, Hyman AB, et al. A technique of biopsy recommended for keratoacanthomas. *Arch Dermatol* 1966; 94: 191-193.
19. Hodak E, Jones RE, Ackerman AB, et al. Controversies in dermatology. Solitary keratoacanthoma is a squamous cell carcinoma: Three examples with metastases. *Am J Dermatopathol* 1993; 15: 332-352.
20. Helander SD, Peters MS, Pittelkov MR. Expression of P53 protein in benign and malignant epidermal pathologic conditions. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Nov; 29(5 pt 1): 741-748.
21. Fisher ER, McCoy MM II, Wechsler HL. Analysis of histopathological and electron microscopic determinants of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Cancer* 1972; 29: 1387-1397.
22. Lee YS, TCH M. P53 expression in pseudoepitheliomatous hyperplasia, keratoacanthoma, and squamous cell carcinoma of skin. *Cancer* 1994 May; 73(9): 2317-2323.
23. Lapins NA, Helwing EB. Perineural invasion. *Arch Dermatol* 1980; 116: 791-793.
24. Cooper PH, Wolfe JT III. Perioral keratoacanthoma with extensive perineural invasion and intravenous growth. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1397-1401.

ESTUDIOS SOBRE LEISHMANIASIS EN COLOMBIA

Mejía S., Hernán; Hernández, Natalia;
Echeverría, Marcela; Cohen, Guillermo;
Tovar, Alvaro; Guana, Adriana; Ruzynke, Clara;
Berman, Johathan; Grogl, Max; Soto, Jaime

RESUMEN

La leishmaniasis ha sido tema de estudio para el Servicio de Dermatología del Hospital Militar desde hace varios años. Consecuencia de ello, son los resultados que presentamos en este trabajo y que buscan determinar, en primer lugar si la aplicación repetida de antígeno de Montenegro puede introducir sensibilización y, por tanto, falsos positivos, tema de importancia especialmente en áreas endémicas. Nuestro estudio indica que no hay sensibilización después de tres inyecciones administradas con intervalos de 28 días.

En segundo lugar comparar los dos métodos actualmente disponibles para tipificación de Leishmania: isoenzimas y anticuerpos monoclonales. Encontramos que ambos son útiles pero que es más fácil de realizar la técnica de monoclonales.

Como otra de las necesidades es encontrar tratamientos alternativos, probamos la combinación de paromomicina tópica por 10 días y glucantime parenteral por 7 ó 3 días. Encontramos que al cabo de un año hubo curación de 90% con la primera combinación y de 40% con la segunda, en grupos de 20 pacientes.

Finalmente, para prevención probamos un jabón repelente con DEET 20% y permetrin 0.5% en 34 individuos que tuvieron protección mayor que la observada en los 24 controles. Cuando usamos permetrin para impregnar uniformes en 143 sujetos sólo 4 se enfermaron en comparación con 18 del grupo control.

INTRODUCCION

Hace 92 años que Leishman descubrió el parásito productor de la leishmaniasis en el bazo de un paciente con enfermedad visceral, 108 años que Cunningham lo visualizó en una lesión cutánea y más de 50 años que venimos empleando el mismo medicamento para su tratamiento. También es verdad que esta enfermedad está catalogada por la OMS como una de las seis prioritarias en medicina tropical (Chulay, 1984) y que a ella

se destinan importantes recursos de organismos internacionales para su estudio, lo que ha llevado a grandes avances en el conocimiento de su biología, inmunología y genética, a desarrollar pruebas diagnósticas cada vez más precisas. Sin embargo, son múltiples los interrogantes sobre esta enfermedad que quedan por resolver.

En nuestro Servicio, tenemos alrededor de cuatrocientos pacientes cada año, que son el reflejo de los 2.500 miembros de las Fuerzas Militares (DISAN EJC, 1990) y de los más de 10.000 civiles que la padecen en nuestro país cada año (MINSALUD, 1990), que así mismo reflejan los doce millones de casos anuales que OMS calcula a nivel mundial. Al contrario de lo que cabría esperar, año tras año se incrementa el número de enfermos nuevos y los esfuerzos de las entidades centrales de salud están orientados a tratar algunos pacientes, pero no son evidentes las tareas para disminuir la incidencia de la enfermedad. Aun así, los esfuerzos gubernamentales se quedan demasiado cortos, pues si se administrara medicación para todos y cada uno de los enfermos en las dosis y por el tiempo recomendado, se necesitaría invertir más de tres mil millones de pesos cada año (US\$3.5 millones), sin contar los costos de exámenes de laboratorio, hospitalización, desplazamientos, pérdida de días laborales y secuelas. Y la verdad es que el gobierno no alcanza a destinar el 10% de la cifra anotada. La mayoría de los logros sobre investigación en leishmaniasis en Colombia son resultado de grupos o fundaciones que, si bien tienen algún apoyo gubernamental, derivan la mayoría de sus recursos de organismos internacionales.

Desde hace 10 años nuestro Servicio ha destinado una parte importante de su tiempo de investigación al problema de la leishmaniasis y fruto de este esfuerzo han sido los diferentes trabajos que se han presentado en diversos foros nacionales e internacionales, así como la publicación en varias revistas. Se ha convertido entonces, la leishmaniasis en nuestro principal objeto de investigación.

Lo que vamos a presentar este año es el resultado del trabajo de los Residentes del Servicio que, al menos en una ocasión durante su Residencia, participan activamente en la elaboración de alguno de los protocolos que se adelantan constantemente. Más que un trabajo de investigación, estamos presentando una línea de investigación producto del esfuerzo conjunto y sostenido a través de los años, mirando el problema desde diversos ángulos, pero todos con el mismo objetivo.

Hernán Mejía S., Natalia Hernández, Marcela Echeverría, Guillermo Cohen, Alvaro Tovar, Adriana Guana, Clara Ruzynke, Jonathan Berman, Max Grogl, Jaime Soto.
Hospital Militar Central, Servicio de Dermatología, Santafé de Bogotá, D.C.

REACCION A LA LEISHMANINA DEL INS-C EN SUJETOS CON LEISHMANIASIS CUTANEA Y EN INDIVIDUOS SANOS NO INMUNES

Marco teórico

Debido a que la leishmaniasis continúa siendo una prioridad de salud en nuestro medio, el Servicio de Dermatología del HMC ha persistido en la búsqueda de respuestas a preguntas tales como la vigencia del valor diagnóstico y epidemiológico de la prueba de Montenegro, la posibilidad de sensibilización después de aplicaciones repetidas, la presencia del fenómeno amplificador, etc. Esto cobra especial importancia si se tiene en cuenta que en las zonas endémicas no se dispone de recursos diagnósticos más elaborados y la prueba de Montenegro resulta sencilla en su ejecución y de bajo costo, y que, en ocasiones, es necesario aplicarla varias veces a un mismo individuo, con intervalo de tiempo variable.

El antígeno de Montenegro no está estandarizado universalmente; las diferentes preparaciones contienen como vehículo fenol o thiomerosal, los parásitos son muertos por diferentes métodos, las especies empleadas también son variadas, así como sus concentraciones (Weigle, 1987). El empleado en Colombia, preparado del INS - C, contiene 5×10^6 promastigotes de *L. panamensis*, más 5×10^6 promastigotes de *L. amazonensis*, inactivados por calor en un ml. de agua destilada más thiomerosal de 1:10.000.

El antígeno de Montenegro es inyectado intradérmicamente y la induración es medida a las 72 horas. Una reacción positiva se define como una induración mayor de 5 mm. Una prueba de Montenegro positiva indica exposición previa a antígenos de leishmania, con evidencia de reacción inmune por parte del huésped (Kubba, 1989). Existen dos problemas en relación con esta prueba el primero es si el vehículo de la leishmanina crea por sí mismo la induración, vale decir, si el thiomerosal causa por se inducción de inmunidad celular y el segundo problema es si la prueba produce fenómeno de amplificación (respuesta más enérgica posterior a cada nueva aplicación del antígeno), tras aplicaciones sucesivas. Con el fin de resolver estos interrogantes se adelantó este trabajo.

Materiales y métodos

Se utilizó la leishmanina fabricada por el INS - C ya especificada. También se preparó una fórmula de thiomerosal en agua destilada 1:10.000 (vehículo del antígeno de Montenegro del INS - C) para aplicar al grupo control.

El estudio se hizo en 33 voluntarios sanos, sin antecedente inmunológico por leishmania, residentes en Bogotá, de los cuales 19 recibieron leishmanina y 14 el vehículo. Se inyectó 0.1 ml. del preparado en el 1/3 medio de la superficie flexora del antebrazo no dominante en tres ocasiones con intervalos de 28 días. Se practicaron lecturas del tamaño de la induración a las 24, 48, 72 y 96 horas, empleando para ello la técnica del bolígrafo y la regla (OMS, 1990).

Adicionalmente, y para determinar sensibilidad de la prueba, a 31 pacientes con leishmaniasis cutánea comprobada, para-

sitológicamente y evolución de 4 a 16 semanas, se les aplicó antígeno del mismo lote. La prueba se leyó a las 72 horas.

Resultados

De los 19 individuos que recibieron el antígeno de Montenegro, 11 tuvieron una reacción de 0 mm. en tres ocasiones. Cuatro individuos tuvieron una induración de 1 mm. y tres individuos tuvieron entre 2.5 y 3 mm. de reacción después de la primera inoculación. Un individuo tuvo una induración de 3.5 mm. después de la segunda inoculación, pero ninguna reacción después de la tercera inoculación.

De los 14 individuos del grupo control, que recibieron el vehículo, doce mostraron una reacción de 0 mm. después de cada una de las inoculaciones. Dos individuos mostraron induraciones de 1 y 2.5 mm. respectivamente después de la segunda inyección.

Los valores promedio para los dos grupos están mostrados en la Tabla No. 1

Preparado	Induración en mm		
	Lectura No. 1	Lectura No. 2	Lectura No. 3
INS Antígeno (19 vol.)			
Media (SD)	.25 (0.65)	0.47 (1.1)	0.18 (0.39)
Media + 3 SD	2.2	3.8	1.4
Vehículo (14 vol.)		0.33 (0.67)	0 (0)
Media (SD)	0 (0)	0.33 (0.67)	0 (0)
Media + 3 SD	0	2.3	0

En los 31 enfermos el resultado de la intradermo reacción fue de 8.5 ± 2.2 mm. (rango: 4 a 14 mm.). Es de anotar que el menor valor correspondió a un paciente con cuatro semanas de evolución de las lesiones clínicas y quien había estado en área endémica hasta 7 semanas antes del momento de la aplicación de la prueba. No hubo correlación entre la edad de la lesión y el tamaño de la induración, así como tampoco con la severidad del cuadro clínico.

Discusión

La validez de la leishmanina como ayuda diagnóstica en leishmaniasis cutánea activa depende de su sensibilidad y especificidad para detectar sólo a aquellos individuos enfermos y solamente a ellos. Debe además descartarse la posibilidad de reacciones amplificadas como consecuencia de aplicaciones sucesivas, así como la eventual respuesta a los componentes del vehículo.

Los resultados del presente estudio indican que la leishmanina muestra diverso grado de positividad en enfermos comprobados parasitológicamente. Si bien las respuestas son bajas, en todos - salvo en un caso - estuvieron por encima de 5 mm., límite inferior para considerarla positiva en estudios epidemiológicos (Restrepo, 1989). No se evidenció correlación entre el

tamaño de la respuesta y la edad de la lesión, ni tampoco entre la respuesta y la presentación o severidad clínica.

En individuos sanos sin experiencia inmunológica contra leishmaniasis, ni la aplicación inicial ni las aplicaciones repetidas mensualmente del antígeno de Montenegro, resultaron en induraciones mayores de 4 mm. Del mismo modo, las aplicaciones iniciales y sucesivas del vehículo con thiomerosal tampoco resultaron en induraciones mayores de 2 mm. Esto nos lleva a considerar que el antígeno de Montenegro del INS- C puede ser usado como inoculación única o repetida para documentar reacciones de hipersensibilidad retardada a antígenos de leishmania.

Sugerimos que cuando se use otro antígeno, diferente al empleado por nosotros, se haga previamente una evaluación de las induraciones inducidas por el antígeno y por el vehículo en individuos normales; estas pruebas preliminares evitarán el problema de una estandarización arbitraria y, por consiguiente, de reacciones positivas demasiado altas o demasiado bajas, con los problemas de resultados falsamente positivos o negativos. Adicionalmente este estudio preliminar puede prevenir el uso de un antígeno de Montenegro que resulte sensibilizante per se.

AISLAMIENTO DE CEPAS

Marco teórico

Las especies de leishmania se pueden caracterizar por sus propiedades biológicas y bioquímicas, mediante diferentes métodos tales como, la radiorrespirometría (Decker Jackson, 1977), patrones de crecimiento de los parásitos in vivo o in vitro (Lainson, 1972. Kirwin, 1981), endonucleasa de restricción (Jackson, 1984), densidad de flotación de DNA del núcleo y cinetoplasto (Chance, 1974), y recientemente por métodos más modernos, fáciles y accesibles como la movilidad electroforética de isoenzimas (Gardener, 1974. Miles, 1979. Kreutzer, 1987), y el uso de anticuerpos monoclonales (McMahon - Pratt, 1981, 1982. Williams, 1986).

Durante el período de 1983 - 1988, Corredor y Cols, determinaron la etiología de la leishmaniasis en Colombia y mapearon la distribución geográfica del parásito, encontrando como sitios más afectados los departamentos de Antioquia, Boyacá, Caldas, Chocó, Cundinamarca, Guaviare, Meta, Norte de Santander, Santander y Tolima (Corredor, 1990). Esta distribución concuerda con datos suministrados posteriormente por el Ministerio de Salud (MINSALUD, 1990) y por estudios realizados en diferentes brigadas del Ejército Nacional acantonadas a lo largo de nuestra geografía (Soto, 1993).

La caracterización específica de cada aislado ofrece la posibilidad de conocer las especies circulantes en cada región geográfica, lo que permite al epidemiólogo planear estrategias particulares para control y prevención. Así mismo, da al clínico información pertinente para decidir sobre necesidades, esquemas terapéuticos y tiempo de seguimiento individual para sus pacientes.

La caracterización a través de electroforesis de isoenzimas propias del parásito y su comparación ofrece un método confiable de identificación, pero consume tiempo y requiere de equipo y personal con alto grado de capacitación. El uso de

los anticuerpos monoclonales especie - específicos facilita el trabajo, además hay una buena correlación con los patrones isoenzimáticos. En el presente estudio empleamos los dos métodos para identificar los aislados de un grupo de pacientes pertenecientes a las Fuerzas Militares.

Materiales y método

Cincuenta miembros de las Fuerzas Militares de Colombia con leishmaniasis cutánea fueron sometidos a aislamiento y cultivo en medio de NNN modificado y en Schneider enriquecido con FBS a temperatura de 25°C, de acuerdo con metodología reportada previamente (Duque, 1993).

Por el método de los electroforesis de isoenzimas, las enzimas utilizadas para la identificación de las especies de acuerdo con los patrones internacionales fueron: Glucosa Fosfato Isomerasa (GPI), Fosfoglutamasa (PGM) y Glucosa 6 - Fosfato dehidrogenasa (6GPDH). Estas, confrontadas con las diferentes especies de leishmania, presentan movilidad electroforética específica de especie, lo cual permite su identificación. Las cepas utilizadas como referencia fueron las recomendadas por la OMS, como se ilustra en la Tabla No. 2.

Tabla No. 2. Cepas de referencia para caracterización de leishmania por isoenzimas (GPI, PGM, 6GPDH) y anticuerpo monoclonales.

Leishmania especie	Isoenzimas código	Anticuerpo monoclonales
L. braziliensis	MHOM/CO/86/CL 250	B16
L. guyanensis	MHOM/CO/90/CL 664	B19
L. panamensis	MHOM/CO/87/CL 412	B4
L. amazonensis	MHOM/CO/87/CL 447	A13
L. mexicana	MHOM/CO/93/CL 802	M7
L. chagasi	MHOM/CO/86/CL 287	D2

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas homogéneas secretadas por clones celulares derivados de una célula plasmática; tienen su utilidad tanto para la identificación de las especies, como para la investigación de la virulencia y patogenicidad del parásito. Son detectados por anti - inmunoglobulinas marcadas con fluoresceína. Son específicos y no presentan reacción cruzada con tripanosomas o con las diferentes especies entre sí. Los anticuerpos utilizados fueron donados por la OMS utilizando como cepas de referencia las ilustradas en la tabla No. 2. Por este método se reconocieron tanto subgénero como especie de Leishmania.

Resultados

Para lograr los cincuenta aislamientos objetivo de este trabajo, fue necesario cultivar a 89 pacientes. Estos cincuenta aislados corresponden a *L. panamensis*, 40 casos (80%), *L. braziliensis*, 8 casos (16%) y *L. amazonensis*, 2 casos (4%) (Tabla No. 3).

La figura 1 muestra la distribución geográfica de los aislados lo que representa la localización de las diferentes Unidades Militares de donde fueron remitidos los pacientes, siendo notoria la concentración de casos en el departamento de Antioquia, reflejo simplemente de una mayor facilidad de acceso a nuestro Servicio.

Tabla No. 3. Caracterización de cepas de leishmania por las isoenzimas GPI. PMG. 6PGDH.

Leishmania especie	Código - Cepas aisladas
L. panamensis 80%	MHOM/CO/93/CL 745
	MHOM/CO/93/CL 746
	MHOM/CO/93/CL 747
	MHOM/CO/93/CL 748
	MHOM/CO/93/CL 749
	MHOM/CO/93/CL 750
	MHOM/CO/93/CL 751
	MHOM/CO/93/CL 752
	MHOM/CO/93/CL 753
	MHOM/CO/93/CL 755
	MHOM/CO/93/CL 757
	MHOM/CO/93/CL 763
	MHOM/CO/93/CL 773
	MHOM/CO/93/CL 774
	MHOM/CO/93/CL 775
	MHOM/CO/93/CL 776
	MHOM/CO/93/CL 777
	MHOM/CO/93/CL 778
	MHOM/CO/93/CL 780
	MHOM/CO/93/CL 783
	MHOM/CO/93/CL 800
	MHOM/CO/93/CL 805
	MHOM/CO/93/CL 835
	MHOM/CO/93/CL 836
	MHOM/CO/93/CL 837
	MHOM/CO/93/CL 838
	MHOM/CO/93/CL 839
	MHOM/CO/93/CL 840
	MHOM/CO/93/CL 841
	MHOM/CO/93/CL 842
	MHOM/CO/93/CL 843
	MHOM/CO/93/CL 844
	MHOM/CO/93/CIDEIM 1
MHOM/CO/93/CIDEIM 2	
MHOM/CO/93/CIDEIM 3	
MHOM/CO/93/CIDEIM 4	
MHOM/CO/93/CIDEIM 7	
MHOM/CO/93/CIDEIM 8	
MHOM/CO/93/CIDEIM 9	
MHOM/CO/93/CIDEIM 10	
L. braziliensis 16%	MHOM/CO/93/CL 754
	MHOM/CO/93/CL 756
	MHOM/CO/93/CL 768
	MHOM/CO/93/CL 762
	MHOM/CO/93/CL 769
	MHOM/CO/93/CL 762
L. amazonensis 4%	MHOM/CO/93/CL 781
	MHOM/CO/93/CL 782

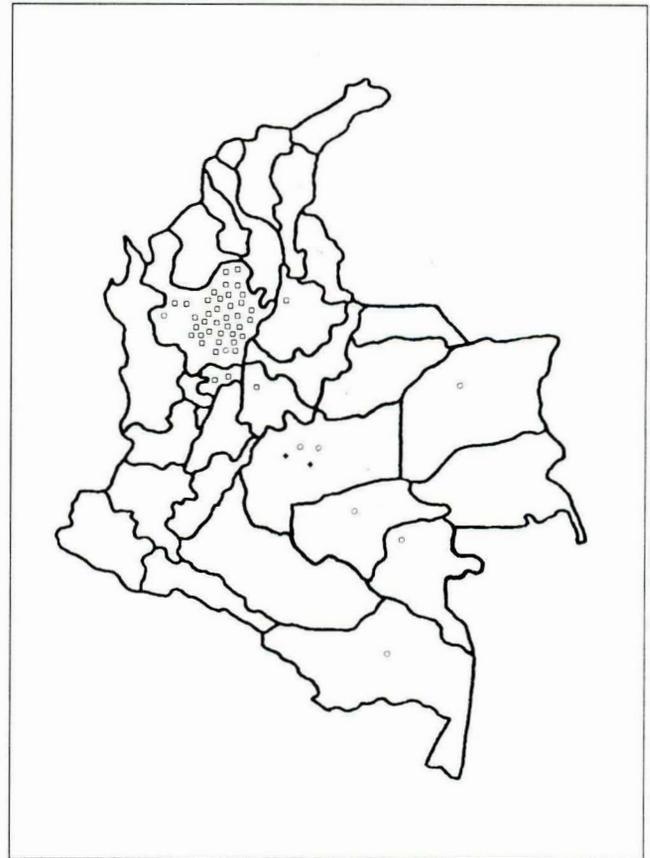


Fig. No. 1. Distribución de las cepas de leishmania aisladas en Colombia.

personal altamente especializado y al menos 15 a 20 cc. de cultivo que contenga 10⁶ promastigotes / ml.

Con los anticuerpos monoclonales se logra identificar la especie sin que se presenten reacciones cruzadas; los requerimientos de material, equipo y personal son menores y la reproducibilidad del método es evidente. Es cierto que la producción de los monoclonales es compleja y requiere una alta tecnología, pero una vez se supera esto - a través de su distribución por la OMS - la aplicación de la técnica es accesible. Puede entonces pensarse en emplear la técnica de los monoclonales en forma rutinaria y dejar la identificación por isoenzimas para casos especiales. Este estudio, con 50 pacientes, corrobora los hallazgos de series más numerosas publicadas recientemente en nuestro país (Corredor, 1990).

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA PAROMOMICINA TOPICA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTANEA

Marco teórico

Por más de 50 años se han usado los derivados del antimonio para el tratamiento de la leishmaniasis, pero empleando dosis y esquemas muy variables. En Colombia el tratamiento para la forma cutánea se hace actualmente con Glucantime a dosis de 20mg/kg/ día por 20 días en una sola dosis diaria, con lo cual se obtiene 91% de efectividad (Soto, 1993a). Sin embargo,

Inicialmente todos los aislados fueron caracterizados por electroforesis de isoenzimas para, posteriormente, someterlos a la técnica de identificación con monoclonales. Así, los monoclonales B12 y B4 reaccionaron con las cepas de L (V) panamensis, caracterizando su género (Viannia) y especie (panamensis). Estas cepas no reaccionaron con monoclonales B16, B19, D2, M7 que caracterizan las leishmanias braziliensis, guyanensis, donovani y amazonensis respectivamente.

Discusión

La caracterización de aislados de Leishmania sp. tiene importantes connotaciones desde el punto de vista diagnóstico, terapéutico, pronóstico y epidemiológico, más aún en nuestro país en donde circulan especies con reconocida capacidad mucotrópica. La identificación mediante la electroforesis de isoenzimas es un método ampliamente utilizado (Kretzer, 1980, 1983), e inclusive en nuestro país el estudio con mayor número de casos, empleó este método para la identificación (Corredor, 1990). Sin embargo, se necesitan laboratorios con equipo y

éste resulta un tratamiento prolongado, de difícil administración y consecución, incómodo, costoso y en cierto grado, de efectos colaterales de alguna consideración (Soto, 1993b); además cada día se observa con mayor frecuencia resistencia a este tratamiento que, en países como Kenya supera el 40% (Chunge, 1990).

Son muchos los estudios realizados para determinar la efectividad de otras alternativas terapéuticas tales como: pentamida, anfotericina B, trimetropin - sulfa, formicin b, allopurinol, cicloguanil, rifampicina, dehidroemetina, clorpromazina, dapsona, Imidazoles, 8 aminoquinolinas, Interferon gamma y otros (Saenz, 1990. Neal, 1987. Bryceson, 1987. Berman, 1985. Soto, 1984). De éstos, los mejores resultados se han obtenido con Pentamidina por lo que se utiliza en los casos de resistencia o intolerancia al Glucantime; sin embargo, el tratamiento es mucho más costoso y en algunas ocasiones presenta efectos colaterales más severos que el Glucantime (Soto, 1993a, 1994a).

La paromomicina se proyecta como una alternativa útil (Neal, 1968. El On, 1992). Esta es un aminoglucósido análogo a la neomicina; fue aislada en 1959 por primera vez del *Streptomyces krystomyceticus*. Además de su actividad antibacteriana es el único aminoglucósido activo contra protozoos y se ha demostrado su actividad en leishmaniasis visceral por vía parenteral y leishmaniasis cutánea por vía tópica, en Israel. En el HMC se utilizó por vía parenteral con una tasa de curación apenas del 53% y mínimos efectos colaterales (Soto, 1994b).

Materiales y métodos

Cuarenta pacientes usuarios del HMC, con diagnóstico de leishmaniasis cutánea comprobada parasitológicamente por frotis directo, biopsia, cultivo y anticuerpos monoclonales, fueron divididos en dos grupos. Se excluyeron pacientes con

compromiso mucoso, enfermedad concomitante y antecedente de tratamiento en los 6 meses previos. Los pacientes firmaron consentimiento voluntario para participar en el estudio.

Los pacientes fueron tratados con una combinación de Glucantime parenteral 20mg/kg/ día y un ungüento que contenía paromomicina al 15% y Cloruro de Metil Bencetonio al 5% en dos topiaciones diarias durante 10 días; la primera cohorte recibió por 3 días. Las lesiones de cada paciente fueron medidas en sus dos diámetros mayores, anotando su tamaño en milímetros cuadrados antes del tratamiento, al finalizar, a los 1.5 meses, 3 meses, 6 meses y 12 meses. Si en alguna visita se encontraba aumento igual o superior al 50% del área de la lesión, se consideraba recaída, rescatando al paciente con tratamiento convencional de Glucantime. Los resultados obtenidos fueron sometidos a comparación histórica con un grupo que había sido tratado con Glucantime a 20/mg./kg./día por 20 días en un estudio previo (Tabla No. 4) (Soto, 1993a).

Resultados

Los resultados de la cohorte I aparecen en la Tabla No. 5 que muestra que hubo mejoría en 18 de los 20 pacientes (90%). En la segunda cohorte (Tabla No. 6) se obtuvo mejoría en 12 de 20 pacientes (60%). En el grupo de Glucantime 20mg/kg/día por 20 días (comparación histórica) hubo curación en el 91% (Tabla No. 4). Los efectos colaterales relatados fueron irritación local, manifiesta como sensación de ardor en el 30% de los pacientes y formación de vesículas en el 15% de los pacientes.

De los 40 pacientes de nuestro estudio, 30 lograron ser cultivados, demostrándose *Leishmania panamensis* en 26 y *Leishmania braziliensis* en 4.

Tabla No. 4. Resultados del tratamiento de la leishmaniasis cutánea con antimonato de meglumine.

Paciente No. / Lesión No.	Área de la lesión (mm ²)					Resultado Final
	Antes de tratamiento	Después de Tratamiento	1,5 meses	3 meses	6-12 meses	
1	1.050	504	0	0	0	Cura
5	600	48	0	NA	0	Cura
9	600	360	NA	NA	0	Cura*
13	900	63	0	NA	0	Cura
17	780	62	0	0	0	Cura
21	440	0	1.392	-	-	Recaída
25	3.000	0	0	NA	0	Cura
29	336	87	0	NA	0	Cura
33	16	0	NA	NA	0	Cura
37	375	0	0	0	0	Cura
41	580	302	12	NA	0	Cura
45	468	0	0	NA	0	Cura
49	1.050	158	0	84	-	Recaída
55	104	394	25	0	0	Cura
61	128	0	0	NA	0	Cura
64	1.050	599	0	NA	0	Cura
74	400	224	100	0	0	Cura
75	169	100	0	NA	0	Cura
78/1	1.200	996	0	NA	0	Cura
78/2	575	403	0	NA	0	Cura
78/3	340	150	0	NA	0	Cura
80	110	50	0	NA	0	Cura
84	1.225	1.054	NA	0	0	Cura
86	144	144	0	0	0	Cura
92/1	850	0	0	NA	0	Cura
92/2	675	0	0	NA	0	Cura

NA = No asistió a la visita de seguimiento.

* = El paciente sólo recibió 14 inyecciones por presentar efectos tóxicos, sin embargo se curó.

Tabla No. 5. Resultados parciales del tratamiento de la leishmaniasis cutánea con Antimoniato de Meglumine por 7 días más Paromomicina tópica al 15% por 10 días.

Paciente No. / Lesión No.	Tipo de Lesión	Area de la lesión (mm ³)						Resultado Final
		Antes de tratamiento	Después de tratamiento	1.5 meses	3 meses	6 meses	12 meses	
1/1	ULC	132	45	0	NA	NA	0	Cura
1/2	ULC	30	16	0	NA	NA	0	Cura
1/3	PLA	1.089	400	0	NA	NA	0	Cura
2	ULC	320	204	308	-	-	-	Excluido
3/1	ULC	80	70	NA	0	NA	0	Cura
3/2	ULC	288	168	NA	0	NA	0	Cura
4/1	PLA-ULC	1.200	550	NA	0	NA	0	Cura
4/2	ULC	144	0	NA	0	NA	0	Cura
5	PLA	500	184	0	25	-	-	Recaída
6	ULC	660	660	660	0	NA	0	Cura
7/1	ULC	361	225	0	0	NA	0	Cura
7/2	ULC	98	119	0	0	NA	0	Cura
7/3	PAP	25	1	0	0	NA	0	Cura
8	ULC	56	0	0	0	NA	0	Cura
9	ULC	49	NA	0	0	NA	0	Cura
10	ULC	104	NA	0	0	NA	0	Cura
11/1	PLA-ULC	357	110	0	0	0	0	Cura
11/2	ULC	450	187	0	0	0	0	Cura
11/3	PLA-ULC	64	46	0	0	0	0	Cura
12/1	PLA-ULC	304	126	NA	0	NA	0	Cura
12/2	PLA-ULC	180	72	NA	0	NA	0	Cura
12/3	PLA-ULC	210	70	NA	0	NA	0	Cura
12/4	PLA-ULC	48	20	NA	0	NA	0	Cura
13/1	PLA	2.000	2.000	0	NA	NA	0	Cura
13/2	PLA-ULC	650	408	0	NA	NA	0	Cura
13/3	PLA-ULC	238	121	0	NA	NA	0	Cura
13/4	PLA	240	121	0	NA	NA	0	Cura
14/1	PLA-ULC	80	12	0	NA	NA	0	Cura
14/2	PLA	748	110	0	NA	NA	0	Cura
14/3	PLA	589	120	0	NA	NA	0	Cura
14/4	PLA	126	16	0	NA	NA	0	Cura
14/5	PLA	192	42	0	NA	NA	0	Cura
15	PLA-ULC	713	90	0	992	-	-	Recaída
16	PLA-ULC	676	324	0	NA	NA	0	Cura
17/1	PLA-ULC	546	240	0	NA	NA	0	Cura
17/2	PLA-ULC	144	32	0	NA	NA	0	Cura
17/3	PAP	36	195	0	NA	NA	0	Cura
17/4	PAP	25	0	0	NA	NA	0	Cura
17/5	PAP	25	0	0	NA	NA	0	Cura
18	PAP-ULC	56	9	0	NA	NA	0	Cura
19	ULC	200	162	0	NA	NA	0	Cura
20/1	ULC	364	276	0	NA	NA	0	Cura
20/2	ULC	56	0	0	NA	NA	0	Cura
21	ULC	228	0	0	NA	NA	0	Cura

NA = No Asistió PAP = Pápula PLA = Placa ULC = Ulcera

Discusión

En nuestro Servicio el tratamiento de la leishmaniasis cutánea se hace con Antimoniato de Meglumine en esquema de 20mg/kg/día por 20 días para la forma cutánea según recomendaciones del CDC de los Estados Unidos (Herwaldt, 1992). Este tratamiento resulta prolongado, costoso, de difícil aplicación (parenteral por 20 días) y con la posibilidad de algunos efectos secundarios de consideración. Las razones de someter al paciente a este tratamiento son en primer lugar: acortar el tiempo de la enfermedad y en segundo término, prevenir la posibilidad de compromiso mucoso tardío, eventualidad que ocurre en el 0.3% de los enfermos según el foro de investigaciones reunido en Medellín, en mayo de 1993 (datos en mimeógrafo).

La efectividad lograda en la cohorte I resulta equiparable con el Grupo control (90% vs. 91.3% respectivamente). La cohorte II obtiene el 40% de efectividad que, comparado con el Grupo control, muestra una diferencia significativa (40% vs. 91.3%, $\chi^2=8.9$ $p=0.003$).

La diferencia de efectividad entre las dos cohortes (90% vs. 40%) muestra que el tratamiento tópico no es suficientemente curativo por sí solo. Sin embargo, se demuestra que la Paromomicina por vía tópica es un agente activo como tratamiento coadyudante contra la leishmaniasis cutánea en Colombia, mientras que cuando se emplea por vía parenteral, la tasa es de curación de sólo 53% (Soto, 1994b). Esta diferencia puede radicar en distintas concentraciones, plasmáticas y tisulares, de paromomicina con una pobre distribución desde el torrente sanguíneo hacia la piel cuando se administra por vía parenteral.

Por su parte, los 7 días de Glucantime parenteral tampoco son suficientemente curativos por sí solos, pues en un estudio previo de 43 pacientes que recibieron Glucantime a dosis de 20mg/kg/día por 10 días mostraron una tasa de curación del 0% (J. Soto, Servicio de Dermatología HMC, datos en archivo).

El 90% de efectividad conseguido en el Grupo I es pues atribuible, al efecto sinérgico de dos agentes con actividad comprobada contra la leishmania, pero que utilizados independientemente, no muestran efectividad considerable. El esquema de 10 días de paromomicina al 15%, más Cloruro de Metil Benzetonio al 5% en parafina blanca blanda más 7 días

Tabla No. 6. Resultados parciales del tratamiento de la leishmaniasis cutánea con Antimonio de Meglumine por 3 días o más Paromicina tópica al 15% por 10 días.

Paciente No. / Lesión No.	Tipo de Lesión	Area de la lesión (mm ²)					Resultado Final
		Antes de tratamiento	Después de tratamiento	1.5 meses	3 meses	6 meses	
1/1	ULC	2.025	1.600	396	0	0	Cura
1/2	ULC	255	150	0	0	0	Cura
2/1	PLA-ULC	72	6	0	0	NA	Cura
2/2	PLA-ULC	256	60	0	0	NA	Cura
2/3	PLA-ULC	70	9	0	0	NA	Cura
2/4	PLA-ULC	168	18	0	0	NA	Cura
3/1	PLA	920	104	900	-	Recaída	Recaída
3/2	PLA	304	35	35	-	Recaída	Recaída
3/3	PLA	580	63	165	-	Recaída	Recaída
3/4	ULC	144	20	108	-	Recaída	Recaída
4/1	PLA-ULC	100	63	0	0	0	Cura
4/2	ULC	9	9	9	0	0	Cura
4/3	PLA-ULC	210	28	0	0	0	Cura
4/4	PLA-ULC	551	60	0	0	0	Cura
4/5	ULC	16	0	0	0	0	Cura
5/1	PLA	368	156	0	0	0	Cura
5/2	PLA	120	60	0	NA	0	Cura
6/1	ULC	80	80	NA	NA	Recaída	Recaída
6/2	PLA	80	49	NA	NA	Recaída	Recaída
6/3	PLA	70	30	NA	NA	Recaída	Recaída
6/4	PLA	16	0	NA	NA	Recaída	Recaída
7	PLA	425	180	NA	850	Recaída	Recaída
8	PLA	912	456	456	NA	Recaída	Recaída
9	PAP	144	48	48	NA	0	Cura
10	PAP	180	9	9	1.161	-	Recaída
11	PLA	2.145	630	630	0	Recaída	Recaída
12	PLA	1.617	730	760	NA	225	Recaída
13/1	PLA	1.716	616	0	NA	0	Cura
13/2	PLA	1.000	513	0	NA	0	Cura
13/3	PLA	1.974	1.140	0	NA	0	Cura
14	PLA	360	294	NA	NA	0	Cura
15	ULC	2.209	2.500	2.912	-	Recaída	Recaída
16	ULC	1.750	1.620	1.540	-	Recaída	Recaída
17/1	ULC	88	88	0	0	Recaída	Recaída
17/2	PLA	121	9	0	0	Recaída	Recaída
18/1	PLA	121	88	460	-	Recaída	Recaída
18/2	PLA	1.110	1.080	1.024	-	Recaída	Recaída
19	PLA	368	Nueva	576	-	Recaída	Recaída
20	PLA	132	252	220	-	262	Recaída
			0	0	NA	0	Cura

NA = No Asistió PAP = Pápula PLA = Placa ULC = Ulcera

de Glucantime parenteral a 20mg/kg/día, se proyecta como una alternativa muy útil a considerar en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia, dado que se obtuvo un índice de curación semejante a tratamientos convencionalmente reconocidos, brindando las ventajas buscadas de menores efectos colaterales, menor tiempo de tratamiento, más fácil administración y menor costo.

Estos alentadores resultados nos impulsan a realizar estudios de una serie mayor de pacientes para que demostrada plenamente la eficacia del esquema propuesto por nosotros, éste se establezca como tratamiento convencional de fácil administración para la forma cutánea, reservando el Glucantime con su esquema de 28 días para el tratamiento de la leishmaniasis mucosa y visceral.

PREVENCION EN LEISHMANIASIS

Los esfuerzos orientados al control de las enfermedades transmitidas por insectos han sido pocos gratos; sin embargo la lucha continúa, ya que los casos de paludismo, dengue y leishmaniasis siguen en aumento en nuestros países en vías de desarrollo, convirtiéndose en un importante problema de salud.

En Colombia uno de los últimos reportes epidemiológicos de 1986 mostró como nuevos casos de paludismo la cifra de 65000, dengue 34000 y leishmaniasis 5600 (Ministerio de Salud, 1986), siendo la población militar afectada 20 a 65 veces más que la civil, debido a su desplazamiento por áreas altamente endémicas y sin la protección adecuada. Datos obtenidos en 1992, muestran en la población militar 6500 casos de paludismo, 2450 de leishmaniasis y 3000 de dengue (DISAN EJC, 1990).

Uno de los primeros métodos usados en la prevención de estas enfermedades fue el rociado con insecticida que inicialmente arrojó resultados favorables y alentadores, pero luego se desarrolló resistencia de los vectores al insecticida (Gratz, 1987), contaminación del suelo, agua y productos agrícolas, afectando aún más la salud del hombre y causando graves disturbios ecológicos (Valderrama, 1987). Por este motivo los esfuerzos de prevención se han orientado hacia el control individual, con sustancias repelentes que en algunos casos han resultado muy costosas y de difícil adquisición en nuestros países. Basados en estos dos aspectos de la protección individual y bajo costo, hemos realizado los siguientes estudios teniendo como grupo de trabajo y muestra representativa de nuestro país, el personal militar que patrulla las áreas de orden público altamente endémicas.

Prevención de las enfermedades transmitidas por mosquito, mediante el empleo de jabón repelente, con Permethrin al 0.5% y Dietiltoluamida al 20%.

Se intentó establecer la capacidad protectora de un jabón repelente con una formulación de 20% DEET y 0.5% de Permethrin, producto no tóxico (OMS, 1984), de fácil aplicación, alta efectividad (Frances, 1987. Self, 1987) y bajo costo, con el propósito de extender su uso hacia la población civil según la respuesta obtenida.

Materiales y métodos

Durante los meses de mayo a septiembre de 1992, en la zona rural de Campo Capote (Santander), con características de selva húmeda tropical, se tomó una población de sesenta soldados que se dividió en dos grupos:

Grupo A: 34 hombre jóvenes, cuyo promedio de edad era de 21 años, a quienes se les suministró el jabón repelente con DEET 20% más permethrin 0.5%.

Grupo B: 26 hombre jóvenes, cuyo promedio de edad era de 20 años, a quienes se les suministró un jabón placebo. De ellas 19 terminaron el estudio.

Previo anamnesis y examen clínico, descartando cualquier patología, los pacientes se aplicaban el jabón cada 8 horas dejando secar la espuma en su cuerpo y así ingresaban al área endémica, en la cual permanecieron durante un período de 30 días, después de los cuales fueron observados durante dos meses, con el fin de detectar tempranamente los casos de leishmaniasis, dengue o paludismo que surgieran.

Resultados

La incidencia de enfermedades en los dos grupos, al cabo de los dos meses de seguimiento, es como aparece a continuación:

Enfermedades	Grupo A 34 pacientes	Grupo B 19 pacientes	P
Paludismo	0	3	> 0.03
Dengue	1	7	< 0.001
Leishmaniasis	0	1	0.3

Se observaron pocos efectos secundarios, entre ellos, leve irritación local y sensación de untuosidad en la piel.

Discusión

Considerando que previo al estudio, la población militar que se desplazaba por la misma área geográfica, mostraba una prevalencia de: Paludismo de 250/1000, Dengue de 180/1000 y Leishmaniasis de 148/1000, es evidente que las regiones por donde se desplazaron los sujetos eran lugares con una alta posibilidad de infección.

El empleo de jabón con DEET 20% y permethrin 0.5% ofrece una buena protección contra enfermedades producidas por mosquitos, pero con la limitación de tener que aplicarlo varias veces durante el día.

En conclusión es un producto efectivo, no tóxico, de fácil aplicación, estable en condiciones extremas de actividad física y climatológicas y con bajo costo.

Primera fase del estudio de impregnación de uniformes con Permethrin

Este estudio busca determinar la eficacia del Permethrin (Peripel) impregnado en los uniformes, para prevenir o disminuir las picaduras de insectos, producto usado por personal militar de otros países con resultados satisfactorios (Gupta, 1989. Pirom, 1992). Adicionalmente se intenta establecer su seguridad y tolerancia.

Materiales y métodos

Durante un período de 5 semanas se observó a 30 militares del área de Tolemaida, zona rural con una temperatura entre 20 y 29°C, sometidos a un grado de actividad física de normal a moderado.

Se realizó la impregnación de uniformes sumergiéndolos durante 2 minutos en una mezcla de 5 lts. de agua y un sachet de 15 ml. de Peripel 55.

Durante el tiempo de estudio los pacientes hicieron sus actividades normales y lavaron el uniforme al menos una vez por semana.

Resultados

Los reportes sobre picaduras fueron en el rango de 1 a 5 nuevas picaduras por día en 80% de los sujetos y de 6 a 15 en el 20% restante.

En resumen se reportaron picaduras en 75 de los 405 días/hombre (27 hombres por 15 días cada uno), lo que corresponde a un 18.5%.

La calificación subjetiva del producto fue: muy buena a buena en el 90% de los casos y apenas en un 10% fue regular o mala.

Hubo sólo cuatro reportes de efectos secundarios leves, dos de ardor leve y resequedad de la piel y dos con lesiones eritematosas en cara y cuello, sitios donde no había contacto con el uniforme (probablemente debido a otros factores).

Discusión

Concluimos que el empleo de uniformes impregnados con peripel tuvo un efecto útil en la disminución de las picaduras de insectos, con la consiguiente disminución del riesgo de adquirir enfermedades transmitidas por estos vectores. Ade-

más, resultó ser un producto seguro con pocos efectos secundarios.

Prevención de enfermedades transmitidas por picaduras de insectos mediante la impregnación de uniformes con Permethrin, fase II.

Materiales y métodos

Con el objetivo de evaluar la eficacia del permethrin como producto repelente de insectos al ser impregnado en las ropas, en una población mayor en el área endémica para leishmaniasis en Cimitarra, zona de selva húmeda tropical, se tomaron dos grupos de 143 soldados del Ejército Nacional cada uno.

El Grupo A recibió manejo de sus ropas impregnadas con permethrin como se realizó en la fase I, en tanto que el Grupo B, fue manejado con placebo. Permanecieron dentro del área endémica seis semanas y fueron observados durante 8 a 12 semanas más, buscando la incidencia de leishmaniasis.

Resultados

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Grupo A Permethrin: 1 caso de leishmaniasis 0.7%
Grupo B Placebo: 17 casos de leishmaniasis 11.88%

Conclusión

Se observó una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.002$) en la incidencia de leishmaniasis en el grupo que usó el permethrin, producto de fácil aplicación, no tóxico, con pocos efectos secundarios tal como observamos en la fase I del estudio antes mencionado.

CONCLUSIONES

Al contrario de lo que cabría esperar, las leishmaniasis continúan incrementándose en el mundo. Colombia, como país eminentemente tropical, no escapa a este fenómeno y muestra de ello es el notable incremento de casos nuevos en los últimos diez años. Y si bien hay importantes adelantos en el conocimiento de la biología, la genética y la inmunología de la enfermedad, éstos aún no se reflejan estrictamente en los aspectos clínicos, terapéuticos y profilácticos. Sin embargo, se persiste en la búsqueda de mejores métodos diagnósticos, que sean más fáciles de aplicar, más rápidos, más sensibles y más específicos y, sobre todo, que puedan ser fácilmente aplicables en las áreas endémicas que son, por lo general, regiones apartadas de la civilización.

En este mismo orden de ideas, son importantes los esfuerzos que se hacen para conocer las diferentes especies de parásitos y relacionarlas con los nichos ecológicos y regiones geográficas precisas; de ahí que sea tan importante insistir en la tipificación y especiación de todos los aislados. En este sentido nuestro

país ha hecho un gran esfuerzo y varias instituciones han hecho valiosos aportes.

Es urgente encontrar nuevas alternativas terapéuticas toda vez que el medicamento actualmente disponible está perdiendo efectividad y tiene algunas limitaciones en su aplicación. Debe entonces buscarse un medicamento de fácil administración, de efecto seguro, con pocos efectos adversos y de bajo costo. Así, deben buscarse fármacos que sean aplicables masivamente y que tengan una efectividad superior al 90%.

Pero lo ideal sería que más que tener mejores medicamentos, se superaran las medidas de prevención. Hasta ahora los efectos han arrojado resultados parciales y hay limitaciones en cuanto a la aplicación masiva. El ideal sería encontrar soluciones de aplicación individual pero de impacto colectivo; en este sentido la impregnación de ropas con una sustancia que actúe como insecticida y repelente y que tenga efecto persistente por varias semanas a pesar del lavado, es un buen paso adelante.

En el futuro, el Servicio se verá comprometido en proyectos que refuercen los resultados hasta aquí obtenidos y que dan nuevas luces en el desarrollo de soluciones más accesibles y con mayor impacto para el control de la leishmaniasis.

AGRADECIMIENTOS

Al grupo de parasitología del Instituto Nacional de Salud por su colaboración en los cultivos y especiación. Agradecemos al CIDEIN por la capacitación de Clara Rusynke y a la Alfred Berman Foundation, por la asesoría y revisión de protocolos.

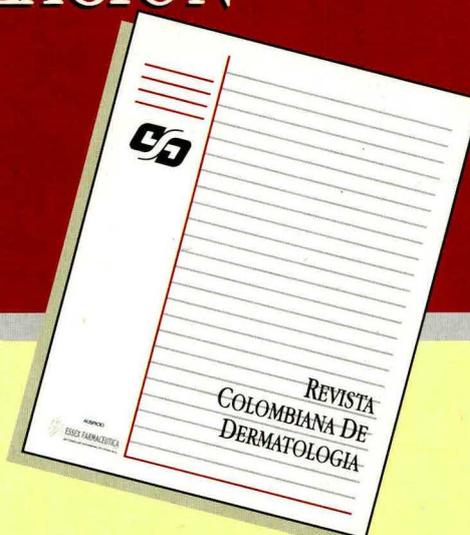
SUMMARY

For several years, Leishmaniasis has been the focus of attention of the investigators of the Military Hospital. In concordance with these policies, we are reporting here the results of several investigations that were directed to establish: in the first place whether the repeated application of Montenegro's antigen can induce sensitization and lead to false positive reactions, a crucial point in endemic areas. Our results indicate that there is no sensitization after three injections applied at 28 day intervals. Secondly: to compare the two current methods used for typification of leishmaniasis (isoenzymes and monoclonal antibodies). Our results indicate that both methods are effective, but the monoclonal antibodies technique is easier to carry out. Thirdly: we tried to find a new alternative therapy by using two regimens of treatment: topical paromomycin for ten days and parenteral glucantime for seven or three days. We found a year later a cure rate of 90% in the first scheme and 40% in the second one. The medications were tried in groups of 20 patients each. Finally, we tested the prophylactic value of a repellent savon containing 20% DEET and 0.5% permethrin among 34 soldiers, who got better protection than the 24 control individuals. When we employed permethrin impregnation of the uniforms in 143 soldiers, only 4 acquired leishmaniasis, compared to 18 in the control group.

BIBLIOGRAFIA

- BERMAN, J. (1985). Leishmaniasis. Experimental chemotherapy of Leishmaniasis - a critical review. Elsevier Science Publishers B.V. Washington D.C. 1985.
- BRYCESON, A. (1987). The Leishmaniasis Vol II. Therapy in man. Academic Press Inc. London. 1987.
- CORREDOR, A., KREUTZER, R.D., TESH, R.B. et al. (1990) Distribution and etiology of leishmaniasis in Colombia. *Am J Trop Med Hyg*; 1990. 42:206 - 14.
- CHANCE, M. L., PETERS, W., SCHORY, L. (1974). Biochemical taxonomy of leishmania. Observations on DNA. *Am Trop Med parasitol* 1974; 68: 307.
- CHULAY, J. D., MANSON-BAHI, P. E. C. (1984). Leishmaniasis in stricland GT (ed): Hunler's tropical medicine, ed 6. Philadelphia, WB Saunders Co. 1984 pp. 574 - 593. 1984
- CHUNGE, CN., et al. (1990). Treatment of visceral Leishmaniasis in Kenya by aminosidine alone or combined with sodium stibogluconate. *Tran R. Soc Trop Med Hyg*. 1990 84(2): 221-5.
- DECKER - JACKSON J. E., SCHROT, J. R., LEVIN, G. Identification of leishmaniasis spp by radiorespirometry. *J Protozool* 1977; 24: 463 - 70
- DÍSAN EJERCITO (1990) Reporte de la sección de medicina preventiva. Mineografo. Bogotá. 1990.
- DUQUE, S., PELAEZ, D. C., CORREDOR, A. A. (1993). Normas para cultivo in vitro de parásitos de la Familia Trypano somátidae. Santafé de Bogotá: Instituto Nacional de Salud. 1993. 1 - 32.
- EILON, J. et al. (1922). Topical treatment of old world cutaneous Leishmaniasis caused by leishmania major. A double blind control study. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:227
- FRANCES, S. (1987) Effectiveness of DEET and permethrin protectants alone and in soap formulation as skin and clothing protectants against mosquitoes in Australia. *J. Am Acad Mosq Contr ass*. 1987; 3:684
- GARDENER, J. P., CHANCE, M. L., PETERS, W. (1974). Biochemical taxonomy al leishmania. II Electrophoretic variation of malate dehydrogenase. *Am trop Med Parasitol* 1974; 68:317.
- GRATZ, N. (1987). Conkol de vectores: una perspectiva global. En: *Malaria en las Américas*. Washington D.C. OPS/OMS. Cuademo Técnico No. 5. 1987.
- GUPTAK, R.K. et al. (1989). Effects al weathering on fabrics treated with permethrin for protection against mosquitoes. *Journal of the America Mosquito Control Association*. 5 (2), 1989 176- 179.
- HERWALD, B., BERMAN, J. (1992). Recomendations for treating leishmaniasis with Sodium Stibogluconaze (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med an Hyg*. 1992.46(3): 296 - 306.
- JACKSON, P. R., WOHLHEIRTER, J. A., JACKSON, J. A. et al. (1984) Restnction endonucleasa analysis of leishmania kinetoplast DNA charatenzes parasites responsible for visceral and cutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33:808 - 19.
- KIRWIN, J. (1981). Colounlbian strains of leishmania from men: growth characteristics in culture media and hamsters. *Trans R Soc trop Med Hyg* 1981; 75: 619 - 22.
- KREUTZER, R. D., CHRISTENSEN, H. A. (1980) Characterization of leishmania species by isozyme electrophoresis. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29: 199 - 208.
- KREUTZER, R. D., SENKO, M. E., HENDRICKS, L. D., et al. (1983). Identification of leishmania species by multiple isozyme analysis. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 703
- KREUTZER, R. D., SOURATY, N., SENKO, M. E. (1987). Biochemical identities and differences amons leishmania species and subspecies. *Am J Trop Med Hyg*. 1987; 36: KRISTEN, A., et al. Leishmaniasis skin test standarization and evaluation of safety, dose, storage, longevity of reaction and sensitization.
- KUBBA, R., and AL-GINDON, J. (1989). Leishmaniasis. *Dermatol clinics*, 7 (2): 331-351. 1989.
- LAINSON, R., SHAW, J. J. Leishmaniasis of the New World. tazonomic problems. *Med Bull* 1977; 28:44
- MCM-AHON-PRATT, D., BENETT, E., DAVID, J. R. (1982). Monoclonal antibodies taht distinguish subspecies of leishmania brazilensis. *J Immunol* 1982; 129: 926 - 7.
- MCM-AHON-PRATT, D., DAVID, J. R. (1981). Monoclonal centibodies that distinguish new world species of leishmania. *Nature*. 1981; 291:581.
- MILES, M. A., POVOA, M. M., DESOUZA, A. A., et al. (1979). Some methods for the enzymatic characterization of Latin American leishmania with particuar reference to *L. mexicana*, *amazonensis* and subspecies of leishmaniasis. *Hertigi Toans r Soc Trop Med Hyg* 1979; 74:243.
- MINSALLUD, Colombia. (1986). Boletín Epidemiológico Nacional. Bogotá. 1986.
- MINSALLUD. (1990). Casos nuevos de leishmaniasis 1985 - 1990. Mimeografo. Bogotá. 1990.
- NEAL, R.A. (1968). The effect of antibiotics of the Neomycin group on experimental cutaneous Leishmaniasis. *Ann Trop Med and Par*. 1968 62(1): 5462.
- NEAR, R. (1987). The Leishmaniasis. Experimental Chemotherapy, Vol II. Academic Press Inc. London. 1987.
- OMS. (1984). Data sheet on pesticides. No. 51. Permethrin. VBC/CD/84.51. Genneve, 1984.
- OMS (1990). Lucha contra la leishmaniasis. Ginebra, Ser Inform Tec 793. 1990.
- PIROM KAMOL - RATANAKUL, et al. (1992). The effectiveness of permethrin impregnated bed nets against malaria for migrant workers in eastern thailand. *Am J Trop Med Hyg*. n (3) 1992. pp 305 - 309
- RESTREPO, M. La reacción de Montenegro en la epidemiologia de la leishmaniasis sudamerica. *Bol of Sanit Pan*. 89: 130 - 136.
- SAENZ, R., et al. (1990). Efficacy of Ketoconazole against Leishmania brazilensis panamensis Cutaneous Leishmaniasis. *A.J.M.* 89: 147-55. 1990.
- SELF, L. (1987). The current status of community personal protection measures in the western pacific region. documento presentado en el Encuento sobre Evaluación y Ensayo de nuevos pesticidas. Ginebra. 1987.
- SOTO, J. (1984). Perspectivas en ei tratamiento de leishmaniasis tegumentaria americana. *Bol CIAD Cap Col*. 1984: 14
- SOTO, J. (1993a) Leishmaniasis Tegumentaria americana. *Med*; 3:20 - 8 1993
- SOTO, J., et al. (1993b) Evaluation of pentamidine for the treatment of coutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Inf Dis*. 16: 417 - 26. 1993.
- SOTO, J., et al. (1994a) Successful treatment of colombian cutaneous Leishmaniasis with 4 injection of Pentamidine. *Am J Trop Med and Hyg*. 50 (1: 107 - 11). 1994
- SOTO, J. (1994b). Evaluation of injectable paromomicin for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, en prensa. 1994.
- VALDERRAMA, F. (1987). Tesis de grado ms en Epidemiologia. Universidad del Valle.
- WEIGLE, K. A., et al. (1987). Diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: A compilation of seven methods. *Am J Trop Med Hyg* 36 (3): 489 - 96. 1987.
- WILLIAMS, C., SACCL, J., ROLAND, A. (1986). Characterization and quantification of membrabce antigens of mew world leishmania species by using monoclonal antibodies in western blot and flow microfluouometric assays. *soc Prot Logists* 1986; 36: 490 - 7.

ACTUALIZACION DE DATOS



Estimado Doctor:

Para ofrecerle un mejor servicio y una oportuna distribución de su revista, solicitamos cordialmente nos diligencie la información solicitada y nos la devuelva, sin costo alguno, depositándola en cualquier buzón de la Administración Postal Nacional, o enviándola por fax al 91-2603609.

Cordialmente,



Nombre del Médico _____

No. Registro Médico _____

Fecha de Cumpleaños Mes _____ Día _____

Dirección Consultorio _____

Teléfono _____

Dirección Residencia _____

Teléfono _____

Apartado Aéreo _____

Dirección a la cual debe enviársele la revista

Consultorio

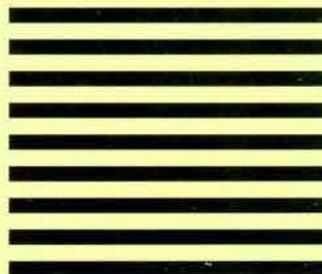
Residencia

Apartado Aéreo

DEPOSITELO EN CUALQUIER
BUZON U OFICINA DE LA
ADMINISTRACION POSTAL
NACIONAL

NO NECESITA ESTAMPILLAS
NI PORTES PARA CURSAR
DENTRO DE COLOMBIA

RESPUESTA COMERCIAL



 Schering-Plough S.A.

EL PORTE POSTAL SERA PAGADO POR:
SCHERING-PLOUGH S.A.
LICENCIA No. 0-1030 DE ADPOSTAL
ZONA POSTAL No. 1 MURILLO TORO
SANTAFE DE BOGOTA

GRANULOMA ANULAR

Estudio de 59 casos. Revisión del tema

Díazgranados Cuenca, Lucy Rosa
Correa Londoño, Luis Alfonso,
Jaramillo Jaramillo, Diego

RESUMEN

El Granuloma Anular es una enfermedad inflamatoria benigna de la piel caracterizada por la presencia de una reacción granulomatosa e histiocítica alrededor de un foco de colágeno alterado. Aunque se han postulado diferentes etiologías su causa sigue siendo desconocida. Se revisaron 59 casos de Granuloma Anular estudiados en el Laboratorio de la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia entre 1976 y 1994. Se analizó su presentación clínica, tiempo de evolución, localización anatómica, distribución por edad y sexo y características histopatológicas.

Los hallazgos confirman la evidencia de que es una enfermedad que afecta predominantemente a niños y adultos jóvenes; localizada especialmente en las extremidades, más frecuente en mujeres que en hombres con un tiempo de evolución variable principalmente entre 1 - 5 años (en este estudio) y que la forma localizada es el tipo más común.

Microscópicamente el hallazgo más constante fue la presencia de focos únicos o múltiples de colágeno necrobiótico sin empalizada periférica, sólo con infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, plasmocitos en colecciones pequeñas, intersticiales, subepidérmicas o entremezclados con el colágeno degenerado en los cuales, de no haber sido por una adecuada correlación clínico-patológica, el diagnóstico de esta entidad hubiera sido difícil. Sólo 3 casos presentaron el cuadro clásico de granuloma con empalizada.

Aunque fue imposible conocer la evolución final de cada paciente, esta revisión es importante porque nos muestra algo de las características clínicas e histopatológicas de presentación más frecuente de dicha entidad en nuestro medio.

Lucy Rosa Díazgranados Cuenca, Residente III año de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.
Luis Alfonso Correa Londoño, Patólogo Universidad de Antioquia, Profesor de Dermatopatología, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.
Diego Jaramillo Jaramillo, Dermatólogo Universidad de Antioquia, Jefe de la Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

Palabras clave: Granuloma Anular, Necrobiosis del colágeno, Granuloma en empalizada.

INTRODUCCION

El Granuloma Anular (G.A) es una dermatosis autolimitada, de causa desconocida, caracterizada por un proceso destructivo focal del colágeno en la dermis, el cual estimula una respuesta granulomatosa e histiocítica que con frecuencia adopta una configuración anular.^{1,2,7,14,15}

Aunque puede presentarse a cualquier edad, el Granuloma Anular es predominantemente una enfermedad de niños y adultos jóvenes.^{1,2} Las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los hombres en una relación de 2:1.

Han sido postuladas causas de tipo infecciosas, principalmente las virales tales como infecciones por Epstein-Barr, HIV y herpes zóster, metabólicas; su asociación con la diabetes mellitus aún es motivo de controversia; hereditarias en al menos algunos casos y otras que incluyen exposición solar, picadura de insectos, trauma, terapia con PUVA, anticuerpos anti-tiroideos y drogas.^{1,2,14,15}

Ultimamente se le ha dado gran importancia al probable origen inmunológico de esta entidad, y se cree que la vasculitis y la inmunidad celular juegan un papel importante en la patogénesis del Granuloma Anular; aunque la mayoría de los autores han reportado cambios necrotizantes en la pared de los vasos sugiriendo vasculitis, es infrecuente una obvia vasculitis leucocitoclástica.^{1,2,7}

Existen varios tipos clínicos: el localizado, que es el tipo más común, situado en un 80% de los casos en las extremidades y puede presentar resolución espontánea;^{1,2,7} la forma generalizada constituye el 15% de los casos de Granuloma Anular, puede afectar cualquier área del cuerpo y a diferencia del anterior, tiene una edad más tardía de presentación, un curso prolongado de las lesiones y una pobre respuesta al tratamiento (1,2,7,14). El Granuloma Anular perforante es una variante clínico-patológica distintiva caracterizada por umbilicación central de las lesiones representando la perforación; en un 30% se ha encontrado asociado a diabetes mellitus (1,2,7,8) y el Granuloma Anular subcutáneo llamado también nódulo seudorreumatoideo debido a sus similitudes clínicas e histológicas.^{1,2,12}

Los hallazgos clínicos se caracterizan por la presencia de máculas, pápulas o nódulos, cuya coloración varía de piel amarilla o parda a eritemato-violácea, las cuales pueden adoptar un patrón anular o no anular como una erupción distribuida simétricamente en el cuerpo.^{7,14}

La presentación histológica se caracteriza por áreas completas o incompletas de colágeno necrobiótico localizadas en la dermis superior y media con zonas de colágeno normal interpuesto entre ellas.

Alrededor de estas zonas de colágeno degenerado, hay histiocitos, fibroblastos, plasmocitos y en un 13% de los casos células gigantes multinucleadas; éstas células se disponen en forma de empalizada.^{7,14}

En un 69% de los casos los haces de fibras colágenas están separados por un material mucinoso basófilo, granular o fibrilar que es hierro coloidal, alcian blue o azul de toluidino positivos.

Los vasos sanguíneos presentan infiltrado mononuclear perivascular asociado a hiperplasia endotelial y engrosamiento de su pared, sin cambios relacionados con una vasculitis leucocitoclástica.^{2,7,14}

En la forma perforante, además de la anterior, el colágeno alterado puede ser observado perforando la superficie a través de una epidermis ulcerada.^{7,8}

En la variante subcutánea, los focos de necrobiosis son más grandes y están localizados en la dermis profunda o pánículo adiposo, lo que hace en muchas ocasiones difícil el diagnóstico diferencial con nódulos reumatoideos.^{5,12}

Un gran número de entidades clínicas pueden ser confundidas con las formas localizada y generalizada de Granuloma Anular; entre éstas las más importantes son: El Granuloma Anular elastolítico de células gigantes, en el cual histológicamente se distinguen tres zonas: una periférica con grados variables de elastolisis solar, un anillo con células inflamatorias mononucleares, cuerpos esteroideos y células gigantes y una zona central de colágeno denso desprovisto de fibras elásticas. No hay empalizada como tampoco degeneración necrobiótica del colágeno.

El granuloma multiforme, un trastorno dermatológico solamente descrito en países de África, Indonesia e India, histológicamente caracterizado por una reacción crónica granulomatosa y en el centro de ella grados variables de colágeno necrobiótico.¹³ Aún no ha sido establecida la naturaleza exacta de esta lesión.

La necrobiosis lipoidica diabetorum, en la cual se observan áreas de necrobiosis del colágeno difusamente esparcidas, de límites y con empalizada mal definidas, que compromete toda la dermis; se observan histiocitos, células inflamatorias y gigantes multinucleadas con rasgos tuberculoideos y sarcoides entremezclados con la necrosis. Los cambios vasculares son más prominentes con engrosamiento de la pared vascular y cambios oclusivos. No existe colágeno normal interpuesto, como tampoco material mucinoso entre los haces de fibras colágenas. Las coloraciones para grasa (oil red) en cortes congelados y las tinciones para fosfatasa alcalina, pueden ayudar a aclarar muchas veces el diagnóstico.^{1,2}

En el Granuloma Anular perforante debemos recordar otras entidades que pueden presentar eliminación transepidermica del colágeno, tales como:

Los desórdenes perforantes primarios, calcinosis, liquen nítidos, condrodermatitis nodular crónica, pseudoxantoma elástico perforante, entre otras.

En la forma subcutánea el diagnóstico diferencial más importante es con los nódulos reumatoideos en los que muchas veces los hallazgos clínicos, tales como antecedentes de enfermedad reumatoidea, artritis y determinación sérica de factor reumatoideo, pueden ayudar al diagnóstico definitivo.¹²

En cuanto al tratamiento, han sido empleadas numerosas modalidades sin beneficio definitivo, sobre todo en el Granuloma Anular generalizado, cuyos esfuerzos han sido infructuosos. Han sido empleados esteroideos sistémicos e intralesionales, criocirugía, PUVA, vitamina E tópica, dapsona, isotretinoína, cloroquina, niacinamida y potasio yódico en estudios no controlados.^{6,10,14}

Se han usado también el clorambucil y otros agentes alquilantes, los cuales debido a sus efectos tóxicos deben ser utilizados con cautela en formas graves y resistentes a tratamiento de Granuloma Anular generalizado.¹⁴

La pentoxifilina, la cual se ofrece como una alternativa efectiva y bien tolerada en el manejo de Granuloma Anular, ha mostrado resultados promisorios.

La ciclosporina es una droga altamente efectiva, ya que suprime la inmunidad mediada por células y las reacciones inflamatorias crónicas.⁹

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron 59 casos de Granuloma Anular estudiados en la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl durante los años 1976 - 1994. Se investigó la edad, el sexo de los pacientes, tiempo de evolución de la lesión desde el inicio hasta el momento de la biopsia, tipo y características clínicas e histopatológicas; estos datos fueron obtenidos del archivo de la Sección de Dermatología. Además se revisaron todos los cortes histológicos analizándose el tipo y número de focos de necrobiosis del colágeno, presencia de empalizada, clase de células inflamatorias, presencia de reacción granulomatosa asociado o no a células gigantes multinucleadas, cambios vasculares, extravasación de eritrocitos y coloraciones especiales de histoquímica.

RESULTADOS

De los 59 casos, 79,6% eran mujeres y 20,3% eran hombres de los cuales 52,9% eran menores de 20 años de edad, siendo el 37,2% menores de 9 años. Dentro de los grupos de edad restantes no hubo diferencias significativas (Tabla 1).

De acuerdo con los tipos clínicos, la distribución fue la siguiente: 66,1% localizado; 30,5% generalizado y 6,7% perforante. No hubo en el estudio ningún tipo subcutáneo (Tabla 2).

Tabla No. 1. Distribución del granuloma anular por grupos coetáneos según clasificación clínica. Sección de Dermatología. HUSVP 1976-1994.

Clasific	Localizado		Generalizado		Perforante		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Edad								
0-9	15	25.4	5	8.4	2	3.3	22	37.2
10-19	5	8.4	2	3.3	2	3.3	9	15.2
20-29	5	8.4	1	1.6	0	0	6	10.1
30-39	6	10.1	3	5	0	0	9	15.2
40-49	3	5	0	0	0	0	3	5
50-59	2	3.3	2	3.3	0	0	4	7
60->60	3	5	3	5	0	0	6	10.1
Total	39	66.1	16	26.76	4	6.6	59	100

Fuente: Archivo Dermatopatología.

Tabla No. 2. Distribución por sexo del granuloma anular según clasificación clínica. Sección de Dermatología. HUSVP 1976-1994.

Sexo	Hombre		Mujer		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Clasific.						
Localizado	7	12	32	54.2	39	66
Generalizado	3	5	13	22	16	27
Perforante	2	3.3	2	3.3	4	7
Total	12	20.3	47	79.7	59	100

Fuente: Archivo Dermatopatología.

Para los tres tipos el sitio anatómico principalmente comprometido fueron las extremidades; 57,7% para el localizado, más frecuente en manos, dedos y pies; 16,9% para el generalizado y 5% para el perforante (Tabla 3)

La mayoría de los casos tuvieron evolución entre 1 y 5 años, independiente del tipo clínico, encontrándose en 95,5% del total de los casos con una evolución menor de 6 años (Tabla 4).

En cuanto a los hallazgos patológicos, el más constante fue la presencia de focos únicos o múltiples de colágeno necrobiótico sin empalizada, sólo con infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, plasmocitos en colecciones pequeñas intersticiales, subepidérmicos o entremezclados con el colágeno degenerado.

Sólo tres casos (uno de ellos perforante y los otros dos localizados) presentaron el cuadro clásico de granuloma con empalizada.

Además en 17 (28,8%) de los casos se observó reacción granulomatosa asociada a células gigantes multinucleadas; estos tuvieron coloraciones adicionales de ZN y metenamina para descartar otras patologías, las cuales fueron negativas en todos los casos.

En la mayoría de los casos se encontró hiperplasia endotelial de los vasos sanguíneos, con engrosamiento de su pared e infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular sin cambios fibrinoides, oclusivos ni leucocitoclastia.

En seis (10%) se observaron focos de extravasación eritrocitaria cerca al foco necrobiótico. En 13,5% de los casos no se observaron alteraciones vasculares de ningún tipo.

Sólo a uno de los casos se le realizó coloración para mucina, cuyo resultado no fue consignado en el informe histopatológico.

Tabla No. 3. Tiempo de evolución del granuloma anular en grupos coetáneos según clasificación clínica. Sección de Dermatología. HUSVP 1976-1994.

Clasific.	Localizada		Generalizada		Perforante		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Edad								
Menor 1 año	11	18.6	7	11.8	0	0	18	30.5
1-5 años	27	46	7	11.8	3	5	37	63
6-11 años	1	1.6	2	3.3	1	1.6	4	6.5
Total	39	66.1	16	26.76	4	6.6	59	100

Fuente: Archivo Dermatopatología.

Tabla No. 4. Localización del granuloma anular según clasificación clínica. Sección de Dermatología. HUSVP 1976-1994.

Clasific.	Localizado		Generalizado		Perforante		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Loc. Anato.								
Cabeza Cuello	3	5	0	0	0	0	3	5
Tronco	2	3.3	5	8.4	0	0	7	12
Extremidades	34	57.6	10	16.9	3	5	47	80
Diseminado	0	0	1	1.7	1	1.7	2	3
Total	39	66.1	16	26.76	4	6.6	59	100

Fuente: Archivo Dermatopatología.

Dos casos tuvieron coloraciones adicionales para elástico, las cuales fueron positivas.

En todos los casos de Granuloma Anular perforante fue posible, mediante cortes seriados, demostrar la perforación y eliminación transepidérmica del colágeno necrobiótico.

Una paciente de 10 años de edad con Granuloma Anular perforante tenía una hermana gemela con lesiones idénticas.

Sólo dos pacientes con Granuloma Anular generalizado tuvieron antecedentes de diabetes mellitus.

COMENTARIO

El Granuloma Anular es una enfermedad inflamatoria benigna de la piel que, como ha sido descrito en la literatura, es más frecuente en mujeres que en hombres con una mayor incidencia en la primeras décadas de la vida. El 52,4% eran menores de 20 años de edad.

El tipo localizado fue el más frecuente, siguiendo en orden descendente el generalizado y por último el perforado con sólo cuatro casos, ubicado principalmente en la porción distal de las extremidades.

Aunque las características histológicas han sido bien descritas en la literatura, sólo tres casos en el estudio (5%) presentaron el cuadro histológico clásico de granuloma con empalizada. En los restantes (94,9%), se observaron focos necrobióticos del colágeno, algunos incipientes con infiltrado inflamatorio crónico, unos acompañados por células epitelioides, granulomas y células gigantes, similar desde el punto de vista histopatológico al de otras entidades tales como necrobiosis lipoidica, nódulo reumatoideo y aun con TBCC, sarcoidosis y lepra.

en las que, de no ser por una adecuada correlación clínico-patológica, el diagnóstico diferencial sería muy difícil.

CONCLUSIONES

1. Una de las conclusiones que podemos deducir del estudio es que el diagnóstico histopatológico del Granuloma Anular no es fácil, ya que los rasgos patológicos típicos de presentación de esta entidad son infrecuentes.

2. Debido a esto, recomendamos la realización de cortes seriados de la muestra, sobre todo en aquellos casos dudosos o en los que el diagnóstico diferencial sea difícil.

3. Además debemos realizar coloraciones histoquímicas especiales de grasa y mucina, las cuales en muchos casos nos ayudarán a aclarar el diagnóstico.

4. También realizar coloraciones especiales de ZN, metenamina y elástico en los casos necesarios para descartar otras patologías o en aquellos donde no haya una correlación clínico-patológica adecuada.

SUMMARY

Granuloma annulare (GA) is a benign inflammatory skin disease, histologically characterized by a granulomatous and histiocytic reaction around an altered collagen focus. Although different etiological factors have been postulated, its cause is yet unknown. 59 cases of GA from the files of the laboratory of the Dermatology Section of the University of Antioquia, from 1976 to 1994, were reviewed. The clinical presentation, duration of the disease, anatomical locations, sex and age distribution and histopathological characteristic were analyzed.

The findings confirm the evidence that it is a disease that predominantly affects children and young adults; it is most frequently located on the extremities; it is more frequent in women, and has a median duration of 1 to 5 years (in this

review). The commonest clinical form is the localized one. Microscopically the most constant finding was the presence of single or multiple necrobiotic collagen foci, without peripheral palisading of histiocytes but with the presence of inflammatory infiltrates of lymphocytes and plasmocytes, located in the subepidermal dermis and mixed with necrobiotic collagen; in the absence of a good clinico-pathologic correlation, the diagnosis of GA is very difficult, only 3 cases showed the characteristic granuloma with palisading. Although it was impossible to know the final evolution of each patient, this review is important because it demonstrates the most frequent clinical and histopathological varieties in this part of the world.

Key words: Granuloma annulare, Necrobiotic collagen, Palisading granuloma.

BIBLIOGRAFIA

1. ROOK WILKINSON EBJING. Libro texto de Dermatología. Quinta edición 1992: 2027-2039.
2. THOMAS B. FITZPATRICK. Dermatology in General Medicine. Cuarta edición 1993: 1187-1191.
3. SARAH KAY BARKSDALE, CHARLES PERNICARIO, KEVIN C HALLING AND JOHN G STRICKLER. Granuloma Annulare in patients with malignant lymphoma: Clinicopathologic study of thirteen new cases. *J. Am Acad Dermatol* 1994; 31: 42-8.
4. TRACY F. GANNON, PETER J. LYNCH. Absence of carbohydrate intolerance in granuloma annulare. *Journal Am Dermatol* 1994; 30: 662-3.
5. E.M. VEYS, F. DE KEYSE. Rheumatoid nodules: differential diagnosis and immunohistological findings. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1993; 52: 625-6.
6. GOHMAN - YAHR - M. Disseminated granuloma annulare and intranasal calcitonin. *Int J Dermatol.* 1993; 32: 150.
7. JAN E MÜHLBAUER. Granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 217-30.
8. KENNETH S RESNIK, GARY R. KANTOR. I Granuloma Perforans. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 155-6.
9. RAFFAELE FILOTICO, GINO ANTONIO VENA, CARMELA COVIELLO, GIANNI ANGELINI. Cyclosporine in the treatment of generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 487-8.
10. CPT JEFFREY B. SMITH, DAVID HANSEN, JOHN J. ZONE. Potassium iodide in the treatment of disseminated granuloma annulare. *J Am Acad. Dermatol* 1994; 30: 791-2.
11. DIETER KRAHL, WOLFGANG HARTSCHUH, WOLFGANG TILGEN. Granuloma annulare perforans in herpes zoster. *J Am Acad Dermatol* 1994; 29: 859-61.
12. MARGARET J. EVANS, KAREN BLESSING, ELIZABETH GRAY. Pseudorheumatoid Nodule (Deep granuloma annulare) of childhood. Clinicopathologic features of twenty patients. *Pediatric Dermatology* 1994; 11: 6-9.
13. SHIELA CHERIAN. Is granuloma multiforme a photodermatosis. *International Journal of Dermatology* 1994; 33: 21-2.
14. GEORGE F. MURPHY, DAVID E. ELDER. Generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 28-47.
15. BERNARD ACKERMAN. Histologic Diagnosis of inflammatory skin diseases. 1978: 416-23.

INVESTIGACION CLINICO-TERAPEUTICA

ESTUDIO MULTICENTRICO EN COLOMBIA SOBRE TINEA PEDIS

Coordinación: Velásquez, Juan Pedro

RESUMEN

Ciento treinta y seis pacientes con tinea pedis recibieron tratamiento con 250 mg de terbinafina oral durante 2 semanas y se evaluó su eficacia clínica, microbiológica y su tolerancia. El 80.1% de los pacientes mejoraron y se erradicaron los hongos en el 80.5% de los casos; la tolerancia fue calificada por el médico de excelente a buena en el 82.4%. Con las especies de *Cándida* se obtuvo la menor respuesta.

INTRODUCCION

Las micosis superficiales o tiñas son lesiones causadas por hongos que invaden la capa córnea de la piel y sus faneras, por lo que reciben el nombre genérico de dermatofitosis. Producen un cuadro clínico variado desde formas severas vesiculosas hasta descamativas crónicas. Su incidencia es relativamente alta en la consulta ambulatoria y afecta igualmente a todas las edades.

La tinea pedis es una variedad de micosis que afecta los espacios interdigitales, las plantas y las caras laterales de los pies. Es muy frecuente en adultos y es causa de gran molestia en el paciente por los cambios inflamatorios de la humedad, el prurito, descamación y el mal olor.

Los dermatofitos que causan la tinea pedis son numerosos y comprenden tres géneros: *Epidermophyton*, *trichophyton* y *microsporum*¹ que sólo crecen y se reproducen en la epidermis por ser su hábitat la queratina; sus metabolitos pueden alcanzar la dermis ocasionando la reacción inflamatoria. Estos hongos se pueden adquirir por exposición al suelo contaminado o por contacto con animales o con enfermos de tiña. (Geofílicos, zoofílicos y antropofílicos).

En el tratamiento de las dermatomicosis se han utilizado preparados tópicos como el alcohol yodado al 1%, permanganato de potasio al 1%, ácido salicílico, tolnaftato, los imidazoles tópicos y la cicloprololamina, entre otros, y medicamentos de uso sistémico como el ketoconazol, el itraconazol, el fluconazol y el saperconazol con resultados diversos de acuerdo con la localización de la lesión, el hongo infectante y la concentración del medicamento.²

La terbinafina es un nuevo anatómico de acción fungicida tanto local como sistémica. Pertenece a la familia de las alilaminas y en los estudios se ha demostrado su seguridad y eficacia significativa sobre otros tratamientos.³ En este artículo se presentan los resultados de un ensayo terapéutico no controlado con terbinafina en 136 pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Los pacientes con tinea pedis se seleccionaron entre los que no hubieran recibido terapia antimicótica sistémica durante los tres meses anteriores; también se excluyeron a las mujeres embarazadas y lactantes, y a enfermos con patología sistémica que pudieran alterar los resultados. El diagnóstico clínico se comprobó por el KOH y el cultivo positivo con dermatofito. Los pacientes recibieron una dosis diaria de 250 mg. de terbinafina (Lamisil) en una sola toma durante dos semanas y observación post-tratamiento durante seis semanas.

Los enfermos se estudiaron en la consulta ambulatoria de varios centros dermatológicos en las ciudades de Bogotá, Medellín, Cali y Barranquilla a lo largo de 1993.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra la distribución de las variables demográficas de los 136 casos; el 71.3% fueron hombres, y el grupo caucásico predominó con el 46.3%.

Juan Pedro Velásquez MD
Presidente Sociedad Colombiana de Dermatología

Tabla 1. Tinea pedis en adultos. Variables Demográficas 1993.

Sexo	Casos	Edad Promedio	Grupos Etnicos		
			Caucásicos	Mestizos	Otros
Hombres	97	30.6	41	43	13
Mujeres	39	41.8	22	12	5
Total	136	33.8	63	55	18

Las edades promedio de los caucásicos y mestizos fueron 37.9 y 29.8 respectivamente.

El tiempo de evolución de la micosis se distribuyó en forma desigual de acuerdo con el tipo de lesión y el sexo (Tabla 2).

Tabla 2. Duración de la tinea pedis previa al tratamiento con terbinafina según el sexo y extensión de la lesión, meses promedios. 1993.

Variables	Duración Promedia meses	No. Casos
Hombres	18.02	97
Mujeres	13.02	39
Lesión Múltiple	17.22	122
Lesión Única	11.07	14

Duración promedio: 16.58 meses.

En la tabla 3 se aprecia la distribución de los tipos de lesión según el pie afectado.

Tabla 3. Extensión de la lesión y pie afectado. Tinea pedis. 1993.

Lesión	Pie afectado							
	Bilateral		Derecho		Izquierdo		Total	
Múltiple	101	82.8	11	9.0	10	8.2	122	100.0
Única	1	7.1	2	14.3	11	78.6	14	100.0
Total	102	75.0	13	9.6	21	15.4	136	100.0

Las lesiones múltiples constituyeron el 89.7% de las tiñas y en 75.0% de los casos afectaron a ambos pies.

La tinea pedis estuvo asociada con las siguientes combinaciones de lesiones:

Tipo de Lesión	No.	%
Pedis	116	85.3
Pedis/interdigital	13	9.6
Pedis/ungüin	3	2.1
Pedis/dishidrosis	2	2.1
Pedis/otras	2	2.1
Total	136	100.0

Como tratamientos previos al estudio, 43 pacientes manifestaron que habían recibido los siguientes medicamentos:

Ketoconazol	8	18.6
Imidazoles sin especificar	6	14.0
Clotrimazol	6	14.0
Griseofulvina	4	9.3
Tioconazol	2	4.7
Tópicos varios*	14	32.5
Sin especificar	3	7.0
Total	43	100.0

*Micofix, freezone, neofungin, isoconazol, tioconazol, bifonazol, corticoides y polvos sin especificar.

La lesión micótica se evaluó mediante siete indicadores clínicos valorados en una escala ordinal, al inicio del tratamiento, a las 2 y a las 8 semanas y microbiológicamente mediante el KOH y cultivo. Los resultados se muestran en la tabla 4 con la suma de los valores leve, moderado y severo de los signos y síntomas en porcentajes.

Tabla 4. Evolución clínica de la tinea pedis en 135 pacientes tratados con terbinafina. 1993. Porcentajes.

Signos y Síntomas	Inicial	2a. Semana	8a. Semana
Eritema	86.5	53.6	24.5
Descamación	98.6	82.9	33.7
Vesículas	60.3	20.7	5.9
Pústulas	27.5	8.2	1.0
Exudado	52.9	16.1	9.0
Prurito	85.3	45.4	21.6
Costras	31.2	14.9	4.1

En la segunda semana había mejorado el 51.3% del cuadro clínico y el 80.1% en la octava: se destaca la evolución de las pústulas, vesículas, costras y de los exudados.

Los estudios microbiológicos dieron resultados positivos en más del 86% de los estudios iniciales y se negativizaron, a la octava semana en el 80.5% de los casos: (porcentajes).

Prueba de Lab.	Inicial	2a. Semana	8a. Semana
KOH Positivo	98.5	47.2	21.7
Cultivo Positivo	86.7	36.7	16.9

Los resultados de estas pruebas se encuentran dentro del patrón usual de su comportamiento con menor especificidad del KOH.

Los cultivos iniciales, previos al tratamiento con terbinafina dieron los siguientes resultados: (tabla 5)

Tabla 5. Resultados de los cultivos iniciales de los casos con tinea pedis. 1993.

Microorganismos	No. de Cepas	Porcentajes
T. mentagrophytes	37	27.2
T. rubrum	34	25.0
E. floccosum	13	9.5
M. sp	8	5.8
Cándida + Trichophyton	5	3.6
Trichophyton sp	4	2.9
T. tonsurans	2	1.5
Total	103	75.5

En esta serie se aprecia un predominio del género trichophyton con el 69.4% sobre los 118 cultivos positivos para hongos; en 22 casos no se estableció el agente causal de la lesión.

El perfil de los cultivos en las evaluaciones siguientes (2a y 8a semanas) dió los resultados que se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Evolución de los aislamientos micóticos post-tratamiento de la tinea pedis con terbinafina. 1993.

Aislamientos	2a. Semana	8a. Semana
T. rubrum	19	6
T. mentagrophytes	14	7
E. floccosum	6	1
T. tonsurans	1	1
T. rubrum/mentagrophytes		1
Cladosporium	1	
Sin especificar	1	1
Contaminación	2	
Total	44	17

Con el tratamiento se erradicó el género trichophyton en el 81.7% y E. floccosum en el 92.3%; permaneció el 54.5% de las Cándidas. Estos resultados califican la eficacia microbiológica de la terbinafina.

Adicionalmente a la evaluación de los indicadores clínicos (Tabla 4) y a la curación microbiológica se le pidió al médico y al paciente calificar la eficacia y la tolerancia del tratamiento. Los resultados se observan en las tablas 7 y 8.

Tabla 7. Evaluación final de eficacia de la terbinafina en el tratamiento de la tinea pedis. 1993.

Eficacia	Médico		Paciente	
	No.	%	No.	%
Excelente	60	44.1	60	44.1
Buena	31	22.8	29	21.3
Moderada	13	9.6	7	5.1
Mala	10	7.4	13	9.6
Total	114	83.9	109	80.1

Hubo coincidencia en la calificación de los 114 casos médicos con los 109 pacientes en el 66% de excelente a bueno. La falta de calificación en los casos omitidos dificulta una adecuada correlación de esta evaluación con los indicadores clínicos y microbiológicos.

Tabla 8. Tolerancia del tratamiento con terbinafina en la tinea pedis. 1993.

Tolerancia	Médico		Paciente	
	No.	%	No.	%
Excelente	87	64.0	61	44.9
Buena	25	18.4	11	8.1
Moderada	1	0.7	2	1.5
Pobre			2	1.5
Ninguna			14	10.3
Sin datos	23	16.9	46	33.8
Total	136	100.0	136	100.0

Fue absoluta la discrepancia en la clasificación de la tolerancia entre los médicos y los pacientes.

No hubo diferencias significativas en la calificación de la eficacia y en la tolerancia entre los sexos.

Se presentaron 25 efectos adversos, informados por los pacientes, durante el estudio, 18 en la segunda semana y 7 en la octava con las siguientes manifestaciones clínicas:

Efectos	2a. Semana	8a. Semana
Gastritis	5	
Náuseas	3	4
Mareos	1	1
Cefalea	1	1
Acidez gástrica	1	1
Diarrea	2	
Aumento apetito	1	
Calor	1	
Somnolencia	1	
Resequedad	1	
Gastralgia	1	
Total	18	7

Además de la terbinafina, los pacientes estaban recibiendo los siguientes medicamentos:

Medicamentos	Previos	2a. Semana	8a. Semana
Analgésicos	5	5	1
Aines	1	1	1
Antibióticos orales	2		1
Euglucón	1	1	
Diprosone	1		1
Antihistamínicos	3		
Venostasin	1	1	
Urocuad	1		
Antigripales		3	
Artensol		1	
Mylanta		1	
Retiblán		1	
Total	15	14	4

DISCUSION

La tinea pedis con lesiones múltiples, exudativas, descamativas y mal olientes (pie de atleta), de evolución crónica como en los enfermos de este estudio, es una enfermedad que puede ser incapacitante, porque cuasa gran incomodidad y aflicción en el paciente. La terbinafina en una dosis única diaria por dos semanas le produjo la mejoría a más del 80% de los casos y con buena tolerancia.

La terbinafina, antimicótico derivado de las alilaminas, tiene acción fungicida in vitro contra los dermatofitos, hongos dimorfos y filamentosos, mediante la inhibición de la escualeno epoxidasa del hongo y la supresión de la síntesis del ergosterol con daño en la membrana celular, y es fungistática contra la Candida albicans.⁴

Este tratamiento mostró gran eficacia en la resolución de la reacción inflamatoria florida de la tiña, vesículas, pústulas y exudado (dermatofitides) que mejoraron en más del 88% de los casos afectados (Tabla 4). La mejoría de los otros indicadores clínicos está alterada por la lenta eliminación de las toxinas micóticas de las capas subepidérmicas de la piel que mantienen la respuesta inflamatoria crónica.

Además de su eficacia clínica y antimicótica, también reportada en otras partes,⁵ la dosis única diaria en un tratamiento corto de dos semanas colocan a la terbinafina en la primera elección de los medicamentos para la tinea pedis.

SUMMARY

One hundred thirty six patients with diagnosis of tinea pedis were treated with an oral daily dose of 250 mgrs of terbinafina during two weeks and the clinical and microbiological efficacy and tolerance were evaluated. 80.1% of patients improved and the fungus was eradicated in 80.5% of the cases; the tolerance was qualified from excellent to good in 82.4% of the cases. With *Candida* spp the response was minor.

COLABORADORES

Luis Hernando Moreno	
Angela Sidel	Armenia
Carlos Horacio G.	Armenia
Adelita Vargas De M.	Barranquilla
Alfredo Doria Guell	Barranquilla
Ali Taran Calvo	Barranquilla
Alvaro Correa Sánchez	Barranquilla
Bernardo Huyke	Barranquilla
Jairo Fuentes Carrascal	Barranquilla
María Mercedes Pérez	Barranquilla
Patricia Avendaño	Barranquilla
Benjamín Cohen	Bogotá
Dennis Rosano	Bogotá
Diana Amaya	Bogotá
Eduardo González	Bogotá
Felipe Jaramillo	Bogotá
Fernando García	Bogotá
Fernando Palma	Bogotá
Francisco Javier Gaitán	Bogotá
Gaby Flórez	Bogotá
Hospital Militar	Bogotá
J.J. Amaya	Bogotá
Jairo Victoria Chaparro	Bogotá
Jorge Hernando Vidales	Bogotá
Juan Guillermo Chalela	Bogotá
Julio César Rengifo	Bogotá
Leonardo Pulido	Bogotá
Lesbia de León	Bogotá
Luz Stella Abissad	Bogotá
Mercedes Flórez	Bogotá
Myriam Vargas	Bogotá
Nancy Constanza Córdoba	Bogotá
Nancy Cortés M.	Bogotá
Nohra Pulido	Bogotá
Rafael Uribe Ospina	Bogotá

BIBLIOGRAFIA

1. Guzmán U, Miguel A. *Micología Médica*: Instituto Nacional de Salud, Bogotá D.E., 1977.
2. Falabella F, RAfael, Escobar R, Carlos E. y Giraldo R. Nelson; *Dermatología*, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, 1985.
3. Eficacia clínica de terbinafina en 629 pacientes japoneses con dermatomicosis, S. Kagawa; *Clin. Exp. Dermatol.* Vol. 14, pp 114-115 (1989).
4. Terbinafina: Modo de acción y propiedades de la inhibición de la escualeno epoxidasa; N S Ryder, *British Journal of Dermatology* (1992) 126, Supplement 39, 2-7 Sandoz Research Institute Vienna, Austria.
5. Tratamiento de tinea pedis crónica (tipo pie de atleta) con terbinafina tópica. Ronald C. Savil, *J. Amer. Acad. Dermatol.* Vol. 23 No. 4 / Part 2, Suppl.) pp 786-789 (1990).

Sonia P. de Vega	Bogotá
Víctor Zambrano Sandoval	Bogotá
Doris Stella León	Boyacá
Alvaro Sabogal Rey	Bucaramanga
Hernando Mosquera	Bucaramanga
Nubia Irene Mosquera L.	Bucaramanga
Antonio José Torres	Cali
Claudia Corelly	Cali
Jaime Betancur	Cali
Juan Fernando Aguirre	Cali
Manuela Londoño	Cali
María Barona	Cali
Aldo Gilberto Fajardo	Duitama
Jairo Mesa Cock	Manizales
Juan José Vélez Gutiérrez	Manizales
Lucía Vandemendy	Manizales
Silvia Ferrer	Manizales
Amparo Ochoa de V.	Medellín
Ana María Abreau	Medellín
Angela Zuluaga	Medellín
Beatriz Orozco	Medellín
Beatriz Sierra	Medellín
Diego Jaramillo	Medellín
Jorge Aníbal Zapata	Medellín
Juan Pedro Velásquez	Medellín
Laureano Osorio G.	Medellín
María Ann Robledo	Medellín
Olga Lucía Castaño	Medellín
Milena Dames	Santa Marta
María Janne Ceballos	Santa Marta
Teresita Díaz Granados	Santa Marta
Virgilio Rodríguez F.	Santa Marta
María Victoria Hozos	Sincelejo
Mufith Saldiman	Sincelejo
Wilmer Caicedo	Valledupar



ESSEX FARMACEUTICA

DIVISION DE SCHERING-PLOUGH S.A.