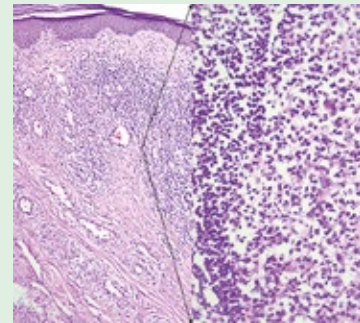
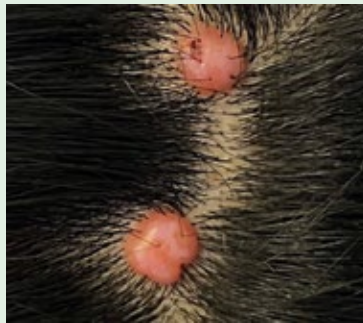


Dermatología

Revista mexicana

ISSN-0185-4038



Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (ver pág. 465)

EDITORIAL

- 437 ¿Son necesarios tantos congresos?
Rosa María Lacy Niebla

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 440 Caracterización del acné en estudiantes universitarios de Boyacá, Colombia
Laura Camila Contreras Patiño, Linette Marlice Olivares Calderón, Laura Susana Puentes Santos, Jessica Paola Cañón Villamil, Isabela Carolina García Torres, Duván Felipe Velandia Siabato, Laura Juliana Gómez Sanabria, Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez
- 449 Virus de papiloma humano en muestras de piel de liquen escleroso genital
Daniela Attili Castro, Vicente Madrid Marina, María E Santana Román, Rosa María Lacy Niebla, María Elisa Vega Memije
- 456 Manifestaciones dermatológicas de la enfermedad injerto contra huésped en pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos
Valentina Duque, Olga Isabel Arango, Libia María Rodríguez, Marcos Arango, Andrés Felipe Escobar, Lina Vanessa Gómez
- 465 Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia: estudio epidemiológico de un centro dermatológico de referencia del occidente de México
Michelle Alcocer Salas, Liliana Alcázar García, Sofía Carolina García Sánchez, Omar Galaviz Chaparro, Paola Sánchez Márquez, María de las Mercedes Hernández Torres, Juan Gabriel Barrientos García

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 472 TYK2 y psoriasis: avances científicos y perspectivas terapéuticas*
Tania Liliana Molina Huertas, Margarita María Velásquez Lopera

REVISIONES NARRATIVAS

- 485 Determinantes fisiopatológicos de la disbiosis cutánea en la proliferación de *Cutibacterium acnes* en acné vulgar*
Juan Pablo Rojas Mahecha, Sergio Andrés Hernández Monroy, Nashla Fayad Fayad, Valentina del Pilar López Zornoza, Wilmer Damian Mahecha Guerra
- 494 Epidemiología genética y vitiligo*
Elvia Andrés Hernández, María Luisa Peralta Pedrero

CASOS CLÍNICOS

- 502 Reticulohistiocitosis multicéntrica: enfermedad poco común
Mayte Aseret Martínez Niño, Edgar Abdiel Abad Guangorena, Arturo Luévano González
- 509 Complejo vasculocutáneo de la pierna y síndrome de Budd-Chiari como complicaciones del síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos
Michelle Alcocer Salas, Mary José Santiago Benítez, José María Zepeda Torres
- 517 Micosis fungoide foliculotropa: un reto terapéutico en el embarazo

- 523 Dermatitis lineal por IgA con respuesta exitosa a azatioprina
Susana Mejía Mesa, Edgar Eduardo Roa Cortés, Martha Liliana Duque Bocanegra, Alejandra Jaramillo Arboleda, Adriana Motta Beltrán, Sebastián Ramiro Gil Quiñones
- 529 Lesiones psoriasiformes inducidas por pembrolizumab consistentes con una dermatitis de interfaz secundaria a fármacos
Venecia Landini Enríquez, María Teresa Vega González, María Eugenia Sánchez Uriarte, Eleazar Omar Macedo Pérez, Claudia Haydee Sarai Caro Sánchez, Ilié Yolanda Osorio Aragón
- 534 Pelagra en un paciente con VIH
Ana Beatriz Crocker Sandoval, Elizabeth Sarmiento Lizárraga, Rosalba del Rocío Lugo Sánchez, Víctor Manuel Chávez Paredes
- 540 Nevo melanocítico congénito gigante
Adrián Isacc Nieto Jiménez, Luis Alberto Monteagudo de la Guardia, Michael Pérez Rodríguez
- 546 Tricotilomanía en un paciente pediátrico con buena respuesta al tratamiento con N-acetilcisteína
Sandra Yarely Chávez Morales, Aurora Berenice Moreno Ahumada

ARTE

- 550 Expresiones artísticas de la hipopigmentación
Paulina Nundehui Cortés López, Bibiana Montserrat Barbosa Ramírez, Natasha Alexandra Medina Vicent, María Elisa Vega Memije
- 554 El toque real: entre el simbolismo curativo y la historia de la escrófula
Lourdes Itzel García Ramírez, Gabriela Soto Salazar, Erick Omar Soltero Cedano

RESÚMENES

CARTAS AL EDITOR

- 570 Ética en ensayos clínicos de Dermatología
Zonia Robenne Moore, María Elisa Vega Memije
- 574 Pioderma gangrenoso: un caso de tratamiento exitoso con diaminodifenilsulfona
Jesús Arturo Madueño Padilla, José Luis Antonio Gonzaga, Araceli Barrera Jácome
- 579 Fibroma esclerótico solitario ungueal
Ryan Adal Luna Fernández, Ely Cristina Cortés Peralta
- 582 Foliculitis queiloidea de la nuca: un desafío terapéutico
Gisel Bocaney Gómez, Marilyn Rivero, Marcia Endara, Sandra Vivas Toro
- 587 Entodermoscopia: herramienta poco utilizada en el diagnóstico de larva migrans cutánea
Gil Pérez Vázquez, Viridiana Montes Hernández, Valeria Lyzzete Díaz Molina
- 590 Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por bupropión: efecto adverso poco común
Gil Pérez Vázquez, Valeria Lyzzete Díaz Molina

4

*Con validez para la recertificación ante el Consejo Mexicano de Dermatología A. C.

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 68 • Julio-Agosto 2024

Órgano de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología
www.nietoeditores.com.mx

Dermatología

R e v i s t a m e x i c a n a

Fundada en 1956

Registrada en:

- Index Medicus Latinoamericano (IMLA)
- Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (Conahcyt)
- Periódica-Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias-CICH-UNAM

4

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 68

JULIO-AGOSTO 2024

Órgano de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología



SOCIEDAD MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1936

Editora Elisa Vega Memije

Mesa directiva del bienio 2023-2024

Presidenta Guadalupe Silvia Mora Ruíz
Vicepresidente Daniel Alcalá Pérez
Secretaria Julieta Ruíz Esmenjau
Tesorera Araceli Alvarado Delgadillo

Vocales en la Ciudad de México

Alicia Lemini López, María Antonieta Domínguez Gómez

Vocales en provincia

Marina Romero Navarrete, David Edoardo Torres Guerrero

Comité Consejo Editorial

María Elisa Vega Memije

Comité de Honor y Justicia

Gisela Navarrete Franco, Esther Guadalupe Guevara Sangines, Roberto Blancas Espinosa

Comité de Educación Médica Continua

Judith Domínguez Cherit, María Ivonne Arellano Mendoza, Roberto Arenas Guzmán, Fermín Jurado Santa Cruz, Jorge Ocampo Candiani

Comité de Finanzas

Araceli Alvarado, Josefina De Peña Ortíz, Claudia Bernabé Del Río

Comité de Admisión

Guadalupe Silvia Mora Ruiz, Daniel Alcalá Pérez, Jesús Manuel Ruiz Rosillo, José Alberto Ramos Garibay, Ricardo Quiñones Venegas

Comisión de Historia, Cultura y Arte

Guadalupe Silvia Mora Ruiz, Rosa María Gutiérrez Vidrio, Pablo Campos Macías, Heriberto Vázquez Flores, Guadalupe Domínguez Ugalde



ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1952

Editor Patricia Mercadillo Pérez

Coeditor Alexandro Bonifaz Trujillo

Mesa directiva 2023-2024

Presidenta Gabriela Lydia Ortega Gutiérrez
Vicepresidenta Rebeca del Consuelo Rodríguez Cabral
Secretaria Alejandra Rosales Barbosa
Tesorera Susana Canalizo Almeida

Comité de Honor y Justicia

Patricia Mercadillo Pérez, Daniel Asz Sigall, Rosario García Salazar

Comité de Educación Médica Continua

Rosa María Ponce Olivera, Adriana Valencia Herrera, Esther Guadalupe Guevara Sangines

Vocales en provincia

Gustavo Jiménez Brito, Sonia del Carmen Aviña González

Vocales en CDMX

María Teresa Zambrano Díaz, Lucía Achel Nava, Armando Medina Bojórquez

COMITÉ EDITORIAL

Lucía Achel Nava
Adriana Anides Fonseca
Fernando de la Barreda
Angélica Beirana Palencia
Leticia Boeta Ángeles
Blanca Carlos Ortega
Juan Pablo Castanedo
Guadalupe Chávez López
Gabriela Domínguez Cota

Julio Enríquez Merino
Lily Esquivel Pedraza
Lorena Estrada Aguilar
Laura Fernández Cuevas
Leonel Fierro Arias
Alejandro González Silva
Esther Guevara Sangines
Daniela Guzmán Sánchez

Maira Elizabeth Herz Ruelas
Laura Juárez Navarrete
Rosa María Lacy Niebla
Darío Martínez Villarreal
Martha Morales Sánchez
Silvia Méndez Flores
Lourdes Morales Trujillo
Luz Orozco Oropeza
Gabriela L Ortega Gutiérrez

Amelia Peniche Castellanos
María Luisa Peralta Pedrero
Eduardo Poletti
Rosa María Ponce
Ricardo Quiñones Venegas
Rodrigo Roldán Marín
Jesús Ruiz Rosillo
Marcela Saeb Lima

María del Mar Saez de Ocariz
Julio Salas Alanís
José A Seijo Cortés
Alfredo Soto Ortiz
Víctor Tarango Martínez
Adriana Valencia Herrera
Helena Vidaurri de la Cruz
Esperanza Welsh Hernández

CONSEJO EDITORIAL

Abraham B Alfaro Sánchez
Lourdes Alonzo-Romero Pareyón
Ivonne Arellano Mendoza
Roberto Arenas
Esperanza Ávalos
Antonio Barba Borrego
Rosa Elba Benuto Aguilar
Alexandro Bonifaz

Pablo Campos Macías
Josefina Carbajosa Martínez
José Cerón Espinoza
Judith Domínguez Cherit
Carola Durán McKinster
Linda García Hidalgo
Minerva Gómez Flores

Rosa María Gutiérrez Vidrio
María Teresa Hojyo Tomoka
Fermín Jurado Santa Cruz
Olga Labastida Gómez de la Torre
Armando Medina Bojórquez
Patricia Mercadillo Pérez
Charles Meurehg Haik
Clemente Moreno C
Gisela Navarrete Franco

León Neumann Scheffer
Jorge Ocampo Candiani
María C Padilla Desgarenes
Bertha Torres Álvarez
Elisa Vega Memije
Edmundo Velázquez

CONSEJO EDITORIAL EXTRANJERO

Danielle Marcoux (Canadá), Javier Alonso (Estados Unidos), Ricardo Pérez Alfonzo (Venezuela), Elda Giansante (Venezuela), Luis Conde-Salazar (España), Carlos García (Estados Unidos), Juan Carlos López Alvarenga (Estados Unidos), Patricia Chang (Guatemala), Carlos Fernando Gatti (Argentina)

Dermatología

Revista mexicana

Volumen 68, número 4, julio-agosto 2024

CONTENIDO

EDITORIAL

- 437 ¿Son necesarios tantos congresos?
Rosa María Lacy Niebla

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 440 **Caracterización del acné en estudiantes universitarios de Boyacá, Colombia**
Laura Camila Contreras Patiño, Linette Marliece Olivares Calderón, Laura Susana Puentes Santos, Jessica Paola Cañón Villamil, Isabela Carolina García Torres, Duván Felipe Velandia Siabato, Laura Juliana Gómez Sanabria, Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez
- 449 **Virus de papiloma humano en muestras de piel de liquen escleroso genital**
Daniela Attili Castro, Vicente Madrid Marina, María E Santana Román, Rosa María Lacy Niebla, María Elisa Vega Memije
- 456 **Manifestaciones dermatológicas de la enfermedad injerto contra huésped en pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos**
Valentina Duque, Olga Isabel Arango, Libia María Rodríguez, Marcos Arango, Andrés Felipe Escobar, Lina Vanessa Gómez
- 465 **Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia: estudio epidemiológico de un centro dermatológico de referencia del occidente de México**
Michelle Alcocer Salas, Liliana Alcázar García, Sofía Carolina García Sánchez, Omar Galaviz Chaparro, Paola Sánchez Márquez, María de las Mercedes Hernández Torres, Juan Gabriel Barrientos García

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 472 **TYK2 y psoriasis: avances científicos y perspectivas terapéuticas**
Tania Liliana Molina Huertas, Margarita María Velásquez Lopera

REVISIONES NARRATIVAS

- 485 **Determinantes fisiopatológicos de la disbiosis cutánea en la proliferación de *Cutibacterium acnes* en acné vulgar**
Juan Pablo Rojas Mahecha, Sergio Andrés Hernández Monroy, Nashla Fayad Fayad, Valentina del Pilar López Zornoza, Wilmer Damian Mahecha Guerra
- 494 **Epidemiología genética y vitiligo**
Elvia Andrés Hernández, María Luisa Peralta Pedrero

CONTENTS

EDITORIAL

- 437 **Are so many conferences necessary?**
Rosa María Lacy Niebla

ORIGINAL ARTICLES

- 440 **Characterization of acne in university students of Boyaca, Colombia**
Laura Camila Contreras Patiño, Linette Marliece Olivares Calderón, Laura Susana Puentes Santos, Jessica Paola Cañón Villamil, Isabela Carolina García Torres, Duván Felipe Velandia Siabato, Laura Juliana Gómez Sanabria, Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez
- 449 **Human papillomavirus in genital lichen sclerosus skin samples**
Daniela Attili Castro, Vicente Madrid Marina, María E Santana Román, Rosa María Lacy Niebla, María Elisa Vega Memije
- 456 **Dermatological manifestations in graft-versus-host disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation**
Valentina Duque, Olga Isabel Arango, Libia María Rodríguez, Marcos Arango, Andrés Felipe Escobar, Lina Vanessa Gómez
- 465 **Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Epidemiology of a reference dermatological center in western Mexico**
Michelle Alcocer Salas, Liliana Alcázar García, Sofía Carolina García Sánchez, Omar Galaviz Chaparro, Paola Sánchez Márquez, María de las Mercedes Hernández Torres, Juan Gabriel Barrientos García

SYSTEMATIC REVIEW

- 472 **TYK2 and psoriasis: Scientific advances and therapeutic perspectives**
Tania Liliana Molina Huertas, Margarita María Velásquez Lopera

NARRATIVE REVIEWS

- 485 **Physiopathological determinants of skin dysbiosis in the proliferation of *Cutibacterium acnes* in acne vulgaris**
Juan Pablo Rojas Mahecha, Sergio Andrés Hernández Monroy, Nashla Fayad Fayad, Valentina del Pilar López Zornoza, Wilmer Damian Mahecha Guerra
- 494 **Genetic epidemiology and vitiligo**
Elvia Andrés Hernández, María Luisa Peralta Pedrero

Dermatología Revista Mexicana es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título número 04-2021-041222132300-203 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP). Certificado de Licitud de Título número 11964 y Certificado de Licitud de Contenido número 8372 de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob). Publicación realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, Texcoco 56130, Estado de México. Correo electrónico: articulos@nietoeditores.com.mx El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista puede ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores.

La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que la Sociedad Mexicana de Dermatología y la Academia Mexicana de Dermatología otorgan a los miembros que están al corriente del pago de sus correspondientes anualidades.

Consulte el contenido completo en: www.nietoeditores.com.mx

CASOS CLÍNICOS

- 502 **Reticulohistiocitosis multicéntrica: enfermedad poco común**
Mayte Aseret Martínez Niño, Edgar Abdiel Abad Guango-
rena, Arturo Luévano González
- 509 **Complejo vasculocutáneo de la pierna y síndrome de Budd-
Chiari como complicaciones del síndrome de anticuerpos
antifosfolípidicos**
Michelle Alcocer Salas, Mary Jose Santiago Benitez, José
María Zepeda Torres
- 517 **Micosis fungoide foliculotropa: un reto terapéutico en el
embarazo**
Sara Orozco Jiménez, Valeria Arciniegas Grisales, Ana María
Mejía Giraldo, Juan Pablo Ospina Gómez, Andrés Posada
Romero
- 523 **Dermatosis lineal por IgA con respuesta exitosa a azatio-
prina**
Susana Mejía Mesa, Edgar Eduardo Roa Cortés, Martha
Liliana Duque Bocanegra, Alejandra Jaramillo Arboleda,
Adriana Motta Beltrán, Sebastián Ramiro Gil Quiñones
- 529 **Lesiones psoriasisiformes inducidas por pembrolizumab consis-
tentes con una dermatitis de interfaz secundaria a fármacos**
Venecia Landini Enríquez, María Teresa Vega González,
María Eugenia Sánchez Uriarte, Eleazar Omar Macedo
Pérez, Claudia Haydee Saraí Caro Sánchez, Ilse Yolanda
Osorio Aragón
- 534 **Pelagra en un paciente con VIH**
Ana Beatriz Crocker Sandoval, Elizabeth Sarmiento Lizárra-
ga, Rosalba del Rocío Lugo Sánchez, Víctor Manuel Chávez
Paredes
- 540 **Nevo melanocítico congénito gigante**
Adrián Isacc Nieto Jiménez, Luis Alberto Monteagudo de la
Guardia, Michael Pérez Rodríguez
- 546 **Tricotilomanía en un paciente pediátrico con buena res-
puesta al tratamiento con N-acetilcisteína**
Sandra Yarely Chávez Morales, Aurora Berenice Moreno
Ahumada

ARTE

- 550 **Expresiones artísticas de la hipopigmentación**
Paulina Nundehui Cortés López, Bibiana Montserrat Barbosa
Ramírez, Natasha Alexandra Medina Vicent, María Elisa Vega
Memije
- 554 **El toque real: entre el simbolismo curativo y la historia de
la escrófula**
Lourdes Itzel García Ramírez, Gabriela Soto Salazar, Erick
Omar Soltero Cedano

RESÚMENES

CARTAS AL EDITOR

- 570 **Ética en ensayos clínicos de Dermatología**
Zonía Robenne Moore, María Elisa Vega Memije
- 574 **Pioderma gangrenoso: un caso de tratamiento exitoso con
diaminodifenilsulfona**
Jesús Arturo Madueño Padilla, José Luis Antonio Gonzaga,
Araceli Barrera Jácome
- 579 **Fibroma esclerótico solitario ungueal**
Ryan Adal Luna Fernández, Ely Cristina Cortés Peralta
- 582 **Foliculitis queloidea de la nuca: un desafío terapéutico**
Gisel Bocaney Gómez, Marilyn Rivero, Marcia Endara,
Sandra Vivas Toro
- 587 **Entodermoscopia: herramienta poco utilizada en el diag-
nóstico de larva migrans cutánea**
Gil Pérez Vázquez, Viridiana Montes Hernández, Valeria
Lyzzete Díaz Molina
- 590 **Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por
bupropión: efecto adverso poco común**
Gil Pérez Vázquez, Valeria Lyzzete Díaz Molina

CLINICAL CASES

- 502 **Multicentric reticulohistiocytosis: An uncommon disease**
Mayte Aseret Martínez Niño, Edgar Abdiel Abad Guango-
rena, Arturo Luévano González
- 509 **Vasculocutaneous complex of the leg and Budd-Chiari
syndrome as complications of antiphospholipid antibody
syndrome**
Michelle Alcocer Salas, Mary Jose Santiago Benitez, José
María Zepeda Torres
- 517 **Folliculotropic mycosis fungoides: A therapeutic challenge
in pregnancy**
Sara Orozco Jiménez, Valeria Arciniegas Grisales, Ana María
Mejía Giraldo, Juan Pablo Ospina Gómez, Andrés Posada
Romero
- 523 **Linear IgA dermatosis with successful response to azathio-
prine**
Susana Mejía Mesa, Edgar Eduardo Roa Cortés, Martha
Liliana Duque Bocanegra, Alejandra Jaramillo Arboleda,
Adriana Motta Beltrán, Sebastián Ramiro Gil Quiñones
- 529 **Pembrolizumab-induced psoriasisiform lesions consistent
with drug reaction interface dermatitis**
Venecia Landini Enríquez, María Teresa Vega González,
María Eugenia Sánchez Uriarte, Eleazar Omar Macedo
Pérez, Claudia Haydee Saraí Caro Sánchez, Ilse Yolanda
Osorio Aragón
- 534 **Pellagra in a man living with HIV**
Ana Beatriz Crocker Sandoval, Elizabeth Sarmiento Lizárra-
ga, Rosalba del Rocío Lugo Sánchez, Víctor Manuel Chávez
Paredes
- 540 **Giant congenital melanocytic nevus**
Adrián Isacc Nieto Jiménez, Luis Alberto Monteagudo de la
Guardia, Michael Pérez Rodríguez
- 546 **Trichotillomania in a pediatric patient with good response
to treatment with N-acetylcysteine**
Sandra Yarely Chávez Morales, Aurora Berenice Moreno
Ahumada

ART

- 550 **Artistic expressions of hypopigmentation**
Paulina Nundehui Cortés López, Bibiana Montserrat Barbosa
Ramírez, Natasha Alexandra Medina Vicent, María Elisa Vega
Memije
- 554 **The royal touch: Between healing symbolism and the history
of scrofula**
Lourdes Itzel García Ramírez, Gabriela Soto Salazar, Erick
Omar Soltero Cedano

SUMMARIES

LETTERS TO THE EDITOR

- 570 **Ethics of clinical studies in Dermatology**
Zonía Robenne Moore, María Elisa Vega Memije
- 574 **Pyoderma gangrenosum: A case of successful treatment
with diaminodiphenyl sulfone**
Jesús Arturo Madueño Padilla, José Luis Antonio Gonzaga,
Araceli Barrera Jácome
- 579 **Ungual solitary sclerotic fibroma**
Ryan Adal Luna Fernández, Ely Cristina Cortés Peralta
- 582 **Folliculitis keloidalis nuchae: A therapeutic challenge**
Gisel Bocaney Gómez, Marilyn Rivero, Marcia Endara,
Sandra Vivas Toro
- 587 **Entodermoscopy: Rarely used tool in the diagnosis of
cutaneous larva migrans**
Gil Pérez Vázquez, Viridiana Montes Hernández, Valeria
Lyzzete Díaz Molina
- 590 **Acute generalized exanthematous pustulosis induced by
bupropion: An uncommon side effect**
Gil Pérez Vázquez, Valeria Lyzzete Díaz Molina

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9928>

¿Son necesarios tantos congresos?

Are so many conferences necessary?

Rosa María Lacy Niebla

¿A qué congresos asistiremos este año? ¿Vas a ir a todos? ¿Cuál te interesa más? ¿Cuál es el más importante? ¿Cuál es el más interesante? ¿En la Ciudad de México, en algún estado o en el extranjero?

¡Necesito puntos para la recertificación! ¡Qué barbaridad! ¡Son demasiados congresos! ¡No se puede ir a todos! ¡Están muy caros y no encuentro patrocinio! ¡En mi hospital no me dan tantos permisos! Yo voy a todos los que puedo y aprovecho para pasear.

Éstas son algunas preguntas y sentencias frecuentes que escuchamos entre colegas de nuestra especialidad ante la amplísima oferta de cursos, simposios y congresos. La pregunta planteada desde otro punto de vista es: ¿Son realmente necesarios tantos congresos?

Veamos algunos de los pros y contras que plantean y generan los congresos y que nos conducen a hacer un equilibrio entre todos.

Es nuestra preocupación mantenernos al día, informados y a la vanguardia con la nueva información, ante la avalancha de los conocimientos científicos y tecnológicos. Para mantenernos en nuestra especialidad y ante la creciente competencia, necesitamos ese conocimiento en la actualización médica continua. Los congresos nos dan esa oportunidad tanto para especialistas jóvenes como para aquéllos que requieren reciclaje para actualizar sus conocimientos.

Por otro lado, la asistencia a congresos nos da puntaje para la recertificación por nuestro Consejo. ¡Perdón, la inscripción a los congresos! Muchos médicos se inscriben, asisten a algunas presentaciones y talleres de su interés, y no permanecen en el resto de las actividades académicas, utilizan ese tiempo para conocer la localidad sede, los alrededores o hacer otras actividades. No es criticable, es lo que todos

Médica adscrita a la División de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: junio 2024

Aceptado: julio 2024

Correspondencia

Rosa María Lacy Niebla
rosilacy@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Lacy-Niebla RM. ¿Son necesarios tantos congresos? Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 437-439.

hacemos en un momento dado. También para esto sirven los congresos. Actualmente resulta muy ventajoso el hecho de que muchas actividades puedan hacerse de manera híbrida, presencial y virtual. La modalidad virtual permite a muchos colegas mantenernos conectados y aprovechar el congreso a la distancia o, bien, mantenernos conectados mientras realizamos otras actividades, pero asegurando el puntaje que otorga el congreso.

A pesar de encontrarnos dentro del denominador común que es la Dermatología, la variedad es infinita. Los contenidos y objetivos de los cursos y congresos son muy diversos. Se ofrecen en diferentes niveles y para todos “los gustos” o intereses, desde los básicos hasta los de alta especialidad, y de todos los temas. Y también están los congresos “súper” especializados, por demás mucho muy interesantes, como de uñas, mucosas, los de tumores de acá o de allá, los de “inflamatorias”, los de una sola enfermedad, rejuvenecimiento, en fin, unos más taquilleros que otros y también unos más “de moda” que otros. Lo que es un hecho muy positivo es que los congresos permiten la reunión de especialistas con intereses en común en áreas específicas de la especialidad, lo que puede resultar muy enriquecedor.

No cabe duda de la influencia e inversión de la industria farmacéutica para realizar cada congreso o reunión. Los congresos representan una fuente de ingresos muy importante para las asociaciones dermatológicas y son punto de reunión para desarrollar negociaciones alrededor de la práctica dermatológica, lo cual es muy necesario. Continuamente las nuevas formulaciones o tecnología que se generan tienen que darse a conocer, colocarse en el “mercado” y su mejor escaparate son los congresos. Esto sucede a través de pláticas, simposios, talleres, *stands* comerciales y las conocidas pláticas patrocinadas por la industria dentro de los congresos. Pero así tiene que ser.

Es también un hecho el que muchos médicos, dermatólogos o no, se mantienen peligrosos e imprudentemente actualizados e informados a través de la visualización de los *blogs* de colegas que han sabido expandirse y promocionarse a través de ellos es lo de hoy. En favor de los congresos, estas actividades nunca alcanzarán el nivel de educación y actualización de un médico, jamás, pues no se dirigen a ellos ni es su objetivo, pero es una realidad que muchos compañeros, generales o de especialidad, hacen seguimiento a estas cuentas para “actualizarse”.

Ventajosamente, y debería ser prioridad, los congresos nos ponen en contacto con los profesores expertos y aprendemos de sus conocimientos, habilidades y *expertise*, definida como experiencia, pericia y experticia, o reconfirmamos los propios. Pero en ocasiones la calidad no es lo que esperamos: hemos escuchado en repetidas ocasiones a los profesores “todólogos” que aparentemente “dominan” todos los temas y los vemos en muchos foros hablando de temas muy variados, lo que nos hace dudar precisamente de su *expertise*. O a los dermatólogos que cada ocasión que intervienen presentan siempre el mismo tema, o también a jóvenes dermatólogos que, apoyados e impulsados por diferentes fuentes, preparan sus presentaciones con gran dedicación y entusiasmo, pero que carecen de la experiencia para hacer un equilibrio y poder llamarse expertos. Ya lo decía el Dr. Amado Saúl por ahí de 1990: para algunos, los congresos son “una feria de vanidades, preguntan, comentan, presentan trabajos sólo para hacerse notar”.

La importancia de los congresos también radica en favorecer la presentación de casos clínicos, trabajos libres, etc., en foros de residentes, que es una excelente forma de preparar a los especialistas incipientes en su camino profesional y, para muchos, en su camino hacia la maestría de la Dermatología.

Ni qué decir de los congresos como medios para socializar entre colegas y amigos, y eso es importante. Podemos encontrarnos con antiguas amistades y compañeros que de otra manera no veríamos físicamente.

De todos estos pros y contras, debe encontrarse un equilibrio. A estas alturas y con la recapitulación de todo lo que hay, valdría la pena replantearnos la pregunta con la que abrí este editorial: ¿Son realmente necesarios tantos congresos? ¿Tantas reuniones? ¿Por qué no se reúnen las agrupaciones académicas afines (sociedades, academias, colegios, etc.) para hacer un gran único congreso, o dos tal vez, o hasta tres, y

no muchos pequeños y discretos? ¿Tan celosos somos unos de otros que no nos permitimos trabajar en conjunto? Lo hemos escuchado de voz de muchos compañeros: “¿Por qué hay tantísimos congresos? Deberían juntarse y hacer uno solo”. La expansión del conocimiento nos lleva a realizar muchos congresos dirigidos a intereses específicos. Cada vez se crean más agrupaciones relacionadas entre sí, pero, a la vez, más independientes unas de otras, y cada agrupación quiere sobresalir y hacer del suyo el mejor congreso del año, el más taquillero, el más famoso, el más visitado. Pensemos, y cada quien tendrá su respuesta... ¿son necesarios tantos congresos?

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9929>

Caracterización del acné en estudiantes universitarios de Boyacá, Colombia

Characterization of acne in university students of Boyaca, Colombia.

Laura Camila Contreras Patiño,¹ Linette Marliece Olivares Calderón,¹ Laura Susana Puentes Santos,¹ Jessica Paola Cañón Villamil,¹ Isabela Carolina García Torres,¹ Duván Felipe Velandia Siabato,¹ Laura Juliana Gómez Sanabria,² Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez^{1,2}

Resumen

OBJETIVO: Determinar las características de los estudiantes universitarios con acné en el departamento de Boyacá, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio primario observacional de tipo descriptivo y de corte transversal, efectuado entre febrero y marzo de 2021 que incluyó estudiantes universitarios con acné. Se consideraron las siguientes variables: sexo, extensión del acné, coexistencia de cicatrices como consecuencia del mismo, consumo de medicamentos y consulta con un especialista.

RESULTADOS: Se evaluaron 159 estudiantes universitarios mayores de 18 años; se evidenció mayor prevalencia de acné en mujeres (63.4%); la edad de inicio del acné fue de 10 a 23 años; de igual manera, se observó mayor afectación en la población urbana (91.2%) que en la población rural (8.8%) y se observaron secuelas en un 56%.

CONCLUSIONES: Hubo mayor prevalencia de acné en el sexo femenino, mayor afectación en población urbana, además de ser más frecuente en la población con antecedentes familiares de la enfermedad. Lo anterior está asociado con diferentes factores, como la alimentación, higiene, estrés, hormonas, genética y el lugar de residencia. De ahí la importancia de dar un manejo interdisciplinario y tener en cuenta las diferentes características de la población en relación con esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Acné; adolescentes; adultos jóvenes; Colombia.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the characteristics of university students with acne in the department of Boyaca, Colombia.

MATERIALS AND METHODS: Primary observational study of a descriptive and cross-sectional type, carried out from February to March 2021, including university students with acne. The following variables were considered: sex, acne extension, coexistence of scars secondary to acne, administration of drugs and consultation with the specialist.

RESULTS: The total population evaluated was 159 university students over 18 years of age; it was found a higher prevalence of acne in women (63.4%); the age of onset of acne was from 10 to 23 years; greater affectation occurred in the urban population (91.2%) compared to the rural population (8.8%) and sequelae were observed in 56%.

CONCLUSIONS: There was a higher prevalence of acne in the female sex, greater involvement in the urban population, in addition to presenting more in the population with a family history of acne. This is associated with different factors, such as diet, hygiene, stress, hormones, genetics and the place of residence. Hence the importance of carrying out an interdisciplinary management and taking into account the different characteristics of population in relation to this disease.

KEYWORDS: Acne; Adolescents; Young adults; Colombia.

¹ Programa de Medicina, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

² MD, Hospital Regional de la Orinoquía, Yopal, Colombia.

Recibido: mayo 2023

Aceptado: octubre 2023

Correspondencia

Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez
lejovaro@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Contreras-Patiño LC, Olivares-Calderón LM, Puentes-Santos LS, Cañón-Villamil JP, García-Torres IC, Velandia-Siabato DF, Gómez-Sanabria LJ, Vargas-Rodríguez LJ. Caracterización del acné en estudiantes universitarios de Boyacá, Colombia. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 440-448.

ANTECEDENTES

El acné es una enfermedad crónica inflamatoria del folículo sebáceo, cuya inflamación da lugar a lesiones clínicas y puede cursar con secuelas físicas (cicatrices) y psicológicas (depresión, ideación suicida, absentismo laboral, etc.).¹ La inflamación del folículo sebáceo se produce a través de los andrógenos, de ahí que los primeros signos de acné sobrevienen en torno a la pubertad, cuando aumenta la producción de sebo.²

El aumento de la producción de sebo crea un ambiente que puede sustentar la colonización de *Cutibacterium acnes*, lo que ocurre mediante mediadores quimiotácticos, que a su vez impulsan los procesos inflamatorios. La hiperinsulinemia, generalmente secundaria a la ingesta excesiva de alimentos con alto índice y carga glucémica, así como la ingesta de leche y derivados, podrían estimular directamente la producción de sebo.³

El acné es uno de los principales motivos de consulta en la práctica clínica del dermatólogo, ya que lesiona al tejido tegumentario, considerado el órgano más grande del cuerpo humano. Los datos epidemiológicos de acuerdo con Frenlander refieren que, en los últimos 15 años, la edad de inicio de esta enfermedad ha disminuido a 11.7 años en promedio. Entre el 15 y el 20% de la población general padece acné, el grupo de edad más afectado es el de 15 a 17 años y el mayor grado de severidad clínica en mujeres es entre 17 y 18 años y en hombres entre 19 y 21 años.⁴

En mujeres de 30 años el acné tiene una prevalencia del 35.2%, en el grupo de 40 años del 26.3% y en mayores de 50 años del 15.3%; este incremento en la prevalencia se ha atribuido al estrés y a trastornos del sueño o privación del mismo.

En Colombia el acné tiene una prevalencia del 80 al 90% en pacientes de 12 a 18 años.⁵ El

acné puede verse afectado por numerosos factores externos e internos: dieta, exacerbación premenstrual, hiperhidrosis, estrés, tabaquismo, predisposición genética, antecedentes familiares, medicamentos, cosméticos y humectantes, factores estacionales y trastornos hormonales son los desencadenantes que juegan un papel importante en la patogenia del acné.⁶

Respecto de la clínica, el acné suele iniciar con seborrea de la cara, responsable de un aspecto reluciente con poros cutáneos dilatados que corresponden a los microcomedones, lesiones primarias del acné. La afectación predomina en la zona T de la cara: frente, nariz, mejillas y mentón.⁷ Los pacientes tienen exacerbaciones y remisiones que suelen durar más de seis semanas; durante las exacerbaciones, las lesiones se generalizan y ocurren sobreinfecciones, incluso, en algunos pacientes aparecen formas generalizadas que se extienden a más del 70 al 90% de la superficie corporal.⁸

En relación con las cicatrices, se han propuesto varias clasificaciones y escalas de cicatrización: Goodman y Baron propusieron una escala cualitativa y luego presentaron una escala cuantitativa, mientras que Dreno y colaboradores introdujeron la escala ECCA (*Echelle d'Évaluation Clinique des Cicatrices d'Acné*).⁹

A largo plazo estas secuelas pueden repercutir en la salud mental y calidad de vida de los jóvenes. Algunos efectos psicológicos que pueden sobrevenir son: distorsión de la imagen corporal, reducción de la autoestima, sentirse estigmatizado y complicaciones psiquiátricas (ansiedad, depresión y pensamientos suicidas).¹⁰ Debido a que el acné es la enfermedad dermatológica más frecuente en la población joven y a su gran repercusión en la calidad de vida, se realizó este estudio que tuvo como objetivo caracterizar a los estudiantes universitarios con acné en el departamento de Boyacá, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, llevado a cabo de febrero a marzo de 2021, en el que la población objeto estuvo compuesta por los estudiantes de instituciones de educación superior (IES) del municipio de Tunja-Boyacá, Colombia. El muestreo se hizo a través del método de bola de nieve. Los criterios de inclusión fueron: estudiantes que cursaban alguno de los programas ofrecidos por la institución educativa, mayores de 18 años, que desearan participar en el estudio.

Para la recolección de datos se aplicó una encuesta de forma virtual en la plataforma de Google Forms, que fue avalada previamente por los investigadores y contaba con su respectivo consentimiento informado, además de los diferentes ítems y variables de importancia en relación con este estudio. El enlace de la encuesta se distribuyó por medio de correos electrónicos y redes de mensajería instantánea, como WhatsApp y Messenger, con instrucciones claras para su diligenciamiento. Durante este proceso, los investigadores llevaron a cabo una revisión diaria con el fin de verificar que se cumplieran los criterios requeridos, además de comprobar el diligenciamiento completo de la información.

Entre las variables incluidas en el estudio se tuvieron en cuenta dos grandes campos: datos sociodemográficos (sexo, programa de estudio, semestre, estado civil, estrato socioeconómico, área de procedencia y programa) y datos de relevancia respecto al acné (acné en la actualidad o en el pasado, partes anatómicas afectadas, consulta con especialista, consumo de medicamentos y cicatrices).

De acuerdo con lo anterior y para la caracterización del acné se tuvo en cuenta el sexo, la extensión del acné, coexistencia de cicatrices como consecuencia del mismo,

consumo de medicamentos y consulta con un especialista.

Análisis estadístico

La base de datos se registró en Excel versión 2013 y posteriormente se analizó a través del paquete estadístico SPSS versión 22. Enseguida se hizo el análisis univariado por medio de un estudio estadístico descriptivo a cada grupo, se determinaron frecuencias absolutas y relativas en las variables categóricas; en el caso de las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartil) según la distribución de la variable.

Sesgos

Hubo dos tipos de sesgo: sesgo de selección (se describieron criterios de selección para su control) y sesgo de información (factores como el cansancio pudieron generar sesgo por parte del encuestado).

Consideraciones éticas

Con base en la resolución 8430 de 1993 que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, se consideró sin riesgo. Asimismo, a la población que participó en el estudio se le informó, por medio de un consentimiento informado, el objetivo del estudio, el respeto a su dignidad, protección de sus datos, derechos y bienestar, que prevalecerán durante y después del estudio.

RESULTADOS

Se evaluaron 159 estudiantes universitarios mayores de 18 años. El 96% de los participantes eran solteros, el 66% pertenecía a los estratos 2 y 3 y el 91.2% vivía en un área urbana. El 83.6% de los participantes tenía antecedentes

personales de acné y el 71.7% antecedentes familiares de acné. **Cuadro 1**

Características clínicas

El 73% de los participantes tenía acné en una sola parte del cuerpo, el 36.4% había consultado a un especialista, un 24.5% había consumido algún medicamento contra el acné, el 56% tenía cicatrices y el 25.7% tenía algún sentimiento de rechazo. **Cuadro 2**

DISCUSIÓN

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel con prevalencia del 80 al 90%.

En un estudio con 1167 pacientes con acné, 454 (38.9%) eran adultos y 713 adolescentes (61.1%). Se observó que el sexo femenino fue más prevalente, con 385 (85%) pacientes mujeres *versus* 69 (15%) pacientes hombres. En los adolescentes, 378 (53%) eran mujeres frente a 335 pacientes masculinos (47%).¹¹

Entre las características sociodemográficas el área de procedencia permite identificar qué población se ve más afectada. En un estudio transversal de 148 estudiantes, efectuado en Rumania, el análisis de los datos demográficos mostró que la mayoría de los sujetos de ambos grupos (60% del grupo acné y 75.6% del grupo control) vivían en áreas urbanas.¹² Esto se vio

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los pacientes

Variables	Hombres (n = 58)	Porcentaje	Mujeres (n = 101)	Porcentaje	Total (n = 159)	Porcentaje
Estado civil						
Casado	1	0.6	1	0.6	2	1.3
Soltero	56	35.2	97	61.0	153	96.2
Unión libre	1	0.6	3	1.9	4	2.5
Estrato socioeconómico						
1	4	2.5	4	2.5	8	5.0
2	14	8.8	29	18.2	43	27.0
3	20	12.6	42	26.4	62	39.0
4	16	10.1	21	13.2	37	23.3
5	4	2.5	5	3.1	9	5.7
Área de procedencia						
Rural	5	3.1	9	5.7	14	8.8
Urbana	53	33.3	92	57.9	145	91.2
Programa						
Ciencias de la salud	32	20.1	78	49.1	110	69.2
Otras facultades	26	16.4	23	14.5	49	30.8
Antecedente familiar de acné						
No	17	10.7	28	17.6	45	28.3
Sí	41	25.8	73	45.9	114	71.7
Antecedente personal de acné						
No	15	9.4	11	6.9	26	16.4
Sí	43	27.0	90	56.6	133	83.6

Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes

Variables	Sexo					
	Hombres (n = 58)	Porcentaje	Mujeres (n = 101)	Porcentaje	Total (n = 159)	Porcentaje
Edad a la que empezó a padecer acné						
10	0	0.0	2	1.3	2	1.3
11	2	1.3	3	1.9	5	3.1
12	4	2.5	10	6.3	14	8.8
13	10	6.3	14	8.8	24	15.1
14	13	8.2	18	11.3	31	19.5
15	4	2.5	12	7.5	16	10.1
16	7	4.4	12	7.5	19	11.9
17	4	2.5	3	1.9	7	4.4
18	1	0.6	8	5.0	9	5.7
19	1	0.6	7	4.4	8	5.0
21	1	0.6	1	0.6	2	1.3
23	11	6.9	11	6.9	22	13.8
Cantidad de partes afectadas						
1	41	25.8	75	47.2	116	73.0
2	10	6.3	9	5.7	19	11.9
3 o más	7	4.4	17	10.7	24	15.1
Uso de mascarillas						
No	34	21.4	58	36.5	92	57.9
Sí	24	15.1	43	27.0	67	42.1
Extirpa o revienta los granos						
No	15	9.4	25	15.7	40	25.2
Sí	43	27.0	76	47.8	119	74.8
Consulta con especialista						
No	36	22.6	65	40.9	101	63.5
Sí	22	13.8	36	22.6	58	36.5
Consumo de medicamentos						
No	48	30.2	72	45.3	120	75.5
Sí	10	6.3	29	18.2	39	24.5
Cicatrices						
No	27	17.0	43	27.0	70	44.0
Sí	31	19.5	58	36.5	89	56.0
Sentimiento de rechazo						
No	42	26.4	76	47.8	118	74.2
Sí	16	10.1	25	15.7	41	25.8
Autoestima						
Baja	16	10.1	23	14.5	39	24.5
Media	11	6.9	38	23.9	49	30.8
Alta	31	19.5	40	25.2	71	44.7

respaldado con nuestro estudio, en el que el 91.2% de la población provenía de zona urbana, posiblemente por el estilo de vida, alimentación y preocupación por el estereotipo de belleza de estas zonas.

Un estudio prospectivo, transversal, de casos y controles, que incluyó 112 mujeres mayores de 25 años, registró antecedentes familiares de acné en el 63.7, 56 y 40% de los pacientes con acné leve, moderado y grave, respectivamente.¹³

El antecedente personal de acné puede generar recaídas en los pacientes a lo largo de la vida. Un estudio evidenció que el 46.62% de las mujeres y el 37.4% de los hombres encuestados habían tenido al menos una recaída después de haber recibido un tratamiento adecuado.¹⁴

En otro estudio, de los 405 pacientes evaluados, 94 (23.2%) experimentaron recaídas lo suficientemente graves para que el paciente solicitara un tratamiento médico adicional.¹⁵ Este artículo evidenció que de las personas que habían tenido este antecedente personal de acné el 27% eran hombres.

Un estudio llevado a cabo en Italia en pacientes de 9 a 14 años encontró que el 34.3% de los pacientes tenían acné, con la tasa de prevalencia más baja del 6% a los 9 años, y la incidencia de acné aumentó a 36.3% después de los 13 años.¹⁶

La aparición del acné varía considerablemente según los factores de riesgo asociados. Un estudio efectuado en Paraguay identificó que en los hombres el acné se inició a una edad significativamente más temprana (17.9 ± 3.5 años) que en las mujeres (21.8 ± 6 años).¹⁰

El acné no es una enfermedad rara en la preadolescencia; se requiere un tratamiento adecuado y rápido en estos pacientes para minimizar la carga de la enfermedad y su posible exacerbación en el futuro.¹⁷

El uso inadecuado de mascarillas cosméticas puede causar la recurrencia del acné. Un estudio indicó que existe correlación significativa entre la exposición frecuente a los cosméticos y la gravedad del acné en mujeres adolescentes¹⁸ debido a que pueden modificar la barrera de la piel y alterar el equilibrio de la microbiota.¹⁹ En este estudio se evidenció que el 15.1% de los hombres y el 27% de las mujeres utilizaban mascarillas, lo que indica que la mayoría de los encuestados prefieren evitar su uso.

Otro factor que puede influir en la persistencia del padecimiento es reventar las lesiones del acné porque pueden sobreinfectarse o generar inflamación; el 74.8% de las personas encuestadas aceptaron realizar esta práctica. Un estudio identificó que los hombres de 10 a 24 años tuvieron más consultas que las mujeres del mismo grupo de edad (8-26% vs 6-15%), mientras que las mujeres asistieron a consulta con más frecuencia que los hombres en el grupo de 25 a 29 años de edad (7 vs 6%).²⁰

En cuanto al consumo de medicamentos, la práctica actual en pacientes con acné, por lo general, es administrar tratamientos tópicos y orales, a menudo de manera escalonada, antes de la prescripción de isotretinoína.²¹

Un estudio descriptivo, transversal, efectuado con 119 pacientes (59.5%), declaró la administración de diversos tratamientos para combatir el acné sin prescripción médica en pacientes con acné que asistieron a consulta externa de Dermatología, con edades entre 17 y 20 años, basados en cremas, lociones y pastillas como la isotretinoína.²²

Aunque existen estudios que han confirmado el beneficio de aplicar retinoides tópicos como terapia de mantenimiento y como terapia sistémica si es necesario,²³ se demostró que estos agentes minimizan el potencial de recaída que se considera parte de la historia natural del acné.²⁴

En un estudio efectuado con pacientes de 21 a 40 años con cicatrices de acné atróficas e hipertróficas se demostró que las cicatrices posteriores al acné tienen un efecto negativo significativo en la calidad de vida de los adultos jóvenes; el 24% de los encuestados sentía que sus cicatrices de acné afectaban sus actividades sociales²⁵ debido a que éstas alteran la autopercepción y llevan a que quien las tiene sienta distorsión de sí mismo.

Lo comentado también se evidencia debido a que las lesiones de acné vulgar predominan en áreas expuestas como la cara y el tórax, lo que genera sentimientos de culpa, vergüenza y aislamiento social,²⁶ lo que puede llevar a trastornos adaptativos representados por la depresión que inducen a sentimiento de rechazo social, baja autoestima y afectación en la calidad de vida.

Otro estudio basado en un cuestionario aplicado a 1560 adolescentes mostró que la vergüenza y disminución de la autoestima afectaba al 46.8% de los alumnos con acné y comedones abiertos, al 51.5% con comedones cerrados, al 54.8% con pústulas y al 75% con quistes y nódulos.²⁷

En un estudio transversal, efectuado de enero a marzo de 2018 entre estudiantes de secundaria de tres escuelas seleccionadas al azar en la ciudad de Arar, se observó que la repercusión psicológica aumentó significativamente con el incremento de la gravedad, la existencia de lesiones de acné en la cara y otros sitios, la hiperpigmentación y la cicatrización. En cuanto a la severidad del acné, el 64% tenía acné leve, el 30.1% moderado y sólo el 5.9% acné severo.²⁸

A su vez, este efecto psicológico va muy de la mano con la baja autoestima de quienes padecen acné, lo que afecta la calidad de vida. Un artículo que incluyó 13 estudios encontró baja autoestima en el 38% de los casos y el 16% de los controles.²⁹

Debido a que las cicatrices desencadenan la mayor parte de los problemas de autoestima de los pacientes, según un artículo de la Revista de Formación Continuada de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia, es importante la prevención de cicatrices de acné, lo que se logra con un tratamiento eficaz en fases tempranas (idealmente en la fase comedoniana, no inflamatoria), predominantemente con retinoides tópicos, en asociación o no con algún otro tratamiento.³⁰

La depresión es una comorbilidad significativa del paciente adolescente con acné, de ahí que es necesario vigilar su aparición durante las visitas y derivar al paciente a una unidad de salud mental cuando haya indicios de la misma; de esta manera no sólo se dará una consulta dermatológica oportuna, sino que se proporcionará una intervención en salud mental eficaz a fin de prevenir resultados fatales en la vida del paciente.³⁰

CONCLUSIONES

El acné es una enfermedad muy frecuente en la población adolescente; en este estudio se encontró mayor prevalencia de mujeres en comparación con los hombres. Un tercio de la población había consultado a un especialista sobre el tema, una cuarta parte había consumido algún medicamento contra el acné, más de la mitad tenía cicatrices y una cuarta parte de ellos tenía algún sentimiento de rechazo.

Las repercusiones incluyen: disminución de la autoestima, problemas psicológicos (insatisfacción con la apariencia, vergüenza, timidez, falta de autoconfianza) y disfunciones sociales (reducción-evitación de interacciones sociales con compañeros del sexo opuesto), por lo que es importante tener un enfoque holístico e interdisciplinario basado en estrategias de atención, promoción y prevención con seguimiento a esta población, con el fin de reducir las secuelas psicosociales relacionadas con la enfermedad

y aumentar la eficacia del tratamiento. Para lo anterior pueden usarse diversas herramientas: cuestionarios de calidad de vida en la evaluación de pacientes con acné vulgar, la educación de dermatólogos y médicos generales por igual de los aspectos psicosociales del acné, con lo que pueden identificarse casos con problemas de calidad de vida en quienes se requiera incorporar la intervención psicológica en el tratamiento del acné vulgar, a fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

- Heng AHS, Say Y-H, Sio YY, Ng YT, Chew FT. Epidemiological risk factors associated with acne vulgaris presentation, severity, and scarring in a Singapore Chinese population: A cross-sectional study. *Dermatology* 2022; 238 (2): 226-35. <https://beta.karger.com/DOI/10.1159/000516232>
- Chen H, Zhang TC, Yin XL, Man JY, et al. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Br J Dermatol* 2022; 186 (4): 673-83. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.20882>
- Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2013; 168 (3): 474-85. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12149>
- Medina CDE, Aguilar D, Freyat AA, et al. Novedades en acné. *Med Cutan Iber Lat Am* 2019; 47 (1): 7-15.
- Castellanos Lorduy HJ, Pérez Cely HC, Casadiego Rincón EJ, Henao Riveros SC, Colorado CL. Perfil de resistencia a la tetraciclina de *Cutibacterium acnes* en pacientes con acné vulgar en un centro dermatológico de Colombia. *Actas Dermosifiliogr* 2021; 112 (10): 873-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2021.05.004>
- González-Mondragón EA, Ganoza-Granados LC, Toledo-Bahena ME, Valencia-Herrera AM, et al. Acne and diet: a review of pathogenic mechanisms. *Bol Med Hosp Infant Méx* 2022; 79 (2): 83-90. <https://doi.org/10.24875/bm-him.21000088>
- Goeller C, Lachaume N, Bourrat E. Acné. *EMC - Pédiatr* 2022; 57 (2): 1-12. [http://dx.doi.org/10.1016/s1245-1789\(22\)46501-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1245-1789(22)46501-2)
- Aslan Kayiran M, Karadag AS, Al-Khuzaei S, Chen W, Parish LC. Antibiotic resistance in acne: Mechanisms, complications and management. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21 (6): 813-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-020-00556-6>
- Agüero de Zaputovich F, Samudio M. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes que consultan por acné. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2015; 13 (1): 7-16. [https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2015.013\(01\)07-016](https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2015.013(01)07-016)
- Contreras-Patiño LC, Olivares-Calderón LM, Puentes-Santos LS, Cañón-Villamil JP, et al. Nivel de autoestima del adolescente y su relación con el acné. *Dermatol Rev Mex* 2023; 67 (1): 18-25. <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v67i1.8548>
- Skroza N, Tolino E, Mambrin A, Zuber S, et al. Adult acne versus adolescent acne: A retrospective study of 1,167 patients. *J Clin Aesthet Dermatol* 2018; 11 (1): 21-25.
- Al Hussein S, Al Hussein H, Vari C, Todoran N, et al. Diet, smoking and family history as potential risk factors in acne vulgaris – a community-based study. *Acta Marisiensis Seria Medica* 2016; 62 (2): 173-181. <https://doi.org/10.1515/amma-2016-0007>
- Anaba EL, Oaku IR. Adult female acne: A cross-sectional study of diet, family history, body mass index, and premenstrual flare as risk factors and contributors to severity. *Int J Womens Dermatol* 2020; 7 (3): 265-269. doi: 10.1016/j.ijwd.2020.11.008
- Dreno B, Bordet C, Seite S, Taieb C, 'Registre Acné' Dermatologists. Acne relapses: impact on quality of life and productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33 (5): 937-43. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15419>
- Liu A, Yang DJ, Gerhardstein PC, Hsu S. Relapse of acne following isotretinoin treatment: a retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol* 2008; 7 (10): 963-6.
- Yang J, Yang H, Xu A, He L. A review of advancement on influencing factors of acne: An emphasis on environment characteristics. *Front Public Health* 2020; 8: 450. doi: 10.3389/fpubh.2020.00450
- Napolitano M, Ruggiero G, Monfrecola G, Megna M. Acne prevalence in 9 to 14-year-old old patients attending pediatric ambulatory clinics in Italy. *Int J Dermatol* 2018; 57 (11): 1320-1323. doi: 10.1111/ijd.14138
- Perera MPN, Peiris WMDM, Pathmanathan D, Malla-waarachchi S, Karunathilake IM. Relationship between acne vulgaris and cosmetic usage in Sri Lankan urban adolescent females. *J Cosmet Dermatol* 2018; 17 (3): 431-436. doi: 10.1111/jocd.12431
- Levin J. The Relationship of proper skin cleansing to pathophysiology, clinical benefits, and the concomitant use of prescription topical therapies in patients with acne vulgaris. *Dermatol Clin* 2016; 34 (2): 133-45. doi: 10.1016/j.det.2015.11.001
- Moosa AS, Lim SF, Koh YLE, Aau WK, Tan NC. The management of acne vulgaris in young people in primary care: A retrospective cohort study. *Front Med* 2023; 20: 10. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1152391>
- Tassavor M, Payette MJ. Estimated cost efficacy of U.S. Food and Drug Administration-approved treatments for acne. *Dermatol Ther* 2019; 32 (1): e12765. doi: 10.1111/dth.12765

22. Calvopiña Rea JA, Ocaña Urquizo GG, Martínez Fiallos CA. Automedicación en pacientes con acné. Consulta de dermatología. Hospital Provincial General Docente Riobamba. Diciembre 2017 - mayo 2018. Revista Eugenio Espejo 2018; 12 (2): 23-32.
23. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne: Guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26 Suppl 1: 1-29. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x>
24. Morales-Cardona CA, Sánchez-Vanegas G. Tasa de recaída y factores pronóstico de recaída después del tratamiento con isotretinoína oral en pacientes con acné quístico. Actas Dermosifiliogr 2013; 104 (1): 61-66.
25. Chuah SY, Goh CL. The impact of post-acne scars on the quality of life among young adults in Singapore. J Cutan Aesthet Surg 2015; 8 (3): 153-8. doi: 10.4103/0974-2077.167272
26. Kodra V, Shehu E, Xhaja A. Self-esteem and mental health in adolescents with acne vulgaris. Eur Neuropsychopharmacol 2018; 28: S44-5.
27. Tasoula E, Gregoriou S, Chalikias J, Lazarou D, et al. El impacto del acné vulgar en la calidad de vida y la salud psíquica en adolescentes jóvenes en Grecia: resultados de una encuesta de población. An Bras Dermatol 2012; 87 (6): 862-9. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962012000600007>
28. Alanazi MS, Hammad SM, Mohamed AE. Prevalence and psychological impact of Acne vulgaris among female secondary school students in Arar city, Saudi Arabia, in 2018. Electron Physician 2018; 10 (8): 7224-7229. doi: 10.19082/7224
29. Gallitano SM, Berson DS. How acne bumps cause the blues: The influence of acne vulgaris on self-esteem. Int J Womens Dermatol 2017; 4 (1): 12-17. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.10.004
30. Iglesias Peña N. Acné en la adolescencia. Adolescere 2022; X (1): 5-14.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**. Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9930>

Virus de papiloma humano en muestras de piel de liquen escleroso genital

Human papillomavirus in genital lichen sclerosus skin samples.

Daniela Attili Castro,¹ Vicente Madrid Marina,² María E Santana Román,³ Rosa María Lacy Niebla,¹ María Elisa Vega Memije¹

Resumen

OBJETIVOS: Determinar la coexistencia del virus de papiloma humano (VPH) mediante PCR punto final en muestras parafinadas de piel genital con diagnóstico clínico-patológico de liquen escleroso.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, ambispectivo y transversal efectuado de enero de 2009 a diciembre de 2020 con muestras de tejido de pacientes con diagnóstico clínico-patológico de liquen escleroso genital a las que se les practicó PCR punto final para la búsqueda de VPH.

RESULTADOS: Se practicó PCR punto final a 56 muestras de tejido; en ninguna de ellas hubo positividad para VPH.

CONCLUSIONES: En este estudio efectuado en un laboratorio especializado, con la técnica adecuada y controles necesarios, no se encontró relación entre la existencia de liquen escleroso genital y la infección por VPH. Se recomienda abrir líneas de investigación de otros procesos infecciosos en esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Liquen escleroso; virus de papiloma humano; PCR.

Abstract

OBJECTIVES: To determine the frequency of human papillomavirus (HPV) by end-point PCR in paraffin samples of genital skin with a clinical-pathological diagnosis of lichen sclerosus.

MATERIALS AND METHODS: An observational, descriptive, ambispective and cross-sectional study was carried out from January 2009 to December 2020 using tissue samples from patients with a clinical-pathological diagnosis of genital lichen sclerosus, that underwent an end-point PCR to search for HPV.

RESULTS: End-point PCR was performed on 56 tissue samples of which there was no positivity for HPV in any of the samples.

CONCLUSIONS: In this study carried out in a specialized laboratory, with the appropriate technique and necessary controls, no relationship was found between the development of genital lichen sclerosus and HPV infection. We recommend opening lines of research on other infectious processes in this disease.

KEYWORDS: Lichen sclerosus; Human papillomavirus; PCR.

¹ Servicio de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

² Investigador.

³ Técnico de Laboratorio. Centro de Investigaciones Sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI), México.

Recibido: noviembre 2023

Aceptado: noviembre 2023

Correspondencia

Rosa María Lacy Niebla
rosilacy@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Attili-Castro D, Madrid-Marina V, Santana-Román ME, Lacy-Niebla RM, Vega-Memije ME. Virus de papiloma humano en muestras de piel de liquen escleroso genital. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 449-455.

ANTECEDENTES

El liquen escleroso es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante que afecta la piel y las mucosas, principalmente en la región anogenital. En nuestra casuística solamente el 6-15% es de localización extragenital.¹ Puede llegar a ser tan extenso que altera la anatomía genital y produce cambios funcionales. A pesar de ser una dermatosis benigna, implica un riesgo del 2 al 8% de carcinoma de células escamosas y existen casos asociados con melanoma.^{1,2,3}

La prevalencia exacta del liquen escleroso se desconoce. Se estima que en la población general es de 1 por cada 300-1000 individuos. Los estudios recientes sugieren una prevalencia más alta en la población femenina: cerca de 1 por cada 30-60 mujeres.^{4,5,6}

Sanhueza y colaboradores⁷ encontraron en su estudio que 4 de cada 5 mujeres con síntomas como prurito, eritema, dispareunia, erosiones o alteraciones vulvares de más de un año de evolución tienen liquen escleroso, lo que indica que es una enfermedad subdiagnosticada. En la población masculina se estima una prevalencia del 0.0014 al 0.07%; sin embargo, se desconoce su verdadera prevalencia porque esta afección no se ha reconocido lo suficiente.^{7,8,9}

El liquen escleroso se manifiesta mayoritariamente en mujeres con respecto a hombres con una relación de 3:1-10:1.^{3,6} En México, los datos epidemiológicos de liquen escleroso son escasos; un estudio encontró que el 83% de los casos de liquen escleroso ocurre en la región anogenital con predominio en el sexo femenino con proporción mujer:hombre de 2.5:1 con edad media al inicio de los síntomas de 50 años y el 7% de estos casos afecta a niños menores de 14 años.¹

En términos clínicos, el liquen escleroso vulvar se distingue por placas de color blanco marfil con superficie brillante que suelen ser simétricas

y principalmente afectan la parte interna de la vulva, el periné y el área perianal; pueden afectar el introito vaginal, lo que produce dispareunia, y estenosis perianal, lo que genera defecación dolorosa. **Figura 1**

Los principales síntomas son: prurito, ardor, dolor, disuria e incontinencia urinaria. El 10% de los casos pueden ser asintomáticos. En hombres, generalmente se manifiesta con placas blancas e induradas, puede afectar el glande, el prepucio y el surco coronal. Inicialmente sobreviene como máculas hipopigmentadas o eritematosas inespecíficas, algunas telangiectasias, posteriormente puede verse como placas con bordes irregulares bien definidos, erosiones, atrofia, típicamente como anillo blanquecino esclerótico en la parte distal del prepucio. Puede ser asintomático; sin embargo, es más frecuente que se manifieste como fimosis o parafimosis con prurito, disuria, parestesias y ardor. Es crónico, recurrente y remitente con periodos de inactividad, pero progresivo.¹⁰⁻¹⁵

La causa del liquen escleroso aún no se ha explicado adecuadamente; existe cada vez más información de diversas hipótesis de su patogénesis. Los estudios sugieren un origen multifactorial, que incluye un trasfondo genético, autoinmunitario, hormonal e infeccioso.^{3,5,11} Respecto a los agentes infecciosos, la prevalencia de virus del papiloma humano (VPH) descrita en la bibliografía es del 4 al 80% de los casos de liquen escleroso.¹²

El VPH-16 es el genotipo más prevalente, contribuye al 64% de los genotipos de VPH detectados en la estimación general.¹² Al sumar la prevalencia del VPH-18, la prevalencia combinada del VPH de alto riesgo es del 69%, mientras que el VPH-6 y 11 representaron un 11% de los casos. Se han investigado otros agentes infecciosos, como *Borrelia burgdorferi* y el virus de Epstein-Barr, entre otros, como desencadenantes externos, pero no se ha relacionado con la causa específica del liquen escleroso.



Figura 1. Liquen escleroso vulvar.

Entre las complicaciones del liquen escleroso genital destacan la formación de cicatrices y deformidades importantes del área genital, así como las neoplasias. El carcinoma de células escamosas tiene una incidencia del 3.5 al 8% de los casos de liquen escleroso. El carcinoma de células escamosas tipo no usual puede surgir a partir del liquen escleroso porque se observan adyacentes en el 25 al 65% de los casos de cáncer vulvar.¹⁶ Powell y colaboradores¹⁷ demostraron en su estudio que el 50% de los casos de carcinoma de células escamosas de pene mostraban cambios de liquen escleroso en la histopatología.

Porter y colaboradores¹⁸ demostraron una prevalencia aumentada de liquen escleroso (50%) en pacientes con eritroplasia de Queyrat (hoy denominada neoplasia intraepitelial o carcinoma epidermoide *in situ*) en comparación con los pacientes con otras formas de neoplasia intraepitelial de pene o la población sana. El 30% de estos pacientes tuvieron coinfección con el virus del papiloma humano. La relación entre liquen escleroso y la infección por VPH es controvertida.

El objetivo de este estudio fue determinar la existencia del virus del papiloma humano mediante PCR punto final en muestras parafinadas de piel genital con diagnóstico clínico-patológico de liquen escleroso.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, ambispectivo, transversal con muestras de tejido embebidas en parafina de pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de liquen escleroso genital, obtenidas de enero de 2009 a diciembre de 2020. Los criterios de inclusión fueron: muestras de pacientes con diagnóstico clínico-histológico de liquen escleroso genital, de uno y otro sexo y cualquier edad. Los criterios de exclusión fueron: muestras con material insuficiente para el estudio. Los datos se tabularon en Microsoft Excel y se analizaron con estadística descriptiva.

Para la técnica de PCR punto final se llevó a cabo la extracción y purificación de ácidos nucleicos de las muestras con diagnóstico de liquen escleroso que estaban embebidas en bloques de parafina. La metodología fue la siguiente:

Remoción de parafina: Con un bisturí se retiró el tejido del bloque de parafina. Posteriormente, se agregaron 500 μ L de xileno al tejido, se dejó en agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente y se centrifugó a 14,000 rpm (centrífuga Eppendorf FA-45-24-11-HS; 5430R) durante 3 minutos; se retiró la fase líquida con ayuda de una micropipeta y se repitió el paso.

Hidratación del tejido: El tejido se hidrató con 500 μ L de etanol al 100, 70, 50 y 20% adicionados secuencialmente; el tejido se dejó en incubación durante 1 minuto a temperatura ambiente con cada uno de los diferentes porcentajes de etanol; se centrifugó a 14,000 rpm durante 3 minutos y se retiró el sobrenadante. Por último, se dejó secar la muestra durante 5 minutos a temperatura ambiente.

Lisis del tejido: Una vez que el tejido estaba libre de parafina e hidratado se procedió a hacer la lisis del mismo, para ello se utilizó un mortero y 1 mL de buffer de lisis (contiene EDTA 100 mM, Tris 10 mM, NaCl 50 mM y SDS al 0.5%) y proteinasa K a 200 μ g/mL que se adicionó al momento. El tejido se diseccionó en fragmentos pequeños, se agregó buffer de lisis y se maceró hasta homogeneizar. El material homogeneizado se transfirió a un tubo Eppendorf (1.5 mL), se incubó durante una hora y media en un termoblock a 56 °C y se añadieron 800 μ L de Trizol. Posteriormente se almacenó a -20 °C hasta su procesamiento.

Separación de ácidos nucleicos y proteínas: La separación de los ácidos nucleicos y proteínas se llevó a cabo con 200 μ L de cloroformo por muestra, se incubaron durante 5 minutos a temperatura ambiente, se dio vortex por 10 segundos y se centrifugaron a 12,000 rpm durante 15 minutos para obtener dos fases (ARN superior-proteínas inferior) delimitadas por una interfase que corresponde al ADN). Con ayuda de una micropipeta se recuperó el ADN (interfase).

Purificación de ADN: Se adicionaron 200 μ L de cloroformo a la interfase (ADN) y se centrifugó a 10,000 rpm durante 2 minutos y se recuperó la fase superior que corresponde al ADN. La precipitación del ADN se hizo con 0.15 volúmenes de acetato de potasio 8 M, 2 volúmenes de etanol frío al 100% y se incubó a -20 °C durante toda la noche. Después, la muestra se centrifugó a 10,000 rpm durante 30 minutos. Por último, se procedió a lavar el pellet de ADN con 500 μ L de etanol frío al 75% (en agua DEPC), se dio vortex por 5 segundos y se centrifugó a 10,000 rpm durante 15 min a 4 °C; se repitió el paso anterior una vez más y se dejó secar el pellet a temperatura ambiente. El ADN se resuspendió en 20-40 μ L de agua libre de nucleasas y se cuantificó en el NanoDrop Lite a 260 nm.

PCR actina, VPH: Se verificó la extracción de ADN mediante la amplificación del gen endógeno de actina por PCR punto final y la visualización del fragmento amplificado (109 pb) por electroforesis en gel de agarosa al 1.5%. Una vez que se corroboró la amplificación de actina se procedió a hacer PCR punto final para la búsqueda de virus de papiloma humano (VPH) con oligonucleótidos específicos. El 94% (56/59) de las biopsias amplificaron para actina y fueron procesadas. La secuencia de oligonucleótidos utilizada fue Sen5' TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC3', Antisense5' GAAAAATAAACTGTAAATCATATTC3'.

La existencia de VPH se catalogó como variable dicotómica (presente-no presente). Se utilizó la medida de proporción para calcular la frecuencia estimada donde $P = \text{número de casos con VPH} / \text{población total tamizada}$ y se mostró en porcentaje.

RESULTADOS

Se analizaron 59 muestras de tejido de pacientes con diagnóstico clínico-patológico de liquen escleroso genital a las que se les

realizó PCR punto final para la búsqueda de VPH; 3 de las muestras resultaron negativas para actina de ADN, por lo que se excluyeron del análisis. De las 56 muestras analizadas, 40 eran de mujeres; la edad promedio fue de 49.8 años en hombres y de 54.6 años en mujeres. Todas las muestras analizadas fueron negativas para virus del papiloma humano.

Cuadro 1

Cuadro 1. Resultados de PCR punto final para VPH en biopsias de liquen escleroso genital

Número de biopsia	ADN		PCR		Número de biopsia	ADN		PCR	
	Conc. [ng/μL]	260/280	ADN actina	VPH		Conc. [ng/μL]	260/280	ADN actina	VPH
1	234.3	1.78	1	0	31	20.6	1.8	1	0
2	38.4	1.7	1	0	32	372.3	1.92	1	0
3	20.8	1.48	1	0	33	76.8	1.76	1	0
4	67.1	1.9	1	0	34	187.7	1.52	1	0
5	55.9	1.92	1	0	35	47.7	1.71	1	0
6	22.9	1.39	1	0	36	160.8	1.46	1	0
7	51.1	1.92	1	0	37	57.9	1.52	1	0
8	50.5	1.4	1	0	38	44.7	1.34	1	0
9	81.6	1.62	1	0	39	77.9	1.64	1	0
10	47.7	1.59	1	0	40	44.5	1.64	1	0
11	32.6	1.38	1	0	41	48.2	1.67	1	0
12	38.7	1.88	1	0	42	9.6	1.54	0	0
13	47	1.2	1	0	43	19.1	1.68	1	0
14	212.5	1.89	1	0	44	48.3	1.85	1	0
15	83.1	1.4	1	0	45	38.7	1.64	1	0
16	22.1	1.79	1	0	46	92	1.67	0	0
17	46.1	1.41	1	0	47	73.3	1.58	1	0
18	56.1	1.75	1	0	48	62.1	1.68	1	0
19	37.5	1.54	1	0	49	101.4	1.69	1	0
20	300.7	1.9	1	0	50	38	1.6	0	0
21	297.2	1.81	1	0	51	33.2	1.62	1	0
22	31.5	1.62	1	0	52	78.8	1.64	1	0
23	20.9	1.64	1	0	53	8.2	1.63	1	0
24	188.7	1.74	1	0	54	119.9	1.65	1	0
25	302.5	1.85	1	0	55	9.3	1.63	1	0
26	100.3	1.8	1	0	56	38.4	1.74	1	0
27	32.9	1.5	1	0	57	13.7	1.68	1	0
28	39.2	1.36	1	0	58	62.1	1.54	1	0
29	68.4	1.69	1	0	59	29.7	1.5	1	0
30	92.8	1.81	1	0					

DISCUSIÓN

El liquen escleroso es más común en mujeres que en hombres con una relación de 3:1-10:1. Los estudios sugieren un origen multifactorial, que incluye un trasfondo genético, autoinmunitario, hormonal e infeccioso. Respecto a los agentes infecciosos, la prevalencia de VPH descrita en la bibliografía es del 4 al 80% de los casos.

Hald y Blaakaer¹² calcularon la mediana de todos los estudios publicados hasta 2016 en relación con el VPH en liquen escleroso genital y encontraron una prevalencia global del 22%; la prevalencia del VPH es del 8% (intervalo: 0-52%) en pacientes femeninas y del 29% (intervalo: 0-80%) en pacientes masculinos.

Nasca y su grupo¹⁹ estudiaron la coexistencia de infección por VPH de alto riesgo oncogénico en pacientes con liquen escleroso genital; reportaron un 17.4% de prevalencia en su estudio, a diferencia de la población de este estudio en la que fue del 0%. Drut y colaboradores²⁰ estudiaron la coexistencia de VPH en niños menores de 15 años con liquen escleroso genital; encontraron cerca del 52% de positividad en su muestra. En este estudio únicamente se encontraron 4 casos de liquen escleroso genital en niños menores de 15 años, que fueron negativos para VPH, como el resto de la muestra, por lo que se recomienda practicar estudios con mayor población infantil.

Perceau y colaboradores²¹ informaron que en pacientes con carcinoma de células escamosas peneano asociado con liquen escleroso, de las muestras que se sometieron al análisis de PCR ninguna fue positiva para VPH; los autores concluyen que se necesitan series más grandes para estudiar esta asociación. No obstante, se ha propuesto que el liquen escleroso proporciona un campo fértil en el que un virus oncogénico puede causar cambios displásicos y aumentar el riesgo de malignización.

Al obtener el 100% de negatividad en este estudio es posible descartar que el VPH esté implicado en la patogenia del liquen escleroso genital en esta población porque el estudio se llevó a cabo con la técnica adecuada y se obtuvieron los controles necesarios para validar los datos. Es necesario replantear el origen infeccioso de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

Se encontró una diferencia importante en cuanto a la coexistencia de VPH en liquen escleroso genital en comparación con lo descrito en la bibliografía. A pesar de haber realizado las pruebas de PCR en un laboratorio especializado y con experiencia en este tipo de muestras, no se obtuvo coexistencia de VPH en liquen escleroso genital.

Recomendamos abrir nuevas líneas de investigación para determinar si existe algún agente infeccioso relacionado con la causa de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Attili-Castro D, Flores-Reyes IA, Vega-Memije ME, Lacy-Niebla RM. Liquen escleroso. Características clínico-patológicas de 66 casos. *Dermatol Rev Mex* 2021; 65 (4): 518-527. <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i4.6601>
2. Alfaro-Sánchez AB, Casados-Vergara RF. Liquen escleroso y atrófico vulvar. *Dermatol Rev Mex* 2013; 57 (5): 394-397.
3. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus an update. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 27-47. DOI 10.1007/s40257-012-0006-4
4. Pérez-López FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosus in women: a review. *Climacteric* 2017;20 (4): 339-347 DOI: 10.1080/13697137.2017.1343295
5. Kirkpatrick B, Austin W, Nima B, et al. Pathophysiology, clinical manifestations, and treatment of lichen sclerosus: A systematic review. *Urology* 2020; 135: 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.09.034>
6. Marfatia Y, Surani A, Baxi R. Genital lichen sclerosus et atrophicus in females: An update. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2019; 40 (1): 6-12. doi: 10.4103/ijstd.IJSTD_23_19
7. Sanhueza P, Yaksic N, Xhahuán K. Valor de la biopsia vulvar en el diagnóstico de liquen escleroso en pacientes con alteraciones vulvares crónicas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004; 69 (3): 199-202. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262004000300003>
8. Smith SD, Fischer G. Paediatric vulval lichen sclerosus: review. *Australas J Dermatol* 2009; 50: 243-248. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2009.00530.x>
9. Tran DA, Tan X, Macri CJ, et al. Lichen sclerosus: An auto-immunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci* 2019; 15 (7): 1429-1439. doi: 10.7150/ijbs.34613

10. Gautam MM, Singh V, Nadkarni NJ, et al. Anogenital lichen sclerosis. *Indian J Sex Transm Dis* 2020; 41: 1-7. DOI: 10.4103/ijstd.IJSTD_49_17
11. Sherman V, McPherson T, Baldo M, et al. The high rate of familial lichen sclerosis suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J EADV* 2010; 24: 1031-1034.
12. Hald AK, Blaakaer J. The possible role of human papillomavirus infection in the development of lichen sclerosis. *Int J Dermatol* 2017; 57 (2): 139-146. doi: 10.1111/ijd.13697
13. Kirtschig G: Lichen sclerosis—presentation, diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 337-43. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0337
14. Nerantzoulis I, Grigoriadis T, Michala L. Genital lichen sclerosis in childhood and adolescence—a retrospective case series of 15 patients: early diagnosis is crucial to avoid long-term sequelae. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1429-1432. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3004-y>
15. Charlton OA, Smith SD. Balanitis xerotica obliterans: a review of diagnosis and management. *Int J Dermatol* 2019; 58 (7): 777-781. Doi:10.1111/ijd.14236
16. Bleeker M, Visser P, Overbeek L, et al. Lichen sclerosis: Incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25 (8). DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0019
17. Powell J, Robson A, Cranston D, et al. High incidence of lichen sclerosis in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 85-89. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04287.x
18. Porter WM, Francis N, Hawkins D, et al. Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1159-1165. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.05019.x
19. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Association of penile lichen sclerosis and oncogenic human papillomavirus infection. *Int J Dermatol* 2006; 45 (6): 681-3. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02608.x
20. Drut RM, Gómez MA, Drut R, et al. Human papillomavirus is present in some cases of childhood penile lichen sclerosis: an in situ hybridization and SP-PCR study. *Pediatr Dermatol* 1998; 15 (2): 85-90. doi: 10.1046/j.1525-1470.1998.1998015085.x
21. Perceau G, Derancourt C, Clavel C, et al. Lichen sclerosis is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. *Br J Dermatol* 2003; 148: 934-938. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05326.x

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9931>

Manifestaciones dermatológicas de la enfermedad injerto contra huésped en pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos

Dermatological manifestations in graft-versus-host disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.

Valentina Duque,¹ Olga Isabel Arango,¹ Libia María Rodríguez,² Marcos Arango,³ Andrés Felipe Escobar,⁴ Lina Vanessa Gómez⁵

Resumen

OBJETIVO: Determinar las manifestaciones dermatológicas de enfermedad injerto contra huésped en pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos en una institución de alta complejidad en Medellín, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, efectuado en población que recibió trasplante de progenitores hematopoyéticos con posterior diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped, realizado de 2015 a 2020. La información de las variables de interés se obtuvo a través de la revisión de historias clínicas.

RESULTADOS: Se incluyeron 68 pacientes, 39 eran hombres. La mediana de edad fue de 17 años. El principal motivo de trasplante de médula ósea fue enfermedad hematológica maligna, la leucemia linfoblástica aguda fue la más frecuente ($n = 20$). El síntoma y signo más frecuente fue el prurito ($n = 30$) y el eritema ($n = 53$). En cuanto a la afectación de superficie corporal total, lo más frecuente fue la enfermedad generalizada ($n = 40$).

CONCLUSIONES: Es importante tener presente esta afección en pacientes inmunosuprimidos, al ser una enfermedad multisistémica su manifestación puede ser amplia; sin embargo, la mayoría de los pacientes afectados tienen síntomas o signos en la piel o las mucosas como una de las primeras manifestaciones.

PALABRAS CLAVE: Trasplante de médula ósea; trasplante de progenitores hematopoyéticos; enfermedad injerto contra huésped; esteroides; pacientes inmunosuprimidos.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the dermatological manifestations in graft-versus-host disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in a high-complexity institution in Medellín, Colombia.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, descriptive, observational study done from 2015 to 2020 in patients that underwent hematopoietic stem cell transplantation who were later diagnosed with graft-versus-host disease. Information of the variables of interest was obtained by reviewing medical histories.

RESULTS: A total of 68 patients were included, 39 were men; the median age was 17 years. The principal cause for bone marrow transplant was hematologic malignancy, acute lymphoblastic leukemia was the most frequent ($n = 20$). The most common symptoms and signs were itching ($n = 30$) and erythema ($n = 53$). Regarding total body surface compromise, generalized disease was the most frequent ($n = 40$).

¹ Médica general egresada.

² MSc Epidemiología, docente de la Facultad de Medicina.

Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

³ Especialista en Hematología, Universidad Nacional de Colombia.

⁴ Pediatra hematólogo, Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

⁵ Dermatóloga, Universidad Pontificia Bolivariana. Jefe de la Sección de Dermatología, Hospital Pablo Tobón Uribe. Especialista en educación para profesionales de la salud, Universidad Rosario-Pontificia Universidad Javeriana, Colombia.

Recibido: agosto 2023

Aceptado: marzo 2024

Correspondencia

Valentina Duque
vduquec29@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Duque V, Arango OI, Rodríguez LM, Arango M, Escobar AF, Gómez LV. Manifestaciones dermatológicas de la enfermedad injerto contra huésped en pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (4): 456-464.

CONCLUSIONS: *It is important to consider this entity in immunosuppressed patients. As a multisystemic disease, it can be extensive; however, most affected patients present symptoms and/or signs on the skin or mucous membranes as one of the first manifestations.*

KEYWORDS: *Bone marrow transplantation; Hematopoietic stem cell transplantation; Graft versus host disease; Steroids; Immunosuppressed patients.*

ANTECEDENTES

Las enfermedades dermatológicas son una importante causa de morbilidad en los pacientes inmunosuprimidos,¹ por lo que resulta importante identificar oportunamente las lesiones en piel, mucosas y anexos que ocurren en este contexto. El trasplante de progenitores hematopoyéticos es causa frecuente de inmunosupresión en nuestro medio; esta condición puede predisponer a la aparición de diversas lesiones mucocutáneas no malignas, como alopecia (25-46.3%), psoriasis (16%), vitiligo (14%), cambios ungueales (6-24.3%), mucositis (75.6%), xeroderma (70.7%), estomatitis (22%) y enfermedad injerto contra huésped (17.1%).²

En Colombia de 2010 a 2014 se practicaron 1814 trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas y actualmente su práctica es cada vez más común, por lo que es importante tener en cuenta todo el espectro de manifestaciones que pueden sobrevenir de manera secundaria.³

La enfermedad injerto contra huésped es multisistémica y puede aparecer como complicación del trasplante hematopoyético. En ella los órganos afectados con mayor frecuencia y de manera más temprana son la piel y las mucosas (20 al 70%).⁴ La incidencia varía entre el 20 y el 70% según el grado de disparidad del HLA, la intensidad del

esquema de acondicionamiento y del estadio de la enfermedad primaria; la edad del paciente también influye. La incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica se incrementa desde un 13% entre pacientes de 10 a 20 años hasta un 40% en sujetos mayores de 20 años.⁵⁻⁸

En Colombia sólo se cuenta con un estudio de cohorte efectuado en pacientes menores de 18 años, entre 2001 y 2015, en el que se encontró que la incidencia global de enfermedad injerto contra huésped aguda secundaria a trasplante alogénico fue del 59%. La incidencia en otros estudios es del 35 al 50%, ésta dependerá de la disparidad de HLA (principal determinante), la fuente de células madre, la edad del paciente, el régimen de acondicionamiento mieloablativo, el sexo, que el donante sea una mujer múltipara, el estado de la enfermedad subyacente y la profilaxis utilizada.⁹⁻¹²

Esta afección implica un alto grado de morbilidad y mortalidad; es la segunda causa de muerte en los pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos y causa gran afectación de la calidad de vida.¹³

Debido al incremento en la práctica de este procedimiento, cada vez es más frecuente observar la enfermedad injerto contra huésped como una de sus complicaciones más relevantes.¹² Si bien

hay estudios internacionales de las últimas décadas que describen las características de estas manifestaciones y su frecuencia, no se dispone de estudios locales recientes que caractericen esas manifestaciones.

El objetivo de este estudio es caracterizar las manifestaciones dermatológicas de la enfermedad injerto contra huésped en pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos en una institución de alta complejidad en Medellín, Colombia, de 2015 a 2020, con el fin de aportar evidencia científica local para incentivar el diagnóstico oportuno de esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes de una institución de alta complejidad, que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos y posteriormente fueron diagnosticados con enfermedad injerto contra huésped por criterio clínico del hematólogo, dermatólogo o biopsia de piel, de 2015 a 2020.

Se excluyeron los pacientes con una afección dermatológica de base previa al trasplante de progenitores hematopoyéticos o quienes tuvieran otra causa de inmunodeficiencia adicional al trasplante de progenitores hematopoyéticos. No se estimó una muestra, sino que se incluyó toda la población que cumpliera los criterios de elegibilidad durante el periodo del estudio.

Proceso de recolección de la información

La información se recolectó a partir de la revisión de historias clínicas y los datos se ingresaron en un formato electrónico previamente diseñado en el programa REDCap, teniendo en cuenta las siguientes variables: *Sociodemográficas*: sexo, edad al momento de diagnóstico de enferme-

dad injerto contra huésped, zona de residencia, afiliación a seguridad social.

Clínicas: enfermedad de base que llevó al trasplante de progenitores hematopoyéticos y tipo del mismo, días postrasplante en los que se manifestó la enfermedad injerto contra huésped, síntomas y signos, localización de las lesiones, si tenía afectación de anexos, daño de mucosas, enfermedad injerto contra huésped aguda, crónica o síndrome de solapamiento y extensión de la afectación cutánea.

Diagnóstico y tratamiento: si requirió o no biopsia de piel y tipo de tratamiento.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron en forma de frecuencias absolutas y relativas, mientras que las cuantitativas en mediana con su rango intercuartílico (p25-p75) debido al no cumplimiento del supuesto de la normalidad de los datos. Los análisis se hicieron en el paquete estadístico IBM SPSS 25.0.

Consideraciones éticas

Esta investigación se clasificó como investigación sin riesgo de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia y fue avalada por el Comité de Ética en Investigación en Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana y de la institución participante.

RESULTADOS

Se revisaron 141 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped, de los que 9 no cumplieron los criterios de inclusión. De los 132 registros restantes, se excluyeron 64 por lo que finalmente se incluyeron

68. El proceso de selección de los participantes se describe en la **Figura 1**.

Características sociodemográficas

De los pacientes incluidos, 39 eran hombres, la mediana de edad fue de 17 años (RIC 6.5-30) y 65 (95.6%) residían en zona urbana. El principal motivo de trasplante de progenitores hematopoyéticos fue enfermedad maligna (n = 63), la leucemia linfoblástica aguda fue la más frecuente (n = 20). El trasplante tipo haploidéntico fue el más practicado. **Cuadro 1**

Manifestaciones dermatológicas

Se observó que 46 de los 68 pacientes tuvieron síntomas en la piel o las mucosas, de los que

el prurito (n = 30) y la xerosis (n = 22) fueron los más frecuentes. Asimismo, más de la mitad de los pacientes tuvo signos en la piel de la enfermedad; el eritema (n = 53) y el exantema (n = 41) fueron los más reportados. Por el contrario, las lesiones en las mucosas, las uñas, la piel cabelluda y el vello corporal fueron menos frecuentes. **Cuadro 2**

En cuanto al daño de superficie corporal total por la enfermedad, la mayoría de los pacientes (n = 40) tenía enfermedad generalizada; el tronco y las extremidades fueron las áreas principalmente afectadas (n = 51). Sólo cuatro pacientes que tuvieron enfermedad aguda manifestaron eritrodermia. En la mayoría de los pacientes se reportó una extensión de las lesiones del 25 al 50% en el caso de la enfermedad aguda (n =

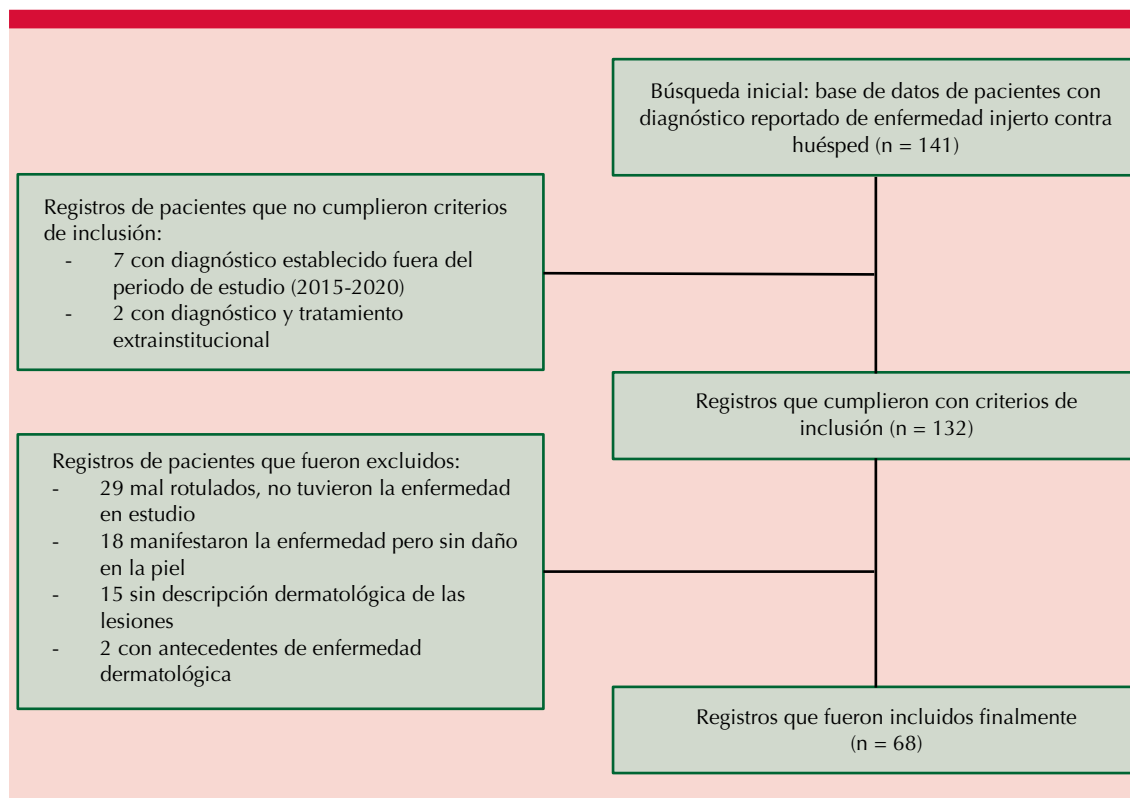


Figura 1. Proceso de selección de los participantes.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de la población estudiada (n = 68)

Características sociodemográficas	n
Sexo masculino	39
Edad en años	17 (6.5-30)*
Residencia en zona urbana	65
Motivo del trasplante	
Enfermedad maligna	63
Hemopatía benigna	3
Inmunodeficiencia congénita o enfermedad metabólica	2
Tipo de trasplante	
Haploidéntico	58
Histoidéntico	8
De cordón	2

* Mediana (p25-p75).

Cuadro 2. Manifestaciones dermatológicas de los pacientes con enfermedad injerto contra huésped (n = 68) (continúa en la siguiente columna)

Manifestaciones dermatológicas	n
Síntomas en la piel o las mucosas	46
Prurito	30
Xerosis	22
Dolor	4
Xerostomía	4
Disestesias	2
Alteraciones en la sudoración	1
Otro	3
Signos en la piel	60
Eritema	53
Exantema	41
Hiperpigmentación	17
Morfea y lesiones esclerodermiformes	8
Eritrodermia	7
Liquen plano <i>like</i>	7
Hipopigmentación	4
Liquen escleroso	3
Ictiosis	3
Edema	2

Cuadro 2. Manifestaciones dermatológicas de los pacientes con enfermedad injerto contra huésped (n = 68) (continuación)

Manifestaciones dermatológicas	n
Queratosis pilaris	2
Ampollas	1
Escarlatiniformes	1
Poiquilodermia	1
Otro	7
Lesiones en las uñas	8
Uñas frágiles	5
Distrofia de uñas	2
Anoniquia	2
Otra	6
Lesiones en zonas pilosas	8
Alopecia no cicatricial	2
Adelgazamiento de la piel cabelluda	1
Otra	9
Lesiones en las mucosas	14
Liquen plano oral	10
Mucositis	5
Úlceras	4
Eritema	1
Hiperqueratosis	1
Otra	3

Otros: xeroftalmia, fimosis.

14) y del 19 al 49% en la enfermedad crónica (n = 13).

Diagnóstico

Treinta y seis pacientes tuvieron daño gastrointestinal concomitante y 31 hepático; los demás pacientes manifestaron afectación en la piel. Con una mediana de días transcurridos entre el trasplante y el diagnóstico de enfermedad en un órgano diferente a la piel de 38 días (RIC: 22-104) y de 37 días (RIC: 17-113) entre el trasplante y el diagnóstico en la piel. A su vez, se determinó que 37 pacientes manifestaron enfermedad

injerto contra huésped aguda, 19 crónica y 12 síndrome de solapamiento.

A 43 pacientes se les tomó biopsia de piel. Los hallazgos más frecuentes fueron: vacuolización de las células de la capa basal con queratinocitos necróticos, infiltrado linfocítico perifolicular o ambos. **Cuadro 3**

Tratamiento

En lo que respecta al tratamiento, los esteroides tópicos y sistémicos fueron los principales medicamentos prescritos, los cuales se administraron en 49 pacientes. Además, se prescribieron inhibidores de calcineurina de manera tópica en 9 casos. Sólo cinco pacientes recibieron fototerapia. **Cuadro 4**

DISCUSIÓN

En este estudio se hace una aproximación a las manifestaciones dermatológicas de la enfermedad injerto contra huésped secundaria a trasplante de progenitores hematopoyéticos en un centro de alta complejidad de Colombia, describiendo, a su vez, las características sociodemográficas de la población incluida.

En cuanto a la distribución por sexo, se observó mayor frecuencia en hombres, similar a lo encontrado en estudios previos,^{4,14} donde el 55.8

Cuadro 4. Tratamiento de los pacientes con enfermedad injerto contra huésped (n = 68)

Tratamiento	n
Esteroides tópicos	49
Inhibidor de la calcineurina tópico	9
Esteroides sistémicos	49
Fototerapia	5
Otro tratamiento tópico diferente al mencionado	5
Otro tratamiento sistémico diferente al mencionado	11

y 61% eran hombres. Esto podría explicarse porque la principal enfermedad que motivó al trasplante de progenitores hematopoyéticos en la población estudiada fue la leucemia linfoblástica aguda, cuya incidencia es mayor en hombres, según un estudio de cáncer pediátrico desarrollado en Antioquia, Colombia.¹⁵

Respecto a otras variables sociodemográficas, 34 pacientes eran menores de 17 años, lo que corrobora los hallazgos de la bibliografía.^{14,16} El predominio de este grupo etario puede atribuirse también a la malignidad hematológica como principal motivo para el trasplante de progenitores hematopoyéticos, ya que es una afección que suele afectar a población joven.¹⁵

Entre las manifestaciones clínicas, el signo más frecuente fue el eritema y las áreas del cuerpo más afectadas fueron el tronco y las

Cuadro 3. Hallazgos reportados en biopsias de piel (n = 43)

Hallazgo	n
Vacuolización de las células de la capa basal con queratinocitos necróticos, infiltrado linfocítico perifolicular o ambos	19
Cambio focal vacuolar de los queratinocitos basales	9
Liquen plano <i>like</i> : hiperqueratosis, hipergranulosis, acantosis, hiperplasia epidérmica en dientes de sierra, dermatitis de interfase, queratinocitos disqueratósicos	6
Otros no especificados	4
Piel normal o sin cambios de enfermedad injerto contra huésped	3
Fusión de vacuolas basales hasta formar hendiduras y microvesículas	1
Grandes áreas de separación entre la dermis y la epidermis	1

extremidades; esto contrasta con el estudio de Angulo-Álvarez y su grupo,¹⁶ en el que, si bien el eritema fue el signo más frecuente, la localización más común fueron las plantas y las palmas. Asimismo, en un estudio efectuado en México durante 2011, en población pediátrica, las áreas de mayor afectación fueron las palmas y las plantas y el hallazgo clínico más frecuente fue el exantema máculo-papular.^{4,16} Estas discrepancias podrían atribuirse a diferencias en el tipo de población estudiada, la edad de aparición y el estadio de la enfermedad.

En este estudio no se observó la tríada clásica de manifestación aguda descrita en la bibliografía,¹³ que consta de exantema, diarrea e hiperbilirrubinemia significativa que se manifiesta clínicamente como ictericia, debido a que, en ningún paciente independientemente de la clasificación cronológica de la enfermedad, se reportó ictericia. Lo anterior podría explicarse por la frecuencia de daño gastrointestinal y hepático en la población en cuestión, porque el 52% de los pacientes tuvieron daño gastrointestinal y el 45% hepático, lo que difiere con un estudio argentino con un tamaño de muestra similar que encontró un 47% de daño intestinal y un 29.8% de daño hepático; sin embargo, tampoco se reporta el hallazgo de ictericia, que puede ser una manifestación tardía de la enfermedad e indica afectación hepática considerable.⁴

Si bien el diagnóstico de la enfermedad injerto contra huésped es clínico,¹³ en nuestro medio y en el contexto de la población estudiada, que se encuentra en regímenes estrictos de inmunosupresión, la diferenciación clínica de esta enfermedad de otras como las toxicodermias y los exantemas virales⁴ puede retrasar o dificultar el diagnóstico, por lo que la biopsia es una herramienta de gran ayuda.

En este estudio, de los 68 pacientes estudiados, 43 requirieron biopsia para la confirmación del diagnóstico, el hallazgo histopatológico más

común fue la vacuolización de las células de la capa basal con queratinocitos necróticos, el infiltrado linfocítico perifolicular o ambos, lo que es comparable con lo encontrado en el estudio de De Diego y su grupo;⁴ esto podría deberse a que la biopsia se tomó en un estadio evolutivo similar de la enfermedad, porque en ambos estudios el lapso entre el trasplante y el diagnóstico de la enfermedad es similar: 37 días en este estudio y 29.3 días en el estudio comparativo.⁴

Hubo poco daño en las mucosas, pero destaca que la manifestación clínica más frecuente fue el líquen plano oral. En un reporte de caso en Brasil también se encontraron lesiones liquenoides en la mucosa oral seis meses después del diagnóstico por afectación cutánea. La poca frecuencia del hallazgo de daño en las mucosas podría explicarse por el estadio de la enfermedad en el que se describieron las lesiones o, incluso, que los pacientes las hayan manifestado posterior al alta hospitalaria, lo que, por la metodología del estudio, pudo no haberse reportado.¹⁷

En cuanto a las fortalezas del estudio, resalta el buen diligenciamiento de las historias clínicas que permitió la extracción de todos los datos necesarios para evaluar la frecuencia de cada característica en la población, la adecuada descripción semiológica de los hallazgos dermatológicos y síntomas referidos por los pacientes.

Si bien la población estudiada fue de 68 pacientes, se considera que es una muestra significativa debido a la baja incidencia de la enfermedad en la población general, lo que genera resultados representativos y arroja nuevos hallazgos epidemiológicos que pueden extrapolarse a la población general acorde con el contexto. Asimismo, los hallazgos en cuanto a signos y síntomas, localización y afectación de las mucosas y anexos tuvieron un comportamiento muy similar a lo encontrado en la bibliografía revisada, lo que permite reforzar las herramientas para un diagnóstico clínico oportuno.

En cuanto a las limitaciones del estudio, al ser éste observacional, descriptivo y retrospectivo, se toma el dato semiológico encontrado en el momento en que se revisó la historia clínica, que pudo haber evolucionado posteriormente a formas crónicas con cambios semiológicos u otras variaciones, de acuerdo con el curso natural de la enfermedad. También, en ocasiones, la ausencia de ciertos datos, como la localización de las lesiones en algunos pacientes, puede afectar las estadísticas al momento de la tabulación de los resultados. Asimismo, no todos los pacientes fueron valorados por el servicio de Dermatología, por lo que algunas lesiones no estaban extensamente descritas.

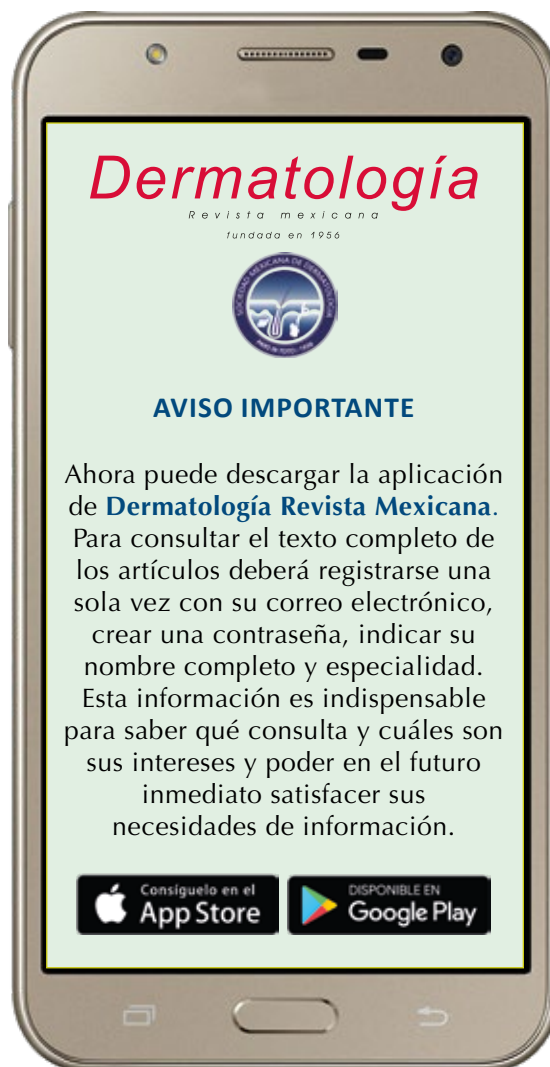
CONCLUSIONES

Es importante tener presente la enfermedad injerto contra huésped en pacientes inmunosuprimidos que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Al ser una enfermedad multisistémica, su manifestación puede ser amplia; sin embargo, la mayoría de los pacientes afectados tienen síntomas o signos en la piel o en las mucosas como una de las primeras manifestaciones de la enfermedad en cuestión. Aunque el diagnóstico es clínico, debe identificarse cuáles pacientes se benefician de la biopsia en la piel, las mucosas o los anexos para confirmación de la enfermedad debido a la amplia gama de posibles diagnósticos diferenciales en población inmunosuprimida y con una clínica similar o en ocasiones indistinguible. El diagnóstico y tratamiento oportunos pueden influir en el curso de la enfermedad y evitar la cronificación y secuelas en la piel y en otros sistemas que afectan la calidad de vida de los pacientes. Por último, es necesario continuar las investigaciones en el área para ampliar el entendimiento de esta enfermedad y así mejorar el abordaje actual.

REFERENCIAS

1. Pimentel CL, Dalmau J, Puig L, et al. Manifestaciones cutáneas en pacientes trasplantados: estudio de 63 pacientes. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34: 216-222.
2. Bhat T, Coughlin CC. Dermatologic considerations in pediatric transplant recipients. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30 (4): 520-5. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000654
3. Instituto Nacional de Salud. El Instituto Nacional de Salud respalda la tradición científica y técnica de trasplantes de médula ósea en Colombia. Bogotá DC, Comunicación Institucional. <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/el-instituto-nacional-de-salud-respalda-la-tradicion-cientifica-y-tecnica-de-trasplantes-de-medula-osea-en-colombia.aspx>
4. De Diego MC, Stringa M, Eimer L, y col. Enfermedad injerto contra huésped aguda y sus manifestaciones cutáneas: estudio retrospectivo en pacientes con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. *Dermatol Argent* 2013; 19 (1): 26-33.
5. Montoya CL, Sierra M, Vidal A. Enfermedad de injerto cutáneo contra huésped. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2016; 24 (2): 90-102.
6. García Gómez JJ, Gómez Echeverri LF, Velásquez Lopera M y col. Enfermedad Injerto Contra Huésped. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol* 2004; 12 (3): 60-62.
7. Domínguez GMA, Rodas-Díaz AC. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2012; 21 (3): 104-108.
8. Wegner AA, Pacheco VS, Céspedes FP, et al. Enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión. *Rev Chilena Pediatr* 2007; 78 (5): 500-510. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062007000500008>
9. Medina D, Gonzales L, Davalos D, et al. Trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes pediátricos con diagnóstico de neoplasias mieloides. *Rev Colomb Cancerol* 2018; 22 (2): 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2018.05.004>
10. Fernández Matilla M, Feced Olmos C, Alegre Sancho JJ. Síndromes esclerodermiformes. En: *Sociedad Valenciana Reumatología Enfermedades reumáticas: Actualización SVR*. 2a ed. Valencia: Ibañez & Plaza Asociados; 2013: 323-41.
11. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous graft-versus-host disease: Diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19 (1): 33-50. DOI:10.1007/s40257-017-0306-9
12. Stringa MF. Enfermedad de injerto contra huésped cutánea en el trasplante alogénico de médula ósea. *Dermatol Argent* 2010; 16 (4): 252-261.

13. Ballester-Sánchez R, Navarro-Mira M, Sanz-Caballer J, Botella-Estrada R. Aproximación a la enfermedad injerto contra huésped cutánea. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107 (3): 183-193. DOI: 10.1016/j.ad.2015.10.003
14. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015; 126 (3): 406-414. DOI:10.1182/blood-2015-01-620872
15. Gómez-Mercado CA, Segura-Cardona AM, Pájaro-Cantillo DE, Mesa-Largo M. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. *Univ Salud* 2020; 22 (2): 112-119. <https://doi.org/10.22267/rus.202202.182>
16. Angulo Álvarez DM, Hernández Guerrero AT, Pulido Díaz N. Manifestaciones cutáneas en niños en los primeros 100 días posteriores al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. *Dermatol Rev Mex* 2013; 57: 330-335.
17. Hernández CCM, Córdova PR, Nemoto VSI, et al. Enfermedad injerto contra huésped: sus manifestaciones bucales. *Rev Cubana Estomatol* 2017; 54 (1): 106-112.



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9932>

Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia: estudio epidemiológico de un centro dermatológico de referencia del occidente de México

Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Epidemiology of a reference dermatological center in western Mexico.

Michelle Alcocer Salas,¹ Liliana Alcázar García,² Sofía Carolina García Sánchez,³ Omar Galaviz Chaparro,² Paola Sánchez Márquez,³ María de las Mercedes Hernández Torres,⁴ Juan Gabriel Barrientos García⁴

Resumen

OBJETIVO: Describir las características clínicas y epidemiológicas de los casos de hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia atendidos en el Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, en el que se analizó la base de datos del Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio y se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia atendidos entre 2011 y 2023.

RESULTADOS: Se incluyeron 9 pacientes, 6 de ellos eran mujeres; la edad promedio fue de 36 años. La topografía más frecuente fue la cara con neoformaciones exofíticas; la evolución promedio fue de 6.12 meses. Con el tratamiento tres pacientes mostraron recidiva a los 166 días en promedio.

CONCLUSIONES: La hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia es una enfermedad poco frecuente, por lo que la sospecha diagnóstica es improbable. Las características clínicas y epidemiológicas coinciden con la bibliografía. En este estudio se descubrió una morfología distinta a lo descrito en otras series; tiene características histopatológicas únicas. Este estudio representa la serie más grande reportada hasta el momento en México.

PALABRAS CLAVE: Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia; hemangioma; malformación vascular.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the clinical and epidemiological characteristics of the cases of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia treated at the Dermatological Institute of Jalisco Dr. Jose Barba Rubio, Mexico.

MATERIALS AND METHODS: An observational, descriptive and retrospective study was carried out, in which the database of the Dermatological Institute of Jalisco Dr. Jose Barba Rubio was analyzed and included all patients with a diagnosis of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia treated from 2011 to 2023.

RESULTS: Nine patients were counted, 6 females, with an average of 36 years old. The most frequent affected area was the face with exophytic neoformations; the average evolution was 6.12 months. With treatment, 3 patients experienced recurrence at an average of 166 days.

¹ Residente de tercer año de Dermatología.

² Residente de segundo año de Dermatología.

³ Dermatóloga.

⁴ Dermatólogo y dermatopatólogo. Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: marzo 2024

Aceptado: abril 2024

Correspondencia

Michelle Alcocer Salas
malcocersalas@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Alcocer-Salas M, Alcázar-García L, García-Sánchez SC, Galaviz-Chaparro O, Sánchez-Márquez P, Hernández-Torres MM, Barrientos-García JG. Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia: estudio epidemiológico de un centro dermatológico de referencia del occidente de México. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 465-471.

CONCLUSIONS: *Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia is a rare entity, diagnostic suspicion is unlikely. Clinical and epidemiological characteristics matched the literature; we discovered a morphology distinct from what has been described in other series; it possesses unique histopathological features. This study represents the largest series reported in Mexico to date.*

KEYWORDS: *Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia; Hemangioma; Vascular malformation.*

ANTECEDENTES

La hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, también llamada hemangioma epitelioides, es un trastorno vasoproliferativo benigno poco común que se distingue por lesiones papulares o nodulares, de coloración eritematosa, violácea o parda, que pueden ser solitarias o múltiples y afectan principalmente la cabeza y el cuello. Estas lesiones pueden ser asintomáticas o acompañarse de prurito, dolor y sangrado.¹

La mayoría de los casos documentados se encuentran en Asia, Europa y Estados Unidos, con poca información al respecto en México.¹

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en el que se analizó la base de datos del Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Jalisco, México, y se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia atendidos de 2011 a 2023.

RESULTADOS

Se registraron 9 pacientes, de los que 6 eran mujeres con intervalo de edad de 14 a 59 años y edad promedio de 36 años. **Figura 1**

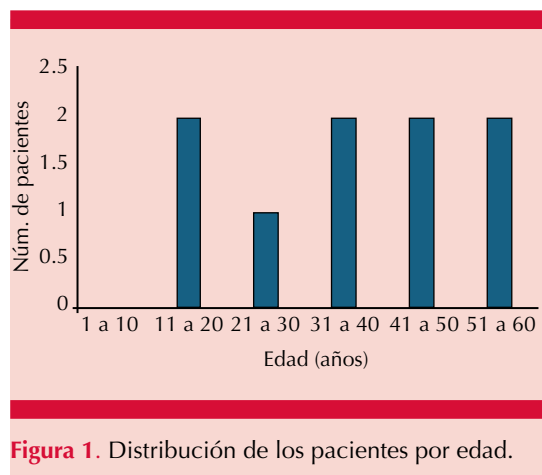


Figura 1. Distribución de los pacientes por edad.

La topografía afectada con más frecuencia fue la cara en 6 casos (**Figura 2**). La morfología característica fue de neoformaciones exófticas eritematovioláceas, lisas, de aspecto vascular; sin embargo, en un caso se reportó como una placa violácea. **Figura 3**

El tiempo de evolución promedio fue de 6.12 meses, con mediana de 4.5 meses y desviación estándar de 1.777. **Figura 4**

Se llevó a cabo el estudio histopatológico de las lesiones con tinción de hematoxilina y eosina en todos los casos en el que se observó en la



epidermis hiperqueratosis focal con acantosis discreta, en la dermis un infiltrado perivascular constituido por linfocitos y eosinófilos, así como células endoteliales epitelioides prominentes y vasos de diámetro variable. **Figura 5**

El tratamiento que recibieron los pacientes fue una combinación de criocirugía en quienes tenían afección facial más cirugía convencional en quienes tenían otra topografía afectada. En el seguimiento se documentó recidiva en tres casos y en otros tres se perdió el seguimiento. El tiempo promedio a la recidiva fue de 166 días. **Cuadro 1**

DISCUSIÓN

El término hiperplasia angioliñoide con eosinofilia fue acuñado por Wells y Whimster² en 1969 para describir una neoplasia caracterizada por una proliferación florida de vasos sanguíneos por células endoteliales, con denso infiltrado inflamatorio de linfocitos, eosinófilos y mastocitos. Posteriormente, en 1982, Weiss y Enzinger³ introdujeron el término de hemangioma epitelioides dejando clara su naturaleza benigna.

La patogenia de esta enfermedad sigue siendo motivo de investigación porque existen múltiples

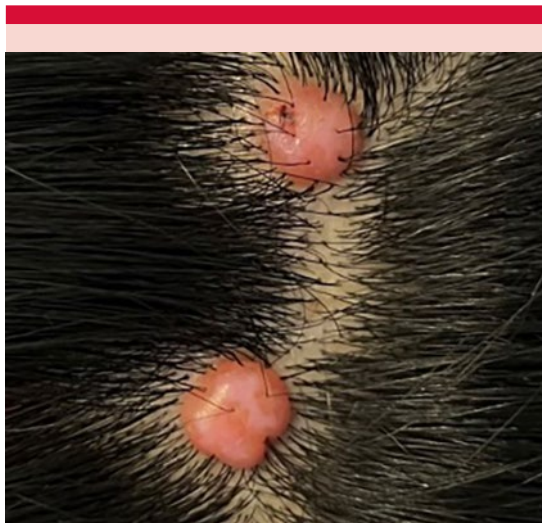


Figura 3. Acercamiento de las lesiones nodulares.

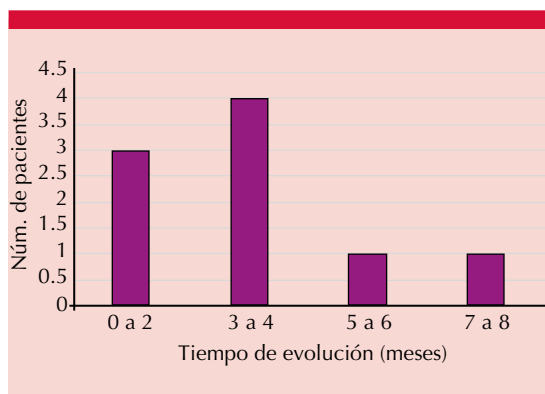


Figura 4. Distribución de los pacientes por tiempo de evolución.

hipótesis al respecto, algunas apoyan que se trata de un proceso reactivo a alguna neoplasia o proceso infeccioso e, incluso, la han relacionado con el virus de inmunodeficiencia humana.^{4,5,6}

Olsen y colaboradores⁶ efectuaron un estudio descriptivo de las características clínico-patológicas de 116 pacientes con hiperplasia angioliñoide con eosinofilia y en el reporte de

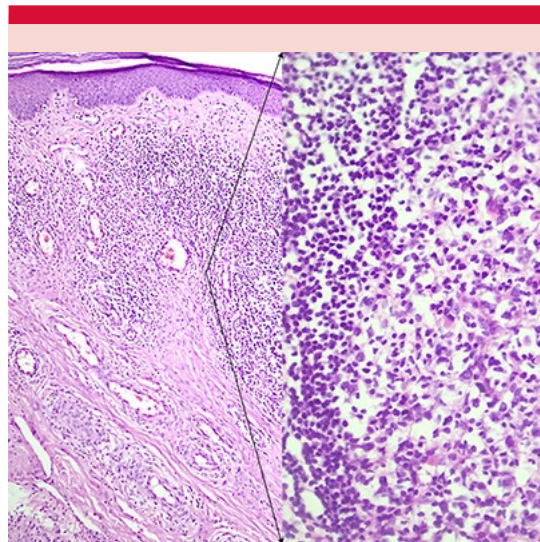


Figura 5. Estudio histopatológico teñido con hematoxilina y eosina. Epidermis con hiperqueratosis focal, acantosis discreta; en la dermis se observa un infiltrado perivascular constituido por linfocitos y eosinófilos, así como células endoteliales epitelioides prominentes y vasos de diámetro variable.

las biopsias documentaron estructuras arteriales entre las vénulas, así como proliferación de células endoteliales, lo que sugiere derivaciones arteriovenosas y puede ayudar a explicar su patogénesis y comportamiento biológico de esta afección.

En cuanto a la epidemiología, Adler y su grupo¹ llevaron a cabo en 2016 una revisión sistemática en la que incluyeron 416 estudios, con un total de 908 pacientes procedentes de 59 países, lo que indica la distribución cosmopolita de esta dermatosis. A pesar de lo anterior, se ha documentado con mayor frecuencia en Asia, Europa y Estados Unidos, de tal forma que el 27.4% de los pacientes son asiáticos y el 24.7% de raza blanca.

En esta serie todos los pacientes eran hispanos y ninguno tenía ascendencia asiática o de raza

Cuadro 1. Variables categóricas analizadas (n = 9)

Variable	Frecuencia
Sexo	
Masculino	3
Femenino	6
Grupo de edad (años)	
1 a 10	0
11 a 20	2
21 a 30	1
31 a 40	2
41 a 50	2
51 a 60	2
Topografía	
Piel cabelluda	1
Cara	6
Pabellón auricular	1
Cuello	1
Tronco	0
Extremidades	0
Cantidad de lesiones	
1 a 5	8
5 a 10	0
10 a 15	1
Manifestaciones clínicas	
Prurito y sangrado	5
Dolor y sangrado	2
Asintomáticos	2
Diagnósticos de envío	
Granuloma piógeno	3
Hiperplasia angiolofoide con eosinofilia	2
Quiste epidérmico	2
Tumor de anexos	1
Neoformación vascular	1
Tratamiento	
Criocirugía y cirugía convencional	3
Electrocirugía	1
Esteroides tópicos	1
No disponible	1
Recidivas	
Sí	3
No	3
No disponible	3

blanca. Además, en la serie de Adler¹ la edad media al diagnóstico fue de 36 años sin mostrar predominio por sexo, pero en esta serie el 66.6% de los pacientes eran mujeres.

Existe poca información de la epidemiología en México, la mayor parte proviene de casos aislados o series de casos pequeñas. Al respecto, en 2011 De Anda Juárez y colaboradores⁷ reportaron 2 casos de hiperplasia angiolofoide con eosinofilia: el primero se trataba de un hombre de 31 años con una dermatosis que afectaba el pliegue retroauricular izquierdo y estaba constituida por múltiples neoformaciones exofíticas, de aspecto angiomaso cubiertas con costra hemática. El segundo caso era un hombre de 47 años, con una dermatosis que afectaba el párpado superior derecho, cerca del canto interno y estaba constituida por tres neoformaciones papulares sésiles milimétricas, eritematosas de aspecto angiomaso, de superficie lisa. En ambos casos se estableció el diagnóstico con estudio histopatológico, los pacientes no tenían antecedentes relevantes para su enfermedad y fueron tratados con escisión quirúrgica de la lesión.

Caballero Centeno y su grupo⁸ reportaron el caso de una mujer de 42 años con una dermatosis que afectaba la región nasal y el surco nasogeniano izquierdo y estaba constituida por múltiples neoformaciones subcutáneas, hemiesféricas, eritemato-violáceas de 0.3-1.5 cm de diámetro e indicaron tratamiento con pentoxifilina con alivio de la dermatosis a los 3 meses. Más tarde, en 2020, Puebla Miranda y su grupo⁹ comunicaron el caso de un hombre de 59 años con hiperplasia angiolofoide con eosinofilia que afectaba la región preauricular derecha y morfológicamente estaba constituida por varias neoformaciones de aspecto nodular, lobuladas y eritematosas que recibieron crioterapia con resultados terapéuticos adecuados.

En 2021 Rodríguez Mena y colaboradores¹⁰ comunicaron la serie más grande de México

hasta ese momento con tres casos de hiperplasia angioliñoide con eosinofilia que fueron tratados exitosamente con criocirugía.

En cuanto a la topografía, esta dermatosis suele afectar con mayor frecuencia la cabeza y el cuello, menos comúnmente el tronco, las extremidades superiores, el pene, la mucosa oral y el colon, y su morfología corresponde a pápulas o nódulos que pueden ser únicos o múltiples, a veces agrupados, eritematosos, violáceos o pardos.¹¹

En este estudio la topografía más afectada fue la cara en 6 de 9 casos y en ellos también estaba afectada otra topografía, como la región preauricular y el cuello; en la mayoría de los casos era la única dermatosis con promedio de lesiones de 2.55. Además, en cuanto a la morfología, la mayoría se manifestó como un nódulo o como pápulas. En un caso la dermatosis se manifestó como una placa única y esta última morfología no se había descrito en otras series revisadas.

Debido a su naturaleza vascular el síntoma más común es el prurito, seguido de sangrado con traumatismo menor y dolor y se ha demostrado una relación estadísticamente significativa entre la cantidad de lesiones y los síntomas de los pacientes, de tal manera que los sujetos con lesiones múltiples suelen referir prurito y sangrado ($p < 0.001$), lo que es congruente con los hallazgos de esta serie donde el signo más frecuente en los pacientes con más de una lesión fue el sangrado (5 de 9) seguido del prurito (3 de 9).

Para el diagnóstico es indispensable el estudio histopatológico en el que encontraremos una proliferación bien delimitada de vasos sanguíneos de diferentes tamaños revestidos por células endoteliales redondeadas. Estas células histiocitoides endoteliales están aumentadas de volumen con abundante citoplasma claro y eosinofílico y un núcleo vesicular prominente.¹¹

Entre los diagnósticos diferenciales a considerar está principalmente la enfermedad de Kimura porque anteriormente se consideraba que ésta y la hiperplasia angioliñoide con eosinofilia formaban parte de un espectro clínico en el que la primera mostraba, además, afección sistémica. Otros diagnósticos a considerar por la morfología de estas lesiones son: angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelióide, sarcoma de Kaposi y granuloma piógeno.¹²

En la población de este estudio el granuloma piógeno fue la principal sospecha diagnóstica en 3 de 9 casos, seguido por el quiste epidérmico en 2 de 9 y con menor frecuencia la neoformación vascular sin especificación, los tumores anexiales y las cicatrices queloides.

Existe una gran brecha en el campo terapéutico debido a la baja incidencia de esta enfermedad, por lo que no hay ensayos clínicos prospectivos a gran escala.^{1,13} La escisión quirúrgica ha sido el tratamiento más común, con media de días libres de enfermedad de 4.2 años. Se ha documentado que la falla del tratamiento, definida como el alivio incompleto de la enfermedad o recurrencia después del tratamiento, es menor con la escisión quirúrgica, el láser de dióxido de carbono, el láser intermedio de argón, los corticosteroides intralesionales y la criocirugía, pero la recurrencia con estos procedimientos sigue siendo, incluso, del 50% en la mayoría de los casos.

Las modalidades terapéuticas con mayor recidiva son el tratamiento con corticosteroides sistémicos (87.8%) y tópicos (98.2%). Además, la recidiva se ha relacionado con menor edad del paciente al inicio de la dermatosis, mayor duración de la enfermedad, lesiones múltiples o bilaterales y con síntomas como prurito, dolor y sangrado.^{1,3}

Otras opciones terapéuticas menos estudiadas son la cirugía micrográfica de Mohs, y tratamientos tópicos como imiquimod, tacrolimus,

isotretinoína, bleomicina intralesional e interferón α -2a.^{1,11,13,14} En esta serie, a los pacientes con afección de áreas cosméticas se les trató con criocirugía, mientras que la cirugía convencional se reservó para los casos que ya habían mostrado recidiva o tenían afección de áreas no cosméticas. En estos pacientes la recurrencia con cirugía convencional ocurrió en 2 de 9 pacientes que se mantendrán en vigilancia evolutiva para estimar la cifra de manera más exacta.

La principal fortaleza de este estudio es que se trata de la serie más grande de México a la fecha, lo que ayuda a comprender la epidemiología de esta dermatosis en nuestro país; sin embargo, al ser un estudio epidemiológico, no es posible sacar conclusiones respecto al tratamiento porque para ello es necesario realizar ensayos clínicos.

CONCLUSIONES

La hiperplasia angiolofoide con eosinofilia es una enfermedad de origen no muy claro; la hipótesis más aceptada es la que apoya que se trata de una neoplasia vascular verdadera. Se distingue por neoformaciones papulares o nodulares eritematosas que suelen afectar la cabeza y su diagnóstico se establece por medio del estudio histopatológico. Es necesario excluir la afección sistémica porque en este contexto se trataría de la enfermedad de Kimura.

Debido a su baja prevalencia, que puede estar subestimada, hasta el momento no existen guías terapéuticas; la información existente proviene de casos aislados. Sin embargo, en esta serie y en otras revisadas se han visto buenos resultados con la cirugía convencional para tratar topografías no cosméticas y criocirugía en áreas cosméticas o en caso de múltiples lesiones.

Es necesario identificar y documentar los casos existentes para poder generar más información que permita entender mejor el comportamiento de esta dermatosis.

REFERENCIAS

1. Adler BL, Krausz AE, Minuti A, Silverberg JI, Lev-Tov H. Epidemiology and treatment of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE): A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74 (3): 506-12.e11. doi:10.1016/j.jaad.2015.10.011
2. Wells GC, Whimster IW. Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol* 1969; 81 (1): 1-14. doi:10.1111/j.1365-2133.1969.tb15914.x
3. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50 (5): 970-981. doi:10.1002/1097-0142(19820901)50:5<970::aid-cnrcr2820500527>3.0.co;2-z
4. D'Offizi G, Ferrara R, Donati P, Bellomo P, Paganelli R. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophils in HIV infection. *AIDS* 1995; 9 (7): 813-814. doi:10.1097/00002030-199507000-00023
5. Nonose R, Priolli DG, Cardinali IA, Máximo FR, Galvão PS, Martinez CA. Epithelioid hemangioma of the colon: a case report. *Sao Paulo Med J* 2008; 126 (5): 294-296. doi:10.1590/s1516-31802008000500011
6. Olsen TG, Helwig EB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. A clinicopathologic study of 116 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12 (5 Pt 1): 781-796. doi:10.1016/s0190-9622(85)70098-9
7. De Anda-Juárez MC, Gómez-Villa R. Hiperplasia angiolofoide con eosinofilia: reporte de 2 casos. *Dermatología CMQ* 2011; 9 (3): 170-175.
8. Caballero CA, Navarrete FG, Martínez OJA. Hiperplasia angiolofoide con eosinofilia. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2013; 22 (1): 27-30.
9. Puebla-Miranda M, Vega-Memije ME, Machado-Chavelas A, et al. Hiperplasia angiolofoide con eosinofilia. *Dermatol Rev Mex* 2020; 64 (2): 201-205.
10. Rodríguez-Mena A, Soto-Ortiz JA, Gómez-González BA, et al. Hiperplasia angiolofoide con eosinofilia. Abordaje terapéutico de tres casos. *Dermatol Rev Mex* 2021; 65: S31-S36. <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65id.5417>
11. Guo R, Gavino AC. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (5): 683-686. doi:10.5858/arpa.2013-0334-RS
12. Zou A, Hu M, Niu B. Comparison between Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: case reports and literature review. *J Int Med Res* 2021; 49 (9): 3000605211040976. doi:10.1177/03000605211040976
13. Guinovart RM, Bassas-Vila J, Morell L, Ferrándiz C. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: a clinicopathologic study of 9 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 (2): e1-e6. doi:10.1016/j.ad.2013.03.009
14. Trivedi A, Norris I, DeWitt CM, Goldman GD. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Online J* 2019; 25 (12): 13030/qt1t75v80t.

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9933>

TYK2 y psoriasis: avances científicos y perspectivas terapéuticas

TYK2 and psoriasis: Scientific advances and therapeutic perspectives.

Tania Liliana Molina Huertas,¹ Margarita María Velásquez Lopera^{2,3}

Resumen

ANTECEDENTES: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria inmunomediada crónica de la piel. Se caracteriza por aumento de las células inflamatorias, con participación de linfocitos T productores de IL-17, que conducen a proliferación y alteración de la diferenciación de los queratinocitos. La vía de señalización janus cinasa-transductor de señales y activador de la transcripción (JAK-STAT) está implicada en el eje IL-23/Th17 y es fundamental en la perpetuación de la enfermedad. TYK2 es un miembro de la familia JAK que transmite señales de diferentes citocinas extracelulares.

OBJETIVO: Revisar el papel de TYK2 en la psoriasis y el estado actual de los inhibidores de TYK2.

METODOLOGÍA: Revisión sistemática de la bibliografía en la base de datos de Medline a través del buscador PubMed con los términos *TYK2*, *tyrosine kinase 2*, *TYK2 inhibitor*, *psoriasis*, *pathogenesis*.

RESULTADOS: La patogénesis de la psoriasis implica la activación de la vía JAK-STAT, donde TYK2 juega un papel decisivo al mediar la señalización de citocinas proinflamatorias, lo que destaca la importancia de TYK2 como un blanco terapéutico. Los inhibidores de TYK2 muestran eficacia prometedora en ensayos clínicos para el tratamiento de la psoriasis, con buen perfil de seguridad.

CONCLUSIONES: La inhibición selectiva de TYK2 es un tratamiento promisorio con buen perfil de seguridad. Sin embargo, se requieren estudios adicionales a largo plazo y en diferentes poblaciones para evaluar su eficacia en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis; janus cinasa; interleucina 12; interleucina 23; inhibidores JAK; vía JAK-STAT; deucravacitinib.

Abstract

BACKGROUND: Psoriasis is an immune-mediated chronic inflammatory skin disease characterized by an increase in inflammatory cells, involving IL-17-producing T lymphocytes, leading to proliferation and alteration of keratinocyte differentiation. The janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) signaling pathway is involved in the IL-23/Th17 axis and is crucial in the perpetuation of the disease. TYK2 is a member of the JAK family that transmits signals from various extracellular cytokine.

OBJECTIVE: To review the role of TYK2 in psoriasis and the status of TYK2 inhibitors.

METHODOLOGY: A systematic review was conducted in the Medline database using the PubMed search engine with the terms *TYK2*, *tyrosine kinase 2*, *TYK2 inhibitor*, *psoriasis*, and *pathogenesis*.

RESULTS: The pathogenesis of psoriasis involves the activation of the JAK-STAT pathway, where TYK2 plays a crucial role in mediating the signaling of proinflammatory cytokines, highlighting the importance of TYK2 as a therapeutic target. TYK2 inhibitors show promising efficacy in clinical trials for the treatment of psoriasis, with a good safety profile.

¹ Residente de Dermatología.

² Dermatóloga. PhD Inmunología. Profesora titular.

Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Colombia.

³ Grupo de investigaciones CIDERM, Centro de Investigaciones Dermatológicas.

Recibido: febrero 2024

Aceptado: marzo 2024

Correspondencia

Tania Liliana Molina Huertas
tliliana.molina@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como: Molina-Huertas TL, Velásquez-Lopera MM. TYK2 y psoriasis: avances científicos y perspectivas terapéuticas. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 472-484.

CONCLUSIONS: Selective inhibition of TYK2 is a promising treatment with a good safety profile. However, additional long-term studies in different populations are needed to evaluate its efficacy in clinical practice.

KEYWORDS: Psoriasis; Janus kinase; Interleukin 12; Interleukin 23, Jak inhibitors; JAK-STAT pathway; Deucravacitinib.

ANTECEDENTES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria inmunomediada, crónica, derivada de la interacción de múltiples predisponentes genéticos, vías inmunológicas y factores ambientales.^{1,2} Afecta seis dominios, con daño cutáneo, del esqueleto axial, las articulaciones periféricas, entesitis y dactilitis.

En la piel tiene diferentes formas clínicas, la más frecuente es la psoriasis en placas, caracterizada por placas eritematosas, bien delimitadas, adheridas, con descamación plateada en las superficies extensoras de las extremidades, la piel cabelluda y la zona sacra.^{1,3} La prevalencia mundial es del 0.5 al 11.4%, de acuerdo con la región geográfica, con una prevalencia promedio del 2%.^{4,5} A la histología se observa aumento de las células inflamatorias, principalmente en la dermis, que lleva a la hiperplasia de la misma, con proliferación y alteración de la diferenciación de los queratinocitos. La acantosis con atrofia suprapapilar, el infiltrado inflamatorio de neutrófilos en la epidermis y la dilatación de los capilares son característicos.⁶

La patogénesis es compleja y aún no está completamente esclarecida. Se considera que implica la interacción entre la inmunidad

innata y adaptativa, con la participación de múltiples células que producen mediadores inflamatorios.^{7,8,9} Entre los mecanismos patológicos resalta la importancia de los linfocitos T CD4+ ayudadores, linfocitos T CD8+ citotóxicos y células del sistema inmunitario innato, en el mantenimiento de la inflamación crónica, mediante la producción de IL-17 como respuesta a la IL-23. Las células T residentes de memoria se relacionan con la cronificación de la enfermedad.^{1,10,11} La vía de señalización janus cinasa-transductor de señales y activador de la transcripción (JAK-STAT) participa en el eje IL-23/Th17 y es fundamental en el inicio y la perpetuación de la enfermedad.^{12,13,14} TYK2 es un miembro de la familia JAK, que transmite señales de diferentes citocinas extracelulares que incluyen IL-12, IL-23 e interferones tipo I, implicadas en la patogénesis de la psoriasis.^{13,15} TYK2 se ha convertido en un importante blanco terapéutico para el tratamiento de la psoriasis.¹⁶

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica con la base de datos Medline a través del buscador PubMed, con los términos de búsqueda *TYK2*, *tyrosine kinase 2*, *TYK2 inhibitor*, *psoriasis* y *pathogenesis*, entre 2010 y agosto de 2023.

RESULTADOS

Se incluyeron 52 artículos de los que se hizo una revisión completa.

Inmunopatogénesis de la psoriasis

El proceso inflamatorio en la psoriasis inicia con la liberación de péptidos antimicrobianos como la catelicidina (LL-37) y ADN por parte de los queratinocitos dañados, formando complejos. Estos complejos se unen a los receptores celulares para el reconocimiento de patrones de las células dendríticas plasmocitoides (pDC), lo que desencadena la producción de IFN- α . El IFN- α activa las células dendríticas dérmicas, que migran hacia los ganglios linfáticos y producen TNF- α , IL-12 e IL-23.^{1,8} Estas citocinas inducen la diferenciación y proliferación de linfocitos T1, T17 y T22. Los linfocitos efectorales migran hacia la piel, donde los linfocitos T1 producen IFN- γ y TNF- α , mientras que los linfocitos Th-17 generan IL-17, principal citocina implicada en la psoriasis.^{5,17} La IL-17, a través del eje IL-23/Th17, induce la proliferación y diferenciación alterada de los queratinocitos característica de la psoriasis.¹⁸ Estos queratinocitos producen más péptidos antimicrobianos, así como citocinas y quimiocinas, que promueven mayor activación de los linfocitos y el reclutamiento de otras células inflamatorias, como las células dendríticas, los neutrófilos y los macrófagos, lo que contribuye al mantenimiento de la inflamación mediante mecanismos de retroalimentación positiva.^{7,9}

Vía de señalización JAK-STAT

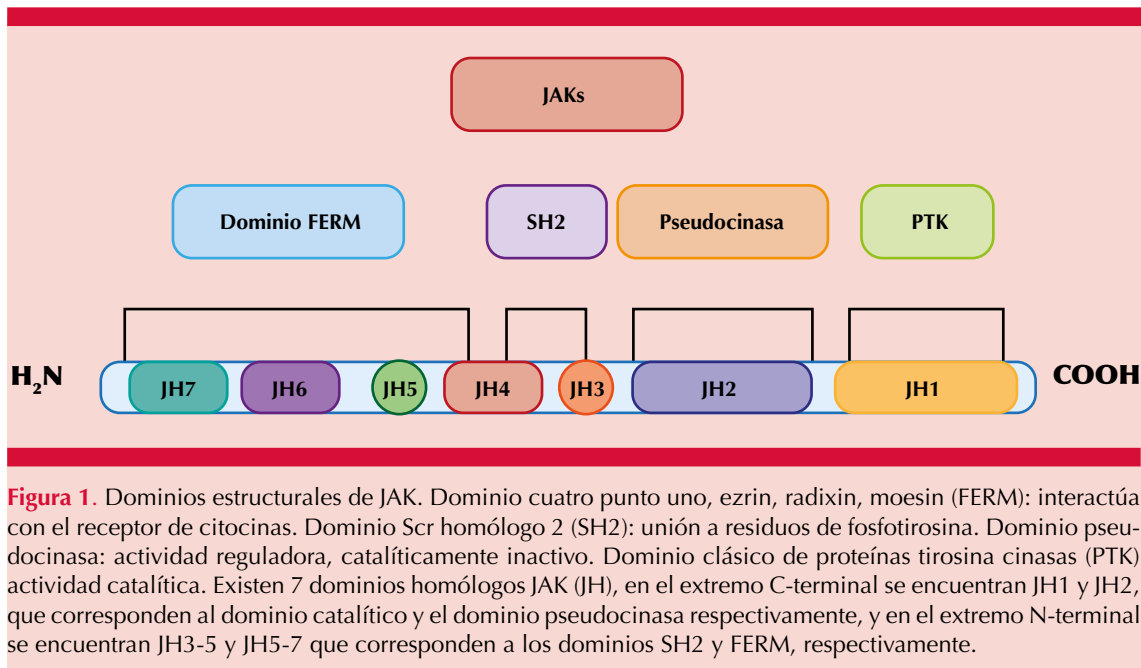
La vía JAK-STAT media la señalización de receptores de citocinas tipo I y II, como IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-22 e IL-23, así como de interferones (IFN) tipo I y II (IFN- α , IFN- β , IFN- γ) y algunos factores de crecimiento.^{19,20,21}

Las JAK son tirosinas cinasas asociadas con el dominio intracelular de diferentes receptores de

citocinas. Cada una tiene un residuo de tirosina, específico para la fosforilación dependiente de adenosín trifosfato (ATP). Cuando un ligando se une a la porción extracelular de un receptor asociado con JAK, el receptor sufre un cambio conformacional, que lleva a la activación de los dímeros de JAK, que se fosforilan a sí mismos y a la porción intracelular del receptor, creando así un sitio de unión para el factor de transcripción STAT. Con la unión de STAT, éste es fosforilado por JAK, que lleva a la formación de dímeros de STAT, que se translocan al núcleo y se unen al ADN, donde regulan la transcripción de genes.^{19,22,23}

La vía JAK-STAT está compuesta por 4 tirosinas cinasas (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) y 7 proteínas STAT (STAT 1, STAT 2, STAT 3, STAT 4, STAT 5A, STAT 5B y STAT 6).¹⁹ Los miembros de la familia JAK se expresan de forma ubicua, a excepción de JAK3, que se expresa principalmente en las células hematopoyéticas.^{18,24} Se diferencian de otras tirosinas cinasas por la conformación estructural de sus dominios. Cada una tiene cuatro dominios: un dominio cuatro punto uno, ezrin, radixin, moesin (FERM) que interactúa con el receptor de citocinas, un dominio Scr homólogo 2 (SH2) que se une a residuos de fosfotirosina, un dominio pseudocinasa, con actividad reguladora, catalíticamente inactivo, y un dominio clásico de proteínas tirosina cinasas (PTK) con actividad catalítica. Existen 7 dominios homólogos JAK (JH), en el extremo C-terminal se encuentran JH1 y JH2, que corresponden al dominio catalítico y el dominio pseudocinasa, respectivamente, y en el extremo N-terminal se encuentran JH3-5 y JH5-7, que corresponden a los dominios SH2 y FERM, respectivamente.^{18,25} **Figura 1**

La vía JAK-STAT cumple un papel importante en la señalización intracelular, que regula la transcripción de genes relacionados con diferentes procesos biológicos, como la respuesta inmunitaria, la hematopoyesis, la granulopoyesis, la proliferación y la diferenciación celular y el metabolismo de los lípidos, entre otros.^{19,20,21}



En la patogénesis de la psoriasis destaca el papel de la vía de señalización JAK-STAT al mediar la señalización del eje IL-23/IL-17, importante para la diferenciación a linfocitos T CD4+ Th17, productores de IL-17, que es fundamental en la patogénesis de la enfermedad.^{11,12,13}

Vía de señalización TYK2

La tirosina cinasa 2 (TYK2) forma parte de la familia de cinasas JAK, que media la señalización a través de los receptores de IL-6, IL-12, IL-23, IFN tipo I. Estas citocinas están implicadas en la diferenciación al fenotipo de linfocitos T CD4+ ayudadores Th17.^{15,26} TYK2 tiene un papel importante en la psoriasis al transmitir señales mediadas por los receptores de IL-12 e IL-23, mismos que, al unirse al ligando, llevan a la fosforilación y dimerización de TYK2 con JAK2, lo que fosforila STAT3 y STAT4, que posteriormente, ya sea como homodímeros de STAT4 en el caso de IL-12 o heterodímeros STAT3/STAT4 en el caso de IL-23, se translocan al núcleo para la activación de la transcripción de genes que estimulan

la proliferación, diferenciación y supervivencia de células Th17 productoras de IL-17A/F, IL-22 e IFN- γ , así como la diferenciación de células Th1 productoras de IFN- γ y TNF- α .

TYK2 también se dimeriza con JAK1 en respuesta a la unión de IFN tipo I con su receptor, llevando a la activación de STAT1 y STAT2, con la transcripción de genes para la producción de IFN- γ .^{9,19,27,28,29} La importancia de TYK2 en la aparición de psoriasis se ha evidenciado con la identificación de variantes con pérdida de la función de TYK2 y variantes con deficiencia de TYK2, en los que hay ausencia de activación de TYK2 mediada por receptores, lo que confiere un efecto protector contra la psoriasis, entre otras enfermedades inmunomediadas.^{13,15,30,31,32}

Figura 2

Inhibición de TYK2

La inhibición de TYK2 como blanco terapéutico surgió a partir de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS), donde se identifica

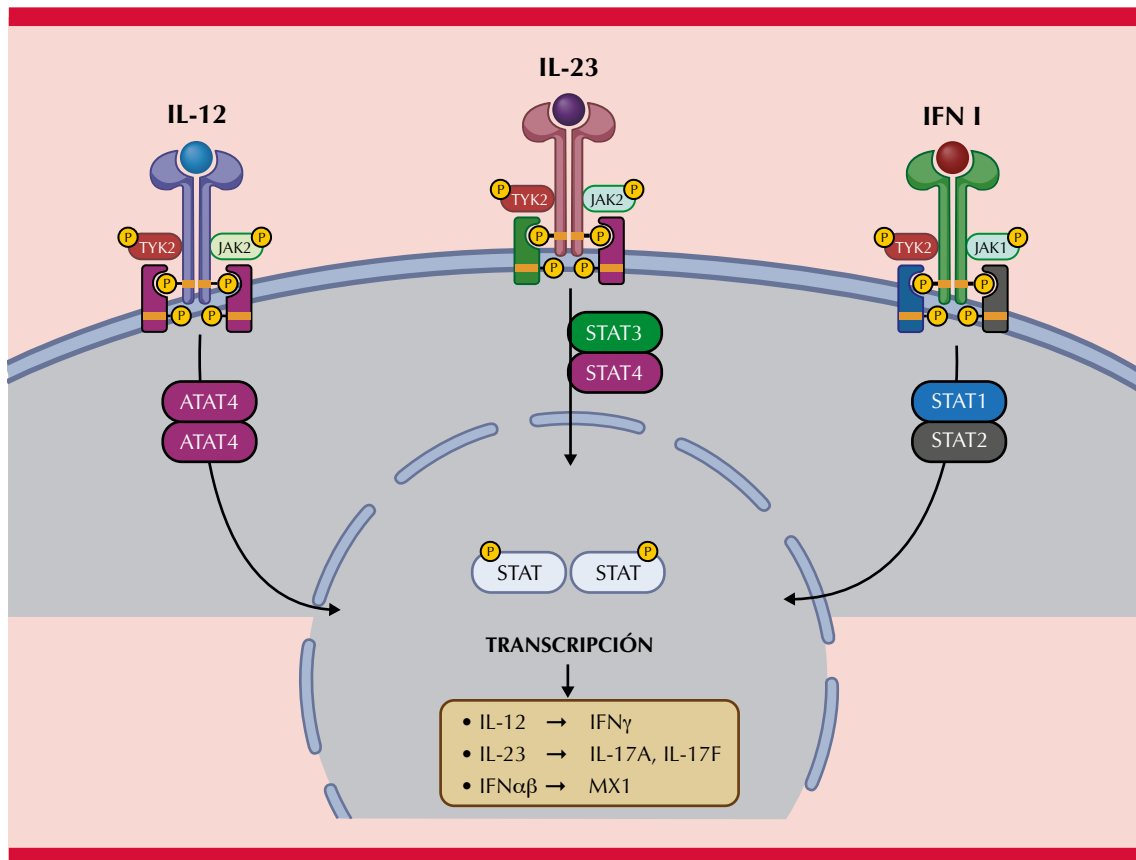


Figura 2. TYK2 media la señalización inducida por IL-23, IL-12 e IFN tipo I. IFN: interferón; IL: interleucina; JAK: janus cinasa; MX: proteína de resistencia a mixovirus; P: fosforilación; STAT: transductor de señales y activador de la transcripción; TYK2: tirosina cinasa 2.

ron nuevos locus de susceptibilidad genética en psoriasis que contienen genes implicados en la función inmunitaria, entre éstos está TYK2.³³ Se documentó la variante P1104A en TYK2, en la que hay una sustitución del residuo de prolina por alanina en la posición 1104 del dominio catalítico de TYK2. Esto lleva a la disminución en la transmisión de señales mediada por TYK2.^{31,34} Además, se evidenció que los homocigotos para el alelo menor de esta variante no implicaban mayor riesgo de infecciones por micobacterias, hongos o virus, lo que indica que esta variante permite una mínima señalización de citocinas mediada por TYK2, que genera un efecto protector contra diferentes enfermedades

autoinmunitarias, pero sin llegar a un estado de inmunodeficiencia.³⁵

En la actualidad están en investigación principalmente tres inhibidores de TYK2 para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa.^{19,36}

Cuadro 1

Deucravacitinib (BMS- 986165)

Deucravacitinib es un inhibidor altamente selectivo de TYK2, cuyo mecanismo de acción consiste en la unión al sitio catalítico del dominio pseudocinasa de TYK2, lo que lleva a la inhibición alostérica del dominio catalítico de

Cuadro 1. Estudios clínicos de inhibidores TYK2 en psoriasis tipo placas (continúa en la siguiente página)

Medicamento	Mecanismo de acción	Estudio clínico	Tipo de estudio	Metodología	Desenlace primario	Resultados
Deucravacitinib BMS-986165	Inhibidor selectivo TYK2 Unión al dominio regulador pseudocinasa de TYK2 (inhibición alostérica)	NCT02931838 (oral)	Fase 2, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo	267 pacientes con psoriasis recibieron BMS-986165 3 mg en días alternos, 3 mg QD, 3 mg BID, 6 mg BID, 12 mg QD o placebo durante 12 semanas	PASI75 a la semana 12	El porcentaje de pacientes que lograron un PASI75 a la semana 12 fue significativamente mayor en el grupo que recibió BMS-986165. La puntuación PASI fue del 9% (3 mg en días alternos), 39% (3 mg QD), 9% (3 mg BID), 67% (6 mg BID), 75% (12 mg QD) y 7% (placebo)
		NCT03624127 (oral)	Fase 3, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo y comparado con tratamiento estándar	666 pacientes con psoriasis recibieron BMS-986165 6 mg QD o apremilast 30 mg BID o placebo durante 52 semanas	sPGA 0/1 en la semana 16 y PASI75 a la semana 16	Los pacientes que recibieron BMS-986165 lograron mejores porcentajes de respuesta comparado con apremilast y placebo para PASI75 a las 16 semanas (58.4 vs 35.1 y 12.7%) y sPGA 0/1 a las 16 semanas (53.6 vs 32.1 y 7.2%)
		NCT03611751 (oral)	Fase 3, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo y comparado con tratamiento estándar	1020 pacientes con psoriasis recibieron BMS-986165 6 mg QD o apremilast 30 mg BID o placebo durante 16 semanas	sPGA 0/1 en la semana 16 y PASI75 a la semana 16	Los pacientes que recibieron BMS-986165 lograron mejores porcentajes de respuesta comparado con apremilast y placebo para PASI75 a las 16 semanas (53 vs 9.4 y 39.8%) y para sPGA 0/1 a las 16 semanas (49.5 vs 8.6 y 33.9%)
Deucravacitinib BMS-986165	Inhibidor selectivo TYK2 Unión al dominio regulador pseudocinasa de TYK2 (inhibición alostérica)	NCT04167462 (oral)	Fase 3, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo	220 pacientes con psoriasis recibieron BMS-986165 o placebo	sPGA 0/1 en la semana 16 y PASI75 a la semana 16	Pendiente
		NCT03924427 (oral)	Fase 3, estudio abierto, de un solo brazo	74 pacientes con psoriasis recibieron BMS-986165 durante 16 semanas	sPGA 0/1 en la semana 16 y PASI75 a la semana 16	Pendiente
		NCT04036435 (oral)	Fase 3, estudio abierto, extensión a largo plazo	1470 pacientes con psoriasis recibieron BMS-986165	Incidencia de efectos adversos hasta las 244 semanas	Pendiente

Cuadro 1. Estudios clínicos de inhibidores TYK2 en psoriasis tipo placas (continuación)

Medicamento	Mecanismo de acción	Estudio clínico	Tipo de estudio	Metodología	Desenlace primario	Resultados
Brepocitinib PF-06700841	Inhibidor dual TYK2/JAK1. Unión al sitio activo en el dominio catalítico de TYK2	NCT02969018 (oral)	Fase 2a, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo	212 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir PF-06700841 30 mg QD, 60 mg QD, o placebo (fase inducción 4 semanas), luego 10 mg QD, 30 mg QD, 100 mg QW, o placebo (fase mantenimiento 8 semanas).	Cambio respecto al PASI basal en la semana 12	Una mayor cantidad de pacientes alcanzó un cambio en el PASI de base comparado con placebo
Ropsacitinib PF-06826647	Inhibidor TYK2. Unión al sitio activo en el dominio catalítico de TYK2	NCT03850483 (tópico) NCT03895372 (oral)	Fase 2b, doble ciego, con distribución al azar Fase 2, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo	240 pacientes recibieron PF-06700841 crema 0.1% QD, 0.3% QD, 1% QD, 3% QD, 0.3% BID, 1% BID, 3% BID o placebo 178 pacientes con psoriasis moderada a grave recibieron PF-06826647 50 mg QD, 100 mg QD, 200 mg QD, 400 mg QD o placebo durante 16 semanas	Cambio respecto al PASI basal en la semana 12 PASI90 a la semana 12	PF-06700841 no produjo cambios estadísticamente significativos en comparación con el placebo cuando se administró a las dosis evaluadas Una mayor proporción de pacientes alcanzó PASI90 en los grupos de 200 y 400 mg de PF-06826647 (33 y 46.5%, respectivamente) vs placebo en la semana 16

TYK2.^{15,37,38,39} Ese mecanismo de acción permite la inhibición de las vías de señalización mediadas por IL-23, IL-12 e IFN tipo I, con mínima actividad sobre otras JAK (JAK 1-3).^{37,40,41,42}

Figura 3

Los ensayos clínicos fase 3 POETYK PSO-1 y POETYK PSO-2 demostraron eficacia superior del deucravacitinib comparado con placebo y apremilast.^{43,44} POETYK PSO-2 es un estudio fase 3, doble ciego, de 52 semanas que incluyó 1020 pacientes en proporción 2:1:1 para recibir

tratamiento con deucravacitinib 6 mg al día, placebo o apremilast 30 mg dos veces al día. A la semana 16 una cantidad significativamente mayor de pacientes con psoriasis moderada a severa alcanzaron un PASI75 (desenlace primario) en el grupo que recibió tratamiento con deucravacitinib (53%) comparado con el grupo placebo (9%) y apremilast (38%). La eficacia del tratamiento con deucravacitinib se mantuvo durante las 52 semanas del estudio. Los efectos adversos más comunes fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, cefalea, diarrea y

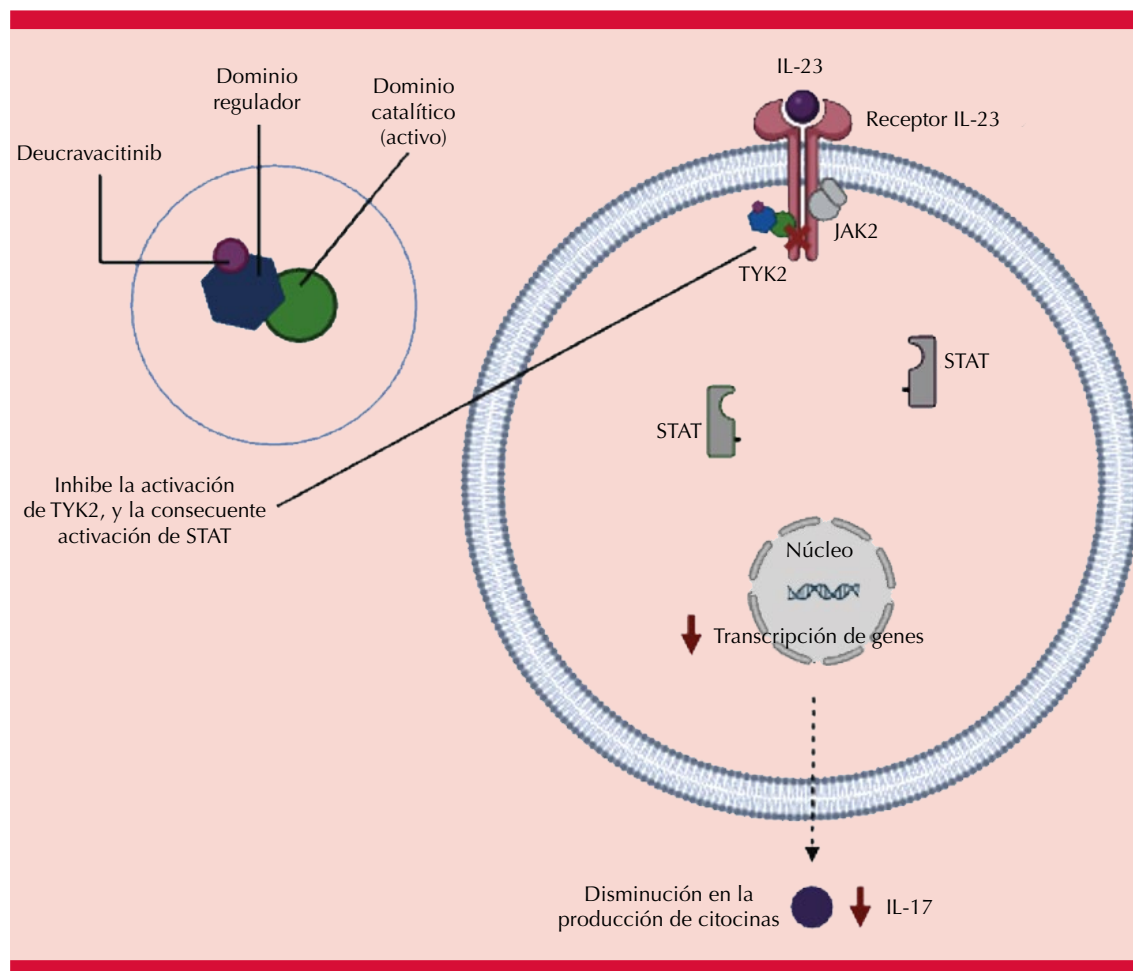


Figura 3. Mecanismo de acción de deucravacitinib.

IL: interleucina; JAK: janus cinasa; STAT: transductor de señales y activador de la transcripción; TYK2: tirosina cinasa 2.

náuseas.⁴⁴ Los ensayos clínicos proporcionaron información de la seguridad y eficacia de deucravacitinib por lo que fue aprobado en 2022 por la FDA para el tratamiento de psoriasis en placas moderada a grave.⁴³⁻⁴⁶

Brepocitinib (PF- 06700841)

El brepocitinib es un inhibidor dual TYK2/JAK1 cuyo mecanismo de acción es la unión al dominio catalítico de TYK2, JAK1, llevando a la supresión de la producción de las citocinas dependientes de estas vías de señalización.⁴⁷

En un estudio fase 2a se distribuyeron al azar 212 pacientes para recibir diferentes dosis de brepocitinib comparado con placebo; el estudio evidenció como desenlace primario una disminución estadísticamente significativa del puntaje PASI a las 12 semanas en el grupo de tratamiento activo. No obstante, se suspendió el desarrollo de brepocitinib oral para el tratamiento de la psoriasis, aunque se continúa el estudio para el tratamiento de otras enfermedades inmuno-mediadas, entre éstas la artropatía psoriásica.⁴⁸

También se evaluó la eficacia del brepocitinib tópico comparado con placebo en un estudio fase 2b en pacientes con psoriasis tipo placas leve a moderada; sin embargo, no se evidenciaron cambios estadísticamente significativos entre los dos grupos de tratamiento.⁴⁹

Ropsacitinib (PF- 06826647)

El ropsacitinib es un inhibidor selectivo de TYK2 que actúa mediante la inhibición del dominio catalítico de TYK2.⁵⁰ Hasta ahora se han realizado múltiples estudios fase 1 para evaluar la seguridad en sujetos sanos que han documentado un adecuado perfil, con efectos adversos leves, principalmente infecciones de las vías respiratorias superiores.⁵¹ En un estudio clínico

fase 2 distribuyeron al azar 178 pacientes con psoriasis moderada a grave para recibir diferentes dosis de ropsacitinib (50 mg, 100 mg, 200 mg y 400 mg QD) o placebo. Se evaluó como desenlace primario la reducción del 90% del puntaje PASI respecto al basal; se evidenció que en el grupo de tratamiento activo con dosis de 200 y 400 mg un mayor porcentaje de pacientes alcanzó un PASI90 a las 12 semanas de seguimiento en comparación con el placebo.⁵²

CONCLUSIONES

Los avances en el conocimiento de la inmunopatogénesis de la psoriasis han permitido el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos, cada vez más específicos y efectivos. Los tratamientos sistémicos prescritos para el tratamiento de las formas moderadas a graves se han basado en la administración de inmunosupresores orales convencionales, como metotrexato y ciclosporina, terapia biológica anti-TNF-alfa, anti-IL12/23, anti-IL17 y anti-IL-23 y moléculas pequeñas orales como apremilast. Aunque las alternativas son amplias, hay necesidades insatisfechas, aún hay pacientes que no alcanzan metas terapéuticas y la administración parenteral no siempre es fácil. Los medicamentos biológicos, si bien son sumamente eficaces, tienen potenciales inconvenientes relacionados con las vías de administración parenteral y potencial inmunogénico.

TYK2 cumple un papel central en la vía de señalización de IL-23, IL-12, IFN tipo I, fundamentales en la patogénesis de la psoriasis. La inhibición selectiva de TYK2 aparece como una alternativa promisoriosa y con buen perfil de seguridad. Si bien hasta ahora algunos inhibidores selectivos de TYK2 como deucravacitinib han mostrado resultados satisfactorios en los ensayos clínicos se requieren estudios a largo plazo, en vida real y en poblaciones de distintas regiones del mundo.

REFERENCIAS

1. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Massari LP. Current concepts of psoriasis immunopathogenesis. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (21). DOI: 10.3390/ijms222111574
2. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, et al. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venereol* 2020; 100 (3): 5647. DOI: 10.2340/00015555-3384
3. Dhabale A, Nagpure S. Types of psoriasis and their effects on the immune system. *Cureus* 2022; 14 (9): e29536. DOI: 10.7759/cureus.29536
4. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (2): 205-12. DOI: 10.1111/jdv.13854
5. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (6): 1475. DOI: 10.3390/ijms20061475
6. Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (20): 7488. DOI: 10.3390/ijms21207488
7. Ma F, Plazyo O, Billi AC, Tsoi LC, et al. Single cell and spatial sequencing define processes by which keratinocytes and fibroblasts amplify inflammatory responses in psoriasis. *Nat Commun* 2023; 14 (1): 3455. DOI: 10.1038/s41467-023-39020-4
8. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol* 2016; 38: 11-27. DOI: 10.1007/s00281-015-0539-8
9. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis* 2022; 13 (1):1-13. DOI: 10.1038/s41419-022-04523-3
10. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (3): 645-53. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.004
11. Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, et al. Psoriasis: From pathogenesis to pharmacological and nano-technological-based therapeutics. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (9): 4983. DOI: 10.3390/ijms22094983
12. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55 (3): 379-90. DOI: 10.1007/s12016-018-8702-3
13. Ishizaki M, Akimoto T, Muromoto R, Yokoyama M, Ohshiro Y, Sekine Y, et al. Involvement of tyrosine kinase-2 in both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 axes in vivo. *J Immunol* 2011; 187 (1): 181-9. DOI: 10.4049/jimmunol.1003244
14. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *J Immunol* 2018; 201 (6): 1605-13. DOI: 10.4049/jimmunol.1800013
15. Burke JR, Cheng L, Gillooly KM, Strnad J, et al. Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. *Sci Transl Med* 2019; 11 (502): eaaw1736. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw1736
16. Gonzalez Lopez de Turiso F, Guckian K. Selective TYK2 inhibitors as potential therapeutic agents: a patent review (2019-2021). *Expert Opin Ther Patents* 2022; 32 (4): 365-79. DOI: 10.1080/13543776.2022.2026927
17. Qu Y, Li D, Xiong H, Shi D. Transcriptional regulation on effector T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Eur J Med Res* 2023; 28 (1): 1-8. DOI: 10.1186/s40001-023-01144-0
18. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol* 2020; 80: 106210. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106210
19. Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK inhibitors for treatment of psoriasis: focus on selective TYK2 inhibitors. *Drugs* 2020; 80 (4): 341-52. DOI: 10.1007/s40265-020-01261-8
20. Arnold KA, Peterson LF, Beck LA, Brewer MG. JAK signaling is critically important in cytokine-induced viral susceptibility of keratinocytes. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (11). DOI: 10.3390/ijms24119243
21. Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat* 2019; 30 (7): 648-58. DOI: 10.1080/09546634.2018.1546043
22. Miot HA, Criado PR, de Castro CCS, Ianhez M, et al. JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. *Anais Bras Dermatol* 2023; 98 (5): 656-77. DOI: 10.1016/j.abd.2023.03.001
23. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 311-28. DOI: 10.1146/annurev-med-051113-024537
24. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the janus kinase family in autoimmune skin diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 2342. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02342
25. Cai B, Cai J Ping, Luo Y long, Chen C, Zhang S. The specific roles of JAK/STAT signaling pathway in sepsis. *Inflammation* 2015; 38 (4): 1599-608. DOI: 10.1007/s10753-015-0135-z
26. Leit S, Greenwood JR, Mondal S, Carriero S, et al. Potent and selective TYK2-JH1 inhibitors highly efficacious in rodent model of psoriasis. *Bioorg Med Chem Lett* 2022; 73: 128891. DOI: 10.1016/j.bmcl.2022.128891
27. Loo WJ, Turchin I, Prajapati VH, Gooderham MJ, et al. Clinical implications of targeting the JAK-STAT pathway in psoriatic disease: Emphasis on the TYK2 pathway. *J Cutan Med Surg* 2023; 27 (1_suppl): 3S-24S. DOI: 10.1177/12034754221141680
28. Deng L, Wan L, Liao T, Wang L, et al. Recent progress on tyrosine kinase 2 JH2 inhibitors. *Int Immunopharmacol* 2023; 121: 110434. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110434
29. Sohn SJ, Barrett K, Van Abbema A, Chang C, et al. A Restricted role for TYK2 catalytic activity in human cytokine responses revealed by novel TYK2-selective inhibitors. *J Immunol* 2013; 191 (5): 2205-16. DOI: 10.4049/jimmunol.1202859

30. Yuan S, Wang L, Zhang H, Xu F, et al. Mendelian randomization and clinical trial evidence supports TYK2 inhibition as a therapeutic target for autoimmune diseases. *EBioMedicine* 2023; 89: 104488. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104488
31. Dendrou CA, Cortes A, Shipman L, Evans HG, et al, et al. Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. *Sci Transl Med* 2016; 8 (363): 363ra149. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag1974
32. Maya YA, Soto-Ospina A, Villegas-Lanau A, Araque P, et al. Modelamiento molecular y análisis estructural de la variante I684S en la enzima TYK2 y su relación con la propensión a la psoriasis. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales* 2023; 47 (182): 8-21. DOI: 10.18257/raccefyn.1694
33. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* 2010; 42 (11): 985-90. DOI: 10.1038/ng.694
34. Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006; 25 (5): 745-55. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.09.009
35. Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, Kong XF, et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2015; 212 (10): 1641-62. DOI: 10.1084/jem.20140280
36. Bellinato F, Gisondi P, Girolomoni G. Latest advances for the treatment of chronic plaque psoriasis with biologics and oral small molecules. *Biologics* 2021; 15: 247-53. DOI: 10.2147/BTT.S290309
37. Catlett IM, Hu Y, Gao L, Banerjee S, et al. Molecular and clinical effects of selective tyrosine kinase 2 inhibition with deucravacitinib in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149 (6): 2010-2020.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.11.001
38. Zhou Y, Li X, Shen R, Wang X, et al. Novel small molecule tyrosine kinase 2 pseudokinase ligands block cytokine-induced TYK2-mediated signaling pathways. *Front Immunol* 2022; 13: 884399. DOI: 10.3389/fimmu.2022.884399
39. Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, Zhang Y, et al. Highly selective inhibition of tyrosine kinase 2 (tyk2) for the treatment of autoimmune diseases: Discovery of the allosteric inhibitor BMS-986165. *J Med Chem* 2019; 62 (20): 8973-95. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00444
40. Chimalakonda A, Burke J, Cheng L, Catlett I, et al. Selectivity profile of the tyrosine kinase 2 Inhibitor deucravacitinib compared with janus kinase 1/2/3 inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021; 11 (5): 1763-76. DOI: 10.1007/s13555-021-00596-8
41. Imafuku S, Tada Y, Hippeli L, Banerjee S, Efficacy and safety of the selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, global phase 3 trial. *J Dermatol* 2023; 50 (5): 588-95. DOI: 10.1111/1346-8138.16740
42. Fitzgerald O, Gladman D, Mease P, Ritchlin C, et al. Biomarker changes with selective tyrosine kinase 2 inhibitor, deucravacitinib, in PsA: Effects on disease markers and tyrosine kinase 2– versus janus kinase 1/2/3–mediated pathways [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73.
43. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88 (1): 29-39. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.07.002
44. Strober B, Thaçi D, Sofen H, Kircik L, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol* 2023; 88 (1): 40-51. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.08.061
45. Papp K, Gordon K, Thaçi D, Morita A, et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med* 2018; 379 (14): 1313-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1806382
46. Catlett IM, Aras U, Hansen L, Liu Y, et al. First-in-human study of deucravacitinib: A selective, potent, allosteric small-molecule inhibitor of tyrosine kinase 2. *Clin Transl Sci* 2022; 16 (1): 151-64. DOI: 10.1111/cts.13435
47. Page KM, Suarez-Farinas M, Suprun M, Zhang W, et al. Molecular and cellular responses to the TYK2/JAK1 inhibitor PF-06700841 reveal reduction of skin inflammation in plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2020; 140 (8): 1546-1555.e4. DOI: 10.1016/j.jid.2019.11.027
48. Forman SB, Pariser DM, Poulin Y, Vincent MS, et al. TYK2/JAK1 inhibitor PF-06700841 in patients with plaque psoriasis: Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2020; 140 (12): 2359-2370.e5. DOI: 10.1016/j.jid.2020.03.962
49. Landis MN, Smith SR, Berstein G, Fetterly G, et al. Efficacy and safety of topical brepocitinib cream for mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: a phase IIIb randomized double-blind vehicle-controlled parallel-group study. *Br J Dermatol* 2023; 189(1): 33-41. DOI: 10.1093/bjd/ljad098
50. Gerstenberger BS, Ambler C, Arnold EP, Banker ME, et al. Discovery of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) Inhibitor (PF-06826647) for the Treatment of Autoimmune Diseases. *J Med Chem* 2020; 63 (22): 13561-77. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00948
51. Singh RSP, Pradhan V, Roberts ES, Scaramozza M, et al. Safety and pharmacokinetics of the oral TYK2 inhibitor PF-06826647: A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Clin Transl Sci* 2021; 14 (2): 671-82. DOI: 10.1111/cts.12929
52. Tehlirian C, Singh RSP, Pradhan V, Roberts ES, et al. Oral tyrosine kinase 2 inhibitor PF-06826647 demonstrates efficacy and an acceptable safety profile in participants with moderate-to-severe plaque psoriasis in a phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87 (2): 333-42. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.03.059

EVALUACIÓN

1. ¿Qué vía de señalización se considera fundamental en la patogénesis y perpetuación de la psoriasis?
 - a) vía MAPK
 - b) vía JAK-STAT
 - c) vía PI3K/Akt
 - d) vía de señalización Notch
2. ¿Cuál es el papel de TYK2 en la patogénesis de la psoriasis?
 - a) TYK2 inhibe la producción de citocinas proinflamatorias
 - b) TYK2 activa la diferenciación de queratinocitos
 - c) TYK2 media la señalización de IL-12 e IL-23
 - d) TYK2 mejora la actividad de las células T reguladoras
3. ¿Qué citocinas están implicadas en la diferenciación de las células T colaboradoras CD4+ en células Th17?
 - a) IL-1 e IL-10
 - b) IL-4 e IL-6
 - c) IL-12 e IL-23
 - d) IL-2 e IL-7
4. ¿Cómo afecta la inhibición de TYK2 a las vías de señalización mediadas por IL-12 e IL-23?
 - a) mejora su actividad
 - b) no tiene efecto en su actividad
 - c) inhibe su actividad
 - d) acelera su degradación
5. ¿Cuáles son los efectos adversos más comunes reportados en los ensayos clínicos de deucravacitinib?
 - a) sangrado gastrointestinal y trombocitopenia
 - b) insuficiencia renal e hipocalcemia
 - c) infecciones de las vías respiratorias superiores y dolor de cabeza
 - d) Toxicidad hepática y neuropatía periférica
6. ¿Qué efecto tiene la activación de la vía JAK-STAT en la transcripción de genes relacionados con la respuesta inmunitaria?
 - a) aumenta la expresión de genes proinflamatorios
 - b) disminuye la expresión de genes antiinflamatorios
 - c) no tiene efecto en la expresión génica
 - d) regula la apoptosis celular
7. ¿Cuál es el principal dominio estructural de las proteínas JAK que interactúa con el receptor de citocinas?
 - a) FERM
 - b) SH2
 - c) pseudocinasa
 - d) PTK
8. ¿Cuál es el mecanismo de acción de deucravacitinib?
 - a) unión al dominio pseudocinasa de TYK2
 - b) inhibición de la vía de señalización de JAK1
 - c) activación de la señalización de IL-23
 - d) estimulación de la actividad de JAK2
9. ¿Qué tipo de células producen IL-17 como respuesta a la IL-23 en la psoriasis?
 - a) linfocitos B
 - b) neutrófilos
 - c) linfocitos T CD4+ Th17
 - d) macrófagos

10. ¿Qué efecto tiene la IL-17 en los queratinocitos en la psoriasis?
- a) estimula la diferenciación de los queratinocitos
 - b) pérdida de adhesión entre los queratinocitos
 - c) apoptosis de los queratinocitos
 - d) induce la proliferación y alteración de la diferenciación de los queratinocitos

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*. El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2024 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx
Cada evaluación debe ser personalizada y única.
Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2025

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9957>

Determinantes fisiopatológicos de la disbiosis cutánea en la proliferación de *Cutibacterium acnes* en acné vulgar

Pathophysiological determinants of skin dysbiosis in the proliferation of Cutibacterium acnes in acne vulgaris.

Juan Pablo Rojas Mahecha,¹ Sergio Andrés Hernández Monroy,¹ Nashla Fayad Fayad,¹ Valentina del Pilar López Zornoza,¹ Wilmer Damian Mahecha Guerra²

Resumen

ANTECEDENTES: El acné vulgar es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta a alrededor de 650 millones de personas en el mundo, lo que lo posiciona como la octava enfermedad con mayor prevalencia.

OBJETIVO: Establecer los determinantes fisiopatológicos de la disbiosis cutánea que favorecen la proliferación de *Cutibacterium acnes* en personas con acné vulgar.

METODOLOGÍA: Revisión bibliográfica en dos bases de datos (Embase y PubMed) en las que se hizo un proceso de selección mediante criterios de inclusión y exclusión.

RESULTADOS: Se extrajeron 25 artículos y 5 de ellos a conveniencia. El proceso inflamatorio ocurre antes de la evolución de la lesión del acné y no es exclusivamente secundario a *C. acnes*. La cantidad de *C. acnes* no es determinante para la formación del acné; sin embargo, cepas específicas de los filotipos patógenos de este microorganismo sí se han visto asociadas. También se evidenció que existen factores del huésped, como la occidentalización y el hiperandrogenismo, que favorecen la disminución de la diversidad microbiana en la piel y el consecuente predominio de *C. acnes*.

CONCLUSIONES: La occidentalización se asocia con disminución de la diversidad microbiana, mayor crecimiento de *C. acnes* y la disbiosis resultante que conduce al acné. Sin embargo, no hay estudios que describan la pérdida de la diversidad microbiana a través del desarrollo socioeconómico.

PALABRAS CLAVE: Acné vulgar; *Cutibacterium acnes*; disbiosis.

Abstract

BACKGROUND: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease that affects about 650 million people in the world, positioning it as the eighth most prevalent disease worldwide.

OBJECTIVE: To establish the pathophysiological determinants of cutaneous dysbiosis that favor the proliferation of *Cutibacterium acnes* in people with acne vulgaris.

METHODOLOGY: A bibliographic review was performed in two databases (Embase and PubMed) in which a selection process was carried out by inclusion and exclusion criteria.

RESULTS: Twenty-five articles were extracted and 5 of them at convenience. The inflammatory process occurs before the evolution of the acne lesion and is not exclusively secondary to *C. acnes*. In addition, the amount of *C. acnes* is not determinant for the formation of acne; however, specific strains of pathogenic phylotypes of this microorganism have been associated. It was also shown that there are host factors such as westernization and hyperandrogenism that favor the decrease of microbial diversity in the skin and the consequent predominance of *C. acnes*.

¹ Médico cirujano, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

² Médico dermatólogo, práctica privada.

Recibido: junio 2023

Aceptado: julio 2023

Correspondencia

Juan Pablo Rojas Mahecha
jprojasm@unbosque.edu.co
08112131jp@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Rojas-Mahecha JP, Hernández-Monroy SA, Fayad-Fayad N, López-Zornoza VP, Mahecha-Guerra WD. Determinantes fisiopatológicos de la disbiosis cutánea en la proliferación de *Cutibacterium acnes* en acné vulgar. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 485-493.

CONCLUSIONS: Westernization is related to reduced microbial diversity, increased growth of *C. acnes* and the resulting dysbiosis leading to acne. However, there are not studies describing the loss of microbial diversity through socioeconomic development.

KEYWORDS: *Acne vulgaris*; *Cutibacterium acnes*; *Dysbiosis*.

ANTECEDENTES

El acné vulgar es la octava enfermedad con mayor prevalencia en el mundo; se estima que afecta a alrededor de 650 millones de personas.^{1,2} Se manifiesta principalmente en adolescentes y adultos jóvenes, alcanza una prevalencia del 85% en personas entre 12 y 24 años.³ La severidad de esta dermatosis es mayor en hombres y varía desde un daño mínimo hasta manifestaciones inflamatorias graves con hiperpigmentación y cicatrices desfigurantes en aproximadamente el 15% de los casos.⁴ Asimismo, el 38.5% de los pacientes pueden tener repercusiones psicosociales, como complejos negativos hacia sí mismos.⁵

La disbiosis cutánea puede estar relacionada con la aparición de dermatosis inflamatorias crónicas, como el acné vulgar.² El género *Cutibacterium* representa el 90% del microbioma cutáneo y la especie *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) es el principal agente causal del acné vulgar.⁴ Si bien *C. acnes* participa en la homeostasia cutánea, algunos factores como el exceso de sebo y la estimulación hormonal contribuyen a la proliferación de filotipos patógenos del mismo.^{4,5,6} Por tanto, *C. acnes* se ha visto relacionado con el mantenimiento y alteración microbiana que intervienen en la patogénesis del acné.⁷

A pesar de que se han realizado diversos estudios por medio de cultivos bacterianos y métodos

genómicos, la fisiopatología del acné vulgar sigue siendo un desafío.⁴ Pese a que algunos autores consideran que el acné tiene un origen multifactorial, que comprende factores extrínsecos e intrínsecos, para otros esto sigue sin estar claro.⁸⁻¹¹

Los estudios efectuados se enfocan en los agentes infecciosos implicados en la generación del acné vulgar, pero deberían dirigirse hacia los mecanismos moleculares que producen el desequilibrio de la microbiota normal de la piel.⁴ Además, el papel de *C. acnes* ha sido controvertido debido a que existe un equilibrio muy estrecho entre sus filotipos y la microbiota de la piel en la aparición del acné.⁵

A pesar de ser una enfermedad de alta carga mundial, se desconocen algunos determinantes fisiopatológicos que la producen. Existe dificultad en establecer los factores específicos que activan la virulencia de los microorganismos implicados, por lo que este artículo describe los determinantes fisiopatológicos de la disbiosis cutánea que favorecen la proliferación de *C. acnes* en el acné vulgar.^{2,12}

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica en dos bases de datos (Embase y PubMed) en las que se hizo un proceso de selección mediante criterios de inclusión y exclusión.

RESULTADOS

Se extrajeron 25 artículos y 5 de ellos a conveniencia.

Factores que desencadenan el acné vulgar

Preinflamación

Cada vez es más claro que el proceso inflamatorio no es un evento exclusivamente secundario a *C. acnes*, éste ocurre antes en la evolución de la lesión del acné.¹² *C. acnes* puede no ser un factor requisito para el inicio de la inflamación, en cambio, podría exacerbar o intensificar la respuesta inflamatoria.¹² En este contexto, la formación de microcomedones estaría precedida por factores de carácter inflamatorio. Primero, un infiltrado linfocítico de células T CD4+ y de macrófagos CD68+.¹² Segundo, una mayor producción de IL-1 α biológicamente activa que induce hiperqueratinización. Tercero, una mayor expresión de citocinas y quimiocinas, como IL-1 β , IL-6 y TGF- β implicadas en la diferenciación del linaje Th17, y TNF- α , IL-8, CSF2 y CCL20 que actúan como factores proinflamatorios.¹² Y, finalmente, IGF-1 que es un factor suficiente para regular la inflamación en los sebocitos humanos primarios y cuya señalización es la principal vía para la generación del acné.^{13,14}

C. acnes

En un estudio de cohorte con una muestra de 72 pacientes que se basó en el análisis del microbioma de la piel en individuos sanos (n = 38) y pacientes con acné (n = 34) en el sur de California se observó que los individuos sanos tenían una abundancia relativa ligeramente mayor de *C. acnes* que los pacientes con acné (93.8 vs 88.5%).¹⁵ Además, la diversidad de *C. acnes* en pacientes con acné vulgar era mayor en comparación con los controles sanos (índice de Shannon = 1.07 y 0.79, respectivamente).¹⁵

Sin embargo, los filotipos de esta bacteria varían con respecto a un amplio rango de características que explican las diferencias en sus asociaciones con la salud y la enfermedad.¹²

Filotipos

Se ha encontrado que el acné está estrechamente asociado con cepas de los filotipos IA1 y IC ($p \leq 0.05$).¹⁶ Además, hay un incremento en las concentraciones de TNF- α e IL-17, lo que explicaría que se promueva la respuesta Th1 y Th17.¹⁷ Mientras que las cepas de los filotipos IA2, IB y III se encuentran con mayor frecuencia en pieles sanas.^{12,18} Incluso, cepas del filotipo III nunca se han evidenciado en cultivos de pieles con acné.^{12,18}

También se observó que en las lesiones inflamatorias del acné (pápulas y pústulas), la proporción de *C. acnes* tipo IA (1 y 2) se incrementó de forma estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$), mientras que la de tipo IB y II disminuyó.^{5,19} Johnson y su grupo mostraron que los filotipos asociados con el acné producen más porfirinas que funcionan como moléculas proinflamatorias.¹³ En adición, también hay modificaciones genéticas, como plásmidos en el filotipo IA1 que aumentan la adhesión bacteriana y la respuesta inmunitaria del huésped.⁵

Ribotipos

Un estudio de cohorte, que consistió en caracterizar el microbioma de la piel en individuos sanos y pacientes con acné, con base en el ARN ribosómico 16S, distinguió los diez ribotipos (RT) de *C. acnes* más comunes.¹² Se observó que RT4, RT5 y RT8 eran más prevalentes y abundantes en pacientes con acné (con una abundancia relativa estadísticamente significativa, $p \leq 0.024$), mientras que RT2 ($p = 0.36$) y RT6 ($p = 0.02$) fueron más abundantes en pacientes sanos.^{12,15,20}

Cuadro 1

Cuadro 1. Diferencias de filotipos de *C. acnes* entre personas con acné vulgar y sujetos sanos

Ribotipo	Tipo	Núm. de sujetos	Porcentaje de clones de acné	Porcentaje de clones de los controles	Valor p
RT1	IA1/IB	90	48	52	0.84
RT2	II	48	51	49	0.36
RT3	IA2	60	40	60	0.092
RT4	IA1	23	84	16	0.049
RT5	IA1/IC	15	99	1	0.0005
RT6	II	11	1	99	0.02
RT7	ND	10	99	1	0.12
RT8	IA1	5	100	0	0.024
RT9	III	4	99	1	0.29
RT10	ND	5	100	0	0.024

Factores de virulencia

Se han documentado diferencias en los perfiles proteómicos de los filotipos, teniendo así diferentes potenciales inflamatorios.¹⁹ Por esta razón, la expresión diferencial de los posibles factores patógenos (por ejemplo, lipasa, proteasa, hialuronato liasa, endoglucoceramidasa, neuraminidasa y el factor CAMP) puede explicar la patogenicidad distintiva de las cepas.¹⁸ Un estudio piloto que evaluó la modulación directa de la microbiota cutánea mediante la transferencia de cepas beneficiosas de *C. acnes* (aquellas con baja producción de isomerasa de ácido linoleico) en pacientes con piel propensa al acné (n = 14) concluyó que la producción de isomerasa de ácido linoleico es un factor de virulencia de *C. acnes*, debido a que se evidenció reducción del recuento de lesiones no inflamadas de forma significativa ($p \leq 0.036$).^{18,21}

Sistema CRISPR/Cas. Los locus específicos pueden explicar las diferencias fenotípicas de los distintos tipos de *C. acnes*.⁵ En el filotipo II, asociado con piel sana, se han visto CRISPR/Cas, considerado un sistema inmunológico para prevenir la invasión de ADN extraño virulento

a través de plásmidos y fagos.^{5,12} En un estudio que incluyó 108 cepas diferentes de *C. acnes* se encontró que el 100% de filotipos I carecían de CRISPR/Cas.¹² Por tanto, la ausencia de CRISPR/Cas en filotipos IA1 explica la capacidad del mismo para adquirir rasgos de virulencia.^{5,12}

Formación de biopelículas

Se ha demostrado la capacidad de *C. acnes* para desarrollar biopelículas o agregados *in vitro*, que se han propuesto como un mecanismo que permite la persistencia bacteriana en el acné vulgar.^{22,23} Este proceso ocurre al alcanzar un umbral de densidad bacteriana, donde comienza a formarse la biopelícula en la unidad pilosebácea y a expresar moléculas que contribuyen a la patogenicidad bacteriana.²⁴

En consecuencia, *C. acnes* activa la vía de señalización de IGF-1 que aumenta la formación de microcomedones a través del alza de la adhesión celular por el incremento de la filagrina.¹³ La regulación positiva de la expresión de la filagrina conduce al aumento de las concentraciones de integrina- $\alpha 3$, -6s y -v $\beta 6$ y, por tanto, afecta la proliferación y diferenciación de queratinocitos y la formación de comedones.¹³

Determinantes fisiopatológicos que generan disbiosis cutánea

Factores externos al huésped

Occidentalización

Los efectos combinados de la disminución de la diversidad de los microbios ambientales y los cambios drásticos en la ecología humana podrían llevar a la disminución de la diversidad en la microbiota cutánea.²⁴ Un estudio comparó el microbioma cutáneo de 28 indígenas yanomami con amerindios y guahibo (los dos últimos en proceso de occidentalización); se observó que la microbiota cutánea yanomami mostró una diversidad significativamente mayor ($p \leq 0.001$) y, a diferencia de los guahibo, no mostraron altas proporciones relativas de *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Neisseriaceae* y *Propionibacterium*.²⁴ Los microbios competidores que controlan el crecimiento de *C. acnes* podrían haberse perdido gradualmente como resultado de la occidentalización generando el predominio de *C. acnes*, su mayor crecimiento y la disbiosis resultante que conduce al acné.²⁴

Dieta

C. acnes responde de forma diferencial a la influencia dietaria.¹³ Kang y su grupo demostraron *in vitro* que la complementación con vitamina B₁₂ altera la transcripción de porfirinas a la alta en un 39% a los 8 días ($p = 0.0043$) a la vez que suprime la expresión génica de vitamina B₁₂.¹³ Asimismo, una dieta de patrón occidental típica que incluye alimentos con una mezcla compleja de grasas, índice glucémico alto y lácteos puede agravar el acné al aumentar las concentraciones de IGF-1 e insulina.¹⁸ Agamia y su grupo compararon hábitos alimentarios y las concentraciones de IGF-1 en una muestra de 40 pacientes; encontraron asociación significativa ($p \leq 0.05$) de la dieta con alta carga glucémica

y concentraciones séricas más altas de IGF-1 en pacientes con acné.¹⁸

Factores del huésped

La pérdida de la diversidad microbiana lleva a enfermedades inflamatorias crónicas.⁵ Se ha notado que la diversidad de especies en la microbiota cutánea disminuye claramente con la maduración sexual, debido a sucesos inducidos por eventos endocrinos que resultan en hiperplasia de las glándulas sebáceas y, por consiguiente, en aumento en la secreción del sebo en la cara.^{24,25} Lo anterior genera un ambiente hostil para algunos microorganismos y favorece el medio de los microbios lipofílicos, principalmente *C. acnes*, lo que ocasiona su expansión y dominancia.^{24,25}

Entre los compuestos del sebo humano están los ácidos grasos, como el ácido linoleico que participa en la preservación de la barrera cutánea, con propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas.^{17,26} También está el ácido safeno que tiene propiedades antimicrobianas. Por lo anterior, la disminución de estos ácidos grasos en el sebo genera una barrera cutánea deteriorada, predisponente a disbiosis e infecciones.^{17,26} Por el contrario, está el ácido oleico que, al formar parte de la película hidrolipídica, altera la barrera cutánea y se ha demostrado que causa la proliferación de *C. acnes* y la inflamación localizada.²⁶

Relación entre la disbiosis cutánea y la proliferación de *C. acnes*

Relación entre microorganismos y *C. acnes*

Un estudio de cohorte evidenció una relación negativa entre *C. acnes* y *Pseudomonas* spp (coeficiente de correlación de Pearson de -0.6 a -0.8), debido a que cuando había aumento en la cantidad de *C. acnes* disminuía la proporción de *Pseudomonas* spp y viceversa.²⁷ Por otra parte, la fermentación de *S. epidermidis* inhibe la proliferación de *C. acnes* y reduce la inflamación

inducida por éste en ratones de forma estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$).^{5,13,28} Esto gracias a que limita la sobrecolonización con cepas de *C. acnes* y reduce la producción de IL-6 y TNF- α inducida por *P. acnes* en los queratinocitos.⁷ Por otro lado, *C. acnes*, al ser una bacteria comensal del folículo piloso, inhibe la invasión de bacterias patógenas, como *S. aureus* y *S. pyogenes* al fermentar los triglicéridos del sebo y producir así ácido propiónico, lo que genera un pH ácido y un ambiente inhóspito para esas bacterias.^{7,25,28}

DISCUSIÓN

Existe incongruencia entre la perspectiva convencional de los determinantes fisiopatológicos que dan lugar al acné vulgar y los nuevos enfoques fisiopatológicos del curso de la enfermedad. La idea clásica sostiene que *C. acnes* provoca una respuesta inmunitaria innata y progresión de un comedón no inflamatorio a una pústula inflamatoria.^{12,29} No obstante, esta propuesta ignora el papel de la inflamación en todas las etapas del desarrollo de la lesión del acné. Y, aunque los resultados de este estudio documentan que el proceso inflamatorio no es un evento exclusivamente secundario a *C. acnes*, sino que ocurre antes en la evolución de la lesión del acné, aún queda por establecer una relación causal definitiva entre la inflamación y la aparición de microcomedones en la piel.^{12,29}

Esta investigación apoya el papel de las cepas patógenas de *C. acnes* en la generación de acné. Contrario a lo que se pensaba, se ha visto que la cantidad de *C. acnes* no es determinante y que, incluso, individuos sanos pueden tener mayor concentración del mismo.^{15,17,18,19} Los estudios son coherentes respecto a qué filotipos se asocian con el acné y cuáles con pacientes sanos.^{13,15,17,18} No obstante, si bien en la mayor parte de filotipos hay evidencia estadísticamente significativa de su asociación con el acné (**Cuadro 1**), en otros no puede concluirse debido a la falta de equivalencia de tipificación bacteriana.¹²

En uno de los estudios piloto que evaluó la transferencia de cepas beneficiosas de *C. acnes* en pacientes con piel propensa al acné, se evidenció una reducción del recuento de lesiones no inflamadas de forma significativa ($p \leq 0.036$).²¹ Sin embargo, sólo incluyó 14 pacientes, por lo que los estudios deben incluir cohortes más grandes para dar conclusiones más contundentes.²¹

Por otra parte, los resultados de este estudio muestran la existencia de determinantes, como los estilos de vida occidentalizados, del crecimiento dominante del género *Cutibacterium* en la piel.²⁴ En la occidentalización se encuentran factores como la dieta, el ambiente, la higiene, la vivienda, la familia e, incluso, los hábitos individuales, que contribuyen a la composición y cambio de la microbiota de la piel humana.^{18,24} Sin embargo, las investigaciones no estudian más allá del género *Cutibacterium*, por lo que valdría la pena estudiar la especie y filotipos específicos teniendo en cuenta los distintos determinantes mencionados que inciden en éstos.^{18,24}

Se encontró que la microbiota de las poblaciones menos industrializadas se compara con la población occidentalizada, por lo que se concluye que las condiciones de vida tradicionales se correlacionan con una mayor diversidad microbiana.²⁴ Sin embargo, existen limitaciones porque aún se desconoce en qué medida el microbioma humano ha cambiado durante la adopción de estilos de vida asociados con la occidentalización. Además, no se tienen en cuenta diversos factores que también intervienen en la composición de la microbiota, como la zona climática y la zona geográfica que sí son determinantes.³⁰ Por lo tanto, es importante que se realicen investigaciones a mayor escala, teniendo en cuenta los factores que intervienen en la composición de la microbiota de la piel.²⁴

Otro determinante a considerar es la disminución en la diversidad de especies bacterianas

como consecuencia de un estado hiperandrogénico. Un estudio observacional encontró que la diversidad microbiana disminuye de forma significativa ($p = 0.007$) con la maduración de los individuos.²⁴ Además, la familia *Propionibacterium* aumentó más de 20 veces al alcanzar una escala de Tanner 5 ($p = 0.00055$). No obstante, la respuesta es variada de acuerdo con la diversidad microbiana natural, permitiendo la perpetuación de la disbiosis en personas con una microbiota menos completa y equilibrada.¹⁷ Sin embargo, la falta de claridad en cuanto a lo que se considera una microbiota natural es una limitante.^{12,17} Por consiguiente, serían útiles estudios en poblaciones con estilos de vida más tradicionales para definir una composición de microbiota cutánea natural que describa la pérdida de diversidad microbiana a través del desarrollo socioeconómico.¹⁷

Algunas bacterias se han relacionado con la disminución de la proliferación de *C. acnes* de forma estadísticamente significativa.^{27,28} No obstante, la naturaleza de las interacciones mencionadas no está clara y los ensayos están limitados al estudio en ratones.^{27,28} Por último, las correlaciones se han hecho con base en la reducción absoluta de *C. acnes* que tiene evidencia de no ser determinante.¹⁹ Por tanto, podrían desarrollarse estudios con mayor nivel de evidencia que distingan entre filotipos patógenos de *C. acnes* en correlación con las bacterias que controlan su proliferación.

CONCLUSIONES

Existen múltiples determinantes fisiopatológicos de la disbiosis cutánea como detonante del acné vulgar. El proceso inflamatorio es de especial importancia, pues podría no ser un evento exclusivamente secundario a *C. acnes* porque ocurre antes de la evolución del acné. *C. acnes*, en cambio, podría exacerbar o intensificar la respuesta inflamatoria. Asimismo, contrario a lo que se pensaba, el acné está estrechamente

asociado con cepas específicas de *C. acnes*, no con su aumento.

Por otro lado, la occidentalización se asocia con disminución de la diversidad microbiana, mayor crecimiento de *C. acnes* y la disbiosis resultante que conduce al acné. Sin embargo, no hay estudios que describan la pérdida de la diversidad microbiana a través del desarrollo socioeconómico. Por último, los estudios respecto a bacterias que regulan a la baja la proliferación de *C. acnes* son limitados. Por tanto, se necesitan estudios de mayor evidencia para lograr dilucidar de forma certera tales relaciones microbianas.

REFERENCIAS

1. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, et al. Acne vulgaris. Nat Rev Dis Primer 2015; 1: 15029. doi: 10.1038/nrdp.2015.29
2. Li CX, You ZX, Lin YX, Liu HY, Su J. Skin microbiome differences relate to the grade of acne vulgaris. J Dermatol 2019; 46 (9): 787-90. doi: 10.1111/1346-8138.14952
3. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. J Am Acad Dermatol 2008; 58 (1): 56-9. doi: 10.1016/j.jaad.2007.06.045
4. Ramasamy S, Barnard E, Dawson TL, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. Br J Dermatol 2019; 181 (4): 691-9. doi: 10.1111/bjd.18230
5. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, et al. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32 (S2): 5-14. doi: 10.1111/jdv.15043
6. Saint-Jean M, Dreno B. Acné. EMC - Dermatol 2016; 50 (4): 1-14. doi: 10.35839/repis.4.1.607
7. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. F1000Research 2018; 7: F1000. Faculty Rev 1953. doi: 10.12688/f1000research.15659.1
8. Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. Clin Cosmet Invest Dermatol 2018; 11: 59-69. doi: 10.2147/CCID.S137794
9. Heath CR, Usatine RP. Acne vulgaris. Cutis 2021; 108 (3): 167. doi: 10.12788/cutis.0339
10. Tan AU, Schlosser BJ, Paller AS. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. Int J Womens Dermatol. 2018;4(2):56-71. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.10.006

11. Dall'Oglio F, Nasca MR, Fiorentini F, Micali G. Diet and acne: review of the evidence from 2009 to 2020. *Int J Dermatol* 2021; 60 (6): 672-85. doi: 10.1111/ijd.15390
12. McLaughlin J, Watterson S, Layton AM, Bjourson AJ, et al. *Propionibacterium acnes* and acne vulgaris: New insights from the integration of population genetic, multi-omic, biochemical and host-microbe studies. *Microorganisms* 2019; 7 (5): 128. doi: 10.3390/microorganisms7050128
13. Xu H, Li H. Acne, the skin microbiome, and antibiotic treatment. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20 (3): 335-44. doi: 10.1007/s40257-018-00417-3
14. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, et al. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res* 2019; 311 (5): 337-49. doi: 10.1007/s00403-019-01908-x
15. Barnard E, Shi B, Kang D, Craft N, Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Sci Rep* 2016; 6 (1): 39491. doi: 10.1038/srep39491
16. Argote A, Mora ÓE, González LC, Zapata JM, Uribe D. Aspectos fisiopatológicos del acné. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatológica* 2014; 22 (3): 200-6. doi: 10.29176/2590843X.271
17. Bernales Salinas A. Acne vulgaris: role of the immune system. *Int J Dermatol* 2021; 60 (9): 1076-81 doi: 10.1111/ijd.15415
18. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential role of the microbiome in acne: a comprehensive review. *J Clin Med* 2019; 8 (7): 987. doi: 10.3390/jcm8070987
19. Kwon HH, Suh DH. Recent progress in the research about *Propionibacterium acnes* strain diversity and acne: pathogen or bystander? *Int J Dermatol* 2016; 55 (11): 1196-204. doi: 10.1111/ijd.13282
20. O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome* 2018; 6 (1): 177. doi: 10.1186/s40168-018-0558-5
21. Karoglan A, Paetzold B, Pereira de Lima J, Brüggemann H, et al. Safety and efficacy of topically applied selected *Cutibacterium acnes* strains over five weeks in patients with acne vulgaris: An open-label, pilot study. *Acta Derm Venereol* 2019; 99 (13): 1253-7. doi: 10.2340/00015555-3323
22. Brüggemann H, Salar-Vidal L, Gollnick HPM, Lood R. A janus-faced bacterium: Host-beneficial and -detrimental roles of *Cutibacterium acnes*. *Front Microbiol* 2021. doi:10.3389/fmicb.2021.673845
23. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2017; 31 Suppl 5: 8-12. doi: 10.1111/jdv.14374
24. Szabó K, Erdei L, Bolla BS, Tax G, et al. Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. *Br J Dermatol* 2017; 176 (2): 344-51. doi: 10.1111/bjd.14967
25. Park SY, Kim HS, Lee SH, Kim S. Characterization and analysis of the skin microbiota in acne: Impact of systemic antibiotics. *J Clin Med* 2020; 9 (1): 168. doi: 10.3390/jcm9010168
26. Trompezinski S, Weber S, Cadars B, Larue F, et al. Assessment of a new biological complex efficacy on dysseborrhea, inflammation, and *Propionibacterium acnes* proliferation. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016; 9: 233-9. doi: 10.2147/CCID.S110655
27. Hall JB, Cong Z, Imamura-Kawasawa Y, Kidd BA, et al. Isolation and identification of the follicular microbiome: Implications for acne research. *J Invest Dermatol* 2018; 138 (9): 2033-40. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.038
28. Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, et al. Skin microbiome and acne vulgaris: *Staphylococcus*, a new actor in acne. *Exp Dermatol* 2017; 26 (9): 798-803. doi: 10.1111/exd.13296
29. Corvec S. Clinical and biological features of *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) *avidum*, an underrecognized microorganism. 2018; 31 (3): e00064-17. doi: 10.1128/CMR.00064-17
30. Saúl A. Lecciones de dermatología. 16ª ed. McGraw-Hill Medical 2023.

EVALUACIÓN

1. Respecto a la epidemiología del acné vulgar, es cierto que:
 - a) el acné vulgar afecta a alrededor de 650 millones de personas en el mundo
 - b) es la séptima enfermedad con mayor prevalencia en el mundo
 - c) no tiene implicaciones relevantes en los sistemas de salud porque no es una enfermedad prevalente
 - d) afecta principalmente a población adulta
2. ¿Cuál de los siguientes filotipos de *C. acnes* está estrechamente asociado con pieles con acné vulgar?
 - a) IA2
 - b) IA1
 - c) IB
 - d) III

3. ¿Cuál de los siguientes es un factor desencadenante del acné vulgar?
 - a) la cascada posinflamatoria
 - b) los filotipos IA1 y IC de *C. acnes*
 - c) los ribotipos RT2 y RT6 de *C. acnes*
 - d) una dieta baja en carbohidratos
4. ¿Cuál de los siguientes es un factor de virulencia de *C. acnes*?
 - a) baja producción de isomerasa de ácido linoleico
 - b) alta producción de isomerasa de ácido linoleico
 - c) ser un bacilo grampositivo
 - d) ser la especie bacteriana más prevalente en el folículo piloso
5. ¿Qué explica la virulencia del filotipo IA1 de *C. acnes*?
 - a) pertenecer al grupo A
 - b) la abundancia del filotipo en las glándulas sebáceas
 - c) la ausencia de CRISPR/Cas
 - d) su cambio bioquímico según la dieta del paciente
6. ¿Cuál es el comportamiento de *C. acnes* en relación con la occidentalización?
 - a) ha tenido mayor crecimiento, lo que genera disbiosis, producto de una disminución gradual de sus microbios competidores
 - b) no ha mostrado cambios en su comportamiento, por lo que la microbiota cutánea ha permanecido igual
 - c) hay evidencia de que la microbiota cutánea de indígenas yanomami tuvo menor diversidad con respecto a otros grupos indígenas
 - d) ha mostrado menor crecimiento ante los cambios de la ecología humana
7. ¿Qué factores están aumentados en la dieta occidental típica que incluye alimentos con mezclas complejas de grasas, índices glucémicos altos y lácteos?
 - a) IGF-2
 - b) TGF- β
 - c) IGF-1 e insulina
 - d) IGF-2 e insulina
8. ¿Cuáles son las funciones del ácido linoleico y el ácido safeno, respectivamente, en su composición del sebo humano?
 - a) ambos ácidos grasos tienen propiedades antimicrobianas
 - b) el ácido linoleico participa en la preservación de la barrera cutánea con propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas y el safeno tiene propiedades antimicrobianas
 - c) al aumentar el ácido linoleico genera una barrera cutánea deteriorada y predispone a disbiosis e infecciones; mientras que el ácido safeno no influye en el comportamiento de *C. acnes*
 - d) el sebo humano no tiene ácido linoleico ni safeno, sólo tiene ácido oleico
9. La relación de crecimiento entre *C. acnes* y *Pseudomonas* spp es:
 - a) directamente proporcional
 - b) inversamente proporcional
 - c) el crecimiento de un microorganismo no tiene relación con el crecimiento del otro
 - d) no se ha demostrado relación entre estos dos microorganismos
10. ¿Sobre cuáles microorganismos actúa *C. acnes* al ser una bacteria comensal del folículo piloso inhibiendo su invasión creándoles un ambiente inhóspito?
 - a) *S. aureus* y *S. pyogenes*
 - b) *P. aeruginosa*
 - c) *S. epidermidis*
 - d) *P. aeruginosa* y *S. epidermidis*

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9935>

Epidemiología genética y vitiligo

Genetic epidemiology and vitiligo.

Elvia Andrés Hernández,¹ María Luisa Peralta Pedrero²

Resumen

ANTECEDENTES: El vitiligo es una enfermedad despigmentante crónica de la piel y el pelo causada por la destrucción autoinmunitaria de los melanocitos, lo que genera manchas acrómicas. Fue descrito en 1765; su prevalencia mundial es del 0.5 al 2%, es más alta en India, México y Japón.

OBJETIVO: Analizar los datos actuales de la epidemiología genética del vitiligo en adultos y su relación con otras enfermedades autoinmunitarias.

METODOLOGÍA: Búsqueda en la plataforma PubMed de artículos publicados entre 1985 y 2023; se utilizaron las palabras clave: *genetic epidemiology and vitiligo*.

RESULTADOS: Se incluyeron 26 estudios relevantes. El riesgo de padecer vitiligo es 7 a 10 veces mayor en familiares de primer grado. La concordancia en gemelos monocigotos es del 23%, lo que indica una influencia ambiental significativa. Las familias con vitiligo tienen mayor prevalencia de enfermedades autoinmunitarias, como alopecia areata, psoriasis y diabetes mellitus tipo 1. Los estudios GWAS han identificado genes implicados en la inmunorregulación y función de los melanocitos.

CONCLUSIONES: El vitiligo es una enfermedad compleja con un fuerte componente genético y significativa influencia de factores ambientales. Los pacientes con vitiligo y sus familiares tienen mayor predisposición a padecer otras enfermedades autoinmunitarias, lo que sugiere una base genética compartida para la autoinmunidad. La identificación de genes de susceptibilidad ha mejorado la comprensión de los mecanismos patogénicos subyacentes, aunque se requiere más investigación para aclarar la influencia específica de los factores ambientales y genéticos.

PALABRAS CLAVE: Vitiligo; melanocitos; enfermedades autoinmunitarias; epidemiología genética.

Abstract

BACKGROUND: Vitiligo is a chronic depigmenting disease of the skin and hair caused by the autoimmune destruction of melanocytes, resulting in achromic patches. First described in 1765, its global prevalence is between 0.5% and 2%, with higher rates in India, Mexico and Japan.

OBJECTIVE: To analyze current data on the genetic epidemiology of vitiligo in adults and its relationship with other autoimmune diseases.

METHODOLOGY: A search was conducted on the PubMed platform for articles published between 1985 and 2023 using the keywords "Genetic epidemiology and vitiligo".

RESULTS: Twenty-six relevant studies were included. The risk of vitiligo is 7 to 10 times higher in first-degree relatives. The concordance rate in monozygotic twins is 23%, which indicates a significant environmental influence. Families with vitiligo show a higher prevalence of autoimmune diseases, such as alopecia areata, psoriasis and type 1 diabetes mellitus. GWAS studies have identified genes involved in immunoregulation and melanocyte function.

CONCLUSIONS: Vitiligo is a complex disease with a strong genetic component and a significant influence of environmental factors. Patients with vitiligo and their relatives have a higher predisposition to develop other autoimmune diseases, which

¹ Médico residente de Dermatología.
² Profesora adjunta y coordinadora de Investigación.
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2023

Aceptado: junio 2023

Correspondencia

Elvia Andrés Hernández
elviandi7@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Andrés-Hernández E, Peralta-Pedrero ML. Epidemiología genética y vitiligo. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 494-501.

suggests a shared genetic basis for autoimmunity. The identification of susceptibility genes has improved the understanding of the underlying pathogenic mechanisms, although more research is needed to clarify the specific influence of environmental and genetic factors.

KEYWORDS: Vitiligo; Melanocytes; Autoimmune diseases; Genetic epidemiology.

ANTECEDENTES

El vitíligo es una enfermedad despigmentante crónica de la piel y pelo causada por la destrucción selectiva autoinmunitaria de los melanocitos que genera manchas acrómicas.¹

La primera descripción de esta enfermedad data de 1765 por Claude Nicolas Le Cat; posteriormente, en 1879, Kaposi detalló los principios patológicos y observó ausencia de melanocitos en lesiones de vitíligo. En 1950 Stüttgen y Teindel describieron múltiples familias con vitíligo y afectación adicional de los miembros de las familias por enfermedad tiroidea autoinmunitaria, lo que constituye una de las primeras hipótesis de una herencia compleja. En 1960 comenzaron a identificarse los genes de susceptibilidad genética al vitíligo.²

La prevalencia del vitíligo es del 0.5 al 2% de la población mundial; es el trastorno despigmentante más frecuente, afecta a niños y adultos de todas las razas. Existen países donde se ha registrado mayor prevalencia: India con 8.8%, México 2.6-4% y Japón 1.6%.^{1,3}

METODOLOGÍA

Búsqueda en la plataforma PubMed de artículos publicados entre 1985 y 2023; se utilizaron las palabras clave: *genetic epidemiology and vitiligo*.

RESULTADOS

Se incluyeron 26 estudios relevantes.

Clasificación

El vitíligo se clasifica en dos formas clínicas, no segmentario y segmentario. El primero es la forma más común y se caracteriza por manchas acrómicas, bilaterales, simétricas y, a su vez, puede tener subtipos clínicos, como el vitíligo generalizado, acrofacial, de mucosas, universal y mixto. Aparece a la edad de 10 a 30 años, pero puede manifestarse en todas las edades.

El vitíligo segmentario es menos común, representa del 5 al 16% de los casos, es unilateral o en forma de banda; inicia de manera temprana antes de los 30 años en el 87% de los casos y tiende a detener su progresión de manera rápida. Es importante diferenciar el tipo de vitíligo pues tiene implicaciones en el curso clínico y tratamiento.³

Causa

El vitíligo es una enfermedad compleja y multifactorial; en su origen intervienen causas genéticas, autoinmunitarias, bioquímicas, inflamatorias y ambientales.^{1,4}

Alrededor del 80% del riesgo de vitíligo se atribuye a factores genéticos y el 20% restante a factores ambientales.¹

Epidemiología genética en vitíligo

Recientemente comenzaron a investigarse los efectos significativos de los factores genéticos o la exposición a factores ambientales comunes entre familias en el inicio, evolución y características clínicas del vitíligo (**Cuadro 1**). La agrupación familiar de casos es común con un patrón no mendeliano que sugiere herencia poligénica.²

Aproximadamente el 20% de los pacientes con vitíligo tienen al menos un familiar de primer grado afectado, el riesgo relativo de la enfermedad aumenta 7 a 10 veces para los familiares de primer grado; los hijos de los afectados tienen el mayor riesgo de padecer la enfermedad seguidos de los hermanos y padres.⁵ Sin embargo, la tasa de concordancia en gemelos monocigotos es del 23%, lo que indica, además, la influencia de los factores ambientales en la aparición de vitíligo.¹

Das y su grupo analizaron 298 genogramas recopilados de pacientes afectados para estudiar la agregación familiar y genética del vitíligo y encontraron un grado de agregación familiar

significativo del 5%.⁶ Estos datos coinciden con los estudios de Laberge y su grupo (8%) y de Alkhateeb y colaboradores (5-7%).^{7,8}

En comparación con los pacientes con vitíligo esporádico, los pacientes con vitíligo familiar tienen un inicio más temprano y duración más prolongada de la enfermedad.⁷

Zhang y colaboradores efectuaron un estudio de cohorte en el que exploraron modelos de patrones de herencia en distintos fenotipos clínicos de vitíligo; encontraron que cuanto más cercano era el vínculo de relación familiar, como familiares de primero y segundo grado, mayor era el riesgo de que los familiares padecieran vitíligo y los familiares de tercer grado no tenían mayor riesgo de contraer la enfermedad. Además, los antecedentes familiares de vitíligo y la manifestación clínica influyen en la edad de inicio de la enfermedad.⁹

Estos resultados coinciden con los de Sun y su grupo, quienes investigaron un modelo genético del vitíligo mediante el estudio de características genéticas de 815 pacientes del sur de China y sus

Cuadro 1. Estudios de epidemiología genética en adultos con vitíligo con distintos aspectos de afectación familiar

Autores	Aspectos de la afectación familiar en vitíligo
Das et al.	Estudio con 298 genogramas de pacientes con vitíligo, encontraron un grado de agregación familiar significativo del 5%
Laberge et al.	Encontraron un grado de agregación familiar del 8%
Alkhateeb et al.	Encontraron un grado de agregación familiar del 5-7%. Afectación en hermanos del 6.1%
Zhang et al.	Descubrieron que los familiares de primero y segundo grado tienen mayor riesgo de vitíligo. Antecedentes familiares de vitíligo influyen en la edad de inicio de la enfermedad
Sun et al.	En población china encontraron que el 15.7% de los pacientes con vitíligo tenían antecedentes familiares de la enfermedad
Kim et al.	Riesgo mayor en gemelos, seguidos por aquéllos con más de un familiar de primer grado afectado: hermanos, madre, padre, hijos y cónyuges de afectados. Mayor riesgo en el sexo femenino
Majumder et al.	Encontraron que el mayor riesgo de vitíligo estaba en los hijos, seguidos por hermanos, padres y abuelos de afectados
Spritz et al.	Mencionan la concordancia de los haplotipos HLA entre hermanos como posible explicación de la mayor predisposición entre ellos

familias; de éstos, el 15.7% tenía antecedentes familiares.¹⁰

Según las relaciones familiares, un estudio de cohorte de agregación familiar llevado a cabo por Kim y su grupo demostró que el riesgo de vitíligo es mayor entre gemelos afectados, seguidos en orden por los sujetos con más de un familiar de primer grado afectado, hermanos, madre, padre e hijos de afectados, lo que indica una herencia recesiva.¹¹

Estos resultados difieren de los encontrados por Majumder y colaboradores, quienes encontraron mayor riesgo en hijos, seguidos de hermanos, padres y abuelos de afectados,¹² o de los resultados de Alkhateeb y su grupo, quienes reportan una frecuencia de vitíligo en hermanos de afectados del 6.1%, lo que indica un riesgo aproximadamente 16 veces mayor que el de la población general.⁸ El grado de relación familiar varía en los distintos estudios, en ocasiones la mayoría de los afectados son los hermanos.

Kim y su grupo encontraron que los cónyuges de personas afectadas tienen mayor riesgo en comparación con aquéllos sin parejas afectadas y el riesgo todavía aumenta más si estuvieron casadas por un periodo prolongado.¹¹ En estos casos destaca la importancia de exposiciones compartidas por largo tiempo entre parejas como posible causa del vitíligo, sin que pueda descartarse la posibilidad de que los pacientes en riesgo de vitíligo busquen parejas con vitíligo.

En el caso de la mayor predisposición entre los hermanos, una posible explicación es el entorno compartido a una edad temprana, desde el nacimiento hasta la niñez, es decir, que se pasa más tiempo con los hermanos que con los propios padres, además de la concordancia de los haplotipos HLA entre hermanos, como lo mencionan Spritz y su grupo.¹³

Respecto al sexo, Kim y colaboradores encontraron mayor riesgo familiar de vitíligo en las mujeres, así como la transmisión materna de la enfermedad.¹¹ Estos resultados resaltan una posible influencia del cromosoma X en la autoinmunidad, las hormonas sexuales en la expresión genética, así como el mayor tiempo compartido de los hijos con sus madres o, incluso, la exposición de los hijos a tintes de cabello de sus madres.¹⁴

Otro aspecto importante es la relación que tiene el patrón de consanguinidad y heredabilidad o fracción de riesgo de enfermedad atribuible a la variación genética con los subtipos clínicos de vitíligo, que es extremadamente alta: dos terceras partes de la misma provienen de variantes genéticas comunes y una tercera parte de variantes genómicas raras.¹⁵

Alzolibani y colaboradores evaluaron patrones de consanguinidad y heredabilidad entre padres y entre primos hermanos de la región de Qassim de Arabia Saudita; encontraron que la consanguinidad parental fue positiva en el 32.4 y 22.5%, respectivamente, con un coeficiente de consanguinidad alto de 0.015. La edad de inicio de la enfermedad fue menor en estos casos, así como en los pacientes con antecedentes familiares positivos que ocurrió en el 56%, sin encontrar diferencias significativas entre subtipos clínicos de vitíligo, pero sí en el fototipo IV; además, la heredabilidad de la enfermedad mostró una media ponderada alta.¹⁶

Sun y su grupo también encontraron un grado de heredabilidad del 59.6% en familiares de primer grado y del 55.2% en familiares de segundo grado.¹⁰ En el estudio de Das y su grupo el resultado fue del 46%.⁶ Incluso, Roberts y colaboradores reportaron valores más altos (70%) en pacientes europeos.¹⁷

Relación con otras enfermedades autoinmunitarias

Se ha comprobado que el vitíligo tiene una base autoinmunitaria y comparte vínculos etiológicos genéticos con otras enfermedades autoinmunitarias, lo que es importante para identificar mecanismos de susceptibilidad genética a la autoinmunidad. Estas descripciones datan de 1855, cuando Addison hizo referencia a la enfermedad que lleva su nombre; observó que 2 de los pacientes tenían, además, vitíligo y anemia perniciosa, lo que sugiere el componente autoinmunitario de todas estas enfermedades con predisposición genética compartida.² En 1965 Mowbray utilizó por primera vez el término “autoinmunitario” en vitíligo en un paciente que, además de vitíligo, tenía anemia perniciosa, enfermedad tiroidea autoinmunitaria y diabetes mellitus tipo 1.¹⁵

Los miembros de las familias de pacientes con vitíligo generalizado o no segmentario tienen una variedad más amplia de enfermedades autoinmunitarias, como lo comprobaron Laberge y su grupo.⁷ Incluso, se ha visto que los pacientes con vitíligo segmentario no padecen otras enfermedades autoinmunitarias.¹⁸

En el estudio de Zhang y colaboradores fue más frecuente la asociación de alopecia areata, psoriasis, artritis reumatoide, urticaria crónica y diabetes mellitus en pacientes chinos con vitíligo no segmentario generalizado y sus familiares de primer grado.¹⁹ Estos datos coinciden con los del estudio de Alkhateeb y colaboradores, quienes también reportan seis padecimientos autoinmunitarios que fueron significativamente elevados en pacientes caucásicos con vitíligo y sus familiares de primer grado afectados, como el propio vitíligo, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, principalmente hipotiroidismo, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, lupus eritematoso sistémico y enfermedad inflamatoria intestinal.⁸

Chen y su grupo efectuaron un estudio retrospectivo en Taiwán de 1996 a 2011 de las comorbilidades en pacientes con vitíligo y encontraron que estos pacientes eran más propensos a tener alopecia areata, enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto, sobre todo en mujeres; espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y psoriasis en hombres.²⁰ Narita y colaboradores también encontraron mayor prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria en pacientes con vitíligo y sus familiares.²¹

Genes de susceptibilidad en vitíligo

Las primeras investigaciones de la susceptibilidad genética del vitíligo comenzaron en el decenio de 1960; diez años más tarde se informó en diversos estudios la asociación con distintos tipos de antígeno leucocitario humano (HLA). Foley y colaboradores identificaron la primera asociación de HLA-DR4 de clase II con vitíligo y otras enfermedades autoinmunitarias.²² En estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), que son el patrón de referencia para el estudio de enfermedades complejas, se han identificado más de 50 locus de susceptibilidad para el vitíligo, 36 de ellos con evidencia más sólida, lo que sugiere nuevamente una herencia poligénica de la enfermedad.²³ La mayor parte de los genes identificados codifican proteínas implicadas en la inmunorregulación, función y apoptosis de melanocitos y están asociados con otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal.^{3,13}

Entre los locus que involucran mecanismos de inmunidad innata y adaptativa, que representan aproximadamente el 90%, están: NLRP1, IFIH1, TRIF, CASP7 y C1QTNF6, HLA clase I y II, PTPN22, CTLA4, IL2R α , GZMB, FOXP3, BACH2, CD80, CCR6. El 10% se relacionan con antígenos de melanocitos, función de melanocitos,

como el gen que codifica para la tirosinasa (TYR), así como algunos que codifican para mecanismos de respuesta ante el estrés biológico.^{3,23,24}

CONSIDERACIONES FINALES

El vitíligo segmentario tiene menos relación con factores genéticos en comparación con el vitíligo no segmentario;²⁵ hasta el momento la mayor parte de los estudios no reportan el tipo de vitíligo o incluyen un porcentaje variable de los diferentes tipos, aunque siempre predomina el vitíligo no segmentario por ser de mayor prevalencia, pero es importante que en estudios futuros se separen pacientes con vitíligo no segmentario, segmentario y focal porque existe suficiente información clínica de sus diferencias.

Con la evidencia disponible, el antecedente familiar de vitíligo es el único factor de riesgo demostrado; además, se estima que su influencia es muy alta, de manera que las exposiciones ambientales favorecerían sólo en una pequeña proporción, por lo que nace la pregunta: ¿Por qué la mayoría de los casos de vitíligo no segmentario son esporádicos?²⁶

La susceptibilidad a otras enfermedades autoinmunitarias en pacientes con vitíligo familiar constituye un campo de consideración importante en futuras investigaciones porque existe una enorme variabilidad de las enfermedades reportadas y no se han establecido las implicaciones en cuanto a medidas de vigilancia de las familias en riesgo.

REFERENCIAS

- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A review. *Dermatology* 2020; 236 (6): 571-592. doi:10.1159/000506103
- Spritz RA, Santorico SA. The genetic basis of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2021; 141 (2): 265-273. doi:10.1016/j.jid.2020.06.004
- Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet* 2015; 386 (9988): 74-84. doi:10.1016/S0140-6736(14)60763-7
- Hann SK, Nordlund JJ, editors. *Vitiligo: A monograph on the basic and clinical science*. 1st ed. Oxford. London: Blackwell Science Ltd; 2000: 1-386.
- Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet* 1994; 55 (5): 981-990.
- Das SK, Majumder PP, Majumdar TK, Haldar B. Studies on vitiligo. II. Familial aggregation and genetics. *Genet Epidemiol* 1985; 2 (3): 255-262. doi:10.1002/gepi.1370020303
- Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, et al. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 2005; 18 (4): 300-305. doi:10.1111/j.1600-0749.2005.00242.x
- Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003; 16 (3): 208-214. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00032.x
- Zhang XJ, Liu JB, Gui JP, et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (3): 383-390. doi:10.1016/j.jaad.2003.12.044
- Sun X, Xu A, Wei X, et al. Genetic epidemiology of vitiligo: a study of 815 probands and their families from south China. *Int J Dermatol* 2006; 45 (10): 1176-1181. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02907.x
- Kim HJ, Ahn HS, Kazmi SZ, et al. Familial risk of vitiligo among first-degree relatives and spouses: A population-based cohort study in Korea. *J Invest Dermatol* 2021; 141 (4): 921-924.e3. doi:10.1016/j.jid.2020.07.029
- Majumder PP, Nordlund JJ, Nath SK. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol* 1993; 129 (8): 994-998.
- Spritz RA, Andersen GH. Genetics of vitiligo. *Dermatol Clin* 2017; 35 (2): 245-255. doi:10.1016/j.det.2016.11.013
- Okamura K, Garber M, Harris JE. Gaining insight into vitiligo genetics through the lens of a large epidemiologic study. *J Invest Dermatol* 2021; 141 (4): 718-721. doi:10.1016/j.jid.2020.10.005
- Roberts GHL, Santorico SA, Spritz RA. The genetic architecture of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2020; 33 (1): 8-15. doi:10.1111/pcmr.12848
- Alzolibani A. Genetic epidemiology and heritability of vitiligo in the Qassim region of Saudi Arabia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2009; 18 (3): 119-125.
- Roberts GHL, Santorico SA, Spritz RA. Deep genotype imputation captures virtually all heritability of autoimmune vitiligo. *Hum Mol Genet* 2020; 29 (5): 859-863. doi:10.1093/hmg/ddaa005
- Lacovelli P, Sinagra JL, Vidolin AP, et al. Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatology* 2005; 210 (1): 26-30. doi:10.1159/000081479
- Zhang Z, Xu SX, Zhang FY, et al. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients. *Arch Dermatol Res* 2009; 301 (2): 167-173. doi:10.1007/s00403-008-0900-z

20. Chen YT, Chen YJ, Hwang CY, et al. Comorbidity profiles in association with vitiligo: a nationwide population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (7): 1362-1369. doi:10.1111/jdv.12870
21. Narita T, Oiso N, Fukai K, et al. Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families. *Allergol Int* 2011; 60 (4): 505-508. doi:10.2332/allergolint.11-OA-0303
22. Foley LM, Lowe NJ, Misheloff E, Tiwari JL. Association of HLA-DR4 with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8 (1): 39-40. doi:10.1016/s0190-9622(83)80279-5
23. Spritz RA. Modern vitiligo genetics sheds new light on an ancient disease. *J Dermatol* 2013; 40 (5): 310-318. doi:10.1111/1346-8138.12147
24. Guerrero OG, Trejo OX, Peralta PML, Pérez MG, et al. Patogénesis de vitiligo. Teoría autoinmune. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2020; 29 (2-3): 61-76. <https://dx.doi.org/10.35366/99918>
25. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012; 25 (3): E1-E13. doi:10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x
26. Roberts GHL, Paul S, Yorgov D, Santorico SA, Spritz RA. Family clustering of autoimmune vitiligo results principally from polygenic inheritance of common risk alleles. *Am J Hum Genet* 2019; 105 (2): 364-372. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.06.013

EVALUACIÓN

1. Clasificación clínica del vitiligo
 - a) primario y secundario
 - b) no segmentario y segmentario
 - c) focal y diseminado
 - d) bilateral y unilateral
2. Factores etiológicos del vitiligo
 - a) genéticos, infecciosos, autoinmunitarios, neoplásicos y ambientales
 - b) genéticos, autoinmunitarios, emocionales, ambientales
 - c) genéticos, autoinmunitarios, bioquímicos, inflamatorios y ambientales
 - d) genéticos, autoinmunitarios, emocionales y bioquímicos
3. Riesgo atribuible a factores genéticos y ambientales del vitiligo
 - a) 80 y 20%
 - b) 50 y 50%
 - c) 85 y 15%
 - d) 70 y 30%
4. ¿Porcentaje de pacientes con vitiligo que tienen familiares de primer grado afectados con la enfermedad?
 - a) 5%
 - b) 10%
 - c) 20%
 - d) 50%
5. Según el grado de relación familiar ¿quiénes tienen mayor riesgo de padecer vitiligo?
 - a) padres, hermanos, hijos, abuelos.
 - b) hermanos, padres, tíos, primos
 - c) padres, hijos, hermanos, hermanos gemelos.
 - d) hermanos, madre, padre e hijos de afectados
6. Posible causa de mayor afectación entre hermanos
 - a) entorno compartido desde una edad temprana y concordancia entre haplotipos HLA
 - b) herencia autosómico recesiva
 - c) herencia autosómico dominante
 - d) factores emocionales
7. Seis enfermedades autoinmunitarias que los pacientes con vitiligo y sus familiares tienen más susceptibilidad de padecer:
 - a) enfermedad tiroidea autoinmunitaria, anemia perniciosa, espondilitis anqui-

- losante, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmunitaria
- b) enfermedad tiroidea autoinmunitaria, dermatitis atópica, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, fibromialgia, esclerosis sistémica
 - c) enfermedad tiroidea autoinmunitaria, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, diabetes mellitus tipo 1, alopecia areata, psoriasis
 - d) enfermedad tiroidea autoinmunitaria, pénfigo vulgar, anemia hemolítica autoinmunitaria, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípídico
8. ¿De los siguientes, cuáles son genes de susceptibilidad al vitíligo?
- a) PTPN22, FOXP3, CTLA4
 - b) HLA-DR3 y DR4
 - c) PTPN10, FOXP1, CTLA1
 - c) OCA1, OCA2 y OCA 4
9. Función de la mayor parte de los genes implicados en el vitíligo:
- a) regulación del ciclo celular y apoptosis de melanocitos
 - b) inmunorregulación, función y apoptosis de melanocitos
 - c) apoptosis y regulación del ciclo celular de melanocitos
 - d) producción de citocinas proinflamatorias y apoptosis de melanocitos
10. ¿A qué se atribuye el mayor riesgo y transmisión de vitíligo en las mujeres?
- a) posible influencia del cromosoma X, hormonas sexuales, mayor tiempo compartido con los hijos
 - b) mayor prevalencia de enfermedades autoinmunitarias en las mujeres
 - c) exposición constante a productos químicos
 - d) mayor prevalencia de trastornos del estado de ánimo

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9936>

Reticulohistiocitosis multicéntrica: enfermedad poco común

Multicentric reticulohistiocytosis: An uncommon disease.

Mayte Aseret Martínez Niño,¹ Edgar Abdiel Abad Guangorena,² Arturo Luévano González³

Resumen

ANTECEDENTES: La reticulohistiocitosis multicéntrica es una histiocitosis de células no Langerhans clase II; es una enfermedad rara de origen desconocido que afecta principalmente a mujeres jóvenes. Las manifestaciones clínicas incluyen afectación articular y cutánea caracterizada por artritis erosiva y lesiones cutáneas de aspecto papulonodular.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 31 años que inició su padecimiento con artralgias en los carpos, los tarsos, las rodillas y los hombros. Un mes después tuvo lesiones papulonodulares en la cabeza, las extremidades superiores, predominantemente en las manos, que formaban un patrón de pápulas periungueales y afectación de la mucosa oral en el área gingival. El resultado histopatológico reveló epidermis con procesos interpapilares aplanados y dermis con infiltrado denso de células de aspecto histiocítico y citoplasma eosinófilo. La inmunohistoquímica para CD68 fue positiva y para CD1a y S100 resultó negativa, con lo que se estableció el diagnóstico de reticulohistiocitosis multicéntrica. Se inició tratamiento con prednisona oral 1 mg/kg y metotrexato 15 mg/semana. Después de tres meses de tratamiento se observó disminución de las lesiones en las manos y desaparición de las de la piel cabelluda.

CONCLUSIONES: La reticulohistiocitosis multicéntrica es una enfermedad sistémica que en ocasiones se asocia con neoplasias y enfermedades autoinmunitarias, por lo que es importante la evaluación integral del paciente. El resultado histopatológico es fundamental para establecer el diagnóstico; no existe un tratamiento que cure por completo los síntomas; sin embargo, se recomiendan los inmunosupresores cuyo principal objetivo es prevenir la artropatía destructiva.

PALABRAS CLAVE: Reticulohistiocitosis multicéntrica; histiocitosis; artritis.

Abstract

BACKGROUND: Multicentric reticulohistiocytosis is a non-Langerhans cell histiocytosis class II; it is a rare disease of unknown etiology that mainly affects young women. Clinical manifestations include articular and cutaneous involvement characterized by erosive arthritis and papulonodular skin lesions.

CLINICAL CASE: A 31-year-old female patient began with generalized arthralgias in the carpal, tarsal, knee, and shoulder joints. One month later, she started with papulonodular lesions in the head and upper extremities, mainly in hands with a pattern of periungual papules and involvement of oral mucosa. The histopathological result revealed epidermis with flattening of interpapillary processes and dermis with a dense infiltrate of histiocytic cells with eosinophilic cytoplasm. Immunostaining was positive for CD68 and negative for CD1a and S100, based on these results a diagnosis of multicentric reticulohistiocytosis was established. Treatment was started with oral prednisone at a dose of 1 mg/kg and methotrexate 15 mg/week. After 3 months of treatment there was decrease of skin lesions in the hands and the disappearance of lesions on the scalp.

¹ Médico residente de Medicina Interna, Unidad Médica Alta Especialidad núm. 71, IMSS, Torreón, Coahuila, México.

² Dermatólogo, práctica privada. Chihuahua, México.

³ Patólogo, práctica privada. Chihuahua, México.

Recibido: octubre 2022

Aceptado: enero 2023

Correspondencia

Mayte Aseret Martínez Niño
mayteaseret363@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Martínez-Niño MA, Abad-Guangorena EA, Luévano-González A. Reticulohistiocitosis multicéntrica: enfermedad poco común. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 502-508.

CONCLUSIONS: Multicentric reticulohistiocytosis is a systemic disease that has been associated with neoplasms and autoimmune diseases, thus, a complete evaluation of the patient is mandatory. The histopathological result is essential to establish the diagnosis, there is no treatment that completely cures the symptoms; however, immunosuppressants are recommended, whose main objective is to prevent destructive arthropathy.

KEYWORDS: Multicentric reticulohistiocytosis; Histiocytosis; Arthritis.

ANTECEDENTES

Las reticulohistiocitosis forman parte de las histiocitosis que se distinguen por la proliferación y acumulación de macrófagos, células dendríticas o células derivadas de los monocitos en tejidos y órganos.^{1,2} Pueden clasificarse en tres grupos: la reticulohistiocitosis multicéntrica es la forma de manifestación más común y se caracteriza por múltiples lesiones cutáneas, artritis y en algunas ocasiones manifestaciones sistémicas. La reticulohistiocitosis cutánea difusa es la menos común y la afectación es exclusivamente cutánea sin daño articular o sistémico; se manifiesta con múltiples pápulas en la cara, el tronco y las extremidades. Por último, el reticulohistiocitoma solitario sobreviene como una lesión nodular única que se localiza principalmente en la cabeza o el cuello.^{3,4}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 31 años que inició su padecimiento con un cuadro de artralgias generalizadas que afectaban las articulaciones de los carpos, los tarsos, las rodillas y los hombros con ligera afectación de las articulaciones interfalángeas proximales. La paciente inició tratamiento con leflunomida e hidroxicloroquina. Un mes después tuvo una dermatosis que consistía en le-

siones papulonodulares en la cabeza (**Figura 1**), las extremidades superiores, predominantemente con afectación en las manos (**Figura 2**); también se observaba un patrón de pápulas periungueales (**Figura 3**), además de daño de la mucosa oral en el área gingival (**Figura 4**). Tenía dolor articular, 8 de 10, que limitaba la deambulaci3n, adem3s de flogosis y aumento de la temperatura. Los estudios de ANAs 1:320 mostraron patr3n de inmunofluorescencia ausente; el factor reumatoide, anti-CCP, VSG y prote3na C fueron negativos y el perfil tiroideo no mostr3 alteraciones.

Tres meses despu3s de la falla del primer tratamiento la paciente acudi3 a consulta de Dermatolog3a, donde se tomaron dos biopsias: una de un n3dulo en el dedo de la mano y otra del antebrazo. El resultado histopatol3gico revel3 epidermis con procesos interpapilares aplanados, en la dermis infiltrado denso en cuña de c3lulas de aspecto histioc3tico con n3cleo indentado y nucl3olo peque1o, citoplasma eosin3filo y levemente vacuolado; dichas c3lulas disecaban las fibras de col3geno y se extend3an hasta la porci3n profunda. **Figuras 5 y 6**

La inmunohistoqu3mica para CD68 fue positiva (**Figura 7**) y para CD1a y S100 result3 negativa; se estableci3 el diagn3stico de histiocitosis cut3nea de tipo no Langerhans y, en correlaci3n con el



Figura 1. Nódulos eritematosos en la piel cabelluda.



Figura 3. Patrón clásico de pápulas periungueales.

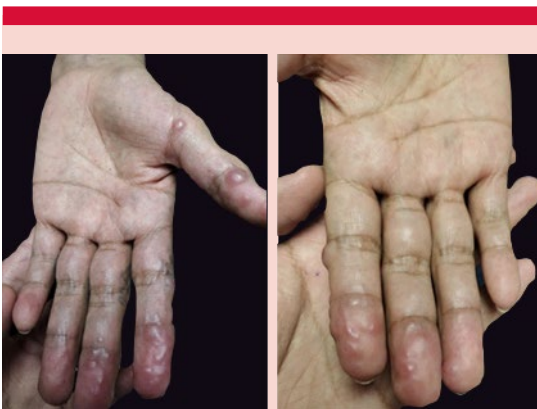


Figura 2. Nódulos eritematosos en las manos.

cuadro clínico, el diagnóstico fue de reticulohistiocitosis multicéntrica. Se inició tratamiento con prednisona oral a razón de 1 mg/kg y metotrexato 15 mg a la semana con vigilancia hepática sin alteraciones.

En la actualidad, a 3 meses de tratamiento, ha mejorado considerablemente con disminución de las lesiones en las manos y desaparición de las lesiones en la piel cabelluda y los antebrazos. Persiste una ligera limitación del movimiento de las manos y las rodillas, por lo que la paciente recibe rehabilitación física.



Figura 4. Lesiones en la mucosa gingival.

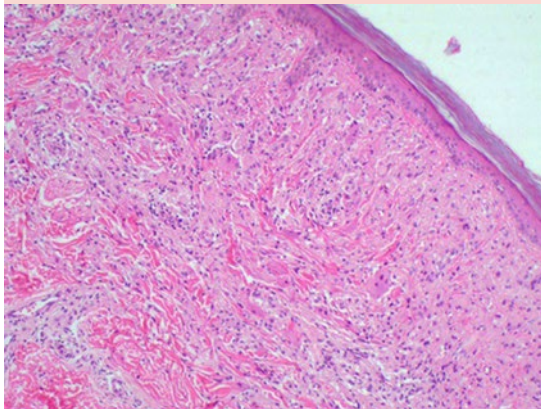


Figura 5. Epidermis con procesos interpapilares aplanados, dermis con infiltrado de células de aspecto histiocítico con citoplasma eosinófilo que se extienden hasta la porción profunda del corte. Hematoxilina y eosina 10x.

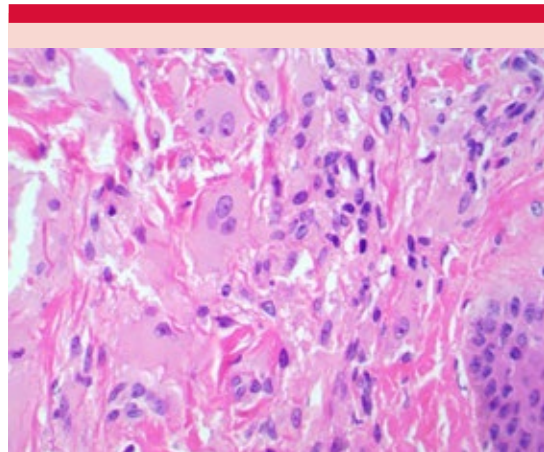


Figura 6. Acercamiento al infiltrado de células de aspecto histiocítico con citoplasma eosinófilo. Hematoxilina y eosina 40x.

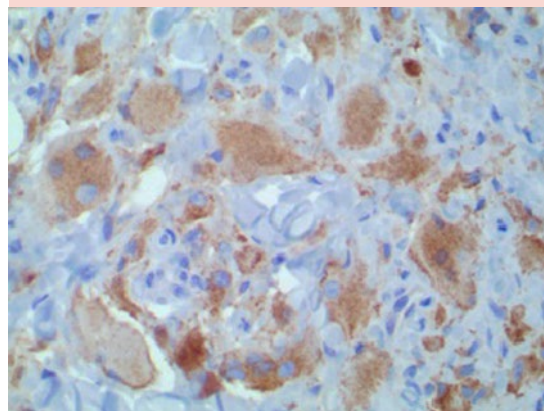


Figura 7. Inmunohistoquímica positiva para CD68. 40x.

DISCUSIÓN

La reticulohistiocitosis multicéntrica se clasifica como una histiocitosis de células no Langerhans, es una enfermedad poco frecuente y de causa desconocida que afecta principalmente a mujeres jóvenes hasta 3 veces más que a los hombres;

la edad de aparición más común es entre 30 y 50 años. La bibliografía reporta que en todo el mundo se han documentado alrededor de 300 casos.^{4,5}

En 1937 se describió esta enfermedad y en 1954 Goltz y Laymon le asignaron el nombre de reticulohistiocitosis multicéntrica.⁶

La patogénesis de la enfermedad se desconoce; sin embargo, una de las hipótesis es que el aumento de las citocinas proinflamatorias, como el TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-12 secretadas por monocitos y macrófagos, están implicadas en la patogénesis de la enfermedad.^{5,7,8,9}

El cuadro clínico se caracteriza por síntomas articulares y cutáneos. Los síntomas articulares más frecuentes son artritis simétrica y erosiva que afecta las manos con daño de las articulaciones interfalángicas distales, los codos, los hombros, las caderas, las rodillas y los pies que puede progresar a una artropatía deformante y destructiva.⁶

La afectación cutánea se manifiesta como lesiones papulonodulares en la piel y las mucosas de predominio en las manos, los antebrazos, la cara y las orejas.^{4,10,11} Algunos pacientes pueden padecer pápulas periungueales que forman un patrón de perlas periungueales; estas lesiones se consideran patognomónicas de la enfermedad.^{6,12}

Puede haber síntomas constitucionales, como fiebre, fatiga, debilidad, pérdida de peso y anorexia.^{5,8} Puede haber daño sistémico que se manifiesta como derrame pleural, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca y miocarditis; también se ha reportado afectación de los riñones, el hígado, el aparato genital y gastrointestinal.^{5,6}

El orden de aparición de los síntomas varía en cada paciente; sin embargo, hasta un 40% de los casos inicia con síntomas articulares, el 30%

comienza con afectación cutánea y el otro 30% inicia con ambas.⁴ Debido al daño articular y cutáneo que causa, puede confundirse fácilmente con otras enfermedades reumatológicas, como artritis reumatoide, artritis psoriásica o dermatomiositis.^{6,8,13}

La bibliografía reporta que hasta en un 25% de los casos se asocia con malignidades, como leucemia, linfoma, tumores sólidos de mama, colon, pulmón, ovario, cuello uterino y melanoma.^{8,10,14} También se ha asociado con tuberculosis, hiperlipidemia, enfermedad tiroidea y enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, polimiositis y cirrosis biliar primaria.^{5,8}

El diagnóstico se establece con el cuadro clínico y el resultado histopatológico de la piel o de la membrana sinovial.⁶ En términos histopatológicos, se distingue por histiocitos y células gigantes multinucleadas en vidrio esmerilado con citoplasma eosinofílico positivas para ácido peryódico de Schiff (PAS).^{10,13} La inmunohistoquímica resulta positiva para marcadores de macrófagos como CD68, CD45, CD4 y lisozimas y negativo para marcadores de células de Langerhans como S100, factor XIIIa y CD1a.^{4,10,11}

No existen estudios de laboratorio específicos para diagnosticar esta enfermedad; algunos pacientes pueden mostrar anemia y elevación de VSG y PCR. El factor reumatoide, anti-CCP, ANA, anti-Ro y anti-La habitualmente se encuentran negativos siempre y cuando el paciente no tenga alguna otra enfermedad autoinmunitaria.^{5,12}

Deben solicitarse radiografías de manos para valorar las articulaciones, en ellas normalmente se observa ausencia de formación de hueso en el periostio sin datos de osteoporosis, lo que la diferencia de las artritis inflamatorias.^{14,15,16} Los estudios de imagen, como la tomografía

computada con emisión de positrones, son útiles en caso de sospecha de malignidad asociada.⁵

No hay guías ni tratamiento específico de esta enfermedad, existen varias opciones terapéuticas; sin embargo, ninguna ha demostrado ser totalmente eficaz y el grado de respuesta al tratamiento médico varía entre cada paciente.^{3,12}

Por lo general, el tratamiento inicial es la combinación de esteroides sistémicos con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME);¹⁰ se recomienda la combinación de esteroides como prednisona 7.5-30 mg al día y metotrexato 10 a 25 mg por semana.^{5,12,13,14} En un estudio multicéntrico Tariq y colaboradores encontraron que el FARME más efectivo para el control de los síntomas es el metotrexato.¹³

Otras opciones de tratamiento que se han prescrito son: ciclofosfamida vía oral 100 mg al día o pulsos de 750-1000 mg vía intravenosa, clorambucilo 0.1-2 mg/kg al día, azatioprina 100-150 mg al día, leflunomida 10-20 mg al día y bisfosfonatos como ácido zoledrónico 4 mg al día.^{5,12,14}

También se han indicado tratamientos anti-TNF- α debido a que en estos pacientes se ha encontrado aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias, como el TNF- α . Los agentes prescritos son infliximab, etanercept y adalimumab; sin embargo, se recomienda reservar la administración de estos medicamentos para casos resistentes. Se recomienda protección solar debido a que pueden aparecer nuevas lesiones en la piel por el fenómeno de Koebner inducido por la luz ultravioleta.^{5,7}

En los pacientes con una neoplasia maligna concomitante el tratamiento de la misma resulta en el alivio de los síntomas de la reticulohistiocitosis multicéntrica; también es importante indagar so-

bre síntomas sugerentes de tuberculosis porque en estos casos la terapia con inmunosupresores estaría contraindicada.¹⁴

El pronóstico de la enfermedad es impredecible, en la mayoría de los casos remite de manera espontánea en un periodo de 5 a 10 años; sin embargo, si no se inicia tratamiento la enfermedad evolucionará a una artropatía destructiva.^{8,10,12}

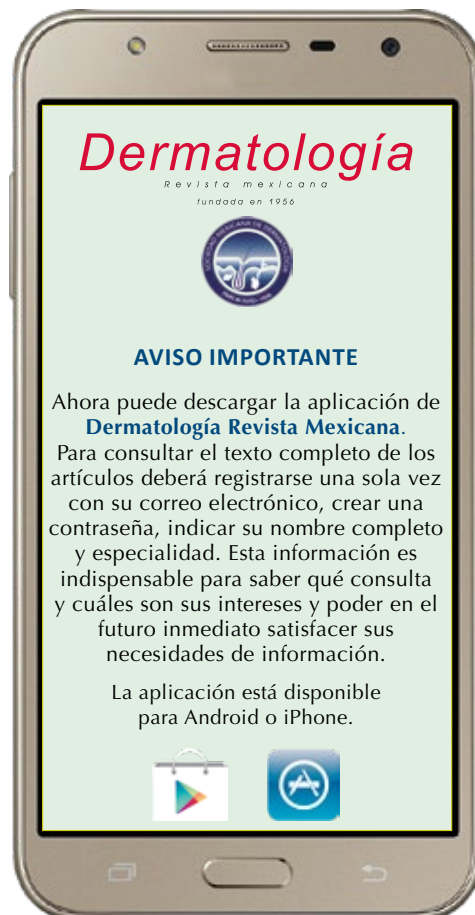
CONCLUSIONES

Se comunica el caso de una paciente con un cuadro clínico y resultado histopatológico compatible con reticulohistiocitosis multicéntrica. La evaluación integral del paciente es fundamental porque esta enfermedad está relacionada con neoplasias y enfermedades autoinmunitarias. Por este motivo, no existe un consenso establecido en cuanto al tratamiento de elección; diversos autores recomiendan como tratamiento inicial el metotrexato y prednisona. El principal objetivo del tratamiento médico es prevenir la artropatía destructiva que puede llegar a causar discapacidad importante. Se decidió comunicar este caso debido a que es una enfermedad poco frecuente y hay pocos casos reportados en todo el mundo.

REFERENCIAS

1. Emile JF, Abila O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127 (22): 2672-2681. doi:10.1182/blood-2016-01-690636
2. Caputo R, Marzano AV, Passoni E, Berti E. Unusual variants of non-Langerhans cell histiocytoses. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57 (6): 1031-1045. doi:10.1016/j.jaad.2007.03.014
3. Vázquez-Bayo MA, Rodríguez-Bujaldón A, Jiménez-Puyá R y col. Reticulohistiocitosis cutánea difusa. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97 (2): 118-121. doi: 10.1016/S0001-7310(06)73362-2
4. Comonfort TV, Almánzar EC, Guzmán E y col. Reticulohistiocitosis multicéntrica: reporte de caso. *Dermatol CMQ* 2020; 18 (2): 108-110.
5. Toz B, Büyükbabani N, İnanç M. Multicentric reticulohistiocytosis: Rheumatology perspective. *Best Pract Res*

- Clin Rheumatol 2016; 30 (2): 250-260. doi:10.1016/j.berh.2016.07.002
6. Sanchez-Alvarez C, Sandhu AS, Crowson CS, et al. Multicentric reticulohistiocytosis: the Mayo Clinic experience (1980-2017). Rheumatology (Oxford) 2020; 59 (8): 1898-1905. doi:10.1093/rheumatology/kez555
 7. Motegi S, Yonemoto Y, Yanagisawa S, et al. successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with adalimumab, prednisolone and methotrexate. Acta Derm Venereol 2016; 96 (1): 124-125. doi:10.2340/00015555-2170
 8. Kuntoji V, Kudligi C, Bhagwat PV, et al. Multicentric reticulohistiocytosis: A case report with review. Our Dermatol Online 2017; 8 (3): 302-305. doi:10.7241/ourd.20173.87
 9. Islam AD, Naguwa SM, Cheema GS, Hunter JC, Gershwin ME. Multicentric reticulohistiocytosis: a rare yet challenging disease. Clin Rev Allergy Immunol 2013; 45 (2): 281-289. doi:10.1007/s12016-013-8362-2
 10. Shwe S, Sharma A, Elsensohn AN, Doan L, Smith J. Multicentric reticulohistiocytosis in a patient with thymic carcinoma. JAAD Case Rep 2019; 5 (8): 720-722. doi:10.1016/j.jdcr.2019.06.012
 11. Kumar BM, Savitha SA, Kirti K. Multicentric reticulohistiocytosis with pure cutaneous involvement. Clin Dermatol Rev 2020; 4 (2): 176-8. doi: 10.4103/CDR.CDR_23_19
 12. Macía-Villa CC, Zea-Mendoza A. Multicentric reticulohistiocytosis: case report with response to infliximab and review of treatment options. Clin Rheumatol 2016; 35 (2): 527-534. doi:10.1007/s10067-014-2611-5
 13. Tariq S, Hugenberg ST, Hirano-Ali SA, Tariq H. Multicentric reticulohistiocytosis (MRH): case report with review of literature between 1991 and 2014 with in depth analysis of various treatment regimens and outcomes. Springerplus 2016; 5: 180. doi:10.1186/s40064-016-1874-5
 14. Tajirian AL, Malik MK, Robinson-Bostom L, Lally EV. Multicentric reticulohistiocytosis. Clin Dermatol 2006; 24 (6): 486-492. doi:10.1016/j.clindermatol.2006.07.010
 15. Chisolm SS, Schulman JM, Fox LP. Adult xanthogranuloma, reticulohistiocytosis, and Rosai-Dorfman disease. Dermatol Clin 2015; 33 (3): 465-473. doi:10.1016/j.det.2015.03.011
 16. Selmi C, Greenspan A, Huntley A, Gershwin ME. Multicentric reticulohistiocytosis: a critical review. Curr Rheumatol Rep 2015; 17 (6): 511. doi:10.1007/s11926-015-0511-6



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9937>

Complejo vasculocutáneo de la pierna y síndrome de Budd-Chiari como complicaciones del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos

Vasculocutaneous complex of the leg and Budd-Chiari syndrome as complications of antiphospholipid antibody syndrome.

Michelle Alcocer Salas,¹ Mary Jose Santiago Benitez,² José María Zepeda Torres³

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome antifosfolipídico es una trombofilia que puede afectar a prácticamente cualquier órgano o sistema. Las manifestaciones cutáneas son diversas y, si bien no pertenecen a los criterios diagnósticos, pueden ser la manifestación inicial y, en ocasiones, también puede afectar otros órganos como en el síndrome de Budd-Chiari, trastorno vascular poco frecuente del hígado, que se define como la obstrucción del flujo venoso hepático que puede localizarse en cualquier lugar desde las pequeñas vénulas hepáticas hasta la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha. Los estados hipercoagulables suelen ser la causa principal.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 30 años que inició su padecimiento con un complejo vasculocutáneo de la pierna como primera manifestación de un síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos que, a pesar de recibir anticoagulación, se complicó con el síndrome de Budd-Chiari.

CONCLUSIONES: Las manifestaciones cutáneas pueden ser la forma inicial de manifestación del síndrome antifosfolipídico hasta en un 30.5-41% y suele ser el precedente de manifestaciones más graves, como la tromboembolia pulmonar y otras complicaciones sistémicas, como el síndrome de Budd-Chiari, este último se ha reportado poco en la bibliografía, por lo que es necesario un alto índice de sospecha. Ante un paciente joven con úlceras crónicas, sin factores de riesgo, debe considerarse esta posibilidad diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos; síndrome de Budd-Chiari; trombofilia.

Abstract

BACKGROUND: Antiphospholipid syndrome is a thrombophilia that can affect practically any organ or system. Cutaneous manifestations are diverse, although they do not belong to the diagnostic criteria of the syndrome, they can be the initial manifestation of this syndrome. Sometimes it can affect other organs, such as in Budd-Chiari syndrome, which is a rare vascular disorder of the liver, that is defined as hepatic venous outflow obstruction that can be located anywhere from the small hepatic venules to the entrance of the inferior vena cava into the right atrium. Hypercoagulable states are usually the main cause.

CLINICAL CASE: A 30-year-old male patient who presented with a vasculocutaneous complex of the leg as the first manifestation of a proven antiphospholipid syndrome who, despite anticoagulation therapy, later developed a Budd-Chiari syndrome.

¹ Residente de primer año de Dermatología, Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Zapopan, Jalisco, México.

² Residente de primer año de Medicina Interna, Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

³ Médico pasante de servicio social, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: noviembre 2022

Aceptado: enero 2023

Correspondencia

Michelle Alcocer Salas
dra.malcochersalas@outlook.es

Este artículo debe citarse como:

Alcocer-Salas M, Santiago-Benitez MJ, Zepeda-Torres JM. Complejo vasculocutáneo de la pierna y síndrome de Budd-Chiari como complicaciones del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 509-516.

CONCLUSIONS: Cutaneous manifestations can be the initial form of presentation of antiphospholipid syndrome in up to 30.5-41% and are usually the precedent for more serious manifestations, such as pulmonary thromboembolism and other systemic complications, such as Budd-Chiari syndrome. The latter has been little reported. We must consider this diagnostic possibility in the presence of chronic ulcers in young patients without risk factors.

KEYWORDS: Antiphospholipid syndrome; Budd-Chiari syndrome; Thrombophilia.

ANTECEDENTES

Epidemiología

El síndrome antifosfolipídico es una trombofilia y enfermedad sistémica autoinmunitaria que se caracteriza por morbilidad obstétrica, trombosis venosa, arterial o ambas, en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.¹ Se clasifica en primario cuando no guarda relación con alguna enfermedad autoinmunitaria y secundario cuando ocurre en presencia de éstas.¹ El lupus eritematoso sistémico es la enfermedad autoinmunitaria que más se asocia en los casos secundarios. La relación mujer a hombre en el síndrome antifosfolipídico es de 5:1.² Es difícil estimar la epidemiología debido a que ha habido cambios en la definición de los criterios diagnósticos y a la carencia de estandarización para detectar los anticuerpos antifosfolipídicos. Según la epidemiología de Reino Unido, la incidencia máxima de síndrome antifosfolipídico en hombres de 55 a 59 años fue de 2.2 por cada 100,000, la prevalencia fue de 50 por cada 100,000 en mujeres y de 9.8 por cada 100,000 en hombres.¹

Clínica

Este síndrome puede afectar a prácticamente cualquier órgano o sistema. Las manifestaciones

cutáneas son diversas, aunque no pertenecen a los criterios diagnósticos, pueden ser la manifestación inicial de este síndrome, de ahí la importancia de tenerlo en cuenta y todos los dermatólogos debemos investigar intencionadamente la posibilidad de síndrome antifosfolipídico cuando los hallazgos cutáneos estén relacionados con trombosis venosa o arterial.³

Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones cutáneas pueden estar presentes en el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos e, incluso, pueden ser la manifestación inicial. Por lo anterior, es importante investigar a los pacientes con manifestaciones que se han relacionado con trombosis arterial o venosa o microtrombosis. Las manifestaciones clínicas cutáneas incluyen: livedo reticularis, anetodermia, úlceras cutáneas, acrocianosis, gangrena digital, dermatografismo, alopecia difusa, fenómeno de Raynaud, nódulos reumatoides, pioderma gangrenoso, granuloma piógeno, atrofia blanca, livedo racemosa y hemorragias en astillas.³

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico deben estar presentes al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio. Los criterios clínicos incluyen:

trombosis vascular, ya sea arterial, venosa o ambas demostrada objetivamente por un estudio de imagen o histopatológico; asimismo, las pérdidas fetales se consideran un criterio clínico. En cuanto a los criterios de laboratorio es necesaria la positividad de los anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardioli-pina, anti-b2- glicoproteína) con una elevación persistente de al menos 12 semanas.²

Deben excluirse factores de riesgo de desarrollar trombosis como: la edad (mayor a 55 años en hombres y mayor a 65 años en mujeres), factores de riesgo cardiovascular, índice de masa corporal mayor a 30, microalbuminuria, tasa de filtrado glomerular menor a 60 mL/min, consumo de anticonceptivos, síndrome nefrótico, cáncer, inmovilización y cirugía reciente.²

Existen otras manifestaciones clínicas que no están incluidas en los criterios diagnósticos y se conocen como las manifestaciones *no criterio* e incluyen: trombocitopenia, nefropatía asociada con anticuerpos antifosfolipídicos, enfermedad valvular cardíaca, livedo reticularis, afección cognitiva y otros.¹

Tratamiento

Las recomendaciones actuales para el tratamiento del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos incluyen anticoagulación oral a largo plazo, como profilaxis contra nuevos eventos trombóticos; la duración del tratamiento y la intensidad deben ajustarse según las características clínicas e inmunológicas de cada paciente.⁴ Se recomienda trombotprofilaxis secundaria a los pacientes que ya hayan tenido un primer evento de trombosis y se recomienda tratamiento con antagonistas de la vitamina K para lograr una INR meta de 2-3. El rivaroxabán (un inhibidor selectivo del factor X de la coagulación) no debe administrarse a pacientes con triple positividad para anticuerpos antifosfolipídicos porque esto genera mayor riesgo de recurrencias. En los casos en

que los pacientes no logran el INR meta a pesar de recibir un inhibidor de la vitamina K, deben considerarse los anticoagulantes orales. Una vez alcanzada la meta de INR debe continuarse con aspirina oral a dosis bajas o cambiar a heparina de bajo peso molecular.⁵

Síndrome de Budd-Chiari

Epidemiología

El síndrome de Budd-Chiari se define como la obstrucción al flujo de salida venoso hepático que puede localizarse desde las pequeñas vénulas hepáticas hasta la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha.^{6,7} Es poco común, tiene incidencia estimada de 1 en 2.5 millones de personas por año.⁸ La causa es variable, los estados hipercoagulables hereditarios representan la primer causa, algunos de ellos, como la deficiencia de antitrombina, proteína C y S, así como mutaciones en la protrombina G20210A e, incluso, estados hipercoagulables adquiridos, como el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, la hemoglobinuria paroxística nocturna, la enfermedad de Behcet, el consumo de anticonceptivos orales, el embarazo y el puerperio, así como la policitemia vera y la trombocitemia esencial son los responsables en algunos pacientes.^{9,10}

Clínica

Se caracteriza por dolor abdominal, hepatomegalia y ascitis; la manifestación clínica puede variar desde casos casi asintomáticos hasta insuficiencia hepática fulminante.⁹ Los síntomas incluyen: dolor abdominal, ascitis, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, encefalopatía y sangrado gastrointestinal. En el 20% de los pacientes la manifestación es aguda, en el 40% es subaguda con signos y síntomas menores a seis meses de evolución y en el 40% restante es crónica con signos y síntomas mayores a seis meses de evolución, evidencia de hipertensión portal, cirrosis o ambas.⁶

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico se necesitan estudios complementarios, como la ecografía abdominal, que tiene sensibilidad y especificidad altas. En la ecografía se observa ausencia de flujo o un flujo retrógrado en las venas hepáticas o en la vena cava inferior. Otros estudios que pueden practicarse son la tomografía computada y la resonancia magnética de abdomen, que de igual manera evidenciará la oclusión de las venas hepáticas. Además, es importante descartar otras causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica, como las infecciones virales, el alcoholismo, la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson.⁶ La biopsia, como método diagnóstico, es útil únicamente cuando la trombosis se limita a las pequeñas venas intrahepáticas y generalmente se observa congestión, necrosis coagulativa, pérdida de hepatocitos sin infiltrado inflamatorio o necrosis.¹¹

Tratamiento

Es indispensable la identificación de la enfermedad de base para dar un tratamiento dirigido. En muchos casos, específicamente en las trombofilias y el síndrome de anticuerpos antifosfolipídico, la anticoagulación sigue estando indicada.

Se recomienda iniciar la anticoagulación de manera temprana, aun si no se ha identificado el trastorno de base porque controla la enfermedad hepática en un 25% de los pacientes cuando el daño es leve. De los anticoagulantes se recomienda la heparina de bajo peso molecular al iniciar la anticoagulación y no existe diferencia entre la eficacia de las heparinas y la de los antagonistas de la vitamina K. Los pacientes con estenosis de la vena cava inferior o de las venas hepáticas y con síntomas son aptos a angioplastia percutánea; el tratamiento para los pacientes asintomáticos aún está en debate.

Otra opción terapéutica son los TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) que están indicados en los pacientes con descontrol de la enfermedad a pesar de las opciones terapéuticas comentadas. Por último, también puede considerarse el trasplante hepático cuando el paciente no ha tenido una respuesta satisfactoria.¹¹

Asociación de ambos síndromes

La relación entre el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y el síndrome de Budd-Chiari se ha comunicado en escasos reportes en la bibliografía. Espinosa y su grupo describieron las características clínicas e inmunológicas de 43 pacientes con síndrome de Budd-Chiari y síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, de los que 32 tuvieron un síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos primario y en 11 fue secundario. En este mismo estudio, el síndrome de Budd-Chiari fue la manifestación inicial del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos en 28 pacientes (65%).⁶

Comunicamos un caso de aparición de síndrome de Budd-Chiari en un paciente con síndrome antifosfolipídico.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 30 años, quien inició su padecimiento actual con aparición de una úlcera en el miembro pélvico derecho de larga evolución, sin mejoría aparente. Acudió a valoración por disnea progresiva y al interrogatorio directo refirió ortopnea, tos no productiva, así como pérdida de peso no intencionada de 22 kg. A la exploración física se encontró hemodinámicamente estable y con signos vitales dentro de parámetros normales. Se observó una dermatosis que afectaba la extremidad inferior derecha en cara lateral de la pierna, constituida por una úlcera que medía 15 x 10 cm de diámetro, con bordes netos, de fondo sucio y de forma irregular, dolorosa, de olor fétido, con dermatitis ocre en la periferia y pulsos periféricos presentes. **Figura 1**



Figura 1. Imagen clínica del complejo vasculocutáneo de la pierna.

Los exámenes de laboratorio al ingreso no mostraron alteraciones hematológicas o hidroelectrolíticas. El antígeno SARS-CoV-2 fue negativo. La ecografía Doppler de miembros inferiores evidenció trombosis venosa profunda antigua. A su vez, por tratarse de un paciente joven sin factores de riesgo de insuficiencia venosa, se solicitaron estudios adicionales en búsqueda de trombofilia que documentaron positividad de los anticuerpos antifosfolípidos. **Cuadro 1**

Se estableció el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos según los criterios clínicos y bioquímicos para el diagnóstico (**Cuadro 2**). Como estudios complementarios se practicó angiotomografía pulmonar por el cuadro de disnea, que documentó tromboembolismo pulmonar izquierdo. El ecocardiograma transtorácico reportó insuficiencia cardíaca crónica con disfunción sistólica con FEVI 55% PSAP 101 mmHg, regurgitación severa y ventrículo derecho con hipocinesia generalizada. Se inició anticoagulación con warfarina. Se alcanzaron metas terapéuticas con base en el INR y se decidió el alta hospitalaria. Sin embargo, dos meses después acudió nuevamente al servicio de Urgencias por padecer dolor abdominal de 13 días de evolución localizado en el hipocondrio derecho, EVA 2/10 de tipo cólico con irradiación hacia la región subescapular derecha que cedía parcialmente con analgésico e ictericia de las conjuntivas y la piel. Posteriormente se agregó vómito de contenido gastroalimentario en una ocasión y aumento del dolor (EVA 7/10). Se recibió con signos vitales dentro de parámetros normales e ingresó al hospital para abordar el dolor abdominal. Se descartó pancreatitis e infección de las vías urinarias. El ultrasonido hepático evidenció dilatación de la vía biliar y dilatación de las venas suprahepáticas. La angiotomografía de abdomen reportó imagen sugerente de trombos en la vena cava en desembocadura de ambas venas renales, con lo que se estableció el diagnóstico de síndrome de Budd-Chiari en el contexto de un paciente con estado protrombótico. Fue valorado por los servicios de Hematología y Reumatología donde se indicó continuar el tratamiento con anticoagulación con enoxaparina más warfarina para alcanzar la meta del INR. Se decidió el alta hospitalaria con control en la consulta externa y como tratamiento warfarina 2.5 mg vía oral cada 24 horas, metoprolol tabletas 50 mg cada 24 horas, espironolactona 25 mg cada 24 horas, atorvastatina tabletas 20 mg cada 24 horas y bosentán 62.5 mg cada 12 horas.

Cuadro 1. Resultados de exámenes de laboratorio al ingreso del paciente

Biometría hemática		Valor de referencia
Hemoglobina (g/dL)	10.150	13.00-15.00
Hematocrito (%)	31.4	39-45%
Eritrocitos (x 10 ⁶ /μL)	3.51	4.00-6.00
VGM (fl)	89.5	78.00-100.00
HCM (pg)	28.8	27.00-34.00
CMHG (g/dL)	32.3	31.00-34.00
Serie blanca		Valor de referencia
Leucocitos (x 10 ³ /μL)	15.96	4.00-12.00
Linfocitos (%)	18	1.0-13.00
Monocitos (%)	11	0.00-7.00
Eosinófilos (%)	0	0.00-3.00
Neutrófilos (%)	71	40.00-77.00
Bandas (%)	0	0-11
Linfocitos (x 10 ³ /μL)	2.84	1.00-4.20
Monocitos (x 10 ³ /μL)	1.67	0.10-0.80
Eosinófilos (x 10 ³ /μL)	0.06	0.00-0.20
Basófilos (x 10 ³ /μL)	0.03	0.00-0.02
Neutrófilos (x 10 ³ /μL)	11.36	2.00-6.00
Immunológicos		Valor de referencia
Anticuerpo anti-DNA	0.913	0.000-0.9000
Anticuerpo anti-LA	0.151	0.000-0.9000
Anticuerpo anti-RO	0.01	0.000-0.90
Anticoagulante lúpico	4.87	Negativo menor a 0.9; positivo mayor a 1
Anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína 1	170.700	Negativo menor a 20; positivo mayor a 70
Anticuerpo anticardiolipina IgG	51.49	Negativo de 0-10; positivo moderado de 20-79
Anticuerpo anticardiolipina IgM	100.000	Negativo menor a 15.0; positivo alto mayor a 80
Proteína S (%)	20.0%	70.0-150.0
Proteína C (%)	72.0%	60.00-130.00
Factor V de Leiden	No detectado	No detectado
Perfil TORCH		Valor de referencia
Anticuerpo IgG toxoplasma (UI/mL)	82.40	Reactivo: mayor a 8.0
Anticuerpo IgG anti-citomegalovirus (UI/mL)	15.900	Positivo mayor a 1.1
Anticuerpo IgM anti-toxoplasma (UI/mL)	0.040	Reactivo: mayor de 1.1
Anticuerpo IgM anti-citomegalovirus (UI/mL)	0.462	Reactivo: mayor a 1.1
Anticuerpos IgM anti-rubéola (UI/mL)	0.594	Reactivo: mayor de 1.1
Tiempos de coagulación		Valor de referencia
Dímero D (ng/dL)	914.0	0.0-500.0
Fibrinógeno (mg/dL)	591	200-400
Tiempo de protrombina (seg)	19.3 s	10.0-14.0
Tiempo de tromboplastina parcial (seg)	141.9	25.1-36.5

Cuadro 2. Criterios de clasificación revisados para el síndrome antifosfolipídico²**Criterios clínicos****Trombosis vascular**

- Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o ambos en cualquier órgano o tejido, confirmado objetivamente por criterios validados (estudios de imagen o histopatología). Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación de la pared de las venas.

Embarazo

- Una o más muertes de un feto morfológicamente normal a la semana 10 de gestación, con la morfolología documentada por ultrasonido o examen directo del feto, o
- Uno o más partos pretérmino de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a eclampsia o preeclampsia severa de acuerdo con las definiciones estandarizadas, o datos de insuficiencia placentaria, o
- Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de la semana 10 de gestación, y tras descartar anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas excluidas

Criterios bioquímicos

1. Anticoagulante lúpico (LA) presente en plasma, en una o más ocasiones con al menos 12 semanas entre cada determinación
2. Anticuerpo anticardiolipina (aCL) (IgG, IgM o ambas) en suero o plasma a títulos medios o altos (mayor al percentil 99), determinados en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas entre cada determinación, medidos mediante ELISA
3. Anticuerpo anti-b2-glicoproteína 1 (anti-b2-GPI) (IgG, IgM o ambas) en suero o plasma en títulos superiores al percentil 99, presente en dos o más determinaciones con 12 semanas de separación, medido mediante ELISA

El diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos debe excluirse si existe un periodo menor a 12 semanas y mayor de 5 años entre la positividad de los anticuerpos antifosfolipídicos y las manifestaciones clínicas. Los factores de riesgo de trombosis incluyen: edad mayor a 55 años en hombres y mayor a 65 años en mujeres y cualquiera de los factores de riesgo cardiovascular establecidos: hipertensión, diabetes mellitus, elevación del colesterol LDL o disminución del colesterol HDL, tabaquismo, IMC mayor a 30 kg/m², microalbuminuria, tasa de filtrado glomerular estimada menor a 60 mL/min, trombofilias, administración de anticonceptivos orales, síndrome nefrótico, malignidad, inmovilización y cirugía reciente. Por tanto, los pacientes que cumplen los criterios deben estratificarse según las causas que contribuyen a la trombosis. Un episodio trombotico en el pasado podría considerarse un criterio clínico. La trombosis venosa superficial no está incluida en los criterios clínicos. La insuficiencia placentaria se describe en el caso de pruebas de vigilancia fetal anormales o poco tranquilizadoras, por ejemplo, una prueba sin estrés no reactiva, sugerente de hipoxemia fetal; análisis de forma de onda de velocimetría de flujo Doppler anormal, que sugiere hipoxemia fetal, por ejemplo: ausencia de flujo diastólico final en la arteria umbilical; oligohidramnios, por ejemplo: un índice de líquido amniótico de 5 cm o menos; o un peso posnatal al nacer inferior al percentil 10 para la edad gestacional.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones cutáneas pueden ser la forma inicial de aparición del síndrome antifosfolipídico hasta en un 30.5-41%. De forma general, las lesiones dermatológicas se observan hasta en un 49% de los casos.¹² En un estudio efectuado en Brasil con 60 pacientes, el 40% tuvo alteraciones dermatológicas como queja principal, la más común fue el dermatografismo en un 15%. Las úlceras y la necrosis sólo se reportaron en 4 de los 60 pacientes.⁹ El complejo vasculocutá-

neo de la pierna es una de las manifestaciones cutáneas del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y suele preceder a manifestaciones más graves, como la tromboembolia pulmonar. Debemos considerar esta posibilidad diagnóstica ante pacientes jóvenes, sin factores de riesgo, con úlceras crónicas. El paciente del caso tuvo una úlcera crónica de la pierna que fue tratada inicialmente con antibióticos sin mejoría, sin lograrse identificar la causa. Al ser un paciente sin factores de riesgo, se realizó el abordaje para descartar un estado protrombotico que corroboró

no sólo la trombosis venosa y arterial, sino también complicaciones, como la tromboembolia pulmonar. Cuando los afectados son jóvenes, la repercusión en la calidad de vida es importante y a esto debe agregarse la pérdida de jornadas laborales, lo que incrementa el costo social de esta afección.

Otra de las complicaciones poco reportadas y que incluso puede ser la manifestación inicial de un síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos es el síndrome de Budd-Chiari. El paciente del caso acudió al área de Urgencias cuatro meses después del diagnóstico inicial con dolor abdominal e ictericia. En el contexto de un estado protrombótico un paciente que inicia con dolor abdominal con ictericia puede tener trombosis de las venas hepáticas.

CONCLUSIONES

La manifestación inicial del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos puede ser una afección cutánea: livedo reticularis, complejo vasculocutáneo de la pierna, necrosis de la piel, etc. Sin embargo, también existen otras complicaciones secundarias al estado protrombótico, como el síndrome de Budd-Chiari que puede ser parte de la evolución de este síndrome o, en algunos casos, la manifestación inicial, lo que requiere alto índice de sospecha, una vez descartadas las demás causas de insuficiencia hepática aguda o crónica de primera vez, como las virales, autoinmunitarias y otras más comunes.

En el contexto de un estado protrombótico, el dolor abdominal y la ictericia deben hacernos sospechar de un probable síndrome de Budd-Chiari para otorgar un tratamiento multidisciplinario, solicitar estudios adicionales y valoración por cirugía general o angiología.

REFERENCIAS

1. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of antiphospholipid syndrome in the general population. 1926. doi:10.1007/s11926-021-01038-2/Published
2. Gomez-Flores M, Herrera-Argaez G, Vazquez-Martinez O, Herz-Ruelas M, et al. Cutaneous manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2021; 30 (4): 541-548. SAGE <https://doi.org/10.1177/0961203321990100>
3. Rai R, Sekar CS, Kumaresan M. Antiphospholipid syndrome in dermatology: An update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76 (2): 116-124. doi:10.4103/0378-6323.60541
4. Zen M, Loredó Martínez M, Benvenuti F, et al. Prevalence, outcome and management of patients with SLE and secondary antiphospholipid antibody syndrome after aPL seroconversion. *Rheumatol (United Kingdom)* 2021; 60 (3): 1313-1320. doi:10.1093/rheumatology/keaa463
5. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (10): 1296-1304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213
6. Ferreira J, Mieres M, Rivero F, Elizondo M, Facal J. Síndrome de Budd-Chiari asociado a síndrome antifosfolipido. *Rev Med Chilena* 2019; 35. <https://doi.org/10.29193/rmu.35.8>
7. Garcia-Pagán JC, Buscarini E, Janssen HLA, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64 (1): 179-202. doi:10.1016/j.jhep.2015.07.040
8. Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151 (3): 167-175. doi:10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00004
9. Torun ES, Erciyestepe M, Yağcinkaya Y, et al. A case of Budd-Chiari syndrome associated with antiphospholipid syndrome treated successfully by transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Med Insights Case Rep* 2022; 15. doi:10.1177/11795476221100595
10. Sonavane AD, Amarapurkar DN, Rathod KR, Punamiya SJ. Long term survival of patients undergoing TIPS in Budd-Chiari syndrome. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9 (1): 56-61. doi:10.1016/j.jceh.2018.02.008
11. Valla DC. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int* 2018; 12 (Suppl 1): 168-180. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9810-5>
12. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (II): Thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus* 2011; 20 (2): 174-181. doi:10.1177/0961203310395052

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9938>

Micosis fungoide foliculotropa: un reto terapéutico en el embarazo

Folliculotropic mycosis fungoides: A therapeutic challenge in pregnancy.

Sara Orozco Jiménez,¹ Valeria Arciniegas Grisales,¹ Ana María Mejía Giraldo,² Juan Pablo Ospina Gómez,³ Andrés Posada Romero⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La micosis fungoide es un linfoma no Hodgkin de células T maduras que se manifiesta en la piel, aunque en estadios más avanzados puede extenderse a los ganglios o a órganos a distancia. Las lesiones cutáneas incluyen parches o placas localizadas o diseminadas generalmente en zonas no fotoexpuestas, que pueden progresar a tumores o, incluso, a eritrodermia. Su manifestación durante el embarazo es infrecuente; sin embargo, éste puede influir negativamente en el curso de la enfermedad.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 30 años con 29.3 semanas de embarazo con exacerbación de la micosis fungoide.

CONCLUSIONES: Los reportes en la bibliografía de la micosis fungoide en el embarazo son escasos, por lo que su tratamiento supone un reto. Las alternativas terapéuticas son limitadas y se desaconsejan los tratamientos sistémicos por efectos teratogénicos.

PALABRAS CLAVE: Micosis fungoide; foliculotropa; linfoma; embarazo.

Abstract

BACKGROUND: Mycosis fungoides is a mature T-cell non-Hodgkin lymphoma that presents in the skin, although in more advanced stages it may spread to lymph nodes and/or distant organs. Skin lesions include patches or plaques that may be localized or widespread, generally located in non-photoexposed areas, which may progress to tumors or erythroderma. Its presentation during pregnancy is infrequent; however, this condition could negatively influence the course of the disease.

CLINICAL CASE: A 30-year-old female patient with 29.3 weeks of gestation with exacerbation of mycosis fungoides.

CONCLUSIONS: The reports in the literature about mycosis fungoides in pregnancy are scarce, therefore, the treatment in this condition is challenging. The therapeutic alternatives are limited, and systemic therapies are not recommended due to teratogenic effects.

KEYWORDS: Mycosis fungoides; Folliculotropic; Lymphoma; Pregnancy.

¹ Residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

² Dermatóloga, Hospital General de Medellín Luz Castro de Gutiérrez, Medellín, Colombia.

³ Patólogo, docente de Dermatopatología.

⁴ Médico general.

Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: enero 2023

Aceptado: enero 2023

Correspondencia

Valeria Arciniegas Grisales
valeria.arciniegas5@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Orozco-Jiménez S, Arciniegas-Grisales V, Mejía-Giraldo AM, Ospina-Gómez JP, Posada-Romero A. Micosis fungoide foliculotropa: un reto terapéutico en el embarazo. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 517-522.

ANTECEDENTES

Los linfomas son un conjunto heterogéneo de neoplasias malignas integrado por más de 100 afecciones que derivan de células precursoras o maduras de los linajes linfocíticos B, T y NK.¹ Los linfomas cutáneos representan el 4% de todos los linfomas, de los que el 80% se origina por linfocitos T y, de éstos, la mitad son una micosis fungoide.²

La manifestación en el embarazo es infrecuente.³ Se comunica el caso de una paciente quien durante su tercer trimestre de embarazo manifestó exacerbación de micosis fungoide foliculotropa.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 30 años con 29.3 semanas de embarazo y antecedente de micosis fungoide diagnosticada hacía un año. Manifestó un cuadro clínico de 6 meses de evolución de prurito generalizado, descamación, dolor y sensación urente en la piel, con empeoramiento en la última semana, sin síntomas sistémicos asociados.

Al examen físico se observaron placas hipo e hiperpigmentadas, descamativas y generalizadas, de bordes irregulares, bien definidos, con hallazgos en papel de cigarrillo, de predominio en el tórax, el abdomen, la espalda y los miembros superiores. **Figuras 1 y 2**

En la histopatología se evidenció un infiltrado linfoide atípico con epidermotropismo y foliculotropismo, sin mucinosis folicular, acompañado de abscesos de Pautrier, que fue inmunotipificado como T con disminución de la expresión de CD7 en un 80% y relación CD4/CD8 4/1. El CD30 fue negativo en las células a estudiar. No se observaron eosinófilos (**Figura 3**). Los hallazgos histológicos asociados al inmunofenotipo y la clínica correspondieron a una micosis fungoide foliculotropa.



Figura 1. Placas hipo e hiperpigmentadas, descamativas en el tórax y el abdomen.



Figura 2. Placas hipo e hiperpigmentadas descamativas en la espalda y los miembros superiores.

Los estudios de bienestar fetal, hemograma, extendido de sangre periférica, función hepática y renal se encontraban en límites normales; la citometría de flujo descartó síndrome de Sézary asociado.

Se inició tratamiento con esteroides tópicos de alta potencia junto con emolientes y antihistamínicos, con lo que se controlaron los síntomas. La paciente fue remitida al servicio de fototerapia hasta finalizar el embarazo.

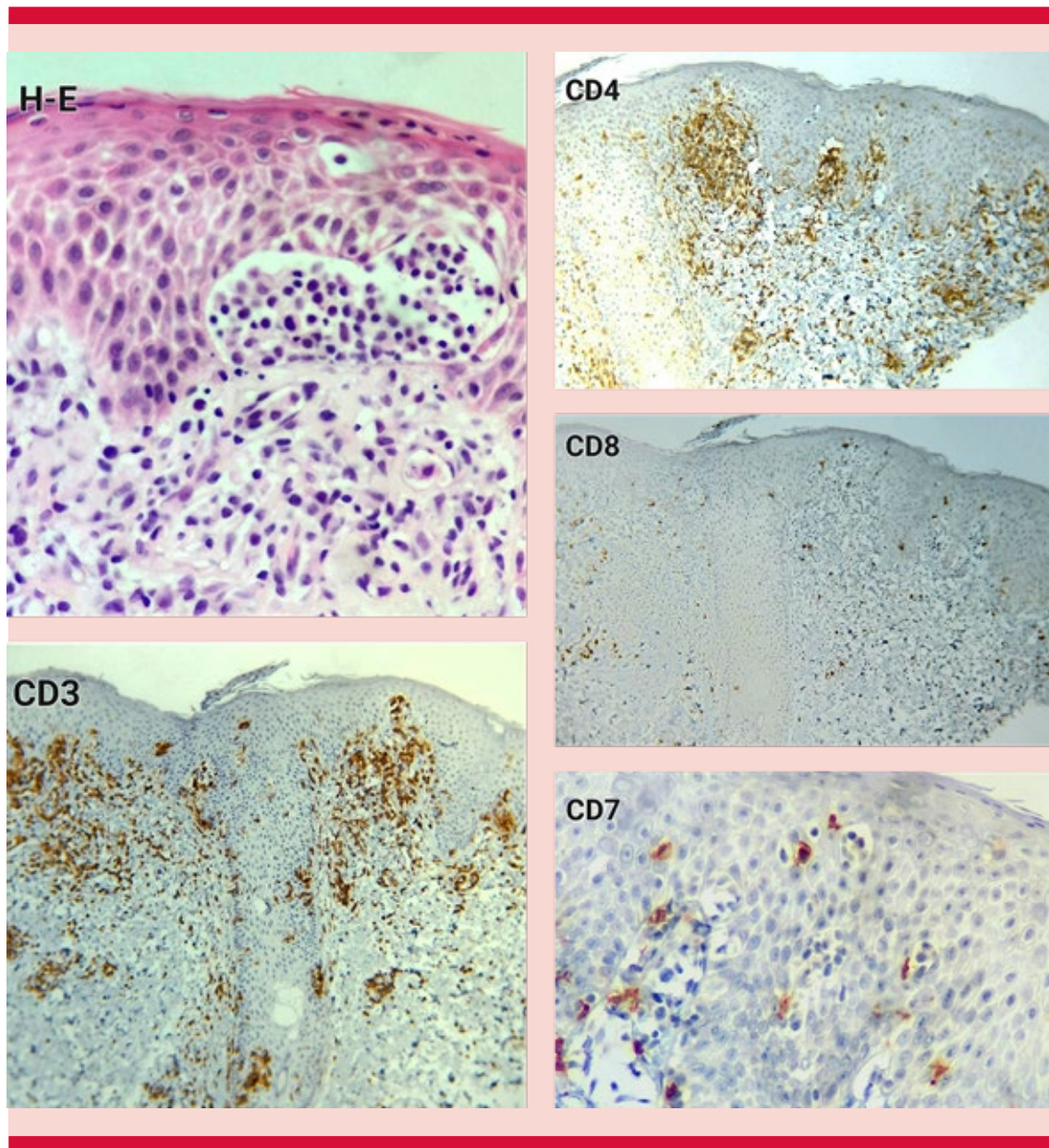


Figura 3. Hematoxilina-eosina (40X). Epidermotropismo con formación de abscesos de Pautrier, los linfocitos dérmicos también muestran leve atipia. El inmunofenotipo corrobora la estirpe de linfocitos T con foliculotropismo. Pérdida del 80% de la expresión del CD7 y una relación CD4/CD8 de 5 a 1.

DISCUSIÓN

La micosis fungoide pertenece al subgrupo de los linfomas no Hodgkin y es el linfoma cutáneo

de células T más común en la población general. La edad pico de manifestación es entre 55 y 60 años, con una relación hombre:mujer de 2:1. Se ha descrito un predominio de la raza blanca y

cada año se reportan entre 0.3 y 0.5 casos nuevos por 100,000 habitantes.³

La manifestación clínica clásica de la micosis fungoide corresponde a máculas o placas eritematosas, descamativas, localizadas generalmente en zonas no fotoexpuestas; sin embargo, ésta puede afectar cualquier sitio anatómico.³ Los parches o placas estarán limitados a menos del 10% de la superficie de la piel en aproximadamente el 30% de los pacientes, mientras que se observa afectación más generalizada de parches/placas en aproximadamente el 35%. Los tumores y la eritrodermia están presentes en aproximadamente el 20 y el 15%, respectivamente, esta última es de peor pronóstico.⁴ No se ha establecido la frecuencia de las manifestaciones cutáneas en embarazadas. En la serie recopilada por Farahnaz Fatemi Naeini, cuatro de seis embarazadas con micosis fungoide tuvieron menos del 10% de la superficie corporal total afectada y la manifestación en placas fue más frecuente (83.3%).⁵

La micosis fungoide folicular o foliculotropa es una variante rara de linfoma cutáneo de células T que afecta el folículo piloso y generalmente no daña la epidermis. Afecta la cabeza y el cuello en un 85% de los casos y se manifiesta en forma de pápulas foliculares, lesiones acneiformes o quistes pruriginosos, asociados con alopecia con daño frecuentemente de las cejas.²

Una de las principales diferencias entre la micosis fungoide clásica y la foliculotropa es su distribución anatómica, la foliculotropa más común en la cabeza y el cuello y la clásica lo es en patrón de traje de baño.⁴

La micosis fungoide foliculotropa puede manifestarse desde una placa solitaria hasta tener afectación extensa, la primera es la más común; se ha descrito que a mayor extensión de las lesiones, peor es el pronóstico y la supervivencia.⁴ Padecer esta enfermedad en el embarazo

es poco frecuente; por ende, la bibliografía es limitada.⁵

La fisiopatología de esta enfermedad durante la gestación se desconoce, se ha evidenciado que los tumores cutáneos, en general, pueden aparecer por primera vez o pueden agrandarse o aumentar en cantidad durante el embarazo.⁶ Sin embargo, se ha reportado que las células T CD8+ ejercen un efecto antitumoral a través de un efecto citotóxico directo mediante la producción de citocinas, específicamente el interferón. Durante el embarazo, ocurre un cambio en el perfil de citocinas y de la inmunidad en las células T *helper* tipo 2, lo que disminuye la respuesta inmunitaria que explicaría los brotes y la progresión ocasional de la micosis fungoide durante el embarazo y el parto.⁵

Si bien se cree que la micosis fungoide no tiene ningún efecto nocivo durante el embarazo, Farahnaz y su grupo comunicaron el caso de una paciente quien durante el embarazo tuvo transformación de micosis fungoide a linfoma cutáneo de células T grandes CD30+.⁵

Algunos estudios reportan que el embarazo influye negativamente en el curso de la micosis fungoide^{5,7} debido al influjo hormonal de estrógenos que aumenta durante el tercer trimestre del embarazo, lo que genera la unión del receptor de estrógenos a un regulador transcripcional específico de TNF- α en las células T CD8+ que juega un papel importante en esta enfermedad, como el informe de Echols y colaboradores en el que una paciente tuvo exacerbación de su enfermedad en el tercer trimestre del embarazo.⁸

Durante el embarazo puede ocurrir una transformación de células grandes a síndrome de Sézary.⁷ Sin embargo, el efecto de la micosis fungoide en la gestación sigue siendo controvertido.⁵ LeWitt y su grupo reportaron la prematuridad como única complicación asociada.⁹ Hasta nuestro conocimiento, no se han encontrado

reportes de micosis fungoide foliculotropa en embarazadas.

Los principales hallazgos histopatológicos son infiltrados monomórficos de linfocitos atípicos de distribución nodular o difusa que generalmente involucran la dermis superficial con epidermotropismo y en ocasiones anexotropismo (foliculotropismo y siringotropismo).¹⁰ La existencia de células grandes, generalmente CD30+, es frecuente.³ Cuando éstas representan más del 25% del infiltrado se considera que se ha producido una transformación de la enfermedad.³ El infiltrado rico en eosinófilos puede explicar el prurito en estos pacientes.⁴

El tratamiento varía según el estadio clínico. En estadios iniciales se prescriben terapias dirigidas a la piel, la fototerapia es la primera línea.¹¹ Los tratamientos sistémicos se prescriben en micosis fungoide resistente y avanzada.⁴

Las opciones terapéuticas durante la gestación son limitadas por sus efectos teratogénicos, el metotrexato y la acitretina, así como el tratamiento tópico con bexaroteno aumentan el riesgo de anomalías fetales.⁹

Múltiples estudios han demostrado que la variante folicular es resistente a tratamiento y tiene peor pronóstico con mayor riesgo de progresión comparada con los otros subtipos. Mantaka y colaboradores, en un estudio realizado en Noruega, encontraron un desenlace menos favorable en los pacientes con micosis fungoide foliculotropa en comparación con los pacientes con micosis fungoide clásica.¹⁰

No hay información suficiente para establecer una línea de tratamiento durante el embarazo. Sin embargo, en algunos reportes, se ha descrito el tratamiento con interferón alfa, esteroides tópicos y fototerapia UVB con mejoría clínica.¹²

En el estudio de Amitay y su grupo las pacientes recibieron tratamiento tópico y fototerapia NB-UVB con remisión completa de la enfermedad.⁶ Tonomura y colaboradores reportaron el caso de una paciente quien durante el embarazo recibió tratamiento con interferón α más PUVA y posteriormente mostró transformación a linfoma cutáneo de células T grandes con CD30+ secundario al tratamiento.⁷ Hasta el momento no hay reportes de pacientes embarazadas tratadas con fototerapia UVA1.

La mostaza nitrogenada es un agente alquilante con riesgo fetal cuando se administra por vía oral. Hasta el momento no hay reportes de efectos secundarios sistémicos después de la aplicación tópica ni de absorción sistémica. A pesar de esto, aún se considera un medicamento de categoría D por la FDA, por lo que se recomienda evitar durante el embarazo.⁶

CONCLUSIONES

La micosis fungoide es el linfoma cutáneo más común, la variante foliculotropa es infrecuente y se asocia con peor pronóstico. Los reportes de la micosis fungoide en el embarazo son escasos; las pacientes pueden tener exacerbación de la enfermedad durante el embarazo, como la paciente del caso. Las alternativas terapéuticas son limitadas y se desaconsejan los tratamientos sistémicos por efectos teratogénicos. Por tanto, se requieren más estudios para establecer el curso, el pronóstico y el tratamiento de la micosis fungoide en las embarazadas.

REFERENCIAS

1. Ortega JPG, Bracho JRG, Benavides REO, Castro JJQ, et al. Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin: desde una perspectiva molecular, diagnóstica y terapéutica. *Archivos Venezolanos Farmacología y Terapéutica* 2021; 40 (3): 310-21. DOI: 10.5281/zenodo.5041145
2. Uribe-Bojanini E, Santa-Vélez C, Rueda-Cadena X, Morales SD. Micosis fungoide foliculotropa de presentación grave y

- letal. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2019; 110 (5): 412-4. doi: 10.1016/j.ad.2018.02.027
3. Pujol RM, Gallardo F. Linfomas cutáneos. Parte I: micosis fungoide, síndrome de Sézary y proliferaciones linfoides cutáneas CD30 positivas. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2021; 112 (1): 14-23. DOI: 10.1016/j.ad.2020.08.003
 4. Jang MS, Jang JY, Park JB, Kang DY, et al. Folliculotropic mycosis fungoides in 20 Korean cases: Clinical and histopathologic features and response to ultraviolet A-1 and/or photodynamic therapy. *Ann Dermatol* 2018; 30 (2): 192. DOI: 10.5021/ad.2018.30.2.192
 5. Naeini FF, Abtahi-naeini B, Najafian J, Saffaei A, Pourazizi M. Correlation between mycosis fungoides and pregnancy. *Saudi Med J* 2016; 37 (9): 968-72. DOI: 10.15537/smj.2016.9.15838
 6. Amitay-Layish I, David M, Kafri B, Barzilai A, et al. Early-stage mycosis fungoides, parapsoriasis en plaque, and pregnancy. *Int J Dermatol* 2007; 46 (2): 160-5. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02963.x
 7. Tonomura K, Kiyohara E, Nakanishi Y, Tanemura A, et al. Use of a combination of oral psoralen, ultraviolet A and interferon- γ for the treatment of mycosis fungoides during pregnancy, which probably evoked CD8⁺ CD30⁺ lymphoproliferative disorder. *J Dermatol* 2021; 48 (1): e17-e18. DOI: 10.1111/1346-8138.15628
 8. Echols KT, Gilles JM, Diro M. Mycosis fungoides in pregnancy: remission after treatment with α -interferon in a case refractory to conventional therapy: a case report. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2001; 10 (1): 68-70. DOI: 10.1080/714052707
 9. LeWitt TM, Walker CJ, Espinosa ML, Chung C, Zhou XA, Guitart J. Cutaneous T-cell lymphoma and pregnancy: Great uncertainty and an appeal for prospective clinical research. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87 (4): 856-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.10.041
 10. Mantaka P, Helsing P, Gjersvik P, Bassarova A, et al. Clinical and histopathological features of folliculotropic mycosis fungoides: a Norwegian patient series. *Acta Derm Venereol* 2013; 93 (3): 325-9. DOI: 10.2340/00015555-1476
 11. Castelo-Branco C, Torné A, Cararach V, Iglesias X. Mycosis fungoides and pregnancy. *Oncol Rep* 2001; 8 (1): 197-9. DOI: 10.3892/or.8.1.197
 12. Aguilar DA, Lacy NRM, Hajar T. Phototherapy during pregnancy and lactation. *Dermatología CMQ* 2015; 13 (2): 128-33.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9939>

Dermatosis lineal por IgA con respuesta exitosa a azatioprina

Linear IgA dermatosis with successful response to azathioprine.

Susana Mejía Mesa,¹ Edgar Eduardo Roa Cortés,¹ Martha Liliana Duque Bocanegra,¹ Alejandra Jaramillo Arboleda,¹ Adriana Motta Beltrán,² Sebastián Ramiro Gil Quiñones¹

Resumen

ANTECEDENTES: La dermatosis lineal por IgA es una enfermedad ampollosa infrecuente idiopática o inducida por medicamentos que se distingue por depósitos lineales de IgA en la membrana basal dirigidos contra diversas proteínas en la unión dermoepidérmica.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 56 años en quien 15 días antes aparecieron súbitamente ampollas en los brazos que se generalizaron afectando toda la superficie corporal, asociadas con prurito y salida de material serohemático. La biopsia de piel con marcadores de inmunohistoquímica confirmó el diagnóstico de dermatosis lineal por IgA. Por los antecedentes patológicos del paciente se inició tratamiento con azatioprina y esteroide sistémico con buenos resultados.

CONCLUSIONES: La administración de azatioprina es una buena alternativa en pacientes con dermatosis lineal por IgA en quienes no puede administrarse terapia de primera línea.

PALABRAS CLAVE: Dermatitis lineal IgA; azatioprina; inmunomodulador; dapsona.

Abstract

BACKGROUND: Linear IgA dermatosis is an uncommon idiopathic or drug-induced bullous disease characterized by linear deposit of IgA on the basement membrane directed against various proteins at the dermoepidermal junction.

CLINICAL CASE: A 56-year-old male patient with a 15-day clinical course of sudden onset of blisters on the arms that generalized, compromising the entire body associated with itching and release of serohemetic material. A skin biopsy with immunohistochemical markers confirmed linear IgA dermatosis. Due to the patient's history, azathioprine and systemic steroid were started with good results.

CONCLUSIONS: Azathioprine administration is a good alternative in patients with linear IgA dermatosis in whom first-line therapy can not be administered.

KEYWORDS: Linear IgA dermatosis; Azathioprine; Immunomodulator; Dapsone.

¹ Residente de Dermatología.

² Dermatólogo, Hospital Simón Bolívar. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Recibido: septiembre 2022

Aceptado: enero 2023

Correspondencia

Susana Mejía Mesa
susanamejiam06@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Mejía-Mesa S, Roa-Cortés EE, Duque-Bocanegra ML, Jaramillo-Arboleda A, Motta-Beltrán A, Gil-Quiñones SR. Dermatitis lineal por IgA con respuesta exitosa a azatioprina. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (4): 523-528.

ANTECEDENTES

La dermatosis lineal por IgA se define como una enfermedad vesículo-ampollosa subepidérmica, autoinmunitaria e infrecuente.¹ Su incidencia estimada es de 0.2 a 2.3 casos por millón de habitantes por año; no se ha descrito una prevalencia por sexo o raza y puede afectar a población pediátrica y a adultos.²

Se distingue por depósitos lineales de inmunoglobulina A en la membrana basal dirigidos contra diversas proteínas en la unión dermoepidérmica, entre ellas la porción 97 kDa del antígeno del penfigoide ampolloso 2 (BPAG2) en la lámina lúcida.³ Se caracteriza por múltiples ampollas tensas asociadas con placas policíclicas o anulares que muestran vesículas en la periferia, lo que se conoce como signo en collar de perlas. Las lesiones son principalmente periorificiales, afectan la boca, los ojos, el tronco, la región glútea y las extremidades superiores.^{2,3} El daño en mucosas es muy frecuente en adultos (se manifiesta, incluso, en un 80%).⁴ Típicamente son lesiones pruriginosas, aunque en casos leves pueden ser asintomáticas.

La dermatosis lineal por IgA puede sobrevenir de manera espontánea (idiopática) o asociarse con algunos medicamentos,^{3,4} el más comúnmente implicado es la vancomicina,⁵ pero existen reportes de dermatosis lineal secundaria a ciprofloxacina, ceftazidima, levetiracetam, verapamilo y atorvastatina, entre otros.^{6,7}

Distinguir clínicamente entre la variante inducida por medicamentos y la idiopática es complejo; ambas suelen mostrar un aspecto similar, pero la dermatosis lineal secundaria a fármacos puede simular una necrólisis epidérmica tóxica o un eritema multiforme.^{8,9} Asimismo, en las formas inducidas por fármacos es más frecuente el daño más extenso y el signo de Nikolsky positivo.⁵ Las inducidas por fármacos suelen aparecer en el primer mes de administración del medicamento y se

curan varias semanas después de su suspensión, aunque hay reportes de lesiones que persisten por más tiempo.^{10,11}

Entre las alternativas terapéuticas de la dermatosis lineal por IgA se ha propuesto como tratamiento de primera línea la dapsona y los corticosteroides tópicos.^{12,13}

La dapsona es una sulfá inmunomoduladora con la que se ha observado excelente respuesta de múltiples enfermedades asociadas con infiltrados neutrofílicos.^{12,14} Los corticosteroides tópicos tendrían cabida en casos leves o localizados, pero la mayoría de los pacientes requiere tratamiento sistémico y los corticosteroides son de utilidad como tratamiento coadyuvante.^{12,15}

Las alternativas terapéuticas de segunda y tercera línea incluyen: medicamentos biológicos anti-CD20, inmunomoduladores y colchicina. La elección terapéutica está determinada por la severidad del cuadro y las comorbilidades del paciente.¹²

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 56 años, natural y procedente de Bogotá, Colombia, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus insulino-dependiente mal controlada con consecuente nefropatía diabética con requerimiento de hemodiálisis.

Ingresó a un hospital universitario de la ciudad por padecer un cuadro clínico de 15 días de evolución de ampollas en los brazos que posteriormente se generalizaron en las piernas, el tórax y el abdomen asociadas con prurito y salida de material serohemático. El paciente negó la administración de nuevos medicamentos, de antibióticos sistémicos recientes o de tratamientos naturistas.

En la valoración dermatológica se observaron múltiples ampollas tensas, algunas con conteni-

do seroso y pústulas de bordes eritematosos que afectaban las extremidades superiores, inferiores, el abdomen y el tórax. **Figura 1**

También tenía placas escoriadas, secundarias a ampollas denudadas. Llamaron la atención algunas de distribución en rosetas, principalmente en los muslos. Se evidenciaron erosiones y ampollas hemorrágicas que afectaban la cavidad oral en los carrillos y el borde lateral derecho de la lengua.

Se consideró el diagnóstico de penfigoide ampolloso *versus* dermatosis lineal por IgA y se tomó biopsia por sacabocado para estudio histopatológico. Por los signos locales de infección y de respuesta inflamatoria sistémica se hizo cultivo de una de las pústulas de los miembros inferiores. Se diagnosticó sobreinfección bacteriana por *Staphylococcus* resistente a meticilina, productor de betalactamasas, por lo que se dio tratamiento con antibiótico intrahospitalario y



Figura 1. A. Tronco anterior: ampolla tensa sobre base eritematosa, áreas erosionadas y costras hemáticas en la superficie. **B.** Miembro inferior derecho: múltiples pústulas, algunas confluentes asociadas con ampollas destechadas y áreas erosionadas sobre una base eritematosa.

manejo multidisciplinario con Medicina Interna y Nefrología por descompensación de sus enfermedades de base.

El estudio de la biopsia de piel reportó piel con formación de ampollas y vesículas subepidérmicas asociadas con infiltrado mononuclear perivascular con algunos eosinófilos y formación de microabscesos de neutrófilos en las papilas dérmicas. **Figura 2**

La tinción de inmunofluorescencia reportó depósitos homogéneos lineales de IgA en la membrana basal, IgG ++ lineal en la membrana basal, IgM + lineal en la membrana basal, C3 ++ lineal en la membrana basal, C1q negativo, C4 negativo y fibrinógeno negativo (**Figura 3**), lo que confirmó el diagnóstico de dermatosis lineal por IgA.

Por los antecedentes del paciente, que tenía descompensación de la diabetes, con nefropatía avanzada en hemodiálisis, anemia e infección, se decidió que no era apto para recibir tratamiento de primera línea con dapsona y se inició tratamiento con corticosteroides sistémicos a dosis bajas y azatioprina a dosis de 100 mg al día.

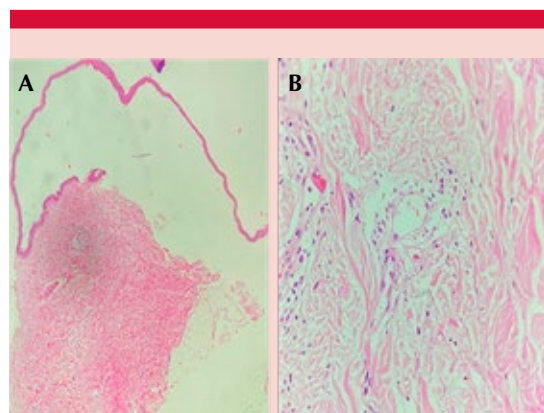


Figura 2. A. Estudio histopatológico de piel (HE 10x). Piel con formación de ampollas y vesículas subepidérmicas. **B.** Infiltrado mononuclear perivascular con algunos eosinófilos (HE 40x).

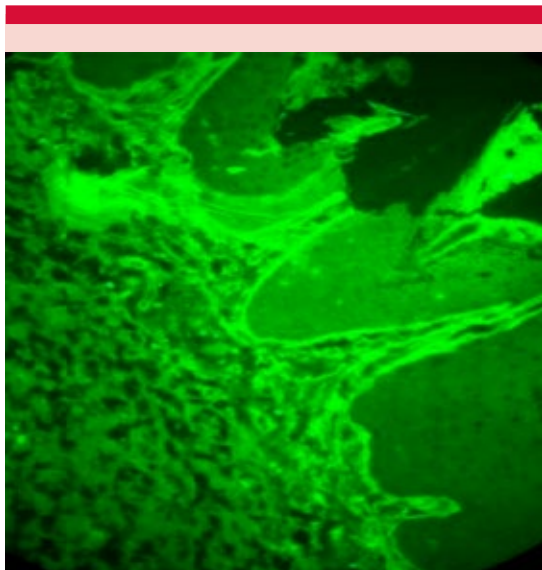


Figura 3. Estudio de inmunofluorescencia: depósitos homogéneos lineales de IgA en la membrana basal.

El paciente continuó hospitalizado con manejo multidisciplinario y fue dado de alta posteriormente. Se citó para revisión por el servicio de Dermatología a los 45 días desde el inicio del tratamiento con azatioprina y se evidenció marcada mejoría, sin ampollas, se observaron placas cicatriciales residuales hipo e hiperpigmentadas, levemente atróficas en las extremidades superiores, inferiores y el tronco (**Figura 4**). En 10 meses de seguimiento no mostró reaparición de las lesiones ampollosas.

DISCUSIÓN

La dermatosis lineal por IgA se distingue por ampollas tensas, de localización subepidérmica asociada con la existencia de anticuerpos de tipo inmunoglobulina A en la unión dermoepidérmica, específicamente en la membrana basal.¹⁶ Esta puede ser idiopática o asociada con medicamentos, el principal responsable es la vancomicina.⁴



Figura 4. Múltiples máculas hiperpigmentadas residuales en el tórax anterior y las extremidades inferiores.

La primera línea de tratamiento es la dapsona, pero los potenciales efectos adversos, como hemólisis, agranulocitosis, metahe-moglobinemia, hepatitis, cefalea y síntomas gastrointestinales, hacen que no siempre sea la mejor alternativa para todos los pacientes.¹⁷ Se han propuesto numerosos medicamentos en el tratamiento de la dermatosis lineal por IgA: corticosteroides, tetraciclinas, doxiciclina, oxaciclina, eritromicina, sulfonamidas, nicotinamida, rituximab, metotrexato y etanercept, entre otros.^{18,19}

Recientemente el rituximab y la inmunoglobulina G se postularon como grandes alternativas terapéuticas en pacientes con daño severo, falla terapéutica, efectos adversos o contraindicación a la dapsona. Por lo general se prescriben en combinación con corticosteroides sistémicos. El rituximab es un anticuerpo anti-CD20 apro-

bado por la FDA para el tratamiento del pénfigo vulgar y está descrita su administración en otras enfermedades ampollas; específicamente en la dermatosis lineal por IgA las dosis reportadas son de 1 g cada 2 semanas, con buen apego y mínimos efectos adversos.¹⁹

Respecto a la azatioprina no existe amplia evidencia de su administración en la dermatosis lineal por IgA. Específicamente en el caso clínico comunicado fue una buena alternativa debido a las múltiples comorbilidades del paciente y a la facilidad para su consecución. La azatioprina es un inmunosupresor que se cree que actúa como un antimetabolito de las purinas e inhibe múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo la proliferación de células implicadas en la respuesta inmunitaria.^{20,21} El efecto terapéutico de la azatioprina en algunas enfermedades ampollas, principalmente el pénfigoide ampolloso (afección que, aunque muestra una fisiopatología completamente diferente, se caracteriza por ampollas tensas y la formación de anticuerpos contra la membrana basal²¹), motivó la decisión de elegirla como tratamiento en este caso.

Éste es el primer reporte conocido por los autores de un paciente con dermatosis lineal por IgA tratado con azatioprina con alivio completo del cuadro.

CONCLUSIONES

La dermatosis lineal por IgA es una enfermedad ampollas infrecuente que puede causar daño generalizado. La elección terapéutica dependerá de las características y los antecedentes del paciente; la dapsona es el tratamiento de primera línea. Las alternativas inmunomoduladoras, como la azatioprina, se postulan con buenos resultados terapéuticos en pacientes con múltiples comorbilidades y en países donde la consecución de medicamentos biológicos puede ser más compleja.

REFERENCIAS

1. Bennett CN, Fong M, Yadlapati S, Rosario-Collazo JA. Linear IgA dermatosis. 2021. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Lings K, Bygum A. Linear IgA bullous dermatosis: a retrospective study of 23 patients in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 466-471. doi: 10.2340/00015555-1990
3. Lammer J, Hein R, Roenneberg S, Biedermann T, Volz T. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: A case report and review of the literature. *Acta Dermato Venereologica* 2019. doi:10.2340/00015555-3154
4. Garel B, Ingen-Housz-Oro S, Afriat D, Prost-Squarcioni C, et al. Drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: A French retrospective pharmacovigilance study of 69 cases. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85 (3): 570-579. doi: 10.1111/bcp.13827
5. Chanal J, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Duong TA, et al. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol* 2013; 169 (5): 1041-1048. doi:10.1111/bjd.12488
6. Gameiro A, Gouveia M, Tellechea O, Goncalo M. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis: associations. *Dermatol Online J* 2016.
7. Onodera H, Mihm MC Jr, Yoshida A, Akasaka T. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *J Dermatol* 2005; 32 (9): 759-64. doi: 10.1111/j.1346-8138.2005.tb00839.x
8. Pereira AR, Moura LH, Pinheiro JR, Pasin VP, et al. Vancomycin-associated linear IgA disease mimicking toxic epidermal necrolysis. *An Bras Dermatol* 2016. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164665
9. Nasr J, Ammoury A, Chouairy C, Mégarbané H, El Habr C. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis simulating toxic epidermal necrolysis. *J Med Liban* 2014; 62 (3): 176-9. doi: 10.12816/0006220
10. Navi D, Michael DJ, Fazel N. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *Dermatol Online J* 2006; 12 (5): 12.
11. Nousari HC, Costarangos C, Anhalt GJ. Vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129 (6): 507-8. doi: 10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00021
12. Ng SY, Venning VV. Management of linear IgA disease. *Dermatol Clin* 2011; 29 (4): 629-30. doi: 10.1016/j.det.2011.06.014
13. Passos L, Rabelo RF, Matsuo C, Santos M, et al. Linear IgA/IgG bullous dermatosis: successful treatment with dapsona and mycophenolate mofetil. *An Bras Dermatol* 2011; 86 (4): 747-50. doi: 10.1590/s0365-05962011000400018
14. Hall RP, Rao CL, Zone JJ, Ofori AO. Linear IgA bullous dermatosis. *UpToDate* 2022.
15. Gottlieb J, Ingen-Housz-Oro S, Alexandre M, Grootenboer-Mignot S, et al. Idiopathic linear IgA bullous dermatosis: prognostic factors based on a case series of 72 adults. *Br J Dermatol* 2017. doi: 10.1111/bjd.15244

16. Sandoval M, Araya G, Andre TG, Misad C. Dermatitis IgA Lineal: Revisión y presentación de caso clínico. Rev Chilena Dermatología 2010; 26 (4): 396-398.
17. Bennett CN, Fong M, Rosario-Collazo JA, Linear IGA. Dermatitis. In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL: 2021.
18. Ingen-Housz-Oro S. Dermatoses à IgA linéaire: revue de la littérature [Linear IgA bullous dermatosis: a review]. Ann Dermatol Venereol 2011; 138 (3): 214-20.
19. Shin L, Gardner JT 2nd, Dao H Jr. Updates in the diagnosis and management of linear IgA disease: A systematic review. Medicina (Kaunas) 2021; 57 (8): 818. doi: 10.3390/medicina57080818
20. Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. Nat Rev Rheumatol 2020; 16 (3): 167-178. doi: 10.1038/s41584-020-0374-8
21. Vale ECS, Dimatos OC, Porro AM, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol 2019; 94 (2 Suppl 1): 48-55. doi: 10.1590/abd1806-4841.2019940208

Dermatología Comunitaria México AC

Comunica con mucho agrado a todos los interesados, la apertura de su página web que pone a su disposición en la dirección: dermatologiacomunitaria.org.mx

Nuestro objetivo es dar a conocer: quiénes somos, nuestra historia desde los inicios, las etapas por las que hemos atravesado, quiénes han participado en nuestras actividades, las instituciones que nos han apoyado. Cuál es nuestra visión y razón de ser, entre lo que destaca la atención dermatológica a los grupos marginados, la enseñanza constante de la dermatología básica al personal de salud del primer nivel de atención en las áreas remotas y la investigación. Aunque los problemas dermatológicos no son prioritarios por su letalidad, sí lo son por su enorme frecuencia y la severa afectación en la calidad de vida de los que los padecen.

Les mostramos la estructura de nuestros cursos y cómo los llevamos a cabo.

La sección de noticias comparte con los interesados nuestro quehacer mes con mes y el programa anual tiene como objetivo invitarlos a participar en nuestras actividades.

Desde enero de 2019 está funcionando el Centro Dermatológico Ramón Ruiz Maldonado para personas de escasos recursos y para recibir a los pacientes afectados por las así llamadas enfermedades descuidadas *neglectas*, que nos envía el personal de salud que trabaja en las áreas remotas. Se encuentra ubicado temporalmente en el Fraccionamiento Costa Azul del puerto de Acapulco.

Con un profundo sentido de amistad y reconocimiento le hemos dado este nombre para honrar la memoria de quien fuera uno de los dermatólogos más brillantes de nuestro país, que alcanzó reconocimiento nacional e internacional. Además de haber alentado nuestras actividades participó, acompañado de su familia, en muchas de nuestras jornadas en las comunidades.

Contacto con las doctoras Guadalupe Chávez López y Guadalupe Estrada Chávez.

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9940>

Lesiones psoriasiformes inducidas por pembrolizumab consistentes con una dermatitis de interfaz secundaria a fármacos

Pembrolizumab-induced psoriasiform lesions consistent with drug reaction interface dermatitis.

Venecia Landini Enríquez,¹ María Teresa Vega González,³ María Eugenia Sánchez Uriarte,⁶ Eleazar Omar Macedo Pérez,⁴ Claudia Haydee Saraí Caro Sánchez,⁵ Ilse Yolanda Osorio Aragón²

Resumen

ANTECEDENTES: La administración de inhibidores de los puntos de control inmunitario, como el pembrolizumab, va en aumento debido a su gran repercusión en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Las manifestaciones dermatológicas son las más frecuentes entre los efectos adversos relacionados con inmunidad.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 66 años con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón moderadamente diferenciado y mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Tuvo respuesta parcial al tratamiento inicial por lo que se agregó tratamiento con inhibidor de EGFR (afatinib) con buena respuesta al inicio; sin embargo, requirió tratamiento con pembrolizumab, anti-PDL1 (ligando-1 de muerte programada) y 5 ciclos de carboplatino-pemetrexed. Posterior a la quinta infusión con pembrolizumab, el paciente manifestó una dermatosis diseminada a todos los segmentos caracterizada por eritema y escama yesosa que confluían formando placas de aspecto psoriasiforme; el estudio histopatológico de estas lesiones reveló daño de interfaz, infiltrado inflamatorio de linfocitos perivascular y paraqueratosis focal. Se inició tratamiento con esteroides tópicos de alta potencia, urea al 40% y calcitriol en crema 50 µg/g, con alivio de la dermatosis; sin embargo, el paciente se complicó con neumonía nosocomial y tuvo un desenlace fatal.

CONCLUSIONES: Este artículo resalta la extensa variedad clínica y patológica que puede observarse como efectos adversos relacionados con inmunidad con la administración de inhibidores de PD-1 (proteína de muerte celular programada) y PD-L1 y demuestra la importancia de la biopsia y del estudio histológico para lograr una mejor comprensión de este fenómeno creciente.

PALABRAS CLAVE: Pembrolizumab; inhibidores de los puntos de control inmunitario; efectos adversos.

Abstract

BACKGROUND: The use of immune checkpoint inhibitors, such as pembrolizumab, is constantly increasing due to their great impact on the overall survival of patients with a wide variety of advanced stage cancers. Cutaneous manifestations are the most common adverse effects related to immunity.

CLINICAL CASE: A 66-year-old male, with a moderately differentiated lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation. The patient presented a partial response to the first line therapy, subsequently received an EGFR inhibitor (afatinib) showing a good response at the beginning; however, pembrolizumab, anti

¹ Dermatóloga residente de Dermatopatología.

² Residente de Dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

³ Dermatóloga adscrita al servicio Piel y partes blandas.

⁴ Oncólogo adscrito al servicio de Oncología Médica.

⁵ Patóloga adscrita al servicio de Patología Quirúrgica.

Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

⁶ Cirugía Dermatológica y Oncología Cutánea, práctica privada.

Recibido: agosto 2022

Aceptado: febrero 2023

Correspondencia

Venecia Landini Enríquez
venecia.landinienriquez@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Landini-Enríquez V, Vega-González MT, Sánchez-Uriarte ME, Macedo-Pérez EO, Caro-Sánchez CHS, Osorio-Aragón IY. Lesiones psoriasiformes inducidas por pembrolizumab consistentes con una dermatitis de interfaz secundaria a fármacos. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 529-533.

PD-L1 (programmed death-ligand 1), and carboplatin-pemetrexed was needed to avoid progression. After the fifth infusion of pembrolizumab the patient developed erythematous-scaly confluent plaques with a psoriasiform aspect. Histopathology showed an interface dermatitis, focal parakeratosis and lymphocytic infiltrate. We started topical treatment with resolution of cutaneous disease; however, the patient presented a nosocomial pneumonia with a fatal outcome.

CONCLUSIONS: This paper highlights the extensive clinical and pathological variety that can be observed as immunity-related adverse effects with the use of PD-1 (programmed cell death protein 1) and PD-L1 inhibitors, and confirms the importance of performing a biopsy and its histological study to achieve a better understanding of this growing phenomenon.

KEYWORDS: Pembrolizumab; Immune checkpoint inhibitors; Adverse effects.

ANTECEDENTES

Los inhibidores de punto de control inmunitario representan uno de los avances oncológicos más grandes, cuya administración ha ido en aumento para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer de órgano sólido en fases avanzadas.¹ Debido a su desarrollo reciente, el perfil completo de sus efectos adversos aún está por descubrirse y, a pesar de ello, los efectos adversos más reportados son los dermatológicos.² Cerca de la mitad de los pacientes manifiestan efectos adversos cutáneos leves a moderados y el 5% padece reacciones graves que ponen en peligro la vida.³

Se comunica un caso raro de un paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón estadio III en tratamiento con pembrolizumab que manifestó clínicamente una dermatitis de aspecto psoriasiforme e histopatológicamente una dermatitis de interfaz compatible con efectos adversos a inmunoterapia.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón moderadamente

diferenciado acinar y papilar T2b N3 M0, estadio clínico IIIB y mutación de EFGR desde junio de 2015. En agosto de ese año inició tratamiento con cinco ciclos de cisplatino-pemetrexed y radioterapia con respuesta parcial, por lo que se agregó tratamiento con inhibidor de EFGR (afatinib) con lo que tuvo buena respuesta hasta junio de 2018, cuando la tomografía computada por emisión de positrones documentó oligoprogresión en el pulmón derecho. En septiembre de 2018 se decidió iniciar tratamiento con anti-PD-L1 (pembrolizumab) y dar cinco ciclos de carboplatino-pemetrexed.

En enero de 2019, posterior a la quinta infusión de pembrolizumab, el paciente manifestó lesiones cutáneas y fue referido al servicio de Dermatología. En la evaluación clínica se observó una dermatosis diseminada a todos los segmentos que afectaba la piel cabelluda, la región centrofacial, la cara posterior del tórax a nivel lumbar y la región interglútea, los codos, el dorso de las manos, las rodillas, el dorso de los pies y las plantas, constituida por placas de eritema y escama yesosa que confluían formando placas de tamaño y forma variables, de aspecto infiltrado, asintomáticas (**Figura 1**). En la cara



Figura 1. Aspecto clínico de la dermatosis que afecta superficies extensoras constituida por placas eritemato-escamosas infiltradas y bien delimitadas, de aspecto psoriasiforme.

tenía lesiones que recordaban a sebopsoriasis constituidas por eritema, escama fina-grisácea y aspecto oleoso (**Figura 2**). No se observaron otras lesiones en mucosas o uñas.

El estudio histopatológico de la biopsia de una placa en el muslo derecho mostró una epidermis con hiperqueratosis y focos de paraqueratosis, así como espongirosis con exocitosis de linfocitos y focos de vacuolización de la capa basal. En la dermis papilar y reticular superficial se observó un moderado infiltrado inflamatorio intersticial y perivascular, con extravasación de eritrocitos (**Figura 3**). Estos cambios histológicos fueron compatibles con efectos adversos relacionados con inmunidad,



Figura 2. Aspecto clínico del paciente con afección centrofacial constituida por eritema, escama y aspecto oleoso que simula sebopsoriasis.

por lo que se estableció el diagnóstico de dermatitis de interfaz compatible con efectos adversos a inmunoterapia grado 3 inducida por pembrolizumab.

El paciente recibió tratamiento contra psoriasis en placas moderada con emolientes, esteroides tópicos de alta potencia, urea al 40% en crema y calcitriol en crema 50 $\mu\text{g/g}$ dos veces al día

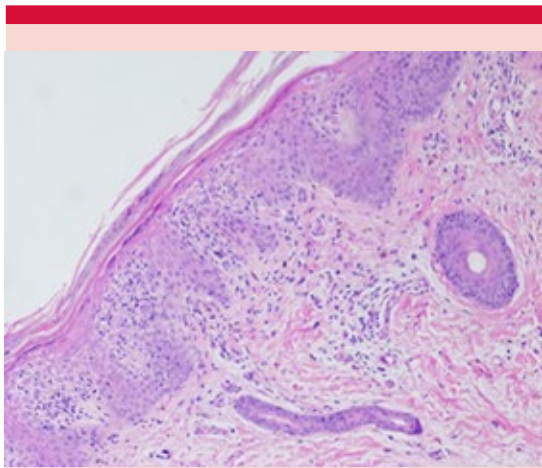


Figura 3. Imagen histológica que muestra espongiosis con exocitosis de linfocitos y focos de vacuolización de las células de la capa basal. Moderado infiltrado linfocitario inflamatorio perivascular superficial y profundo. H&E 100x.

durante un mes, con lo que mostró excelente respuesta al tratamiento (**Figura 4**). Sin embargo, a pesar del alivio clínico de las lesiones cutáneas, en abril de 2019 el paciente fue hospitalizado por neumonitis grado 3 complicada con neumonía nosocomial, neumotórax y empiema, por lo que falleció.

DISCUSIÓN

La piel es el órgano más grande del cuerpo y, por tanto, del sistema inmunitario, por lo que la mayor parte de las reacciones inmunitarias tienen expresión cutánea. Por ello, es de esperar que con la inmunoterapia como tratamiento contra el cáncer de órgano sólido se ha elevado la cantidad de efectos adversos dermatológicos. La administración de inhibidores del punto de control inmunitario va en aumento debido a su importante repercusión en la supervivencia en muchos tipos de cáncer en estadios avanzados y, con ello, también el conjunto de toxicidad inflamatoria conocido como efectos adversos relacionados con inmunidad.¹



Figura 4. Evolución clínica del paciente posterior a la administración del tratamiento tópico.

La incidencia de cualquier grado de efecto adverso relacionado con inmunidad es del 15 al 90% en ensayos de un solo agente. Del 0.5 al 13% de los pacientes con efectos adversos relacionados con inmunidad requieren suspensión de la inmunoterapia.

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD1, fue aprobado en 2016 para su administración en combinación con pemetrexed y carboplatino como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) avanzado o metastásico.⁴ Este inhibidor del punto de control inmunitario actúa bloqueando el receptor PD-1 en las células tumorales.⁵ PD-1 es un receptor del punto de control inmunitario que se expresa en la superficie de distintas células inmunita-

rias, incluidas las células tumorales. Tiene dos ligandos, el PD-1 y el PDL1, su unión inicia una cascada de señalización de control negativa e inhibitoria de la respuesta linfocítica.⁴ El bloqueo de esta unión estimula la respuesta inmunitaria contra las células tumorales.⁶ La vía de señalización PD-1/PD-L1 juega un papel importante en el CPCNP porque demostró un nivel alto de expresión de PD-L1 con una puntuación de proporción tumoral (TPS) $\geq 50\%$ (HR 0.60; IC95%: 0.41 a 0.89; $p = 0,005$).⁷

Al ser un estimulador de la respuesta celular contra el tumor, es de esperar que las manifestaciones dermatológicas sean las más comunes entre los efectos adversos relacionados con inmunidad y, además, ocurren de manera más temprana. El mecanismo fisiopatológico que rige a los efectos adversos relacionados con inmunidad cutáneos no se ha establecido. De cualquier forma, están claramente relacionados con la activación de células T mediada por el bloqueo de PD-1 (o de PD-L1) y los receptores de CTLA4 (antígeno 4 de linfocito T citotóxico), lo que genera un proceso inflamatorio posterior a una reacción cruzada con piel sana.⁸

Los antagonistas de PD-1 están particularmente asociados con mayor riesgo de vitíligo, distiroidismo, hepatotoxicidad y neumonitis. Los efectos adversos dermatológicos se observan en el 30-40% de los pacientes y por lo general se manifiestan como un exantema máculo-papular, eritema, prurito, xerosis, alopecia o hipertricosis.³ La severidad de la dermatosis se clasifica en cuatro grados según el porcentaje de superficie corporal total afectada. El grado 1 afecta menos del 10% de la superficie corporal total, el grado 2 afecta al 10-30% de la superficie corporal total y el grado 3 a más del 30%. Este último grado de afección, como fue el caso comentado, requiere esteroides tópicos de alta potencia o, incluso, esteroides sistémicos a dosis de 1 mg/kg al día.

Si después de dos semanas de tratamiento el cuadro persiste o empeora se requiere tratamiento inmunosupresor.¹

CONCLUSIONES

Este caso resalta que existen múltiples patrones morfológicos clínicos e histopatológicos que pueden observarse como efectos adversos cutáneos de la administración de inhibidores de PD-1 y PD-L1 y demuestra la importancia de tomar una biopsia en pacientes con efectos adversos relacionados con inmunidad para lograr una mejor comprensión de este fenómeno.

REFERENCIAS

1. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors. *Am J Clin Dermatol* 2017; 41 (2): 125-128. doi: 10.1007/s40257-017-0336-3
2. Bulbul A. Vitiligo hypopigmentation associated with pembrolizumab in metastatic head and neck cancer. *Oxf Med Case Reports* 2019; 2019 (3): omz016. doi: 10.1093/omcr/omz016
3. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 2017; 31 (8): 311. doi: 10.3389/fphar.2017.00311
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10027): 1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
5. Collins LK, Chapman MS, Carter JB, Samie FH. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer* 2017; 41 (2): 125-128. doi:10.1016/j.cuprproblcancer.2016.12.001
6. Scarfi F, Lacaba R, Patrizi A, Tartari F, et al. Follicular psoriasis induced by pembrolizumab in a patient with advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Dermatol* 2019. doi: 10.1111/ijd.14457
7. Reck M. Pembrolizumab as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy*. 2018; 10 (2): 93-105. doi: 10.2217/imt-2017-0121
8. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016; 28 (4): 254-63. doi: 10.1097/CCO.0000000000000290

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9941>

Pelagra en un paciente con VIH

Pellagra in a man living with HIV.

Ana Beatriz Crocker Sandoval,¹ Elizabeth Sarmiento Lizárraga,² Rosalba del Rocío Lugo Sánchez,² Víctor Manuel Chávez Paredes²

Resumen

ANTECEDENTES: La pelagra se expresa mediante un síndrome clínico multisistémico en el que se afectan tres sistemas orgánicos principales: el sistema tegumentario, el gastrointestinal y el nervioso como consecuencia de un estado de avitaminosis, en el que está disminuida la niacina. En la actualidad, hay un resurgimiento de esta deficiencia en pacientes con una demografía distinta a la antes reportada, lo que provoca que se mantenga fuera de la mente de los clínicos. Este artículo tiene el objetivo de informar sobre la modernización de la manifestación de la pelagra.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 41 años que acudió a consulta dermatológica por padecer una dermatosis pruriginosa localizada en zonas fotoexpuestas y caracterizada por lesiones eritematosas; tenía antecedente de VIH diagnosticado en 2017 en tratamiento con antirretrovirales. Se trató inicialmente como dermatitis reaccional secundaria a los antirretrovirales sin respuesta aparente. Se documentó deficiencia de niacina y se inició su restitución con excelente evolución.

CONCLUSIONES: La pelagra es una avitaminosis que se expresa de manera multisistémica y en la actualidad su forma de manifestación ha cambiado. Es una enfermedad reversible que repercute directamente en la calidad de vida de quienes la padecen.

PALABRAS CLAVE: Pelagra; niacina; VIH.

Abstract

BACKGROUND: Pellagra is expressed by a multisystemic clinical syndrome, in which three main organ systems are affected: integumentary system, gastrointestinal and nervous system because of an avitaminosis state, in which niacin is depleted. Nowadays, there is a resurgence of this deficiency in patients with different demographics than those previously reported, which has kept its diagnosis out of the clinician's mind. The objective of this article is to report on the modernization of the presentation of pellagra.

CLINICAL CASE: A 41-year-old male patient who attended a dermatological consultation due to pruritic dermatosis located in photo-exposed areas and characterized by erythematous lesions; with a history of HIV diagnosed in 2017, in treatment with antiretrovirals. Initially patient was treated as reactional dermatitis due to the administration of antiretrovirals without response. Niacin deficiency was documented, and its replacement was initiated with an excellent response.

CONCLUSIONS: Pellagra is an avitaminosis that is expressed upon several organic systems, and currently its form of presentation has changed. It is a reversible disease that affects directly patients' life quality.

KEYWORDS: Pellagra; Niacin; HIV.

¹ Dermatóloga y cirujana dermatóloga, Dermika, Zapopan, Jalisco, México.

² Médico pasante. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, campus Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: agosto 2022

Aceptado: febrero 2023

Correspondencia

Elizabeth Sarmiento Lizárraga
A01632783@tec.mx

Este artículo debe citarse como:

Crocker-Sandoval AB, Sarmiento-Lizárraga E, Lugo-Sánchez RR, Chávez-Paredes VM. Pelagra en un paciente con VIH. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 534-539.

ANTECEDENTES

La primera descripción clínica de esta enfermedad fue puntualizada por Gaspar Casal, quien en 1735 notó lesiones eritematosas y aterciopeladas en pacientes de estrato socioeconómico bajo en España y le otorgó el nombre de “el mal de la rosa”.¹ En 1771 Francesco Frapolli le acuñó el nombre de “pellagra”, del italiano *pelle*: piel y *agra*: áspera, denominación que ha prevalecido hasta la actualidad.²

Esta enfermedad se expresa mediante un síndrome clínico multisistémico en el que se afectan tres sistemas orgánicos principales: el sistema tegumentario, el gastrointestinal y el nervioso, lo que origina las tres famosas Ds de la pelagra: dermatitis, diarrea y demencia. Si no se da un tratamiento oportuno y adecuado puede llevar al paciente a una cuarta D: del inglés *death* (muerte).³ Todo esto es originado por un estado de avitaminosis en el que las concentraciones de niacina están disminuidas.⁴

Los artículos encontrados en la bibliografía médica sobre esta enfermedad se han centrado en la historia de la pelagra y su supuesta erradicación.^{5,6} Sin embargo, se ha documentado que en la actualidad hay un resurgimiento en pacientes con demografía distinta a la antes reportada, lo que ha mantenido su diagnóstico fuera de la mente de los clínicos.⁷ Este artículo nace de la necesidad de informar sobre la modernización de la manifestación de la pelagra.

En relación con el origen, se han descrito cinco causas principales: alcoholismo crónico, trastornos metabólicos, malabsorción, inducida por fármacos y la enfermedad carencial.² Éstas, a su vez, pueden dividirse en dos grupos: pelagra primaria, en la que hay un suministro inadecuado de niacina o triptófano proveniente de la dieta, y secundaria, en la que el cuerpo humano no asimila la niacina y el triptófano disponibles para un funcionamiento metabólico adecuado (indu-

cido por medicamentos, estados malabsortivos, como alcoholismo crónico, infecciones y causas metabólicas, como síndrome carcinoide).⁸

Respecto a las nuevas causas, la infección por el VIH provoca que las concentraciones plasmáticas de triptófano y niacina disminuyan, lo que suscita que la pelagra esté aún más infradiagnosticada en estos pacientes, lo que probablemente signifique una falta de conocimiento por parte del clínico.⁹

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 41 años que acudió a consulta dermatológica por padecer una dermatosis pruriginosa de 12 días de evolución, localizada en la cara, la V del escote, el tronco, el dorso y los brazos, de predominio en áreas fotoexpuestas y constituida por eritema con zonas edematosas y descamación fina superficial. **Figura 1**

Antecedente de importancia: se le diagnosticó VIH en 2017 y recibió tratamiento con los siguien-



Figura 1. Dermatitis que afecta la cara, en zona fotoexpuesta, constituida por eritema, edema y descamación superficial.

tes antirretrovirales: darunavir-cobicistat (tabletas 800 mg-150 mg) y tenofovir-emtricitabina (tabletas 245 mg-200 mg). Además, refirió toxicomanías positivas a tabaquismo y consumo de cristal.

Se estableció el diagnóstico inicial de dermatitis reaccional por la administración de antirretrovirales y se inició tratamiento con desonida tópica al 0.05%, Cerave crema hidratante y tabletas de betametasona-loratadina (5 mg-0.25 mg).

Al no haber mejoría tras una semana de tratamiento se consideró la posibilidad diagnóstica de pelagra, por lo que se le determinaron concentraciones séricas de niacina, que estaban disminuidas. Tras los hallazgos de laboratorio se decidió iniciar restitución con nicotinamida 100 mg vía oral tres veces al día durante 4 semanas, además de complejo multivitamínico con complejo B, cinc y magnesio. En menos de una semana inició la desaparición progresiva de la dermatosis descrita.

DISCUSIÓN

La pelagra se caracteriza por una manifestación clínica heterogénea, en la que la forma clásica se distingue por la tríada de las Ds, que ocurre de forma completa sólo en el 25% de los casos.

La primera D alude a las manifestaciones del sistema tegumentario, englobada en la palabra *dermatitis*, que es la primera en aparecer y la más frecuente; alrededor del 33% de los casos sólo tienen manifestación dermatológica.

En cuanto a su localización, tiende a observarse de manera bilateral y simétrica, afecta frecuentemente el dorso de las manos y se extiende proximalmente en el 77-97% de los casos, que da lugar al signo cutáneo del guante pelagroso, seguido de los pies, la cara, el cuello y los brazos.

Otros signos cutáneos a destacar incluyen: lesiones eritematosas en la cara que siguen una

distribución del nervio trigémino en configuración de eritema en alas de mariposa, el collar de Casal que cubre el cuello en el área de los dermatomas C3-C4 y el signo de la sandalia en el dorso del pie.^{7,9} En los estadios tempranos de la enfermedad las lesiones suelen simular quemaduras solares eritematosas en zonas fotoexpuestas. En tales áreas pueden encontrarse vesículas que predisponen a que el epitelio quede desnudo con la posterior pigmentación color marrón oscuro.

Estas manifestaciones dermatológicas se ven exacerbadas por la exposición solar. En estadios posteriores de la enfermedad, las lesiones encontradas son hiperqueratósicas, secas, escamosas, apergaminadas y pigmentadas, con una tonalidad marrón amarillenta.^{1,3} La dermatosis fotosensible en un paciente con infección por VIH representa un reto diagnóstico, se manifiesta en el 5% de los casos. Hay varias enfermedades que pueden cursar con lo anterior, por ejemplo: reacciones de fotosensibilidad provocadas por fármacos, dermatitis actínica crónica, porfiria cutánea tarda y pelagra.¹⁰

La segunda D hace referencia a la *diarrea*, que indica los hallazgos gastrointestinales que pueden encontrarse a la exploración del paciente. La diarrea se hace evidente debido a la inflamación de la mucosa del canal alimenticio, que provoca manifestaciones variadas como estomatitis, glositis, náuseas, vómitos y dolor abdominal. En un estadio más tardío hasta el 19% de los pacientes pueden padecer diarrea de difícil manejo ocasionando un ciclo vicioso que repercute negativamente en la nutrición del paciente, lo que genera un síndrome de malabsorción severo. La mucosa oral está frecuentemente afectada y el 60% de los pacientes tendrá estomatitis como única manifestación gastrointestinal.¹¹

En relación con la última D, de *demencia*, las anormalidades neurológicas no tienen tanta atención como otros sistemas. Se ha descrito

deterioro cognitivo desde los primeros reportes de la enfermedad; el delirio es más consistente que la demencia.^{12,13}

El diagnóstico de esta enfermedad es principalmente clínico; el paciente debe cumplir con la siguiente condición: las manifestaciones se relacionan con un entorno que explique la avitaminosis. Un punto decisivo que apoya al diagnóstico de la pelagra es el alivio del cuadro al iniciar la complementación con niacina, que suele tener el siguiente orden cronológico: primero las manifestaciones dermatológicas y gastrointestinales tienden a curarse en 48 horas, mientras que los síntomas neurológicos pueden llegar a ser permanentes.^{3,9}

Comunicamos este caso porque, además de ser una manifestación atípica de la pelagra, funge como recordatorio de una enfermedad considerada erradicada, pero sigue siendo de carácter actual porque hoy en día afecta a una población de riesgo totalmente distinta. A continuación se revisan varias publicaciones que ilustran la necesidad de saber en qué pacientes debe buscarse esta enfermedad.

Comenzamos con un caso de pelagra inducida por fármacos en una paciente de 40 años, VIH positiva, a la que se le inició profilaxis contra tuberculosis con isoniácida en tabletas de 300 mg tres meses previos a la manifestación de sus síntomas con estreñimiento y una dermatosis generalizada fotosensible que respondió a la administración complementaria de niacina.^{8,10,14} Este caso ejemplifica una de las nuevas causas de pelagra, que es la medicamentosa. La isoniácida tiene una estructura química similar a la de la niacina y compite por su absorción en el intestino. Los medicamentos descritos como inductores de dermatosis pelagroide incluyen: azatioprina, fenitoína, 5-fluorouracilo, pirazinamida, cloranfenicol, fenacetina, isoniácida, fenobarbital,¹⁵ anticonceptivos orales, 6-mercaptopurina^{7,9} y la etionamida.¹⁶

En 2018 Conahan y su grupo reportaron una serie de casos de pacientes con cáncer gastrointestinal, que recibieron tratamiento con quimioterapia basada en fluorouracilo previo a experimentar hiperpigmentación palmar y diarrea. Estos síntomas fueron compatibles con pelagra y desaparecieron al recibir niacina oral. Estos casos demuestran que hoy en día esta enfermedad sigue afectando a pacientes altamente prevalentes en nuestra población, como los oncológicos. En ellos se asocian factores de riesgo de esta enfermedad, como un estado malabsortivo, secundario a una lesión maligna, y la administración de un agente quimioterapéutico que agota las reservas de niacina.^{17,18}

Así pues, una manifestación oncológica a destacar es el síndrome carcinoide.¹⁹ En una serie de casos publicada en 2004 se encontró que el 20% de la muestra tenía signos cutáneos sugerentes de pelagra. Esto debido a que los tumores redireccionaban el 60% del triptófano proveniente de la dieta al convertirlo en serotonina, lo que causaba una deficiencia de niacina y, como consecuencia, la enfermedad.²⁰

Debido a la naturaleza cambiante de la malnutrición, pasamos de observar la pelagra en pacientes gravemente desnutridos, que solían ser los casos típicos, a detectarla en pacientes sin deficiencias nutrimentales aparentes.^{21,22} La pelagra está descrita como manifestación cutánea en trastornos de conducta alimentaria y de cirugías bariátricas practicadas como opción terapéutica contra la obesidad.²¹⁻²⁵

En 2019 se reportó el caso de una paciente de 28 años de edad con antecedente de anorexia nerviosa de 13 años de evolución en remisión parcial, que acudió a consulta por la aparición de una dermatosis en la región torácica superior sugerente del collar de Casal, asociada con diarrea y síntomas depresivos. Se inició tratamiento con niacina vía oral y todos los síntomas remitieron.²⁶

En contraparte al espectro de la malnutrición existen múltiples reportes de casos de pelagra secundaria a cirugía bariátrica, en la que un gran porcentaje de pacientes no continúan su complementación vitamínica y son expuestos a estados malabsortivos.^{21,24,25}

Por último, otro factor reductor de niacina sumamente relevante en la actualidad es la COVID-19. Aunque esta infección es primariamente una enfermedad respiratoria, está bien documentada la amplia gama de manifestaciones extrapulmonares que pueden originarse, en las que está implicado el sistema tegumentario y se han descrito signos cutáneos y linguales de pelagra.²⁷

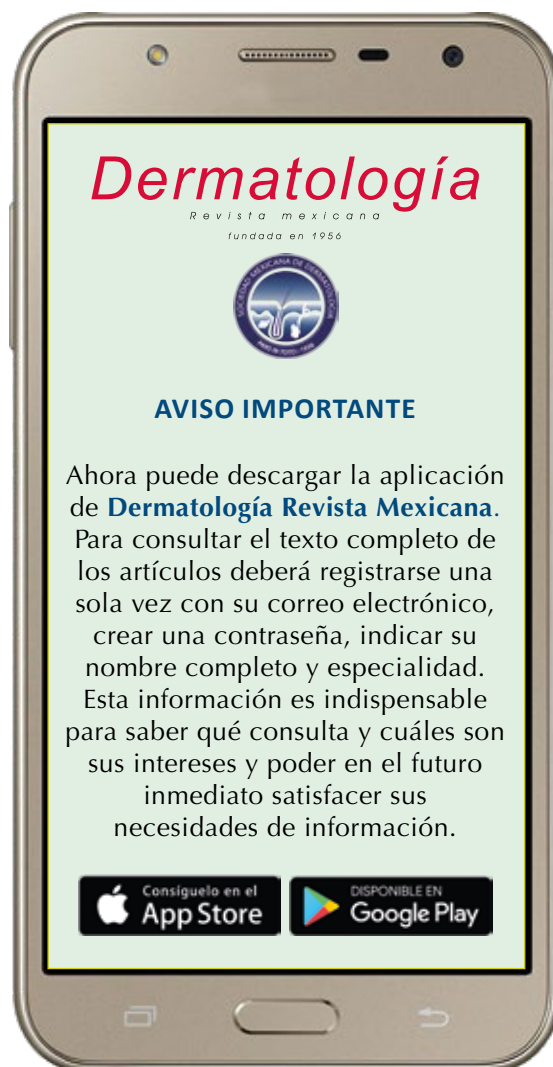
CONCLUSIONES

La pelagra es una afección multisistémica causada por una avitaminosis, que se piensa erradicada en la actualidad. Sin embargo, con este artículo demostramos que nos enfrentamos a una nueva manifestación de la enfermedad, esto como resultado del cambio demográfico. Esta enfermedad tiene una causa fácilmente reversible y una variedad de síntomas que repercuten en la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

1. Arif T, Adil M, Suhail Amin S. Pellagra: An uncommon disease in the modern era-A case report. *J Pak Assoc Dermatol* 2018; 28 (3): 360-363.
2. Kirkland JB, Meyer-Ficca, ML. Niacin. In: Toldrá F. *Advanced in Food and Nutrition Research*. Madrid: Elsevier, 2018; 83-149.
3. Rojas Chaves S, Cárdenas Quirós MF. La importancia de pelagra en el diagnóstico diferencial. *Rev Med Sinerg* 2019; 4 (5): 111-116. <https://doi.org/10.31434/rms.v4i5.226>
4. Hołubiec P, Leonczyk M, Staszewski F, et al. Pathophysiology and clinical management of pellagra - a review. *Folia Med Cracov* 2021; 61 (3): 125-137. doi: 10.24425/fmc.2021.138956
5. Berdanier, C. D. Corn, niacin, and the history of pellagra. *Nutr* 2019; 54 (6): 283-288. DOI: 10.1097/NT.0000000000000374
6. Tamar S, Moreno G, Arenas R, et al. Pelagra: más que una historia que contar. *Dermatol CMQ* 2012; 10 (3): 191-197.
7. De Oliveira Alves A, Bortolato T, Bernardes Filho F. Pelagra. *J Emerg Med* 2018; 54: 238-240. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.10.010
8. Wan P, Moat S, Anstey A. Pellagra: A review with emphasis on photosensitivity. *Br J Dermatol* 2011; 164 (6): 1188-1200. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10163.x
9. Del Pozo J, Martínez W, Regueiro MV, et al. Pelagra e infección por VIH. *Actas Dermosifiliogr* 2000; 91 (4): 157-162.
10. Koch K. Photosensitive disorders in HIV. *South Afr J HIV Med* 2017; 18 (1): 676. doi: 10.4102/sajhivmed.v18i1.676
11. Cao S, Wang X, Cestodio K. Pellagra, an almost-forgotten differential diagnosis of chronic diarrhea: More prevalent than we think. *Nutr Clin Pract* 2020; 35 (5): 860-863. doi: 10.1002/ncp.10418
12. Cavanna AE, Nani A, Williams AC. Parkinsonian features in a case of pellagra: A historical report. *J Parkinson Dis* 2013; 3 (4): 539-545. doi: 10.3233/JPD-130242
13. Kabengele C, M'hango H, Mweemba D, Malumani M. A peculiarly characterised case of isoniazid-induced pellagra-2 ds and a C: a case report. *Pan Afr Med J* 2021; 39: 73. doi: 10.11604/pamj.2021.39.73.28072
14. Oldham MA, Ivkovic A. Pellagrous encephalopathy presenting as alcohol withdrawal delirium: A case series and literature review. *Addict Sci Clin Pract* 2012; 7 (1): 12. doi: 10.1186/1940-0640-7-12
15. Kort Y, Khamassi N, Abdelhedi H, Cherif O. Phenobarbital induced pellagra. *Br J Gen Pract* 2015; 8 (2): 814.
16. Gupta Y, Shah I. Ethionamide-induced pellagra. *J Trop Pediatr* 2015; 61 (4): 301-303. doi: 10.1093/tropej/fmv021
17. Conahan C, Booth S, Hartley M, et al. pellagra secondary to gi malignancy and fluorouracil-based chemotherapy. *J Oncol Pract* 2018; 14 (11): 696-698. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00227>
18. Nogueira A, Duarte AF, Magina S, Azevedo F. Pellagra associated with esophageal carcinoma and alcoholism. *Dermatol Online J* 2019; 15 (5): 8.
19. Aarella V, Dix H, Lee S. Confusion in a patient with carcinoid syndrome. *Endocr Abstr* 2015; 38: 175. DOI: 10.1530/endoabs.38.P175
20. Bell HK, Poston GJ, Vora J, Wilson NJE. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. *Br J Dermatol* 2005; 152 (1): 71-75. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06273.x
21. Levenbergh L, Marot JC, Wieërs G. Pellagra secondary to bariatric surgery. *Acta Clin Belg Int J Clin Lab Med* 2017; 72: 46. <https://doi.org/10.1080/17843286.2017.1401314>
22. Dawson B, Favaloro EJ, Taylor J, Aggarwal A. Unrecognized pellagra masquerading as odynophagia. *Intern Med J* 2006; 36 (7): 472-474. doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01108.x

23. Tyler I, Wiseman MC, Crawford R, Birmingham CL. Cutaneous manifestations of eating disorders. *J Cutan Med Surg* 2002; 6(4): 345-353. doi: 10.1177/120347540200600407
24. Ashourian N, Mousdicas N. Pellagra-like dermatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1614. DOI: 10.1056/NEJMicm050641
25. Dornelles da Silva P, Blessmann M. Skin changes after bariatric surgery. *An Bras Dermatol* 2015; 90(2): 157-166. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153139
26. Portale S, Sculati M, Stanford F, et al. Pellagra and anorexia nervosa: a case report. *Eat Weight Disord* 2020; 25(5): 1493-1496. doi: 10.1007/s40519-019-00781-x
27. Kujundžić RN. COVID-19: Are we facing secondary pellagra which cannot simply be cured by vitamin B3? *Int J Mol Sci* 2022; 23 (8): 4309. doi: 10.3390/ijms23084309



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9942>

Nevo melanocítico congénito gigante

Giant congenital melanocytic nevus.

Adrián Isacc Nieto Jiménez,¹ Luis Alberto Monteagudo de la Guardia,² Michael Pérez Rodríguez³

Resumen

ANTECEDENTES: Los nevos melanocíticos congénitos gigantes son lesiones cutáneas benignas poco frecuentes en el recién nacido que incrementan el riesgo de melanoma maligno y melanosis neurocutánea. Estas lesiones pueden afectar aproximadamente a 1 por cada 20,000 nacidos vivos y suelen estar presentes desde el nacimiento. Por lo general, se localizan en el tronco y con menor frecuencia en las extremidades y la cabeza. No existe un tratamiento específico o estandarizado, por lo que el manejo de los pacientes con este tipo de lesiones es controvertido frente a las distintas opciones terapéuticas.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de un año, valorada en el Hospital Pediátrico Provincial Universitario José Luis Miranda, en Santa Clara, Cuba, con lesiones melanocíticas extensas presentes desde el nacimiento que abarcaban casi la totalidad del tronco y la región posterior de la piel cabelluda. La paciente mostraba, además, algunas máculas satélites con hipertrichosis en el resto del tegumento cutáneo, sin otras alteraciones asociadas ni daño neurológico aparente. Se diagnosticó clínicamente como un nevo melanocítico congénito gigante; la paciente fue dada de alta con seguimiento por las especialidades de Dermatología, Neurología y Genética.

CONCLUSIONES: El nevo melanocítico congénito gigante es una dermatosis poco frecuente. En un recién nacido con este tipo de lesiones y satelitosis cutánea debe buscarse activamente melanoma maligno y melanosis neurocutánea.

PALABRAS CLAVE: Recién nacido; nevo melanocítico congénito gigante; melanoma maligno.

Abstract

BACKGROUND: Giant congenital melanocytic nevi are uncommon benign skin lesions in the newborn, which increases the risk of developing malignant melanoma and neurocutaneous melanosis. These lesions may affect approximately 1 in 20,000 live births and are usually present from birth. They are usually located on the trunk and less frequently on the extremities and head. There is no specific or standardized treatment of giant congenital melanocytic nevi. Thus, the management of patients with this type of lesions is controversial compared to the different therapeutic options.

CLINICAL CASE: A 1-year-old female patient was evaluated at the Jose Luis Miranda University Provincial Pediatric Hospital in Santa Clara, Cuba, with extensive melanocytic lesions present from birth that covered almost the entire trunk and posterior region of the scalp. Besides, the patient presented some satellite macules with hypertrichosis in the rest of the skin integument, without other associate alterations neither apparent neurological damage. The case was clinically diagnosed as a giant congenital melanocytic nevus, which was discharged with follow-up for the Dermatology, Neurology, and Genetics specialties.

CONCLUSIONS: Giant congenital melanocytic nevus is a rare dermatosis. In a newborn with this type of lesions and cutaneous satellitosis, an active search for malignant melanoma and neurocutaneous melanosis should be carried out.

KEYWORDS: Newborn; Giant congenital melanocytic nevi; Malignant melanoma; Neurocutaneous melanosis.

¹ Dermatólogo, Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

² Dermatólogo, Hospital Universitario Ginecobstétrico Mariana Grajales, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

³ Investigador, Tecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: enero 2023

Aceptado: febrero 2023

Correspondencia

Adrián Isacc Nieto Jiménez
adrianisacnj@gmail.com
Michael Pérez Rodríguez
michaelpr@tec.mx

Este artículo debe citarse como: Nieto-Jiménez AI, Monteagudo-De la Guardia LA, Pérez-Rodríguez M. Nevo melanocítico congénito gigante. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 540-545.

ANTECEDENTES

Los nevos, del latín *naevus*, marca de nacimiento, son alteraciones benignas circunscritas de la piel, congénitas o adquiridas. Los nevos pueden clasificarse en dos grandes grupos: no melanocíticos y melanocíticos. Estos últimos, también llamados nevos pigmentarios, pueden, a su vez, clasificarse de acuerdo con su tamaño en pequeños, medianos y gigantes. De manera general, los nevos pueden encontrarse aproximadamente entre el 0.2-1.5% del total de recién nacidos vivos.¹

Los nevos melanocíticos congénitos gigantes son lesiones melanocíticas infrecuentes en el recién nacido, que pueden afectar aproximadamente a 1 de cada 20,000 nacidos vivos y suelen estar presentes desde el nacimiento. Estas lesiones pueden distinguirse fácilmente porque cambian sus características morfológicas con el tiempo y aumentan su tamaño de forma paralela al crecimiento del niño, alcanzando un diámetro mayor de 20 cm en la edad adulta.

La importancia de los nevos melanocíticos congénitos gigantes radica en las complicaciones asociadas, principalmente la aparición de melanoma o melanosis neurocutánea, además del efecto psicológico y social que generan en la mayoría de los casos, por lo que quienes los padecen requieren con frecuencia un seguimiento multidisciplinario a largo plazo.^{2,3}

De acuerdo con su tamaño, los nevos se clasifican en pequeños si son menores de 1.5 cm, medianos entre 1.5 y 19.9 cm y gigantes o grandes aquéllos cuyo tamaño es mayor de 20 cm o que cubren un área mayor de 120 cm.² La superficie del nevo puede ser lisa, nodular, pilosa, plexiforme o sólo pigmentada y corrugada, esta última es la menos frecuente.⁴

Por lo general, los nevos se localizan en el tronco y con menor frecuencia en las extremidades y la

cabeza. Gran parte de los pacientes afectados pueden mostrar múltiples lesiones satélite en forma de nevos melanocíticos congénitos pequeños. La importancia de la satelitosis radica, en parte, en su asociación con la melanosis neurocutánea, que se caracteriza por la excesiva proliferación de células melánicas en las leptomeninges.⁵ Esto generalmente sucede cuando el nevo afecta la cabeza, el cuello y la zona media posterior.

Otro factor importante es la posible aparición de un melanoma a lo largo de la vida en los pacientes con un nevo melanocítico congénito gigante, cuyo riesgo es del 2 al 42%. Por lo general, alrededor del 70% de los melanomas se diagnostican en menores de 10 años de edad.^{2,5} Los nevos que cubren el 5% de la superficie corporal le otorgan al paciente un riesgo relativo de mortalidad por melanoma del 95%.¹

Aunque la patogenia de los nevos melanocíticos congénitos gigantes no se ha aclarado completamente, se ha postulado que estas lesiones se forman durante la embriogénesis temprana, entre las semanas 5 y 24 de gestación, como resultado de un error morfogenético en el neuroectodermo que lleva al crecimiento no regulado de melanoblastos (precursores de melanocitos).⁶ Otros autores plantean que existe susceptibilidad genética en los pacientes con nevos melanocíticos congénitos gigantes. La mutación más común que se ha identificado es la del codón NRAS Q61, que está presente en el 80% de los casos.^{6,7}

El diagnóstico del nevo melanocítico congénito gigante es generalmente clínico. El patrón observado con más frecuencia en estos casos es el de bañador, seguido por el patrón en bolero, la espalda, tórax-abdomen, extremidades y cuerpo. La dermatoscopia y la histología son herramientas complementarias para el diagnóstico de un nevo melanocítico congénito gigante.⁸

No existe un tratamiento específico o estandarizado de los nevos melanocíticos congénitos

gigantes, por lo que el manejo de los pacientes con este tipo de lesiones es controvertido frente a las distintas opciones terapéuticas. Para tratar adecuadamente estos casos, deben considerarse varios factores: edad, tamaño de la lesión, localización, profundidad, síntomas acompañantes, factores de riesgo de malignización y las consecuencias psicológicas.⁹

Este artículo ofrece una revisión actualizada de los nevos melanocíticos congénitos gigantes a fin de valorarlo como posible precursor de lesiones malignas en el recién nacido.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 1 año de edad, hija de madre de 28 años con antecedentes de aparente salud; antecedentes obstétricos: 2 embarazos, ningún aborto y un parto. La paciente nació por parto distócico por cesárea a las 38.6 semanas, cefálica, con llanto fuerte y Apgar de 8/9, con peso al nacer de 2450 gramos, serologías no reactivas, con lesiones pigmentadas en la piel desde el nacimiento, por lo que fue valorada de forma conjunta en el Hospital Pediátrico Provincial Universitario José Luis Miranda en Santa Clara, Cuba, en enero de 2022.

En el examen físico cutáneo se observaron lesiones pigmentadas negruzcas extensas diseminadas en el tronco, en la región anterior (**Figura 1**) y posterior con excrescencias y papilomatosis de diversos tamaños, que abarcaban también la región lateral (**Figuras 2 y 3**) y la piel cabelluda (**Figura 4**). Además, la recién nacida mostraba algunas lesiones satélites en los glúteos y los miembros inferiores con hipertrichosis.

Se evaluó en conjunto por una comisión multidisciplinaria integrada por las especialidades: Neonatología, Oftalmología, Radiología, Dermatología, Neurología y Genética. La tomografía axial computada de cráneo, el ultrasonido abdominal y renal y el estudio de fondo de ojo no



Figura 1. Lesiones melanocíticas en el abdomen.



Figura 2. Excrescencias papilomatosas en la espalda alta y lesiones satélites en ambos glúteos.

revelaron anomalías. No se encontraron malformaciones asociadas y no había evidencia de daño neurológico.

Se concluyó el diagnóstico de nevo melanocítico congénito gigante, sin descartar la posibilidad de una melanosis neurocutánea, por lo que se indicó seguimiento estrecho y vigilancia de la aparición posterior de signos neurológicos. La paciente fue dada de alta a los 15 días con



Figura 3. Lesiones pigmentadas que abarcan la espalda y las regiones laterales del tronco.



Figura 4. Afectación de la piel cabelluda.

seguimiento por consulta externa ambulatoria y controles trimestrales. Se emitieron detalladamente orientaciones a los padres para el cuidado de la recién nacida. En particular, los padres fueron alertados de los signos de posible transformación maligna del nevo, como el aumento brusco de tamaño, prurito, cambio de coloración o sangrado.

DISCUSIÓN

Los nevos melanocíticos congénitos gigantes representan una dermatosis de baja incidencia

en el recién nacido; sin embargo, es indispensable su control y seguimiento multidisciplinario durante el crecimiento del niño. Aunque se ha observado una prevalencia aumentada de mutaciones en los genes BRAF y NRAS en melanomas y nevos melanocíticos congénitos gigantes, su causa no está bien definida. Recientemente esto ha cobrado gran importancia en el abordaje diagnóstico de estos pacientes porque los inhibidores de BRAF podrían representar una nueva alternativa terapéutica. Ciertos estudios apuntan a que existe una relación entre la expresión del gen BRAF y el tamaño de los nevos melanocíticos congénitos gigantes; esta relación es mayor en los nevos de menor tamaño.¹⁰

En términos epidemiológicos, los nevos afectan con más frecuencia al sexo femenino y se observan al nacimiento.¹ En Cuba, cerca de 45 casos de nevo melanocítico congénito gigante se han reportado hasta 2021, con mayor incidencia en la provincia de Santiago de Cuba y, en menor medida, en la provincia de La Habana. Sólo 2 casos diagnosticados en el municipio de Santa Clara se han registrado en la provincia de Villa Clara.¹¹

En el examen físico al momento del nacimiento del paciente los nevos melanocíticos congénitos gigantes se observan como máculas o lesiones elevadas de un tono marrón claro, acompañados de folículos pilosos sin vellos en su interior. En la edad adulta cambian sus características morfológicas a lesiones de bordes bien definidos, cuyo color varía entre marrón oscuro, azul y negro, con una superficie irregular, lisa o queratósica, con o sin vellos terminales largos y gruesos, que suelen alinearse en forma de remolino en los pacientes con lesiones en la línea media.¹²

Los nevos melanocíticos congénitos gigantes pueden afectar cualquier área anatómica, incluida la piel cabelluda. La localización más frecuente es el tronco (47%), las extremidades (30%) y la cabeza (22%). Las lesiones pueden ser

únicas o, con más frecuencia, múltiples. Por lo general, el 78% de los pacientes pueden mostrar lesiones satelitales, que cuando son numerosas (por ejemplo, más de 20), aumentan el riesgo de melanoma o melanositis neurocutánea de 52 a 1000 veces que el de la población general, con edad media de aparición de 14 años.

Estas lesiones también pueden asociarse con otros tumores, como el rhabdiosarcoma, liposarcoma y neurosarcoma,¹³ cuyas características son similares a las de la paciente del caso y coinciden en la localización y la satelitosis múltiple. Este criterio es válido cuando el paciente tiene 3 o más nevos melanocíticos congénitos pequeños o medianos.^{3,4}

Un aspecto importante a tener en cuenta en estos pacientes es que el nevo melanocítico no determina la localización del melanoma; se estima que solamente el 66% de los casos de melanoma se asientan sobre el propio nevo. El resto se localiza fuera de éste o, incluso, sobre un área en la que se había extirpado previamente un nevo de manera parcial o total.⁴

Las manifestaciones neurológicas aparecen habitualmente antes de los 2 años, aunque pueden hacerlo en la segunda o tercera décadas de la vida. El espectro clínico es muy amplio, de modo que son frecuentes neuropatías craneales, crisis convulsivas, ataxia, déficits neurológicos focales o retraso mental. Dos terceras partes de los pacientes padecen hipertensión intracraneal secundaria a hidrocefalia comunicante. En los casos de localización espinal, puede producirse mielopatía y radiculopatía.¹⁴

La dermatoscopia es un pilar importante en el diagnóstico del nevo; el patrón en empedrado es el que más prevalece hasta en el 28% de los casos, seguido por un patrón globular, retículo-globular y retículo-parchado.^{7,8} En términos histológicos, los nevos melanocíticos congénitos gigantes se distinguen por melanocitos

agrupados en forma de nidos en la epidermis, que alcanzan ocasionalmente la hipodermis, el músculo, el hueso y, con menor frecuencia, estructuras vasculares o nervios de la piel.¹⁵

El pronóstico del nevo se desconoce, pero quienes lo padecen tienen mayor riesgo de melanoma cerebral que no puede tratarse quirúrgicamente, así como de síntomas causados por la melanositis (convulsiones, hipertensión intracraneal, retraso mental). En estos casos se recomienda evitar la cirugía agresiva.²

La prevención del melanoma es el determinante principal para guiar el tratamiento, seguido de la cuestión estética en el 14% de los casos. Con base en lo anterior, el objetivo del tratamiento será lograr un equilibrio entre la mejoría cosmética, la disminución del riesgo de malignidad y la preservación de la función cutánea.¹⁶

Los pacientes con nevo melanocítico congénito gigante requerirán un seguimiento a largo plazo, que se recomienda en intervalos de 6 a 12 meses, con dermatoscopia o microscopia confocal. El seguimiento fotográfico también suele ser de gran utilidad.⁷ En las consultas de control el dermatólogo no sólo debe vigilar el tamaño y las características del nevo melanocítico congénito gigante, también debe buscar intencionadamente si existen nuevas lesiones satélite, síntomas de melanositis neurocutánea o afección psicológica, además de mantener informados y educar continuamente a los familiares y al paciente (de acuerdo con su edad) de los riesgos que implica esta enfermedad y la importancia de acudir a las consultas de control y seguimiento.⁴

CONCLUSIONES

El nevo melanocítico congénito gigante es una dermatosis poco frecuente. Ante un recién nacido con este tipo de nevo o satelitosis cutánea debe buscarse activamente melanoma maligno y melanositis neurocutánea.

REFERENCIAS

1. Muñoz NB, Fonseca YC, Rodríguez SP, Marrero OMH, Haber AMD. Presentación de un paciente con diagnóstico de nevus melanocítico pigmentado congénito gigante. *CCM* 2012; 16 (1): 1-6.
2. Nikfarjam J, Chambers E. Congenital melanocytic nevi and the risk of malignant melanoma: establishing a guideline for primary-care physicians. *Einstein J Biol Med* 2016; 27 (2): 59-66.
3. Viana ACL, Gontijo B, Bittencourt FV. Giant congenital melanocytic nevus. *An. Brasil Dermatol* 2013; 88: 863-878. doi: 0.1590/abd1806-4841.20132233
4. Monteagudo B, Labandeira J, Peteiro C, de las Heras C, Cacharrón JM. Nevo melanocítico congénito gigante asociado a angioliomas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2009; 37 (1): 55-57.
5. Buján MM, Cervini AB, Pérsico S, Pierini AM. Melanosis neurocutánea: Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109 (6): 109-112. doi: 10.5546/aap.2011.e109
6. Salgado CM, Basu D, Nikiforova M, Bauer BS, et al. BRAF mutations are also associated with neurocutaneous melanocytosis and large/giant congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dev Pathol* 2015; 18 (1): 1-9. doi: 10.2350/14-10-1566-OA.1
7. Morovic CG, Vidal C. Tratamiento precoz en nevus melanocítico congénito gigante de extremidad superior: 4 casos. *Rev Ped Elec* 2012; 9 (2): 41.
8. Olivera AD. Riesgo de melanoma sobre nevus melanocíticos congénitos. *Arch Argent Dermatol* 2012; 62 (6): 211-218.
9. Funayama E, Sasaki S, Furukawa H, Hayashi T, et al. Effectiveness of combined pulsed dye and Q-switched ruby laser treatment for large to giant congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2012; 167 (5): 1085-1091. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11058.x
10. Roh MR, Eliades P, Gupta S, Tsao H. Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; 28 (6): 661-672. doi: <https://doi.org/10.1111/pcmr.12412>
11. Cuba, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud, Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico Nacional. Nevos Melanocíticos Gigantes y Melanoma Maligno 2021.
12. Sawicka E, Szczygielski O, Żak K, Pęczkowski P, et al. Giant congenital melanocytic nevi: selected aspects of diagnostics and treatment. *Med Sci Monit* 2015; 21: 123-132. doi: 10.12659/MSM.891279
13. Price HN, O'Haver J, Marghoob A, Badger K, et al. Practical application of the new classification scheme for congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dermatol* 2015; 32 (1): 23-27. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12428>
14. Delgado RV, Ternera CC, Nicanor DC. Melanosis neurocutánea: a propósito de dos casos. *Neurol Argentina* 2022. doi: 10.1016/j.neuarg.2022.07.006
15. Cengiz FP, Emiroglu N, Ozkaya DB, Su O, Onsun N. Dermoscopic features of small, medium, and large-sized congenital melanocytic nevi. *Ann Dermatol* 2017; 29 (1): 26-32. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.26
16. Funayama E, Sasaki S, Furukawa H, Hayashi T, et al. Effectiveness of combined pulsed dye and Q-switched ruby laser treatment for large to giant congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 2012; 167 (5): 1085-1091. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11058.x>

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9943>

Tricotilomanía en un paciente pediátrico con buena respuesta al tratamiento con N-acetilcisteína

Trichotillomania in a pediatric patient with good response to treatment with N-acetylcysteine.

Sandra Yarely Chávez Morales,¹ Aurora Berenice Moreno Ahumada²

Resumen

ANTECEDENTES: La tricotilomanía está clasificada por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) como un trastorno obsesivo compulsivo o un trastorno relacionado, en el que una persona se arranca el pelo de forma recurrente de cualquier región del cuerpo, lo que resulta en la pérdida de pelo. La edad de inicio en la niñez es entre 10 y 13 años, y suele tener una evolución clínica favorable.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 13 años, sin antecedentes familiares de importancia, quien fue llevado a consulta de Dermatología por su madre por padecer, desde hacía 6 semanas, pérdida de cabello en la región parietal derecha. A la tricoscopia se observaron pelos cortados de diferentes tamaños y ausencia de escama. Se inició tratamiento con N-acetilcisteína oral durante 2 meses. En la cita de revisión se observó repoblación del área, sin zonas de alopecia cicatricial.

CONCLUSIONES: El diagnóstico diferencial en los pacientes pediátricos con pérdida de cabello incluye: alopecia areata, tinea capitis, alopecia por tracción, efluvio telógeno y tricotilomanía. En casos más ambiguos, las técnicas avanzadas, como la tricoscopia, muestran pelos en llamas y pelos enrollados que ayudan en el diagnóstico. La terapia de reversión de hábito es el tratamiento de primera línea en todos los grupos de edad. La N-acetilcisteína es un modulador de la acción del ácido glutámico, se ha administrado recientemente para el tratamiento de enfermedades psicodermatológicas, como onicotilomanía, trastornos de rascado de la piel, prurigo y tricotilomanía.

PALABRAS CLAVE: Tricotilomanía; N-acetilcisteína; alopecia.

Abstract

BACKGROUND: Trichotillomania is classified by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) as an obsessive-compulsive or related disorder in which a person recurrently pulls out hair from any region of the body resulting in hair loss. In childhood the age of onset is between 10 and 13 years, and tends to have a more favorable clinical course.

CLINICAL CASE: A 13-year-old male patient, with no significant family history, who was taken to the Dermatology clinic by his mother, for presenting hair loss in the right parietal region for 6 weeks. The trichoscopy showed cut hairs of different sizes and absence of scale. Treatment with oral N-acetylcysteine was started for 2 months. At the review appointment, repopulation of the area was observed, with no areas of scarring alopecia.

¹ Médico general, Departamento de Dermatología en clínica privada, Culiacán, Sinaloa, México.

² Dermatóloga en clínica privada, Culiacán, Sinaloa, México.

Recibido: febrero 2023

Aceptado: febrero 2023

Correspondencia

Sandra Yarely Chávez Morales
sandrachavezmor@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Chávez-Morales SY, Moreno-Ahumada AB. Tricotilomanía en un paciente pediátrico con buena respuesta al tratamiento con N-acetilcisteína. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 546-549.

CONCLUSIONS: *The differential diagnosis for childhood hair loss includes alopecia areata, tinea capitis, traction alopecia, telogen effluvium, and trichotillomania. In more ambiguous cases, advanced techniques such as trichoscopy will show flame hairs and coiled hairs that aid in diagnosis. The first-line therapeutic option is habit reversal therapy in all age groups. N-acetylcysteine is a modulator of glutamic acid action, which has recently been used in psychodermatological conditions such as onychotillomania, skin-prick disorders, prurigo and trichotillomania.*

KEYWORDS: *Trichotillomania; N-acetylcysteine; Alopecia.*

ANTECEDENTES

La tricotilomanía es una neurosis compulsiva que se manifiesta por autoarrancamiento de pelos de cualquier área, que causa una placa pseudoalopecica de forma geométrica con pelos sanos de diferente tamaño.¹ La tricotilomanía está clasificada por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) como un trastorno obsesivo compulsivo o un trastorno relacionado, en el que una persona se arranca el pelo de forma recurrente de cualquier región del cuerpo, lo que resulta en la pérdida de pelo.²

Los sitios más comunes de remoción de pelo son el cráneo, las cejas y las pestañas.³ Afecta al 1% de la población adulta, puede ocurrir en cualquier edad, pero es más prevalente en adolescentes y mujeres (88 al 94%).⁴ Sin embargo, la prevalencia real puede ser mayor, porque algunas personas que padecen tricotilomanía se sienten avergonzadas de su condición.⁵ La edad de inicio en la niñez es entre 10 y 13 años y suele tener una evolución clínica favorable.^{2,4}

Existen factores que pueden desencadenar la tricotilomanía, como el estrés psicosocial, situaciones traumatizantes como cambios de casa, hospitalizaciones, muerte de familiares, hábitos rutinarios como el sedentarismo, jugar con el pelo, etc.⁶

El óptimo ejercicio de la especialidad dermatológica requiere, por tanto, conocimientos básicos de Dermatología psiquiátrica o Psicodermatología para identificar los factores psicológicos que pueden ejercer un papel significativo en el origen, aparición y exacerbación de la enfermedad dermatológica, así como los trastornos mentales asociados o causantes de determinadas enfermedades dermatológicas.⁷

No hay un tratamiento definitivo de la tricotilomanía en niños; existen opciones de tratamiento que varían desde la educación del paciente y la terapia conductual hasta complementos y medicamentos de venta libre, como la N-acetilcisteína, o tratamientos tópicos, como los esteroides de diferentes potencias.³

Se comunica el caso de un paciente con tricotilomanía, atendido en consulta privada de Dermatología, con buena respuesta al tratamiento con N-acetilcisteína.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 13 años, sin antecedentes familiares de importancia, quien fue llevado a consulta de Dermatología por su madre, por padecer, desde hacía 6 semanas, pérdida de cabello en la región parietal derecha, sin otros síntomas acompañantes.

A la exploración física se observó una dermatosis localizada en la cabeza, de la que afectaba la piel cabelluda en la región parietotemporal derecha, constituida por una placa pseudoalopécica redondeada de aproximadamente 10 x 10 cm (**Figura 1**). A la tricoscopia se observaron pelos cortados de diferentes tamaños y ausencia de escama.

Debido a estos hallazgos se reinterrogó al paciente, quien confirmó el hábito recurrente y compulsivo de arrancarse el pelo, que generaba una sensación de bienestar transitorio. Como único antecedente de importancia, tenía estrés psicoafectivo relacionado con la separación de sus padres y cambio de domicilio reciente (hacia 3 meses).

Se informó a la madre el origen del proceso, se inició tratamiento con N-acetilcisteína oral a dosis de 600 mg, 1 tableta efervescente cada 8 horas durante 2 meses. Fue referido a Psiquiatría infantil para tratamiento conjunto.

Después de dos meses, en cita de revisión, se observó repoblación del área, sin zonas de alopecia cicatricial. **Figura 2**

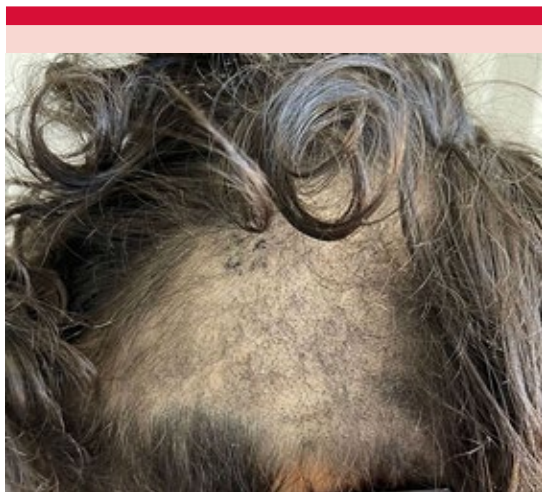


Figura 1. Placa pseudoalopécica de aproximadamente 10 x 10 cm en la región parietotemporal derecha.

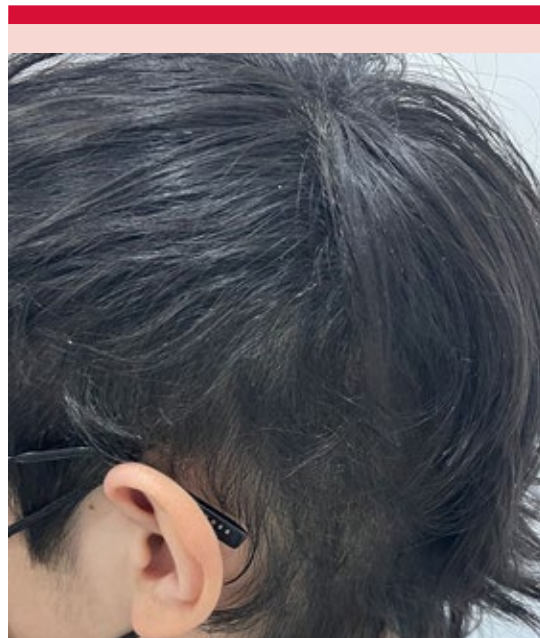


Figura 2. Repoblación del área tratada después de dos meses de tratamiento.

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial en los pacientes pediátricos con pérdida de cabello incluye la alopecia areata, tinea capitis, alopecia por tracción, efluvio telógeno y tricotilomanía.² Debido a la historia clínica y la exploración física se descartaron estos diagnósticos diferenciales.

La tricoscopia puede revelar anomalías que resultan del arrancamiento del pelo; la biopsia puede ser necesaria si el paciente o sus padres tienen dificultades en aceptar el origen del autoarrancamiento para el diagnóstico de tricotilomanía.⁸

La terapia de reversión de hábito es el tratamiento de primera línea en todos los grupos de edad. La terapia farmacológica no está del todo estudiada, en especial en población pediátrica.³

La N-acetilcisteína es un fármaco mejor conocido por ser antídoto de la toxicidad por acetaminofén, también prescrito como agente mucolítico durante varias décadas.⁹ En un artículo de revisión publicado en el *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, encontramos los diferentes mecanismos de acción de la N-acetilcisteína y sus propiedades como antioxidante, antiinflamatorio, modulador de neurotransmisión, con efectos antiproliferativos, entre otros.⁹ La N-acetilcisteína es un modulador de la acción del ácido glutámico, recientemente se ha prescrito para el tratamiento en enfermedades psicodermatológicas, como onicotilomanía, trastornos de rascado de la piel, prurigo y tricotilomanía.⁸

CONCLUSIONES

La N-acetilcisteína puede beneficiar a los pacientes con tricotilomanía mediante dos mecanismos de acción: *a*) restauración de glutamato extracelular en el núcleo accumbens, lo que resulta en la inhibición de la liberación sináptica de glutamato y *b*) los efectos neuroprotectores de la regeneración del glutatión.²

REFERENCIAS

1. Arenas R. *Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 7a ed. Ciudad de México: McGraw-Hill, 2019; 273-274.
2. Henkel ED, Jaquez SD, Diaz LZ. Pediatric trichotillomania: Review of management. *Pediatr Dermatol* 2019; 00: 1-5. doi: 10.1111/PDE.13954
3. Rangu S, Castelo-Soccio L. Trichotillomania in children and the different approaches between dermatological and behavioral health professionals at an urban tertiary care center. *Skin Appendage Disord* 2021; 7 (1): 1-7. doi: 10.1159/000510524
4. Barroso LAL, Sternberg F, Souza MNIF, Nunes GJB. Trichotillomania: a good response to treatment with N-acetylcysteine. *An Bras Dermatol* 2017; 92 (4): 537-9. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175435>
5. Melo DF, Lima CDS, Piraccini BM, Tosti A. Trichotillomania: what do we know so far? *Skin Appendage Disord* 2022; 8 (1): 1-7. doi: 10.1159/000518191
6. Jiménez HF, Petrocelli CD, Hernández ZS. Tricotilomanía. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2010; 19 (1): 22-26.
7. Guerra-Tapia A, Asensio Martínez A, García Campayo J. El impacto emocional de la enfermedad dermatológica, *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2015; 106 (9): 699-702. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.06.002>
8. Melo DF, Lima CDS, Piraccini BM, Tosti A. Trichotillomania: What do we know so far? *Skin Appendage Disord* 2022; 8 (1): 1-7. doi: 10.1159/000518191
9. Adil M, Amin SS, Mohtashim M. N-acetylcysteine in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018; 84 (6): 652-659. doi: 10.4103/ijdvl.IJDVL_33_18

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9944>

Expresiones artísticas de la hipopigmentación

Artistic expressions of hypopigmentation.

Paulina Nundehui Cortés López,¹ Bibiana Montserrat Barbosa Ramírez,⁴ Natasha Alexandra Medina Vicent,² María Elisa Vega Memije³



Figura 1. *La Creación de Adán.* Fresco. 1511. Miguel Ángel Buonarroti, Capilla Sixtina, Ciudad del Vaticano, Roma.

¹ Médico pasante de servicio social.
² Residente de Medicina Interna, médico inscrito en el Diplomado de Micología Médica.
³ Jefa de la División de Dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.
⁴ Residente de primer año de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: julio 2023

Aceptado: noviembre 2023

Correspondencia

Paulina Nundehui Cortés López
pauncortes@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Cortés-López PN, Barbosa-Ramírez BM, Medina-Vicent NA, Vega-Memije ME. Expresiones artísticas de la hipopigmentación. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (4): 550-553.

ANTECEDENTES

“Una pintura es una fotografía hecha a mano”, así lo describió Salvador Dalí (1904-1989), pintor español.¹ A través de los años, hemos podido imaginar y ampliar nuestro conocimiento de estilos, pensamientos y acontecimientos a través de las pinturas de diferentes artistas y pintores que hoy día podemos admirar gracias a la temática plasmada sobre enfermedades relevantes en determinados momentos históricos.

La estética y la atención sobre el aspecto de la piel no es una preocupación del mundo moderno. La pintura y la fotografía han recogido arte de diferentes padecimientos dermatológicos, donde ninguna se escapa del pincel del artista. El vitíligo y las enfermedades hipopigmentarias no han sido la excepción.

DISCUSIÓN

El vitíligo es una enfermedad pigmentaria adquirida de origen multifactorial, esto incluye factores genéticos, autoinmunitarios, inflamatorios, entre otros, que se caracteriza por la destrucción total o parcial de melanocitos; ninguna de las hipótesis que conocemos hoy día ha logrado explicar los diferentes fenotipos que muestra. En términos morfológicos, está constituido por manchas hipocrómicas y acrómicas, asintomáticas.^{2,3}

Lo más apreciable de esta enfermedad y condición de vida es el arte y el sentido de la observación, porque su diagnóstico es clínico gracias a la habilidad que desarrolla un dermatólogo a través de su experiencia y formación en esta rama de la medicina. Éste puede verse facilitado con una lámpara de Wood o a través de la magia de su dermatoscopio; rara vez se requiere confirmación histopatológica.^{2,3}

En el primer tratado médico egipcio, el papiro de Ebers del año 1550 aC, ya se describían enfer-

medades que afectaban la piel con cambios en su color, probablemente se hablaba de vitíligo.⁴ La palabra *vitíligo* viene del latín *vitium*, que significa mancha o defecto.⁵

Para el artista los detalles son muy importantes, un ejemplo es *La Creación de Adán* (**Figura 1**), plasmada en el techo de la famosa Capilla Sixtina en el Vaticano, que muestra el estilo del Renacimiento por Miguel Ángel Buonarroti. En ella, Dios da la vida a Adán, el primer hombre de la Tierra, en quien podemos apreciar manchas hipocrómicas en las rótulas. Como punto central transmite el contacto entre los dedos del creador y los de Adán, a través del cual se transmite el soplo de la vida. Dios, sostenido por ángeles y envuelto en un manto precioso, se dirige hacia Adán, quien se muestra desnudo con un cuerpo atlético, cuya belleza confirma las palabras del Antiguo Testamento: el hombre fue creado a imagen y semejanza de Dios.⁶

En nuestra perspectiva, la piel de Adán posee áreas más oscuras de sombra, las cuales hacen hincapié en su anatomía y crean una sensación de profundidad en la pintura; podría interpretarse como la existencia de manchas acrómicas e hipocrómicas grandes y redondas con tendencia a la bilateralidad de predominio en el tórax anterior.

Este cuadro ha tenido diferentes perspectivas, como la de los obstetras que consideran que plasma una placenta^{7,8} y los neurólogos que aprecian un encéfalo.⁹ Esperamos que otros estudiosos de este artista nos proporcionen la impresión dermatológica que plantea esta obra maravillosa.

Las enfermedades pigmentarias, así como su repercusión en la calidad de vida de las personas que viven con estas afecciones, no son algo nuevo. Desde tiempo atrás llamaban la atención de la sociedad y quienes las padecían tendían a ser estigmatizados por sus diferentes tonalidades de

piel, incluso eran los artistas del espectáculo; en el caso del piebaldismo y vitiligo eran llamados “gente cebra” en una época donde la esclavitud y el racismo eran más marcados. Otra afección es el piebaldismo, genodermatosis autosómica dominante, con falta o deficiencia de melanocitos, que se caracteriza por manchas acrómicas que suelen afectar la frente y un mechón triangular del pelo, también llamado poliosis.^{10,11}

Respecto al mismo tema destaca la pintura de Mary Sabina (**Figura 2**), que fue expuesta para el bicentenario en 2007 de la abolición parlamentaria de la esclavitud en el Imperio Británico, en la que se ilustran las vidas ocultas de los negros



Figura 2. *Mary Sabina* (s. XVIII). Óleo sobre lienzo. Hunterian Museum (Royal College of Surgeons), Londres.

africanos que vivían con afecciones pigmentarias en los siglos XVIII y XIX.¹¹

Mary Sabina, niña de ascendencia africana, esclava, fue plasmada en esta pintura de una plantación sudamericana en Cartagena, Colombia. Éste es uno de los tres retratos que existen de ella, sus litografías se distribuyeron ampliamente por toda Europa. Fue una mujer admirada y respetada entre su raza;^{11,12} padecía una dermatosis generalizada que abarcaba más del 50% de su piel, donde se observa, en la parte central de la frente, una zona triangular despigmentada en forma de diamante. Ante nuestros ojos semeja una tiara, que se extiende hacia el tercio interno de las cejas y el mentón, que, por su localización y fricción constante, quizá corresponda a un fenómeno de Koebner, así como manchas acrómicas con tendencia a la simetría en la parte ventral del tórax, el abdomen y las extremidades superiores e inferiores con predominio en las regiones proximales.

En estas zonas acrómicas observamos islas de pigmentación normal por su tono de piel fototipo Fitzpatrick IV.

CONCLUSIONES

Al ser la piel parte fundamental de la descripción física de una persona, su belleza y cuidado han generado preocupación desde las civilizaciones más antiguas de la humanidad. Por ello, ha sido descrita con detalle a través de los años; al hacer retratos el pintor de arte realista intenta plasmar de la forma más precisa posible todas las características que alcanza a percibir, lo que ha permitido la sospecha diagnóstica de varias enfermedades dermatológicas en la época actual.

Lo expuesto en este trabajo es una muestra de que estos padecimientos han estado presentes en la historia de la humanidad a través de los siglos y revela la importancia de esta dermatosis

dentro del entorno y en la calidad de vida de quien la padece.

REFERENCIAS

1. Salvador Dalí Museum: A century of Salvador Dalí. Inc (The Dalí), St. Petersburg, Florida, United States of America; 2000. <https://thedali.org/about-the-museum/timeline/>
2. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A review. *Dermatology* 2020; 236 (6): 571592. doi:10.1159/000506103
3. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet* 2015; 386 (9988): 74-84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7
4. Sehgal V, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73 (3): 149-156. doi:10.4103/0378-6323.32708
5. Carter R. A dictionary of dermatologic terms. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992.
6. Vatican Museums: Creation of Adam. Vatican Museums Web and Multimedia Office, Vatican City, Rome, Italy; 2005. <https://m.museivaticani.va/content/museivaticani-mobile/en/credits.html>
7. Tranquilla A, Luccarini A, Emanuelli M. The creation of Adam and God-placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20 (2): 83-7. <https://doi.org/10.1080/14767050601135196>
8. Di Bella S, Taglietti F, Iacobuzio A, Johnson E, et al. The "delivery" of Adam: a medical interpretation of Michelangelo. *Mayo Clin Proc* 2015; 90 (4): 505-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.02.007>
9. Meshberger F. An interpretation of Michelangelo's creation of Adam based on neuroanatomy. *JAMA* 1990; 264 (14): 1837-41.
10. Arenas R. Discromías. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. Ciudad de México: McGraw-Hill, 2019; 140-142.
11. Huang A, Glick SA. Piebaldism in history—"The zebra people". *JAMA Dermatol* 2016; 152 (11): 1261.
12. Dobson J. Mary Sabina, the variegated damsel. *Ann R Coll Surg Engl* 1958; 22 (4): 273-278.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9945>

El toque real: entre el simbolismo curativo y la historia de la escrófula

The royal touch: Between healing symbolism and the history of scrofula.

Lourdes Itzel García Ramírez,¹ Gabriela Soto Salazar,² Erick Omar Soltero Cedano¹



Figura 1. El Toque del Rey Santo.

¹ Médico residente de Medicina Interna.
² Dermatóloga.
Hospital Civil Fray Antonio Alcalde,
Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: febrero 2024

Aceptado: junio 2024

Correspondencia

Lourdes Itzel García Ramírez
garcialourdes.1006@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
García-Ramírez LI, Soto-Salazar G,
Soltero-Cedano EO. El toque real: entre
el simbolismo curativo y la historia de
la escrófula. Dermatol Rev Mex 2024;
68 (4): 554-558.

El Toque del Rey Santo (**Figura 1**) es una miniatura rescatada del manuscrito “Grandes Chroniques de France” (Biblioteca Británica, Londres). Esta obra se actualizó con los eventos más recientes de la época y fue copiada múltiples veces entre los siglos XIII y XV, por lo que pueden encontrarse muchas versiones de esta imagen que se ajustaban con el estilo artístico del ilustrador en turno.

En la imagen se ilustra a Luis IX de Francia (San Luis) durante el siglo XIII curando a personas con escrófula con sólo tocarlos. Como parte de la aprobación divina, el rey adquiriría este poder taumátúrgico en su coronación y se consideraba una función de los reyes de Francia que cuatro veces por año (Pascua, Pentecostés, Todos los Santos y Navidad) hacían ceremonias en las que utilizaban el toque real para curar la escrófula de sus súbditos.

Una de las formas en las que se cree que se llevaba a cabo el toque real consiste en que la persona con escrófula era presentada al rey y éste los tocaba, hacía la señal de la cruz sobre sus mejillas y decía: *Le Roy te touche et Dieu te guerit* (“El rey te toca y Dios te cura”).

En la ilustración *Mary I “curando” la escrófula mediante el tacto* (**Figura 2**), realizada por Levina Teerlinc, miniaturista de la reina, en el manuscrito del siglo XVI, *Queen Mary’s manual for blessing cramp rings and touching for Evil* (abadía de Westminster), se ve a la reina Mary I (también conocida como Bloody Mary) llevando a cabo el ritual del toque del rey a un súbdito con escrófula mediante la imposición de manos, ante la mirada de más ciudadanos que atestiguan el poder taumátúrgico de su monarca.

El ritual en Inglaterra se aplicaba a personas que padecían linfadenitis cervical tuberculosa (escrófula o mal del rey) y en éste se colgaba una medalla en el cuello del enfermo y se leían ciertos pasajes de los evangelios alusivos a la



Figura 2. *Mary I “curando” la escrófula mediante el tacto.* Ilustración realizada por Levina Teerlinc (fue una miniaturista anglo-flamenca que sirvió como pintora de cámara en la corte inglesa bajo los reyes Enrique VIII, Eduardo VI, María e Isabel I).

inmunidad de los reyes ante las enfermedades infecciosas.

Además de las medallas para curar la escrófula, los reyes de Inglaterra repartían *cramp-rings* (“anillos de los calambres”) para curar enfermedades de supuesto origen diabólico, como los calambres y la epilepsia.

¿Es, entonces, un don divino o la evolución natural de la enfermedad?

El toque real era una práctica de imposición de manos con fines curativos que practicaban los

reyes de Francia y de Inglaterra del Antiguo Régimen. Se creía que su coronación les confería el derecho divino de gobernar y, por ende, tenían el poder taumatúrgico de curar a sus súbditos mediante este toque real, sin distinción de condiciones sociales, de algunas enfermedades específicas, principalmente la escrófula o “mal del rey”, una forma de tuberculosis ganglionar y cutánea.

Esta costumbre tuvo su apogeo en la Edad Media y la Edad Moderna, destacó especialmente durante los reinados de Enrique IV de Inglaterra y Luis XIV de Francia.

Enrique VII de Inglaterra (r. 1485-1509), el primer rey de la Casa de Tudor, preocupado por legitimar su acceso al trono, estableció firmemente el procedimiento con base en el precedente de los monarcas anteriores que consistía en cuatro elementos:¹

1. El rey tocaba (o rozaba) la cara o cuello del enfermo.
2. El rey colgaba de su cuello una medalla.
3. Se leían ciertos pasajes de los evangelios (Marcos 16: 14-20 y Juan 1: 1-14) alusivos a la inmunidad de los reyes ante las enfermedades infecciosas.
4. Se elevaban plegarias a Dios, a la Virgen y a los santos.

La ceremonia del toque real, que era pública y contenía elementos teatrales, tenía un componente simbólico importante. Se creía firmemente que el poder del monarca tenía el potencial de influir directamente en la salud de las personas. La curación percibida a través del toque real en la actualidad se considera que podría deberse a factores psicológicos, como la fe y la esperanza de los afectados al ser tocados por el monarca, una figura de autoridad con un posible don divino, que desencadenaba una

creencia de curación. Esta creencia podía llevar a una respuesta psicológica positiva con la liberación de endorfinas y otros neurotransmisores que podía influir en la percepción subjetiva de los síntomas y la mejoría de la salud, así como a la posibilidad de que algunos casos de escrófula tuvieran una evolución natural que llevaba a la remisión de los síntomas sin alguna intervención específica.

Estas dos posibles formas de evolución que pudieran interpretarse como curación son: si correspondía a un complejo primario causado por bacilo bovino, el ganglio tumefacto podía curar por fibrosis y calcificación del componente ganglionar que disminuyera de tamaño notoriamente o hacerse imperceptible. O, bien, si la lesión se ulceraba y fistulizaba, podía dar la apariencia de curación por cicatrización.²

Debido a que el concepto y diagnóstico de escrófula eran imprecisos, algunas tumoraciones tocadas por el rey pueden haber correspondido a lesiones no tuberculosas con tendencia espontánea a involucionar.

Las explicaciones basadas en el efecto placebo son hipotéticas y se contextualizan en las creencias históricas de la época.

Escrófula viene del latín *scrofulae* (paperas) que hace alusión a las adenopatías ganglionares características de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en la linfadenitis ganglionar o escrófula,^{3,4,5} forma más común de las enfermedades extrapulmonares causadas por este bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR),¹⁻⁴ seguidas por la escrofuloderma y el lupus vulgaris, formas clínicas más comunes de tuberculosis cutánea.^{2,3,4}

La escrófula afecta comúnmente los ganglios del borde superior del músculo esternocleidomastoideo y la fosa supraclavicular, las adenopatías son indoloras, de consistencia firme, pueden llegar a tener una coloración roja o violácea y,

por lo general, son unilaterales. En pacientes VIH positivos pueden ser bilaterales; en casos raros puede cursar con síntomas acompañantes, como fiebre y pérdida de peso.³

La escrofuloderma es el resultado de la diseminación directa a la piel, por contigüidad, desde un foco tuberculoso subyacente, que normalmente es una adenitis cervical.⁶ Las lesiones consisten en uno o varios trayectos fistulosos, por los que se libera material caseoso.

Entre las especies del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* hay dos que históricamente han afectado con mayor frecuencia a la humanidad. Una es *Mycobacterium tuberculosis*, descubierta por Koch, que característicamente se asienta en los pulmones y se transmite por gotas de Flügge; la otra especie es *Mycobacterium bovis*, bacilo bovino que suele afectar al ganado, infecta desde el ser humano el consumo de sus derivados contaminados. El bacilo bovino ha sido causa común de linfadenitis cervical humana en países con alta prevalencia de tuberculosis del ganado. Esto puede explicar que en el pasado fuera frecuente la escrofulosis en comparación con la tuberculosis pulmonar, antes de que empezara a extenderse en occidente, en la primera mitad del siglo XX, la eliminación del ganado enfermo y la pasteurización de la leche, mediante la destrucción de sus gérmenes patógenos a través de calor.⁷

Se describen dos vías principales por las que los bacilos pueden provocar la linfadenitis tuberculosa cervical. En una el punto de partida es un pulmón tuberculoso, en el que los bacilos penetran los vasos sanguíneos y mediante la circulación colonizan y dañan los ganglios. De manera alternativa, cuando una persona se contagia por primera vez con el bacilo, por vía oral, aparece la primera lesión en la pared de la faringe, desde donde los bacilos son transportados en los vasos linfáticos a los ganglios del cuello, lo que provoca inflamación y aquí es

donde la respuesta del sistema inmunológico a la infección puede variar. En algunos casos, el sistema inmunológico puede controlar la infección y los ganglios linfáticos pueden involucionar por sí solos o, en cambio, la infección puede persistir y los ganglios linfáticos pueden volverse crónicamente inflamados, lo que forma masas o abscesos que podrían evolucionar a ulceración o fistular.

Se ha planteado que la linfadenitis cervical producida por el bacilo bovino induce cierta protección contra la infección por *M. tuberculosis*, lo que puede apoyar la suposición de que hubiera menor prevalencia de daño pulmonar en tiempos en que se consumía más leche contaminada.⁵ Al respecto, la vacuna BCG contra la tuberculosis fue obtenida por Calmette y Guérin por inactivación de la virulencia de una cepa de bacilo bovino mediante repetidos subcultivos.⁸

El diagnóstico de la tuberculosis ganglionar generalmente se establece mediante pruebas como la biopsia de ganglios linfáticos, tinciones de Ziehl-Neelsen o auramina-rodamina y el uso de técnicas como PCR.

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad, en la actualidad la mayor parte de las sociedades científicas recomiendan prescribir el mismo esquema terapéutico que el que se administra contra la tuberculosis pulmonar. Éste consiste en combinar rifampicina, isoniazida y pirazinamida durante dos meses junto con etambutol hasta que se practique el estudio de sensibilidad, para posteriormente continuar con rifampicina e isoniazida durante cuatro meses más.⁶

La tuberculosis es una enfermedad que requiere un tratamiento médico adecuado. El toque real, mencionado como un acto ceremonial, no tiene capacidad curativa de esta enfermedad. Es fundamental recibir un tratamiento con me-

dicamentos antituberculosos para controlar la infección y prevenir complicaciones.

Existen antecedentes de que el toque real no es el único poder curativo atribuido a la realeza europea. Por ejemplo, se creía que los Habsburgo curaban la tartamudez con un beso en la boca.⁹ Los reyes de Castilla, durante la Edad Media, llevaban a cabo exorcismos haciendo la señal de la cruz e invocando a Dios para liberar a los endemoniados (término muy genérico que incluía enfermedades actualmente diagnosticadas como mentales o somáticas). Incluso, se decía que los reyes de Hungría curaban la ictericia.¹⁰

REFERENCIAS

1. Sturdy DJ. The Royal Touch in England. *European Monarchy: Its evolution and practice from roman antiquity to modern times* (Franz Steiner Verlag). 1992: 190.
2. Anales de la Real Academia de Medicina. 1893, Tomo XIII, Cuaderno 3: 288.
3. Calvopiña M, Váscquez-González E, Torres F, et al. Linfadenitis tuberculosa o escrófula o tuberculosis colicuativa en Ecuador. *Dermatol Rev Mex* 2022; 66 (6): 731-735. <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i6.8314>
4. WHO. Tuberculosis Organización Mundial de la Salud. 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
5. Fitzgerald DW, Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Barcelona-España: Elsevier; 2016.
6. Concha RM, Fich SF, Rabagliati BR, Pinto SC, et al. Tuberculosis cutánea: reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28 (3): 262-8.
7. Duarte G I, Chuaqui F C. Historia de la escrófula: de la discrasia humoral a la consunción [History of scrofula: from humoral dyscrasia to consumption]. *Rev Med Chil* 2016; 144 (4): 503-7. doi: 10.4067/S0034-98872016000400012
8. Duarte I. La pretendida curación de la escrófula por el toque del rey [The pretended healing of scrofula by the king's touch]. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (4): 459-67. doi: 10.4067/S0716-10182014000400013
9. Monteagudo B, García-Rodríguez JF, De las Heras C, Cacharrón JM. Escrofuloderma con linfadenitis tuberculosa. *Piel* 2007; 374-377. [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-9251\(07\)73099-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-9251(07)73099-X)
10. Jorge-Finnigan C, Rodríguez-García S. Escrofuloderma como primer signo de tuberculosis extrapulmonar 2020. *Aten Prim Pract* 2002. DOI: 10.1016/j.appr.2020.100077

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9946>

Sección realizada por residentes de Dermatología, pasantes y diplomados en Micología.

Fiorillo L, Becker E, de Lucas R, et al. Efficacy and safety of apremilast in pediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 16-week results from SPROUT, a randomized controlled trial. (Eficacia y seguridad de apremilast en pacientes pediátricos con psoriasis en placas moderada a severa: resultados a 16 semanas del estudio SPROUT, ensayo controlado con distribución al azar). J Am Acad Dermatol 2024; 90 (6): 1232-1239. doi: 10.1016/j.jaad.2023.11.068

Introducción: en la actualidad existen pocas terapias biológicas sistémicas aprobadas en pacientes pediátricos con diagnóstico de psoriasis en placas. El ensayo clínico con distribución al azar SPROUT se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, en niños. Hasta un tercio de los casos de psoriasis se diagnostican en niños. Debido a una apariencia clínica distinta a la psoriasis del adulto, suele ser un diagnóstico de mayor complejidad que requiere alta sospecha clínica. Una de las principales consecuencias de esta enfermedad es la importante disminución en la calidad de vida por problemas de índole psiquiátrica: depresión, ansiedad, discriminación social y trastorno bipolar. El etanercept, el ustekinumab y el adalimumab se describieron en las guías clínicas de 2020 de la Academia Americana de Dermatología como parte del tratamiento de psoriasis en niños. Sin embargo, aún falta respaldo por ensayos clínicos que le den mayor grado de evidencia a su eficacia y seguridad en esta población. El apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, cuya vía de administración es oral y actúa modulando la respuesta inflamatoria. Este medicamento está aprobado por la FDA para el tratamiento de la psoriasis en placas del adulto.

Métodos: SPROUT fue un estudio fase 3, multicéntrico, con distribución al azar, doble ciego, controlado por placebo, que se llevó a cabo de diciembre de 2018 a diciembre de 2021. La distribución al azar fue 2:1 para recibir apremilast o placebo durante 16 semanas. La asignación se estratificó por grupo de edad (6-11 años y de 12-17 años) y la dosis se asignó por kilogramo de peso, 20 mg en pacientes con peso menor a 50 kg y 30 mg en los niños con peso mayor a 50 kg, con titulación de la dosis en los días 1 y 7 del tratamiento. Los pacientes se eligieron de acuerdo con la edad, desde 6 hasta 17 años, con PASI \geq 12, sPGA \geq 3, con mal control por tratamientos tópicos. Se excluyeron pacientes con eritrodermia, psoriasis en gota o psoriasis pustulosa. El objetivo primario fue la reducción de sPGA a 2 puntos a la semana 16, y como objetivo secundario se planteó la reducción del PASI \geq 75%.

Resultados: se distribuyeron al azar 245 pacientes, de los que 163 recibieron apremilast y 82 placebo. De los 163, 80 recibieron dosis de 20 mg y 83 recibieron 30 mg. La mediana de edad fue de 12 años, y la mediana de peso fue de 52 kg. El 50% de pacientes eran mujeres y el 86% eran de raza blanca. La mediana del PASI fue de 19.8 puntos, el 75.5% de los pacientes tuvo una sPGA de 3 puntos y el 24.5% una sPGA de 4 puntos, que clasificó su psoriasis como moderada a grave. El 73.3% de los pacientes entre 6 y 11 años no habían recibido terapia sistémica y en el grupo de 11 a 17 años, el 60.4% no había recibido esa terapia. De los 245 pacientes, sólo 221 completaron el estudio. En el análisis de resultados se encontró que el apremilast fue superior al placebo en la reducción de la sPGA (33.1 versus 11.5%; $p < 0.0001$) y el PASI (33.1 versus 11.5%; $p < 0.0001$) en ambos grupos. La respuesta fue

mejor en los pacientes del grupo de 6 a 11 años, que en el de 12 a 17 años (49.6 vs 21.5%). Los pacientes con una evolución menor a 5 años tuvieron mayor reducción de la sPGA que los sujetos con evolución mayor a 5 años, al igual que los pacientes que no habían recibido terapia biológica sistémica previamente. En cuanto a la seguridad del fármaco, la mayor parte de los efectos adversos reportados fueron gastrointestinales. Sin embargo, el porcentaje de efectos adversos severos se mantuvo bajo: 1.2% con apremilast y 1.3% con placebo.

Discusión: con lo anterior se logró el objetivo primario del estudio al lograr una reducción de hasta 3 veces en la sPGA en el grupo que recibió apremilast, lo que no sucedió en el grupo que recibió placebo. Se demostró su eficacia en la mejoría de la piel, reducción del prurito, sin importar la edad del paciente, peso o severidad de la enfermedad. Sin embargo, el análisis por subgrupos demostró que su eficacia es mayor en pacientes que no han recibido tratamiento biológico sistémico y con menor duración de la enfermedad. Una limitación del estudio fue la poca diversidad racial de los participantes, por lo que será necesario efectuar más ensayos clínicos que evalúen su seguridad y eficacia en distintas poblaciones.

Conclusiones: los resultados de SPROUT demuestran que el apremilast puede administrarse a pacientes pediátricos con diagnóstico de psoriasis en placas con buen perfil de seguridad y eficacia.

Mariana Gómez Abraján

Perez M, Abisaad JA, Rojas KD, Marchetti MA, Jaimes N. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I (*Cáncer de piel: prevención primaria, secundaria y terciaria*). *J Am Acad Dermatol* 2022; 87 (2): 255-268. <https://doi.org/pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jaad.2021.12.066>

El cáncer de piel es la neoplasia más comúnmente diagnosticada en todo el mundo. Las formas más prevalentes incluyen carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma cutáneo. El objetivo de la prevención es limitar la mortalidad y morbilidad al reducir la incidencia, aumentar la detección temprana, retrasar su aparición y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Las estrategias pueden categorizarse en cuatro niveles:

- Promoción de la salud (dirigida a población sana para evitar factores de riesgo).
- Prevención primaria (individuos con factores de riesgo para prevenir la aparición de la enfermedad).
- Prevención secundaria (centrada en enfermedad subclínica, asintomática, a fin de evitar la progresión).
- Prevención terciaria (centrada en enfermedad clínica con signos y síntomas) con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad.

En cada nivel las estrategias se dirigen a una etapa específica de la enfermedad.

Los factores de riesgo del cáncer de piel se dividen en modificables, que son factores exógenos-conductuales, por ejemplo, exposición a la radiación UV; esto incluye evitar quemaduras solares, daño actínico y bronceado artificial. Los factores no modificables incluyen edad, sexo, fenotipo y antecedente de cáncer.

Las estrategias de promoción primaria modifican la exposición a la radiación UV con medidas físicas mediante la incorporación de sombras, uso de ropa protectora como camisas de manga larga que cubran el cuello, pantalones oscuros y gafas de sol con protección UVA/UVB (los lentes naranjas-amarillos proporcionan mejor

protección). La protección tópica sugiere el uso regular de protector solar con FPS 85 o 100 en áreas expuestas al sol, desde los 6 meses de edad, 15 minutos antes de la exposición y reaplicar cada 2 horas. La protección sistémica incluye antioxidantes para evitar los efectos nocivos de la exposición a la radiación mediada por el estrés oxidativo y reducir el eritema cutáneo inducido por UV, entre ellos carotenoides, nicotinamida, flavonoides y vitamina C y E.

La implementación de la promoción de la salud y la prevención primaria del cáncer de piel enfrenta varios desafíos, entre ellos el mantenimiento a largo plazo de cambios en el comportamiento de la salud; esto requiere proporcionar más información de los riesgos de la radiación UV y los beneficios de la protección solar. Nos enfrentamos a barreras organizativas, falta de información y dificultad de acceder a poblaciones específicas. Sin embargo, pueden identificarse oportunidades de prevención de factores de riesgo modificables.

María Fernanda Figueroa Hernández

Rodríguez-Baeza D, Lía Bejarano A, González de Arriba M. Cutaneous T-cell lymphoma and microbiota: Etiopathogenesis and potential new therapeutic targets (Linfoma cutáneo de células T y microbiota: etiopatogenia y posibles nuevos objetivos terapéuticos). Dermatol Res Pract 2024; 1-9. <https://doi.org/10.1155/2024/9919225>

Introducción: el linfoma cutáneo de células T es un grupo heterogéneo de linfomas no Hodgkin que se originan de células T de la piel y se manifiestan como lesiones cutáneas diversas. Aunque la causa exacta del linfoma cutáneo de células T se desconoce, se cree que es un proceso multifactorial con mutaciones genéticas, desregulación inmunitaria, exposición ambiental e infecciones microbianas. Debido a que la disbiosis se ha relacionado con una variedad

de enfermedades inflamatorias y neoplásicas, recientemente se ha prestado atención al papel de la microbiota humana en el linfoma cutáneo de células T. Sin embargo, la evidencia de la conexión entre la microbiota y el linfoma cutáneo de células T es escasa y limitada por problemas metodológicos.

Métodos: se realizó una revisión sistemática siguiendo las pautas de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*), en la que se buscaron estudios en bases de datos electrónicas desde enero de 2013 hasta marzo de 2023 utilizando términos relacionados con linfoma cutáneo de células T y microbiota humana; se seleccionaron los estudios con información sobre la microbiota en pacientes con linfoma cutáneo de células T utilizando métodos moleculares publicados en inglés o español.

Resultados: 21 estudios cumplieron con los requisitos de inclusión. Estos estudios investigaron la microbiota cutánea e intestinal de pacientes con linfoma cutáneo de células T. Las microbiotas de los pacientes con linfoma cutáneo de células T y los controles sanos variaron, pero los resultados no coincidieron entre los estudios. Un resultado concluyente es que *Staphylococcus aureus*, con su enterotoxina, tiene un papel significativo en la micosis fungoide, influyendo en la progresión del linfoma cutáneo de células T. La enterotoxina estimula la secreción de citocinas que activan las vías JAK-STAT3 y JAK-STAT5, promoviendo la inmunotolerancia y una respuesta Th2 que inhibe la defensa del organismo contra el tumor. Además, la inflamación crónica aumenta las aberraciones cromosómicas que favorecen la progresión del linfoma. El tratamiento antibiótico intravenoso ha demostrado mejoría en la piel y reducción en la proliferación celular en pacientes con linfoma cutáneo de células T, aunque la administración prolongada puede generar resistencia bacteriana. Los antibióticos intravenosos con baños antisépticos y corticoste-

roides tópicos también han demostrado mejoría significativa en el linfoma cutáneo de células T en fase de eritrodermia.

Discusión: los resultados sugieren que la disbiosis microbiana puede tener un papel importante en la patogénesis y progresión del linfoma cutáneo de células T, especialmente en la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. Se ha demostrado que *Staphylococcus aureus* y linfoma cutáneo de células T están relacionados, por lo que se han sugerido tratamientos con antibióticos. Sin embargo, para comprender completamente la interacción entre la microbiota y el linfoma cutáneo de células T, y para investigar posibles tratamientos alternativos, se requieren más estudios al respecto.

Conclusiones: aunque la evidencia es limitada y los resultados son variables, particularmente en ciertos subtipos, la relación entre la microbiota y el linfoma cutáneo de células T otorga oportunidades para investigaciones e intervenciones terapéuticas potenciales que podrían mejorar el tratamiento de esta enfermedad.

Diana Guadalupe Santamaría Domínguez

Senda A, Fushimi K, Morishita K. Effect of early cyclosporine treatment on survival in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (Efecto de la ciclosporina en el tratamiento y supervivencia en el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica). Cureus 2024; 16 (4): e57862. doi:10.7759/cureus.57862

Introducción: el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y su forma superpuesta están entre las enfermedades cutáneas más peligrosas para la vida. Se distinguen por erupciones cutáneas dolorosas, máculas purpúreas y lesiones atípicas en forma de diana que afectan la piel externa y las membranas mucosas internas. La afección es principalmente

desencadenada por células T CD8 y mediada por granulisina. La ciclosporina parece un tratamiento prometedor. El objetivo del estudio es determinar si la administración temprana de éste ofrece una ventaja de supervivencia.

Materiales y métodos: estudio de cohorte retrospectivo. Se evaluó el efecto del tratamiento con ciclosporina administrado de manera temprana en la mortalidad de pacientes hospitalizados con SJS/TEN. Los datos se recopilaron de pacientes hospitalizados entre el 1 de abril de 2016 y el 31 de marzo de 2021. Se excluyeron los pacientes que fallecieron. Se incluyeron los que recibieron ciclosporina el día de admisión y se compararon con los que no la recibieron. *Análisis estadístico:* la efectividad del tratamiento se evaluó por estimación doblemente robusta.

Resultados: se diagnosticaron 4491 pacientes con síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica y se incluyeron 3807. Las tasas de mortalidad intrahospitalaria, a 30 y 50 días en el grupo de comparación fueron del 5.9, 2.9 y 4.3%, respectivamente. No se reportaron muertes en el grupo de tratamiento temprano con ciclosporina. La duración de la estancia hospitalaria fue más larga en el grupo de tratamiento temprano con ciclosporina (27 días) que en el grupo de comparación (18 días).

Discusión: este estudio estimó la efectividad del tratamiento temprano con ciclosporina en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica. Los resultados indicaron un beneficio de supervivencia gracias al tratamiento temprano con ciclosporina en esta población de pacientes; estos resultados son consistentes con los de un metanálisis previo. Las limitaciones del estudio son la verificación de los datos de diagnóstico en una base de datos que podría no ser tan exhaustiva como la de los datos recopilados para estudios prospectivos específicamente diseñados. También se excluyeron los pacientes dados de alta en los

días posteriores porque la gravedad de la enfermedad se estimó en función a la intensidad del tratamiento proporcionado durante este periodo. Se evaluó el beneficio clínico del tratamiento temprano con ciclosporina. Por último, la mortalidad intrahospitalaria puede haber acortado la duración promedio de la hospitalización en el grupo de comparación, lo que lleva a un sesgo de supervivencia.

Conclusiones: la administración temprana de ciclosporina puede mejorar la supervivencia de los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica.

Jimena Pérez Rubio

Ibraheim MK, Gupta R, Gardner JM, Elsensohn A. Artificial intelligence in Dermatopathology: An analysis of its practical application (*Inteligencia artificial en Dermatopatología: análisis de su aplicación práctica*). *Dermatopathology* 2023; 10: 93-94. doi: 10.3390/dermatopathology10010014

La inteligencia artificial es la habilidad de sistemas computacionales de llevar a cabo tareas que tradicionalmente necesitan intervención humana. El aprendizaje profundo utiliza múltiples redes neuronales artificiales que, al recibir datos para analizar, permiten el autoaprendizaje y pueden mejorar la precisión del sistema. Xie y su grupo utilizaron un conjunto de más de 2000 imágenes histopatológicas para evaluar la precisión del aprendizaje profundo en la distinción entre melanoma y nevos, encontraron un 92% de sensibilidad y un 94% de especificidad. Cruz-Roa y colaboradores usaron un conjunto de 1417 imágenes histopatológicas para crear un algoritmo que diagnosticara carcinoma basocelular vs tejido normal con una precisión del 91.4%. Algunas limitaciones de la inteligencia artificial son: redes neuronales convolucionales diseñadas para reconocer tipos limitados de lesiones, falta de información para correlación

con la clínica, lesiones histológicas que imitan características entre sí (como las neoplasias), alto costo para desarrollar algoritmos y necesidad de coordinación de varios centros hospitalarios para obtener más imágenes.

Ibraheim y su grupo reportaron que los pacientes confían menos en la inteligencia artificial para establecer diagnósticos en comparación con un médico. En una encuesta internacional aplicada en 2020 a 718 patólogos, la mayoría (81.5%) estaban conscientes de la necesidad de la inteligencia artificial en la patología, pero sólo un pequeño subconjunto (18.8%) afirmó tener conocimientos sobre ella. El 42.6% de los encuestados pensó que hay gran potencial en el uso de la inteligencia artificial en Dermatopatología. Aunque el 60.5% estuvo de acuerdo en que la inteligencia artificial revolucionará a la Dermatopatología, sólo el 6.1% creía que los patólogos humanos serían reemplazados por la inteligencia artificial. A pesar de que la inteligencia artificial tiene muchos retos por delante, puede visualizarse un futuro que sirva para hacer lecturas preliminares en forma de triaje de imágenes histológicas. Esto resultaría muy útil en hospitales con gran volumen de laminillas y escasez de dermatopatólogos capacitados y ayudaría a garantizar que los pacientes con lesiones malignas sean diagnosticados de manera oportuna.

Para los dermatopatólogos en el ámbito académico, la inteligencia artificial puede funcionar como una tutoría inteligente que puede proporcionar un enfoque algorítmico para la revisión de laminillas. Para los investigadores, la inteligencia artificial puede ayudar con revisiones a gran escala de los registros médicos electrónicos mediante el uso de procesamiento de lenguaje.

Mariana Herrera Ocampo

Sowmiya M, Johnson T, Manimaran R, Srismitha S, et al. Hypertrophic lichen planus: A precursor

lesion for squamous cell carcinoma (*Liquen plano hipertrófico: una lesión precursora del carcinoma de células escamosas*). Cureus 2024; 16 (3): e55450. doi:10.7759/cureus.55450

Introducción: el carcinoma de células escamosas afecta con mayor frecuencia las áreas de fotoexposición. La incidencia global estimada y las muertes globales debido al carcinoma de células escamosas fueron de 2,402,221 y 56,054, respectivamente. En 2019, la mayor tasa de incidencia ocurrió en Canadá. Algunos factores de riesgo son la edad avanzada, administración de tratamiento inmunosupresor, tabaquismo, inflamación crónica y exposición a radiación ultravioleta (RUV), este último es el más relevante. La RUV causa daño en el ADN, lo que contribuye a la aparición de queratosis actínicas y carcinoma de células escamosas y se han detectado mutaciones de p53 en, incluso, el 50% de estos casos. La mayor parte de los carcinomas de células escamosas se consideran de baja agresividad, aproximadamente el 5% pueden causar metástasis y la tasa de supervivencia disminuye hasta 30% en los casos avanzados. El liquen plano hipertrófico es una variante del liquen plano en el que se observan placas pruriginosas de aspecto verrugoso con hiperplasia epidérmica e hiperqueratosis, con frecuencia en las extremidades inferiores. Se hizo una revisión retrospectiva en la que se encontraron 38 casos de carcinoma de células escamosas que surgieron de un liquen plano hipertrófico, de los que 16 eran mujeres y 22 hombres.

Caso clínico: paciente masculino de 83 años, agricultor, que padecía inflamación y dolor en la pierna derecha con una lesión ulcerada y una placa hipopigmentada en la pierna izquierda, ambas con cuatro años de evolución. Tenía antecedente de liquen plano en la región pretibial izquierda, sin otros datos de importancia. Se practicó extirpación con márgenes amplios de las dos lesiones y ambas fueron examinadas histopatológicamente. La lesión de la pierna

derecha se identificó como carcinoma de células escamosas bien diferenciado, con márgenes libres de tumor, sin evidencia de invasión linfocascular ni perineural. La lesión de la pierna izquierda mostraba características de liquen plano hipertrófico con un carcinoma de células escamosas bien diferenciado de 4 mm.

Discusión: la edad y la ocupación predisponen al paciente a la exposición a RUV por periodos prolongados, que son factores de riesgo de carcinoma de células escamosas. La información del carcinoma de células escamosas derivado de liquen plano hipertrófico es limitada, pero se cree que el entorno inflamatorio continuo puede inducir alteraciones en la regulación del ciclo celular y algunos cambios genéticos que predisponen al cáncer. En este caso el diagnóstico de liquen plano hipertrófico fue 4 años antes de la aparición del carcinoma de células escamosas, lo que destaca la relevancia de vigilar periódicamente para detectar lesiones precursoras y permitir intervenciones oportunas. Con la escisión local amplia seguida de un injerto cutáneo se obtuvo una curación exitosa, sin evidencia de recurrencia hasta el momento. Debido a que un pequeño porcentaje de carcinoma de células escamosas puede volverse metastásico, la detección temprana y el tratamiento adecuado son decisivos para mejorar los resultados y prevenir complicaciones.

Conclusión: la relación entre liquen plano hipertrófico y el carcinoma de células escamosas sigue siendo poco clara debido a la falta de casos documentados, lo que puede resultar en diagnósticos tardíos y complicaciones metastásicas. Es importante considerar al liquen plano hipertrófico una posible lesión precursora de carcinoma de células escamosas y educar a los pacientes acerca del riesgo de malignidad. Se insiste en la importancia del seguimiento regular para detectar signos de transformación maligna, como el crecimiento rápido, ulceración persistente y sangrado porque identificar estas características

de alto riesgo puede permitirnos realizar intervenciones oportunas y prevenir complicaciones derivadas de un diagnóstico tardío.

Diana Guadalupe Santamaría Domínguez

Rezaei SJ, Eid E, Tang JY. Incidence of nonkeratinocyte skin cancer after breast cancer radiation therapy (Incidencia de cáncer de piel no queratinocítico después de la radioterapia contra el cáncer de mama). JAMA Network Open 2024; 7 (3): e241632. <https://doi.org/10.1001/jama-networkopen.2024.1632>

Introducción: durante los últimos diez años han disminuido las tasas generales de incidencia del cáncer en Estados Unidos a pesar de que sigue siendo una de las principales causas de muerte. Se menciona la cantidad de personas que han sobrevivido al cáncer en el país, con un enfoque particular en el cáncer de mama, que es el más común en mujeres. Algunos desafíos que enfrentan los pacientes que tuvieron cáncer de mama después del tratamiento son el riesgo de recurrencia y la posibilidad de padecer un segundo cáncer primario. Aunque los tratamientos han resultado en tasas de curación altas en los casos de cáncer de mama en etapa temprana, existe evidencia de que ciertos tratamientos contra el cáncer de mama, como la radioterapia, pueden aumentar el riesgo de cáncer secundario y daño a los tejidos circundantes.

Metodología: el Programa SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos sirve como base para el estudio. Utiliza análisis estadísticos para evaluar el riesgo de cáncer de piel no queratinocítico después del tratamiento de cáncer de mama, con insistencia en la radioterapia como modalidad de tratamiento estudiada. Se evaluó la aparición de melanoma, hemangiosarcoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama entre los años 2000 y 2018 asociados con cáncer de piel

no queratinocítico entre 2000 (2 meses después del diagnóstico de cáncer de mama) y 2019 para permitir un mayor intervalo entre el cáncer primario y el asociado con el tratamiento.

Resultados: después del tratamiento de cáncer de mama, especialmente después de la radioterapia, existe un riesgo estadísticamente significativo de padecer cáncer de piel no queratinocítico. Varios subtipos de cáncer de piel no queratinocítico están en aumento, con mayor riesgo en la piel de la mama o el tronco después de la radioterapia. El cáncer no queratinocítico más frecuente fue el hemangiosarcoma, seguido del melanoma. En el caso del melanoma, el índice de incidencia estandarizado fue de 1.21 (IC95%: 1.16-1.27); en el de hemangiosarcoma fue de 14.63 (IC95%: 11.72-18.04) posterior a recibir tratamiento con radioterapia.

Discusión: se discuten los efectos secundarios de los tratamientos contra el cáncer y la importancia de tener en cuenta estos riesgos al elegir los tratamientos. La radioterapia genera una reducción notable en la recurrencia y mortalidad del cáncer de mama, la tasa de cáncer de piel no queratinocítico posterior es menor del 1% de todos los pacientes con cáncer de mama y de los tratados con radioterapia, por lo que no está justificado alterar la toma de decisiones de tratamiento.

Conclusión: después de la radioterapia para tratar el cáncer de mama existe mayor riesgo de cáncer de piel no queratinocítico. Se destaca la necesidad de más investigación para comprender mejor los factores de riesgo y los perfiles genéticos que contribuyen a este riesgo alto, así como la importancia de incluir estos riesgos en las decisiones clínicas y el seguimiento de los pacientes.

Diana Guadalupe Santamaría Domínguez

Jartarkar SR, Cockerell CJ, Patil A, Kassir M, et al. Artificial intelligence in dermatopathology

(Inteligencia artificial en dermatopatología). J Cosmet Dermatol 2023; 22 (4): 1163-1167. doi: 10.1111/jocd.15565

El aprendizaje automatizado consiste en el estudio de algoritmos e instrucciones de programación sobre datos que la computadora aprende y utiliza para llevar a cabo una tarea. La inteligencia artificial en la dermatopatología fue descrita en 1987 con un sistema llamado TEGUMENT. Fue diseñada para identificar alrededor de 986 diagnósticos histopatológicos utilizando imágenes microscópicas, con una precisión del 91.8%. Sin embargo, requirió que una fuente médica reorganizara la información en el sistema. Se trató más de un diagnóstico humano asistido por computadora que un análisis basado en inteligencia artificial.

En un estudio de Heker y su grupo se utilizaron 695 imágenes que se clasificaron como nevos o melanoma. Las imágenes digitales obtenidas se escanearon, fragmentaron, segmentaron y analizaron utilizando la base de datos de imágenes de redes neuronales convolucionales. En este estudio, las redes neuronales convolucionales superaron significativamente ($p = 0.016$) a los patólogos en el diagnóstico preciso de nevos y melanoma. La discordancia diagnóstica entre dermatopatólogos y la inteligencia artificial fue del 20% en los nevos y del 18% en el melanoma.

Logu y colaboradores desarrollaron un algoritmo de inteligencia artificial para reconocer imágenes histopatológicas de melanoma. Se utilizaron 791 laminillas de piel normal y 1122 de melanoma. Se compararon los resultados de las redes neuronales convolucionales contra dermatopatólogos expertos. Los resultados mostraron precisión diagnóstica del 96.5%, sensibilidad del 95.7% y especificidad del 97.7%; concluyeron que las redes neuronales convolucionales para reconocer el melanoma logran mayor precisión que los expertos.

En un estudio retrospectivo, Kulkarni y su grupo utilizaron laminillas histopatológicas de 108 pacientes que se procesaron por redes neuronales convolucionales. El adiestramiento se hizo mediante clasificación binaria con positividad o negatividad para la recurrencia metastásica y predicción de supervivencia. Los resultados fueron significativos ($p < 0.0001$) para la IA, que logró identificar exitosamente la malignidad o positividad y supervivencia.

En el estudio de Olsen y su grupo se desarrollaron 3 algoritmos de inteligencia artificial para identificar queratosis seborreica, nevos melanocíticos y carcinoma basocelular nodular usando laminillas microscópicas digitalizadas. Las imágenes se descompusieron en píxeles para capacitar en redes neuronales convolucionales con base en el contraste de color. La inteligencia artificial pudo diagnosticar con precisión la queratosis seborreica en un 100%, el nevo melanocítico en un 99.3% y el carcinoma basocelular nodular en un 99.4%.

Jiang y su grupo utilizaron imágenes capturadas con teléfonos inteligentes y las compararon con imágenes de microscopia digitalizada en el diagnóstico y clasificación del carcinoma basocelular. Encontraron que la inteligencia artificial puede diagnosticar con precisión el carcinoma basocelular incluso cuando la capacitación se proporciona con teléfonos inteligentes.

Roa y colaboradores utilizaron un algoritmo de aprendizaje profundo para diferenciar el tejido normal del carcinoma basocelular utilizando 1417 imágenes histopatológicas y lo compararon con enfoques tradicionales; demostraron que el aprendizaje profundo es superior al enfoque tradicional con una precisión del 91.4%.

Una encuesta aplicada por Polesie y su grupo reveló que los dermatopatólogos tienen una actitud optimista hacia la inteligencia artificial, aunque tienen necesidad de saber más de ésta.

Asimismo, la encuesta aplicada por Jutzi y colaboradores evaluó la actitud de los pacientes hacia el uso de la inteligencia artificial en el diagnóstico del melanoma, mostrando una actitud positiva, pero con preocupaciones sobre la protección de datos, la posibilidad de errores y la impersonalidad, aunque esperan diagnósticos más rápidos y precisos.

Una de las limitaciones de la inteligencia artificial es su clasificación limitada. Los dermatólogos pueden reconocer diversas variantes morfológicas y excluir varios diagnósticos diferenciales, pero la mayor parte de las redes neuronales convolucionales sólo pueden identificar si la imagen es positiva o negativa para un diagnóstico. Debido a la alta variabilidad entre dermatólogos, es difícil desarrollar y capacitar de manera precisa a las redes neuronales convolucionales. En la actualidad los datos de imágenes de diversas dermatosis son insuficientes; además, el grado de compartición de imágenes entre fuentes es deficiente y la calidad de píxeles no es uniforme.

Algunas oportunidades para mejorar la inteligencia artificial son la creación de conjuntos de datos equilibrados y diversos y la selección adecuada de casos. Además, deben incorporarse datos clínicos y características de imágenes para desarrollar algoritmos de fusión de datos que proporcionen una predicción final precisa.

Es fundamental que los dermatólogos den la bienvenida a la inteligencia artificial y reconozcan el potencial que tiene en apoyar positivamente el diagnóstico dermatopatológico.

Mariana Herrera Ocampo

Wang N, Yang Q, Liu Y, Liu H. Upadacitinib in nail psoriasis: a case report (Upadacitinib en psoriasis ungueal: reporte de un caso). J Dermatol Treat 2023; 34: 1-3. <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2246604>

Introducción: la afección ungueal puede observarse hasta en el 80% de los pacientes con psoriasis. La psoriasis ungueal puede ser un factor de riesgo de artritis psoriásica que disminuye la calidad de vida. A su vez, la psoriasis ungueal se considera de difícil tratamiento, entre el 11 y 13% tienen psoriasis resistente. Los medicamentos biológicos son una buena opción de tratamiento que proporcionan alivio en el 50-70% de los pacientes. En este artículo se comunica el caso de un paciente con índice de severidad de psoriasis ungueal (NAPSI) de 80, lo que causaba incomodidad y afectaba la capacidad para estudiar y trabajar. Se trató la psoriasis ungueal con upadacitinib durante 4 meses con buena respuesta.

Caso clínico: paciente de 13 años con 8 años de evolución de deformidad en las uñas sin antecedentes de traumatismo, lesiones en piel o artralgias. Recibió tratamiento previo con medicina china tradicional y glucocorticoides tópicos que resultaron inefectivos. La exploración física no reveló placas eritematoescamosas en el cuerpo, todas las uñas de las manos se encontraron distróficas con distintos niveles de traquioniquia, estriaciones longitudinales y decoloración; las uñas de los pies también estaban afectadas. Los hallazgos clínicos fueron sugerentes de psoriasis ungueal o distrofia. El estudio de la biopsia de uña demostró hiperqueratosis, paraqueratosis y neutrófilos en el lecho ungueal, sugerente de psoriasis. Se excluyeron infecciones con tres cultivos bacterianos y fúngicos. El índice de severidad de psoriasis ungueal (NAPSI) fue de 80 y el índice dermatológico de calidad de vida (DLQI) de 20. La paciente recibió tratamiento con upadacitinib 15 mg una vez al día durante 5 meses. Se observó alivio en las primeras 12 semanas de tratamiento (NAPSI = 30, DLQI = 15). La paciente reportó un 40% de mejoría subjetiva. En la semana 16 la paciente reportó 60% de mejoría subjetiva (NAPSI = 15, DLQI = 10). En la semana 20 de tratamiento se observó remisión casi completa de las lesiones psoriásicas.

cas en ambas manos, sólo con decoloración y hoyuelos en una uña. Estos resultados se mantuvieron durante las siguientes evaluaciones hasta la semana 24. Las lesiones de las uñas de los pies también remitieron. Durante el estudio no se observaron efectos adversos.

Discusión: la afección ungueal se observa entre el 80 y el 90% de los pacientes con psoriasis en algún punto de su vida y puede ser la única manifestación de la enfermedad en un 6% de los casos. Los pacientes afectados experimentan dolor, alteraciones funcionales, estigma social, restricción para llevar a cabo actividades diarias y disminución en la calidad de vida. Las mujeres se ven más afectadas que los hombres. El tratamiento de la psoriasis ungueal es complejo. Por lo general, el tratamiento tópico es difícil debido a la extensión, la anatomía de la uña y el poco apego de los pacientes, lo que se refleja en resultados insatisfactorios. Los inhibidores de la cinasa Jano (JAK) bloquean la señalización celular mediada por JAK y señales transductoras, así como la activación de proteínas transcriptoras, por lo que se inhibe la transcripción de citocinas proinflamatorias, como el interferón (IFN), interleucinas 6, 10 y 23. El eje IL-23/Th17 es decisivo para la patogénesis de la psoriasis. Los inhibidores JAK otorgan un 75% de alivio de la psoriasis. Bloquean señales de citocinas implicadas en la respuesta inmunitaria e inflamatoria de la psoriasis. Se administró upadacitinib, que es un fármaco inhibidor altamente selectivo (JAK1) aprobado para el tratamiento de la artritis psoriásica. Además, tiene un perfil de seguridad elevado.

Conclusión: la psoriasis ungueal fue rápidamente controlada con upadacitinib en el caso comunicado, sin efectos adversos, por lo que puede considerarse efectivo en pacientes con psoriasis ungueal severa; sin embargo, se necesitan más estudios clínicos para sustentar los hallazgos de este caso.

Sofía Dolores Guzmán Ballesteros

Jiménez Gómez N, González Cantero A, Ruíz Villaverde R, Llamas Velasco M, et al. Percepción de la mujer con psoriasis en la planificación familiar: estudio descriptivo, transversal y multicéntrico. Actas Dermo-Sifiliográficas 2024; 115: 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.06.015>

Introducción: la psoriasis afecta la calidad de vida de los pacientes, aparece entre la segunda y cuarta décadas de la vida, lo que coincide con años reproductivos y puede generar preocupaciones sobre la maternidad debido a la falta de información. Las mujeres con psoriasis moderada-grave tienen tasas de embarazo bajas y son menos propensas a la lactancia materna. La mitad de las mujeres experimentan alivio de los síntomas, algunas mantienen una actividad similar y en más del 20% se exacerba. Además, en el 65% de las pacientes la enfermedad se agrava después del parto. En la actualidad hay opciones terapéuticas compatibles con el embarazo y la lactancia.

Métodos: estudio observacional, descriptivo, transversal y multicéntrico.

Población de estudio: mujeres con psoriasis en placas, de 18 a 45 años, aptas para recibir tratamiento sistémico. Se excluyeron las pacientes con artritis psoriásica.

Variables y recolección de datos: se incluyeron la escala PASI, la superficie corporal afectada, la percepción de actividad de psoriasis por parte del médico, comorbilidades y tratamientos. Los participantes completaron de forma anónima un cuestionario que incluía datos sociodemográficos y su percepción de la actividad de la psoriasis, también sobre preocupaciones e información del embarazo y repercusión de la enfermedad en el mismo.

Estudio estadístico: las variables se describieron utilizando distribuciones de frecuencias. Para

abordar los objetivos, se realizó un subanálisis para evaluar diferencias según la experiencia previa de embarazo-hijos, la actividad de la enfermedad y la administración actual de tratamientos biológicos.

Resultados: se incluyeron 153 mujeres de las 74 que ya habían estado embarazadas y habían tenido uno o dos hijos. La mayoría tenía enfermedad leve en la evaluación, con un 81.4% de la superficie corporal afectada por psoriasis. Sin embargo, la percepción de la gravedad de la enfermedad por parte de las pacientes era moderada-grave en el 49% de los casos, en comparación con el 38.4% según los médicos. Más del 30% de las pacientes estaban “muy de acuerdo” con la afirmación de que la enfermedad puede afectar la vida sexual. El 35% consideró que la enfermedad retrasaba o limitaba su deseo de descendencia; el 20.5% pensaba que la enfermedad podía limitar su capacidad para cuidar un hijo. Entre el 55 y el 65% expresó preocupación por la exacerbación de la enfermedad debido a la necesidad de retirar o cambiar un medicamento antes o durante el embarazo-lactancia. Alrededor del 60% de las pacientes estaban preocupadas por el posible daño al bebé debido a los tratamientos. Respecto a la información recibida, cerca de la mitad consideró que no se abordaron temas del embarazo y, en caso de recibir esa información, podrían cambiar de opinión en cuanto a sus deseos de reproducción.

Análisis en función de haber tenido algún embarazo-hijo: se evaluó la percepción de la actividad de la enfermedad medida por PASI o BSA, así como la calidad de vida por el DLQI, en pacientes con y sin embarazos-hijos y no se observaron diferencias. La percepción de la actividad de la enfermedad según la paciente fue superior a la percepción del médico. Existe menor información de las pacientes sin emba-

razos-hijos de la planificación familiar o de los tratamientos durante el embarazo.

Análisis en función del tratamiento actual con o sin biológicos: la calidad de vida medida por DLQI era mejor en pacientes con este tipo de tratamientos. Estas pacientes refirieron menor afectación de la vida sexual y menor necesidad de búsqueda de información.

Análisis en función de la actividad de psoriasis según la paciente: la escala PASI y la superficie corporal afectada fueron inferiores en el grupo de pacientes que percibió la actividad como leve, al igual que su calidad de vida.

Discusión: los estudios recientes demuestran que hay menores tasas de embarazo en pacientes con psoriasis, esto puede deberse a causas psicológicas, baja autoestima, estigmatización, factores sociales, preocupación por seguridad del feto que cambiarían si recibieran información, por lo que se sugiere la concientización por parte de los médicos. Se debe capacitar y mejorar el papel informador de los dermatólogos respecto a la planificación familiar. A pesar de que la terapéutica supone un reto, se dispone de tratamientos que pueden administrarse de forma segura durante el embarazo y la lactancia, como el certolizumab pegol. A gran parte de las pacientes les preocupó que los tratamientos pudieran dañar al feto, pero también que los síntomas se exacerbaran al tener que retirar o cambiar el tratamiento antes o durante el embarazo o lactancia.

Conclusiones: se sugiere que la psoriasis afecta la planificación familiar y el deseo gestacional. Existen preocupaciones que podrían limitar o retrasar el deseo de quedar embarazada, pero la información proporcionada durante el seguimiento no es completa.

Jimena Pérez Rubio

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9947>

Ética en ensayos clínicos de Dermatología

Ethics of clinical studies in Dermatology.

Zonía Robenne Moore,^{1,2} María Elisa Vega Memije²

Cuando el comportamiento no ético se vuelve parte de lo cotidiano

Estimado editor:

Quiero hacerlo partícipe a usted y los lectores de la revista sobre estas reflexiones.

A nuestros pacientes les gustaría tener la certeza de que el comportamiento en la investigación científica siempre es ético. Sin embargo, la manera de realizar investigación científica cambia cuando la fuente de financiamiento es una organización privada (por ejemplo, las farmacéuticas) o cuando los recursos financieros los provee una organización pública.¹

A finales del decenio de 1990, la Dra. Nancy Olivieri, durante un proyecto de investigación, descubrió riesgos asociados con el fármaco que investigaba y publicó unos resultados preliminares. La compañía que financiaba el proyecto la censuró, le quitó el financiamiento, canceló su proyecto y la demandó. Todo esto mientras la universidad donde laboraba la despidió.¹

Otro caso fue el de un investigador que, al colaborar con una compañía, se dio cuenta de las grandes limitaciones que se le imponían al impedir la corroboración de los resultados obtenidos en la compañía porque ellos lo consideraban innecesario para su negocio y dichos resultados no debían ser cuestionados.¹ Cuando un científico escucha de otros científicos que lo cotidiano es esconder las pruebas para

¹ Escuela de Medicina Perelman, University of Pennsylvania, Pennsylvania, Estados Unidos.

² División de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: mayo 2023

Aceptado: mayo 2023

Correspondencia

Zonía R Moore
zonia.r.moore@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Moore ZR, Vega-Memije ME. Ética en ensayos clínicos de Dermatología. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 570-573.

verificar resultados, pueden tomarse dos rutas: contaminarse con esa conducta o, bien, rechazar que el comportamiento no ético pueda aceptarse como cotidiano.

Un metanálisis en el que se compararon los resultados de eficacia reportados por estudios financiados por la industria farmacéutica *versus* otras instituciones públicas concluyeron que los estudios de la industria farmacéutica tenían resultados positivos de eficacia y conclusiones favorables con mayor frecuencia que los obtenidos por las instituciones públicas. En tres artículos que examinaron 154 estudios financiados por la industria encontraron que era mucho más probable que los estudios pagados por la compañía que manufacturaba el tratamiento estudiado favorecieran el fármaco sobre el control.²

La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer de la ONU (IARC) en 2009 clasificó al talco que contenía fibras de asbestos como carcinogénico. En 2010 la Sociedad de Cáncer Estadounidense refirió que el uso de talco perineal es posiblemente carcinogénico en los seres humanos. Posteriormente, se descubrió que el carcinoma seroso del ovario podía haber aumentado en un 30% con la aplicación perineal de talco. El carcinoma seroso es la forma de cáncer de ovario asociada más consistentemente con el asbestos.³ Los estudios de Johnson and Johnson (J&J) desde 1950 demostraron la presencia de asbestos en sus productos de talco.³ Sin embargo, J&J no menciona el riesgo de cáncer de ovario en sus productos, mientras otras empresas (como *Angel of Mine*, *Perfect Purity* y *Assured Body and Foot Powders*) sí lo reportan en sus cosméticos. No hay tasas de cuántas personas han sido afectadas por exposición a talco, pero en Estados Unidos se han registrado unos 40,000 casos legales contra Johnson and Johnson.⁴

La Dermatología también está afectada por las contribuciones económicas que efectúan las compañías farmacéuticas. En la realización de

las Guías de práctica clínica en Dermatología en Japón, el 90.6% de sus autores recibió al menos un pago económico proveniente de una compañía farmacéutica. En Estados Unidos el 81.6% de los autores de sus guías recibió también, cuando menos, una contribución monetaria.⁵ Es en el curso de negociar esos pagos que el comportamiento no ético se desempeña si en las guías se recomienda el uso de los productos que fabrican las compañías farmacéuticas patrocinadoras.

Un modelo de financiamiento que facilita el comportamiento ético

En 2015 la Sociedad Internacional para Profesionales de Publicación Médica creó un comité entre sus miembros para actualizar las Buenas Prácticas de Publicación para Comunicar Investigaciones Patrocinadas por Empresas (*Good Publication Practice for Communicating Company-Sponsored Research*) y publicar la tercera guía. Los puntos favorables que recomienda esta guía son la publicación de hallazgos positivos y negativos, la colaboración y la publicación de hallazgos no aceptados por una revista en un sitio web público.⁶ Sin embargo, esta guía no habla de quién debería tener el poder de decisión sobre cuáles investigaciones se harán y cuáles variables se estudiarán.

La **Figura 1** representa la propuesta de un proceso más ético del intercambio entre financiador particular de un estudio y un(a) investigador(a) imparcial. Los conflictos de interés de las y los autores de un artículo y la fuente de financiamiento deben declararse al inicio, no al final. Todos los estudios financiados y desempeñados por el mismo financiador deben declarar esto para que los lectores tomen en cuenta este aspecto antes de leer los resultados. Todas las investigaciones deberían hacerse con un protocolo que especifique los objetivos y metas sin que el financiador intervenga en el procedimiento del proyecto y en los resultados. Estos resultados (positivos o negativos) deben

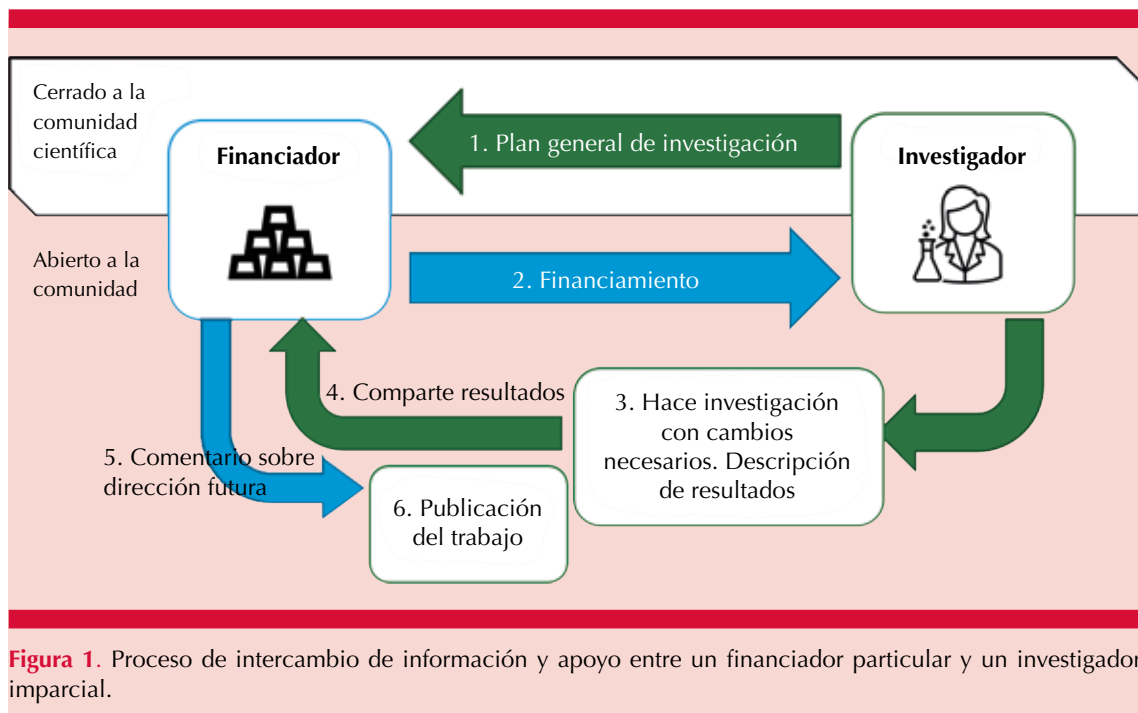


Figura 1. Proceso de intercambio de información y apoyo entre un financiador particular y un investigador imparcial.

ser dados a conocer y no serían modificables ni sujetos a suspensión por el patrocinador. Con este sistema los resultados intermedios no serían confidenciales. En resumen: el o la investigadora deberían llevar a cabo la investigación de manera abierta, dar a conocer resultados intermedios y hacer los cambios necesarios sin la influencia del financiador. Antes de la publicación, el o la investigadora puede compartir los resultados en una reunión abierta con el financiador. Y éste podría hacer comentarios, igual abiertos al público general, sobre la dirección futura de la investigación antes de que salga a la luz la publicación.

Conclusión: hacia una industria de la medicina con la confianza de la comunidad científica

Este texto no pretende deletrear la forma de implementar estas sugerencias, ya que van a variar según el país y los recursos disponibles, pero sí poner el tema a discusión y ofrecer estas sugerencias. Puede ser que en algunos países

las reuniones públicas se lleven a cabo en un edificio gubernamental, mientras en otros una reunión en línea pública y abierta es lo adecuado. Una crítica de este sistema podría ser que el público general no entendería los datos públicos y menos los intermedios. En lo que sí puede confiarse es que alguien interpretará los datos publicados para la gente con menos conocimiento del tema.

Al tener un proceso más público se generará más confianza entre el público, el sistema de salud y la industria farmacéutica. Hay que cambiar la idea de que no se pueden publicar resultados intermedios por la confidencialidad. Esto generará un cambio en las leyes de derecho de autor para que pueda obtenerse el derecho de autor de datos y de la innovación médica con algo ya en el ámbito público.

Con información más transparente, el público, médicos y científicos pueden confiar más en los ensayos clínicos.

REFERENCIAS

1. Gray GC. The ethics of pharmaceutical research funding: A social organization approach. *J Law Med Ethics* 2013; 41: 629–634. <https://doi.org/10.1111/jlme.12072>
2. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>
3. Steffen JE, Tran T, Yimam M, Clancy KM, et al. Serous ovarian cancer caused by exposure to asbestos and fibrous talc in cosmetic talc powders—A case series. *J of Occup & Environ Med* 2020; 62: e65-e77. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001800>
4. Brian M. J&J tried to block lawsuits from 40,000 cancer patients. A court wants answers. 2022.
5. Murayama A, Ozaki A, Saito H, Sawano T, et al. Pharmaceutical company payments to dermatology Clinical Practice Guideline authors in Japan. *PLoS ONE* 2020; 15: e0239610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239610>
6. Battisti WP, Wager E, Baltzer L, Bridges D, et al. Good publication practice for communicating company-sponsored medical research: GPP3. *Ann Intern Med* 2015; 163: 461-464. <https://doi.org/10.7326/M15-0288>



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9948>

Pioderma gangrenoso: un caso de tratamiento exitoso con diaminodifenilsulfona

Pyoderma gangrenosum: A case of successful treatment with diaminodiphenyl sulfone.

Jesús Arturo Madueño Padilla,¹ José Luis Antonio Gonzaga,² Araceli Barrera Jácome³

ANTECEDENTES

El pioderma gangrenoso es una rara y debilitante enfermedad cutánea inflamatoria que se clasifica como un trastorno neutrofilico. Esta afección se caracteriza por úlceras dolorosas y profundas en la piel que tienden a agrandarse y mostrar un aspecto necrótico similar a la gangrena. A pesar de su nombre, no está relacionado con una infección bacteriana, como sugiere el término “pioderma”. Se describen 4 subtipos: ulcerativo (manifestación clásica), ampolloso (atípico), pustular y vegetativo.¹

Aunque su causa exacta no se comprende por completo, el hecho de que se asocie con enfermedad sistémica autoinmunitaria y el fenómeno de patergia sugieren una anormalidad inmunológica con una respuesta inflamatoria exagerada y no controlada a estímulos inespecíficos.^{1,2} En personas susceptibles, la respuesta inmunitaria se dirige erróneamente contra los tejidos sanos de la piel, provocando una inflamación excesiva y la formación de úlceras. También se ha sugerido que es secundaria a disfunción de los neutrófilos, porque hay evidencia de tráfico anormal y alteraciones metabólicas. Además, las gammapatías por IgA, frecuentes en el pioderma gangrenoso, pueden alterar la quimiotaxis *in vitro*.² Sin embargo, no es claro si estas anormalidades son la causa de la enfermedad o son un epifenómeno.

¹ Médico residente de segundo año de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

² Dermatólogo, Hospital General de Zona 27, Ciudad de México. Práctica privada.

³ Dermatopatóloga, práctica privada.

Recibido: julio 2023

Aceptado: agosto 2023

Correspondencia

Jesús Arturo Madueño Padilla
jamp.arturo@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Madueño-Padilla JA, Antonio-Gonzaga JL, Barrera-Jácome A. Pioderma gangrenoso: un caso de tratamiento exitoso con diaminodifenilsulfona. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 574-578.

También se ha demostrado sobreexpresión de IL-8 y en xenoinjertos humanos transfectados con IL-8 humana recombinante se ha inducido ulceración similar a la observada en el pioderma gangrenoso.² Se cree que los desencadenantes o perpetuantes de la enfermedad son: predisposición genética, agentes infecciosos aún no definidos y fenómenos parainmunitarios o paraneoplásicos.^{2,3}

La prevalencia de esta dermatosis se estima en 3 a 10 casos por millón de habitantes, puede afectar a cualquier grupo de edad con predominio del sexo femenino entre 20 y 50 años.⁴ Más del 50% de los casos se asocian con enfermedades sistémicas: enfermedad inflamatoria intestinal (41%), artritis reumatoide (21%), neoplasias de órganos sólidos (7%), neoplasias hematológicas (6%) y otros trastornos hematológicos (5%): gammapatía monoclonal de significado incierto, síndrome mielodisplásico y policitemia vera.⁵ Algunos estudios de prevalencia muestran que la causa depende de la edad; la causa más importante en menores de 65 años es la enfermedad inflamatoria intestinal, mientras que en mayores de 65 años los trastornos hematológicos y neoplásicos cobran mayor relevancia.⁶

Los síntomas de pioderma gangrenoso pueden ser dolorosos y debilitantes, lo que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes. El diagnóstico a menudo se basa en la apariencia característica de las lesiones y se confirma mediante biopsias de piel que descartan otras afecciones con síntomas similares.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 73 años de edad; padecía diabetes tipo 2 e hipertensión arterial sistémica con adecuado control. Inició su padecimiento actual 45 días previos a la consulta de primera vez de Dermatología posterior a la aplicación intramuscular de Bedoyecta (hidroxocobalamina, tiamina, piridoxina) con una dermatosis

caracterizada por mancha eritematosa inicialmente tratada como eritema fijo pigmentado con clobetasol y antihistamínico, sin mejoría. En cita de revisión posterior a un mes se encontró una dermatosis localizada en la región glútea derecha, caracterizada por dos neoformaciones circulares con bordes elevados y centro atrófico, muy dolorosas, de 3 x 3 y 1 x 1 cm de diámetro (**Figuras 1 y 2**), por lo que se tomó biopsia de piel por punción de 5 mm y se mandó a estudio de histopatología.

El reporte de histopatología mostró fragmentos de tejido que exhibía ortoqueratosis laminar, epidermis casi totalmente ulcerada y, en el fragmento visible, acantosis moderada e irregular con alargamiento de los procesos interpapila-



Figura 1. Panorámica de dermatosis compuestas por úlceras circulares con bordes elevados y centro atrófico.



Figura 2. Acercamiento de las úlceras de bordes limitados.

res. En la porción ulcerada la dermis mostraba intensa necrosis rodeada por un denso infiltrado de incontables neutrófilos y en la periferia había vasos dilatados y congestivos con endotelio edematizado rodeados de moderado infiltrado de linfocitos y neutrófilos. El otro fragmento mostró ortoqueratosis laminada y epitelio con tendencia al aplanamiento de los procesos interpapilares. La dermis superficial contenía un infiltrado perivascular, conformado por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, que penetraba focalmente al endotelio vascular y se entremezclaba con eritrocitos extravasados; se identificaron zonas de leucocitoclasia. **Figuras 3, 4 y 5**

El resto del estroma mostró escasos anexos. El diagnóstico microscópico fue compatible con pioderma gangrenoso en fase inicial.

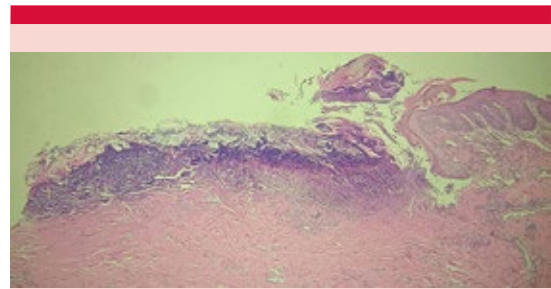


Figura 3. Biopsia de tejido con ortoqueratosis laminar, epidermis ulcerada, con acantosis moderada e irregular con alargamiento de los procesos interpapilares (H&E 5x).

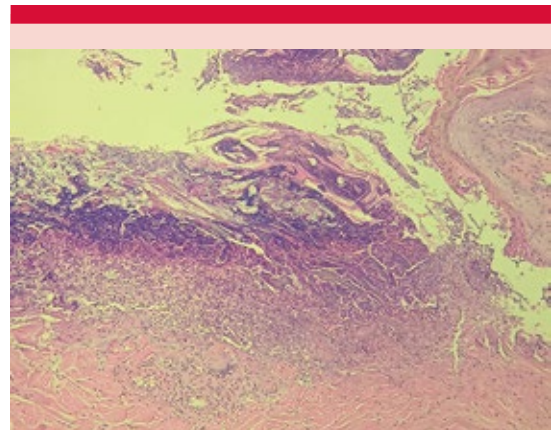


Figura 4. Biopsia con acercamiento con úlcera en la dermis, con intensa necrosis rodeada por un denso infiltrado de neutrófilos (H&E 10x).

Se administró tratamiento sistémico con prednisona a dosis de 25 mg vía oral en dosis de reducción con alivio parcial y una vez que el estudio de histopatología confirmó el diagnóstico, se agregó diaminodifenilsulfona a dosis de 100 mg al día vía oral, con lo que al mes de seguimiento se observó mejoría. **Figura 6**

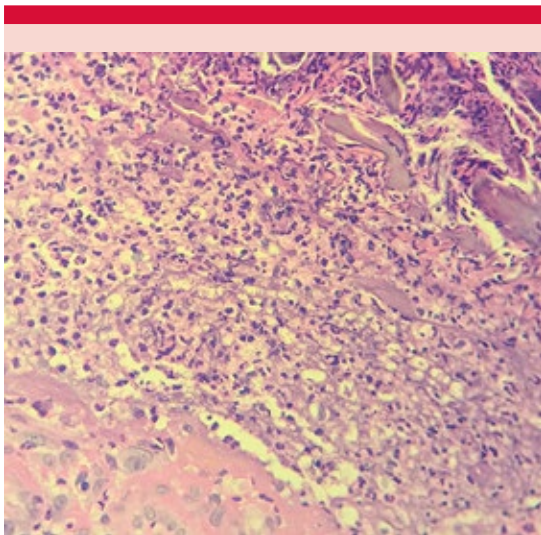


Figura 5. Biopsia con acercamiento de infiltrado conformado por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos (H&E 40x).



Figura 6. Respuesta al tratamiento y reducción de las úlceras.

DISCUSIÓN

Este artículo describió el caso de un paciente masculino que acudió a la consulta privada con una

dermatosis compatible con pioderma gangrenoso, que es una enfermedad inusual en la consulta dermatológica, pero su hallazgo puede ser decisivo para la detección de una enfermedad sistémica, principalmente de origen autoinmunitario o neoplásico, que puede manifestarse, incluso, años después del diagnóstico de la dermatosis.

Tratamiento

El tratamiento puede ser desafiante y varía según la gravedad del caso, debe dirigirse contra el pioderma gangrenoso y el trastorno sistémico asociado si lo hubiera. Están descritos tratamientos locales (corticosteroides intralesionales, peróxido de benzoilo, ciclosporina, tacrolimus al 0.5%, mostaza nitrogenada, entre otros) y sistémicos (corticosteroides, sulfasalazina, sulfapiridina, dapsona, clofazimina, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus y micofenolato mofetil).^{1,7}

En estudios que han comparado los resultados del tratamiento con ciclosporina o prednisolona no se han detectado diferencias significativas en la velocidad, tasa de curación, dolor o tiempo hasta la recurrencia después de seis semanas de tratamiento. Por tanto, debe considerarse el contexto clínico en el que se utiliza cada fármaco. La ciclosporina puede ser el agente sistémico a elegir en pacientes con obesidad, diabetes mellitus, osteoporosis, ulceración péptica o antecedentes de enfermedades mentales. Por el contrario, la prednisona se ve favorecida sobre la ciclosporina en pacientes con insuficiencia renal, hipertensión y malignidad conocida.⁸

A pesar de tener diferentes mecanismos de acción, los agentes biológicos han demostrado al menos cierto grado de eficacia en el tratamiento del pioderma gangrenoso. Entre los casos clínicos y series de casos, se recogen diferentes dosis, frecuencias de dosificación, métodos para determinar la eficacia y el tiempo para declarar el éxito o el fracaso del tratamiento, lo que hace que la comparación sea difícil. De todos

los agentes biológicos disponibles actualmente, hasta la fecha sólo infliximab se ha estudiado en un ensayo con distribución al azar, doble ciego y controlado con placebo. Específicamente en pacientes con pioderma gangrenoso y enfermedad inflamatoria intestinal concurrentes, infliximab y adalimumab han demostrado altas tasas de curación en comparación con la azatioprina y la ciclosporina, que fueron razonablemente eficaces, o con los corticosteroides, con bajo poder curativo a menos que se empezasen a administrar a tiempo y en dosis altas.⁹

La limpieza de la herida, la administración adecuada de agentes antimicrobianos tópicos (en el contexto de colonización) si están indicados, un entorno húmedo y el control del edema mediante compresión son fundamentales en el tratamiento de la herida del pioderma gangrenoso.¹⁰

La inmunosupresión es la base del tratamiento del pioderma gangrenoso y los fármacos sistémicos mejor estudiados son los corticosteroides sistémicos y la ciclosporina A.¹¹ El tratamiento sistémico inicial de esta dermatosis consiste en prednisona oral a dosis de 1-2 mg/kg/día. Si hay respuesta, ésta suele observarse tras dos a cuatro semanas de iniciado el tratamiento. A partir de ese momento, se recomienda una reducción lenta gradual de la prednisona hasta su suspensión. Existen otros inmunosupresores, como la diaminodifenilsulfona (dapsona) a dosis de 100-200 mg al día, que actúa inhibiendo la migración de los neutrófilos. Suele asociarse con corticosteroides sistémicos y necesita controles hematológicos para vigilar sus efectos secundarios, como metahemoglobinemia y hemólisis.^{11,12}

CONCLUSIONES

El tratamiento del pioderma gangrenoso aún resulta controvertido. Se necesitan tratamientos sistémicos y tópicos asociados, con terapia física y vigilancia estricta de los efectos secundarios indeseables de los fármacos inmunosupresores.

En la actualidad el paciente se encuentra en protocolo diagnóstico en busca de alguna otra enfermedad asociada.

REFERENCIAS

1. Powell FC, Hackett BC, Wallach D. Pyoderma gangrenosum. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al, editors. New York: McGraw-Hill Companies, 2012; 1: 371.
2. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2009; 23 (9): 1008-17. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03199.x
3. Von den Driesch P. Polymorphonuclears: structure, function, and mechanisms of involvement in skin diseases. *Clin Dermatol* 2000; 18 (3): 233-44. DOI: 10.1016/s0738-081x(99)00116-9
4. Monari P, Moro R, Motolese A, Misciali C, et al. Epidemiology of pyoderma gangrenosum: Results from an Italian prospective multicentre study. *Int Wound J* 2018; 15 (6): 875-9. DOI: 10.1111/iwj.12939
5. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1244. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10565.x
6. Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA, et al. The association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 409. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5978
7. Brooklyn T, Dunill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ* 2016; 333: 181-84. DOI: 10.1136/bmj.333.7560.181
8. Goldust M, Hagstrom EL, Rathod D, Ortega-Loayza AG. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13 (2): 157-61. DOI: 10.1080/17512433.2020.1709825
9. Partridge ACR, Bai JW, Rosen CF, Walsh SR, et al. Effectiveness of systemic treatments for pyoderma gangrenosum: a systematic review of observational studies and clinical trials. *Br J Dermatol* 2018; 179 (2): 290-5. DOI: 10.1111/bjd.16485
10. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond)* 2019; 19 (3): 224-8. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-224
11. Konopka CL, Padulla GA, Ortiz MP, Beck AK, et al. Pioderma gangrenoso: um artigo de revisão. *J Vascul Bras* 2013; 12 (1): 25-33. doi:10.1590/s1677-54492013000100006
12. Seok HH, Kang MS, Jin US. Treatment of atypical pyoderma gangrenosum on the face. *Arch Plast Surg* 2013; 40 (4): 463. doi:10.5999/aps.2013.40.4.463

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9952>

Fibroma esclerótico solitario ungueal

Ungual solitary sclerotic fibroma.

Ryan Adal Luna Fernández,¹ Ely Cristina Cortés Peralta²

ANTECEDENTES

El fibroma esclerótico solitario es un tumor fibroso benigno infrecuente. Por lo general, esta neoplasia se manifiesta como una lesión cutánea; sin embargo, en casos excepcionales es posible encontrar que el tumor afecta sitios extracutáneos, como la mucosa oral o el lecho ungueal. El fibroma esclerótico, también conocido como colagenoma estoriforme circunscrito o fibroma esclerótico solitario, fue descrito en 1972 por Weary y colaboradores en una biopsia lingual de un paciente con síndrome de Cowden, mientras que Rapini y Golitz acuñaron el término de “fibroma esclerótico solitario” cuando reportaron 11 casos de esta lesión sin asociación con la enfermedad de Cowden.^{1,2} Por tanto, cuando el fibroma esclerótico ocurre esporádicamente lo hace como un tumor solitario, en tanto que, cuando se manifiesta con múltiples lesiones se asocia con el síndrome de Cowden o con otros padecimientos sindrómicos.²

Existe poca bibliografía acerca de esta enfermedad en todo el mundo y especialmente en español, por lo que consideramos importante la difusión de esta lesión con la finalidad de dar a conocer la importancia de su estudio histopatológico y tratamiento oportuno. A continuación, comunicamos el caso de un paciente que tuvo un fibroma esclerótico solitario subungueal con buena respuesta al tratamiento quirúrgico y que actualmente continúa en remisión.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años, sin antecedentes clínicos de importancia, que acudió a valoración médica por padecer una lesión subungueal

¹ Médico pasante en servicio social, Departamento de Ciencias Clínicas.

² Profesor de cátedra del Departamento de Dermatología.

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: agosto 2023

Aceptado: agosto 2023

Correspondencia

Ely Cristina Cortés Peralta
dracristinacortes@tec.mx

Este artículo debe citarse como:
Luna-Fernández RA, Cortés-Peralta EC. Fibroma esclerótico solitario ungueal. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 579-581.

asintomática de 2 meses de evolución de aspecto abombado. A la exploración física se observó una tumoración bien delimitada que afectaba al eponiquio de la falange distal del tercer dedo (**Figura 1**) que provocaba compresión de la lámina ungueal. Esto resultó en una deformación canalicular de la uña. Estos datos clínicos sugirieron como diagnóstico presuntivo una lesión neoplásica de origen fibrótico o un carcinoma epidermoide. Se hizo escisión quirúrgica de la neoformación que evidenció una tumoración elevada de 2 x 2 mm, ligeramente opaca, depositada a lo largo del lecho ungueal. El análisis histopatológico reveló una lesión hipocelular homogénea bien delimitada con depósito de haces densos de colágeno esclerótico (**Figura 2**).



Figura 1. Tumor subungueal de la falange distal del tercer dedo.

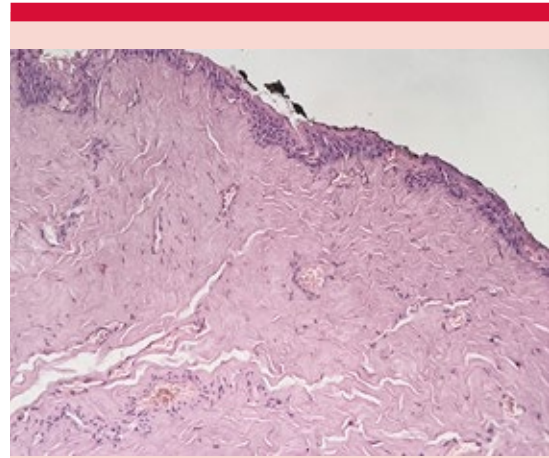


Figura 2. Tumor hipocelular homogéneo con depósito de colágeno denso esclerótico (H&E 20x).

Con estos hallazgos se diagnosticó un fibroma esclerótico solitario. Al año de seguimiento, la uña no mostraba recidiva de la lesión y el paciente continuaba asintomático.

DISCUSIÓN

El lecho ungueal es una localización poco común del fibroma esclerótico solitario. Por lo general, estos tumores se manifiestan como lesiones cutáneas en la cara, el cuello, las extremidades, el tronco o la mucosa oral;³ sin embargo, es posible encontrar la lesión como un tumor subungueal, aunque esto sólo se ha descrito en una ocasión.⁴ Hasta la fecha, existen menos de 100 casos reportados en la bibliografía mundial y la prevalencia de la lesión se desconoce; no obstante, la lesión afecta a individuos de mediana edad sin predominio de sexo.² En términos clínicos, la neoformación se manifiesta como una pápula o nódulo firme asintomático de crecimiento lento de color rosado, blanco o del color de la piel.³ El análisis dermatoscópico del tumor muestra una lesión con un fondo blanco homogéneo con vasos arboriformes en la periferia y un halo eritematoso perilesional;

sin embargo, estos datos no son exclusivos de esta neoplasia.⁵

Se desconoce el origen fisiopatológico exacto; sin embargo, hay dos hipótesis principales. Una establece que la neoplasia consiste en un tumor fibroso distintivo por su asociación con genodermatosis, expresión de marcadores de proliferación celular y síntesis de colágeno tipo I.^{3,6} Mientras que la segunda establece que la neoplasia representa un estadio de involución de una lesión preexistente o degenerada de tejido conectivo con un patrón característico.^{3,6}

Si bien los datos clínicos sirven para considerar una serie de diagnósticos diferenciales, el diagnóstico definitivo se establece mediante un análisis histopatológico. Por ello, es de suma importancia tomar una biopsia porque la manifestación clínica es heterogénea y, además, no existen criterios diagnósticos clínico-dermatoscópicos ni una correlación histopatológica entre ambos.

En términos istopatológicos, la neoformación aparece como un tumor hipocelular no encapsulado bien delimitado compuesto por haces escleróticos de colágeno hialinizado dispuestos en un patrón arremolinado o de madera contrachapada.^{3,6} El estudio inmunohistoquímico muestra que el tumor es positivo para vimentina y focalmente positivo para CD34 y factor XIIIa.^{1,3,6}

En la actualidad el único tratamiento disponible es la escisión quirúrgica.³ La respuesta al tratamiento y pronóstico son excelentes, aunque se ha descrito recurrencia de las lesiones cutáneas con un tiempo estimado de 2.5 a 7 años.³

CONCLUSIONES

Comunicamos un caso de un fibroma esclerótico solitario de localización atípica con buena respuesta al tratamiento y evolución. Es importante establecer el diagnóstico de manera oportuna de esta neoplasia porque su retraso conlleva a la aparición de una distrofia ungueal mientras no se remueva el tumor. De igual manera, resaltamos la importancia de la toma de biopsias del lecho ungueal y el análisis histopatológico de estos tumores debido a las diversas limitaciones clínicas que ocurren, como la falta de criterios diagnósticos y, principalmente, que los hallazgos clínicos y dermatoscópicos también se relacionan con otras neoplasias cutáneas y de tejidos blandos.

REFERENCIAS

1. Stocchero GF. Storiform collagenoma: case report. *Einstein* 2015; 13: 103-105, <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RC2907>
2. Mocellin S. *Soft tissue tumors: A practical and comprehensive guide to sarcomas and benign neoplasms*. 1st ed. Switzerland: Springer; 2020.
3. Lira-Valero FJ, Carrillo-Cisneros ER, Pulido-Díaz N, Quintal-Ramírez MJ, Godínez-Aldrete L. Circumscribed storiform collagenoma, an unusual tumor. *Dermatol Online J* 2020; 26. <https://doi.org/10.5070/D32610050469>
4. Tosti A, Cameli N, Peluso AM, Fanti PA, Peserico A. Storiform collagenoma of the nail. *Cutis* 1999; 64: 203-204.
5. Ebadian M, Citarella L, Collins D, Diaz-Cano S, Pozo-Garcia L. Dermoscopy of a solitary storiform collagenoma. *Dermatol Pract Concept* 2018; 8: 120-122, <https://doi.org/10.5826/dpc.0802a09>
6. Kim TE, Lee JY. Sclerotic fibroma presenting as an axillary mass: A case report with imaging features. *Taehan Yongsang Uihakhoe Chi* 2021; 82: 977-981, <https://doi.org/10.3348/jksr.2020.0145>

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9949>

Foliculitis queloidea de la nuca: un desafío terapéutico

Folliculitis keloidalis nuchae: A therapeutic challenge.

Gisel Bocaney Gómez,¹ Marilyn Rivero,² Marcia Endara,³ Sandra Vivas Toro⁴

ANTECEDENTES

La foliculitis queloidea o esclerosante de la nuca es la forma más común de las alopecias cicatriciales primarias con infiltrado inflamatorio mixto; se define como una foliculitis inflamatoria crónica que afecta sobre todo a pacientes jóvenes de fototipo cutáneo V y VI según la escala de Fitzpatrick. Su causa se desconoce; sin embargo, se le atribuyen factores precipitantes y genéticos y en algunos casos se ha descrito el aislamiento de agentes infecciosos.¹⁻⁴

La clínica incluye lesiones tipo pápulas foliculares eritematosas o del color de la piel, con evolución a pápulas fibróticas y formación de placas de aspecto queloideo.^{4,5} La evaluación tricoscópica revela un halo blanco perifolicular, puntos negros, pústulas perifoliculares y pelos en penacho.⁶

En términos histopatológicos, se distingue por un infiltrado inflamatorio mixto perifolicular predominante en el istmo e infundíbulo inferior y el signo de la espada o del globo.^{1,7} Esta afección plantea un desafío terapéutico para el médico; la terapéutica debe individualizarse e incluir tratamiento tópico, sistémico y quirúrgico.^{8,9}

Se comunica el caso de un paciente con foliculitis queloidea de la nuca de 7 meses de evolución.

¹ Médico residente de primer año de posgrado de Dermatología.

² Médico residente de segundo año de posgrado de Dermatología.

³ Dermatóloga.

⁴ Internista-dermatóloga. Universidad de Carabobo, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Valencia, Carabobo, Venezuela.

Recibido: septiembre 2023

Aceptado: octubre 2023

Correspondencia

Gisel Bocaney Gómez
giselbocaney@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Bocaney-Gómez G, Rivero M, Endara M, Vivas-Toro S. Foliculitis queloidea de la nuca: un desafío terapéutico. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 582-586.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 17 años, natural y procedente de Carabobo, Venezuela. Sin antecedentes personales y familiares de importancia; con fototipo cutáneo IV/VI según la escala de Fitzpatrick, quien acudió a consulta del servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Valencia, Carabobo, en febrero de 2023 por padecer una tumoración eritematosa de 7 meses de evolución.

Al examen físico se observó una dermatosis localizada en la región occipital, caracterizada por tumoración eritematosa de bordes regulares bien definidos, de aspecto queiloideo, de 4 cm de diámetro aproximadamente, con escamas blancas y costras melicéricas en su superficie, así como salida de secreción purulenta y pelos en penacho, pruriginosa, de 7 meses de evolución. **Figura 1**

El resto del examen físico sin alteraciones. La tricoscopia con luz polarizada mostró escamas



Figura 1. Panorámica: tumoración de bordes regulares bien definidos, de aspecto queiloideo.

blancas, halo blanco perifolicular sobre base eritematosa y pelos en penacho (**Figura 2**). Los resultados de laboratorio reportaron: hematología completa: leucocitos 8200 (neutrófilos 66%, linfocitos 33%, eosinófilos 1%); hemoglobina 14.7 g; plaquetas 344,000; serologías: VIH y VDRL no reactivos, PT 1.06, PTT 2.77. El examen directo micológico y el cultivo de secreción fueron negativos.

La biopsia incisional de la lesión de la piel cabelluda con posterior tinción de hematoxilina-eosina reportó en la descripción microscópica: fragmento de piel parcialmente modificado en su arquitectura debido a moderado infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario perifolicular, con fibrosis moderada y congestión vascular sanguínea en la dermis papilar, compatible con foliculitis queiloidea de la nuca. **Figura 3**

Se indicó tratamiento antibiótico tópico con mupirocina cada 8 horas durante 10 días, antibiótico sistémico con doxiciclina 100 mg

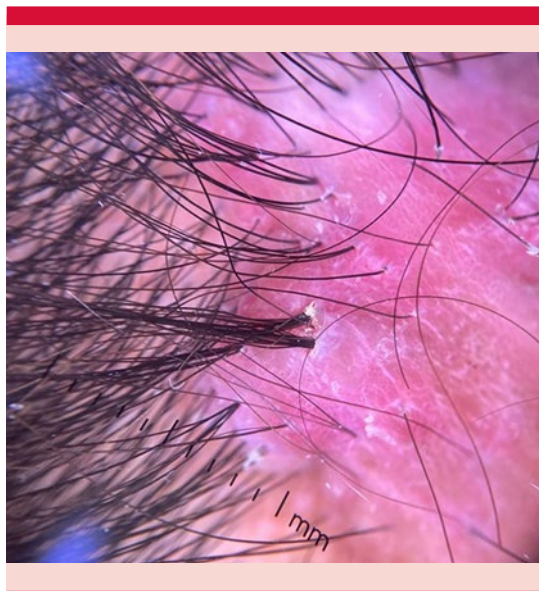


Figura 2. Tricoscopia de luz polarizada con escamas blanquecinas, halo blanco perifolicular sobre base eritematosa y pelos en penacho.

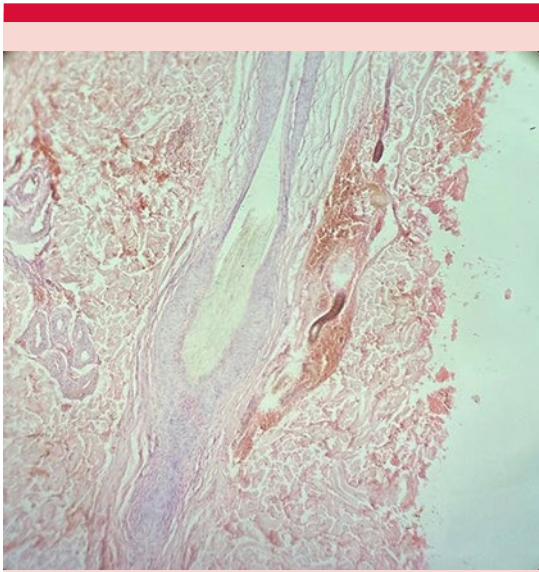


Figura 3. Biopsia: infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario perifolicular, con fibrosis moderada (H&E 10x).

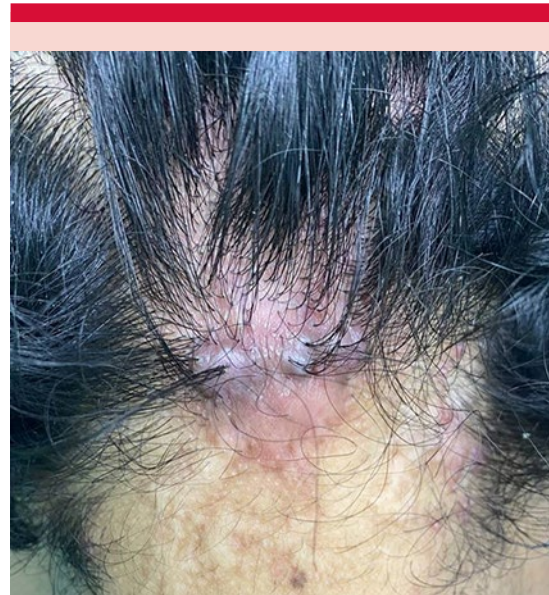


Figura 4. Aspecto de la lesión posterior al tratamiento.

vía oral una vez al día durante 10 semanas, corticosteroide sintético de alta potencia intralésional (acetónido de triamcinolona 12 mg en intervalos de 4 semanas) previas sesiones de crioterapia con alivio evidente de la lesión a 6 meses de tratamiento; se planificó intervención quirúrgica. **Figura 4**

DISCUSIÓN

La alopecia se define como pérdida o caída del pelo de forma adquirida, se clasifica en alopecias cicatriciales y no cicatriciales. Las alopecias cicatriciales primarias resultan en la destrucción completa de los folículos pilosos y la glándula sebácea y el tejido celular subcutáneo sano es reemplazado por tejido fibroso. Se subdividen según el tipo de infiltrado inflamatorio microscópico que predomina, puede ser linfocítico, neutrofílico, mixto o inespecífico.

La forma más común de las alopecias cicatriciales con infiltrado inflamatorio mixto es la

foliculitis queloidea de la nuca y se define como una foliculitis inflamatoria crónica que afecta sobre todo a pacientes jóvenes de fototipo cutáneo V y VI según la escala de Fitzpatrick. En algunos países de África representa del 1.3 al 9.4% de las dermatosis atendidas en una consulta hospitalaria.^{1,2,3}

La causa de la foliculitis queloidea de la nuca se desconoce; sin embargo, se le atribuyen ciertos factores precipitantes, como el traumatismo mecánico por fricción o roce continuo, el uso de productos químicos agresivos sobre el cuero cabelludo, la seborrea, administración de medicamentos como carbamazepina, difenilhidantoína y ciclosporina y estrés físico o emocional. Algunos autores coinciden en que el factor genético está implicado y, a pesar de que pueden coexistir agentes infecciosos, no se consideran factores desencadenantes.^{1,3,4}

Debido a las inconsistencias en el origen de la enfermedad y gracias a que tiene características

clínicas y tricoscópicas que se superponen con las de otros tipos de alopecias cicatriciales, deben resaltarse las diferencias para un diagnóstico más preciso. Con frecuencia se compara con formas de acné mecánico, pero la principal característica del acné es la formación de comedones, que no se observan en la foliculitis queiloidea de la nuca, por lo que clínicamente no puede definirse de esa manera. Asimismo, algunos autores asocian a la foliculitis queiloidea con la foliculitis inducida mecánicamente porque hay estudios que concluyen que ambas enfermedades comparten características clínicas y factores precipitantes, pero en la foliculitis inducida mecánicamente no hay formación de fístulas ni de cicatriz hipertrófica.⁵

Resulta sencillo dudar ante la foliculitis decalvante y la foliculitis queiloidea de la nuca; sin embargo, ésta no se limita a un área específica de la piel cabelluda y la histopatología revela un infiltrado inflamatorio neutrofílico intra y perifolicular que afecta principalmente segmentos superiores, y este infiltrado corresponde a un factor desencadenante decisivo relacionado con el origen de la foliculitis decalvante y es la coexistencia de *Staphylococcus aureus*. Por su parte, la foliculitis queiloidea de la nuca muestra un infiltrado inflamatorio mixto perifolicular con predilección por el istmo en su segmento inferior y no se ha relacionado con ningún microorganismo, aunque *S. aureus* puede coexistir.⁵

Para establecer el diagnóstico deben tomarse en cuenta tres pilares importantes: clínica, tricoscopia e histopatología. El cuadro clínico se distingue por pápulas foliculares eritematosas o del color de la piel, firmes, que pueden ser costrosas, umbilicadas o pustulosas con pelo en su interior y que rápidamente evolucionan a pápulas fibróticas que confluyen formando placas de aspecto queiloideo, así como nódulos, abscesos o fístulas que pueden mostrar secreción purulenta o foliculitis en penacho. Las lesiones se localizan en la nuca y la región occipital. Suele cursar sin

síntomas, aunque hay casos que refieren dolor, ardor o prurito. La tricoscopia tempranamente se caracteriza por un halo blanco que rodea los folículos pilosos y orificios foliculares dilatados llenos de queratina, asociados con puntos negros y pústulas perifoliculares. Los signos tardíos son pústulas perifoliculares y pelos en penacho.^{4,6}

En términos histopatológicos, se visualiza un infiltrado inflamatorio mixto perifolicular predominante en el istmo y el infundíbulo inferior. El epitelio ístmico puede adelgazarse. La inflamación crónica muestra una cicatrización hipertrófica con hebras de colágeno queloidal, sin glándulas sebáceas. Los estudios recientes proponen el signo de la espada como un signo patognomónico, definido como un espacio en forma de pala de naipes creado por epitelio folicular dilatado y adelgazado en el istmo inferior. Su variante, el signo del globo, es idéntico al signo de la espada, pero con forma redonda. La ausencia de estos signos no descarta el diagnóstico, pero su existencia lo apoya rotundamente.^{1,7}

El tratamiento tópico se indica en etapas tempranas, consiste en esteroides de alta potencia que pueden combinarse con retinoides. Se recomiendan las inyecciones intralesionales de esteroides de acción prolongada (acetónido de triamcinolona) en dosis de 5 a 40 mg/mL administrados en intervalos de 4 semanas. La crioterapia es útil para el ablandamiento de las lesiones, lo que facilita la aplicación de las inyecciones intralesionales.^{8,9} También se ha propuesto la administración de 5-fluorouracilo intralesional, que inhibe la proliferación de fibroblastos a dosis de 0.5-2.0 mL por sesión.¹⁰ El tratamiento sistémico implica la administración prolongada de antibióticos, principalmente derivados de tetraciclina (doxicilina 100 mg hasta por 10 semanas) y retinoides a dosis bajas (isotretinoína 20 mg cada 2 o 3 días) que se inician al mismo tiempo que los esteroides o días previos.^{8,9}

La cirugía está reservada para pacientes que no responden al tratamiento médico o con lesiones fibróticas extensas. La electrocirugía y la criocirugía son de gran utilidad en este tipo de lesiones. La recurrencia después de la escisión quirúrgica es baja.⁹ Los avances recientes en terapias con luz y láser ofrecen una opción de tratamiento alternativa. El tratamiento con láseres Nd:YAG de 1064 nm y diodo de 810 nm es útil para reducir el recuento y el tamaño de las lesiones. Nd:YAG destruye los folículos pilosos dentro de las lesiones. Puede administrarse junto con esteroides o retinoides tópicos y es útil en casos resistentes.

La radiación ultravioleta B dirigida es útil para mejorar la apariencia de las pápulas fibróticas, suele tolerarse bien y aliviar las lesiones después de 16 semanas de tratamiento. Se ha descrito también a la radioterapia como último recurso para tratar con éxito la enfermedad resistente a los otros tratamientos; algunos estudios han sugerido menores tasas de recurrencia.^{9,11}

CONCLUSIONES

La falta de respuesta a los múltiples tratamientos condiciona el carácter resistente de esta enfermedad, por lo que se sugiere la prescripción de combinaciones terapéuticas individualizadas para lograr el éxito. La terapia médica es útil en casos leves, mientras que la escisión quirúrgica y la terapia con luz y láser son útiles en caso de lesiones graves en conjunto con un tratamiento temprano y evitar los factores predisponentes. Desafortunadamente, esto último no es asequible en todos los entornos, mucho menos en pacientes de bajos recursos en los que prevalece esta enfermedad. La resistencia, la falta de apego al tratamiento prolongado, múltiples factores

predisponentes y el hecho de que hasta ahora no se ha determinado el origen de la foliculitis queiloidea de la nuca son factores decisivos para determinar el desafío terapéutico que implica esta enfermedad.¹²

REFERENCIAS

1. Fanti PA, Baraldi C, Misciali C, Piraccini BM. Alopecia cicatricial. *Gital dermatol Venereol* 2018; 153: 230-42. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05889-3
2. Al Aboud AM, Zito PM. Alopecia. *StatPearls*. Isla del Tesoro 2023.
3. Garais J, Pascualini M, Ruiz A, Kurpis M. Acné queiloideo/foliculitis esclerosante de la nuca: presentación de tres casos y revisión de la literatura. *Rev Argent Dermatol* 2015; 96 (4): 76-85.
4. Lozano A, Flores M, Candiani J. Alopecias cicatrizales primarias, actualizaciones en diagnóstico y tratamiento. *Dermatología CQM* 2017; 15 (4): 255-264.
5. Shapero J, Shapero H. Acne keloidalis nuchae is scar and keloid formation secondary to mechanically induced folliculitis. *J Cutan Med Surg* 2011; 15 (4): 238-240. doi: 10.2310/7750.2011.10057
6. Chouk C, Litaïem N, Jones M, et al. Acne keloidalis nuchae: clinical and dermoscopic features. *BMJ Case Rep* 2017. doi:10.1136/bcr-2017- 222222
7. Ortega-Springall M, Kiuru M, Fung M. The "spade sign" as a pathognomonic histopathologic feature of acne keloidalis: Analysis of 33 cases of cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86 (6): 1405-1406. doi: 10.1016/2Fj.jaad.2021.06.003
8. Kanti V, Rówert-Huber J, Vogt A, Blume-Peytavi U. Cicatricial alopecia. *JDDG - J German Soc Dermatol* 2018; 16 (4): 435-61. doi: 10.1111/ddg.13498
9. Ogunbiyi A. Acne keloidalis nuchae: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016; 9: 483-489. doi: 10.2147/ccid.s99225
10. Sánchez K, Jesús M, Karam M. Cicatrización queiloide: actualización de las opciones terapéuticas. *Dermatología CMQ* 2011;9 (2): 111-121.
11. Umar S., Sila C. Acne keloidalis nuchae: A role for low-dose radiotherapy. *JAAD Case Reports* 2021; 13: 90-3. doi: 10.1016/2Fj.jdc.2021.05.008
12. Adegbiidi H, Atadokpede F, do Ango-Padonou F, Yedomon H. Keloid acne of the neck: epidemiological studies over 10 years. *Int J Dermatol* 2005; 44 (1): 49-50. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02815.x

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9950>

Entodermoscopia: herramienta poco utilizada en el diagnóstico de larva migrans cutánea

Entodermoscopy: Rarely used tool in the diagnosis of cutaneous larva migrans.

Gil Pérez Vázquez,¹ Viridiana Montes Hernández,³ Valeria Lyzzete Díaz Molina²

Querido editor:

La larva migrans cutánea es una erupción migratoria de la piel caracterizada por parásitos reptantes que se mueven en las capas de la piel, causada por larvas de nematodos de la familia de los anquilostomas (*Ancylostomatidae*).¹ Es endémica en los países tropicales; sin embargo, los casos en Europa occidental están aumentando y suelen afectar a los viajeros que regresan de áreas endémicas. La larva migrans cutánea generalmente se adquiere a través del contacto con heces de animales infectados, especialmente al caminar descalzo sobre suelo contaminado. Las larvas penetran por vía cutánea y luego de un periodo de incubación de 2 a 10 días, comienzan a migrar.^{2,3}

Debido a que la larva carece de enzimas líticas para penetrar la membrana basal, migra de forma tangencial por la capa granulosa de la epidermis y no invade el torrente sanguíneo.^{2,4} En términos clínicos, 24 a 48 horas después del contacto con el parásito, el paciente manifiesta pápulas eritematosas pruriginosas en el sitio de entrada. Luego la larva migra por la epidermis entre 2 y 5 cm al día y produce un túnel, que se manifiesta como una lesión lineal eritematosa y pruriginosa, que avanza por un extremo de forma errática.

Los pies son el sitio típico de infestación, ya que el parásito penetra a través de la piel cavando un surco. El diagnóstico de la larva migrans

¹ Residente de segundo año de la especialidad de Dermatología.

² Adscrita al Departamento de Dermatología.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

³ Departamento de Medicina Interna, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP).

Recibido: octubre 2023

Aceptado: noviembre 2023

Correspondencia

Gil Pérez Vázquez
gilpv18@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Pérez-Vázquez G, Montes-Hernández V, Díaz-Molina VL. Entodermoscopia: herramienta poco utilizada en el diagnóstico de larva migrans cutánea. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 587-589.

cutánea suele basarse en la anamnesis y la morfología de las lesiones cutáneas; sin embargo, la aplicación de tecnologías emergentes de imágenes de la piel, como la entodermatoscopia, tiene un gran valor en el diagnóstico y el diagnóstico diferencial⁵ debido a que en algunos pacientes la topografía puede ser atípica, como en el caso que se comunica, por lo que puede confundirse con urticaria papular, vasculitis urticariana, eritema migratorio crónico y tiña corporal.⁶

Comunicamos un caso con dermatosis sugere de larva migrans cutánea en una mujer adulta en la que la dermatoscopia ayudó a la interpretación de los signos cutáneos. Era una paciente femenina de 38 años sin antecedentes patológicos de importancia. Refirió que 2 semanas después de un viaje a la playa, donde tuvo contacto prolongado con arena, manifestó lesiones pruriginosas en el abdomen. Al examen físico dermatológico se observó una dermatosis localizada en el flanco derecho, caracterizada por una lesión eritematosa, serpiginosa y sobre-elevada de 6 cm de longitud y que alternaba con una mácula marrón serpiginosa (**Figura 1**) de dos semanas de evolución que cursaba con prurito.



Figura 1. Lesión eritematosa, serpiginosa y sobre-elevada, con mácula marrón serpiginosa.

A la dermatoscopia en seco se encontraron estructuras marrón translúcidas divididas en segmentos que seguían trayectos junto con zonas rojas lineales. **Figuras 2 y 3**

Con estos hallazgos clínicos y dermatoscópicos se estableció el diagnóstico de larva migrans cutánea y se indicó tratamiento sistémico con



Figura 2. Dermatoscopia en seco: estructuras marrón translúcidas.

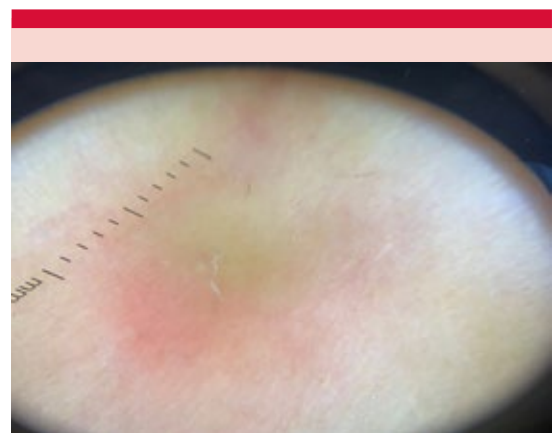


Figura 3. Dermatoscopia en seco: estructuras marrón que siguen trayectos junto con zonas rojas lineales.

ivermectina, con lo que se obtuvo completa remisión del cuadro a los pocos días.

La entodermoscopia es un medio no invasivo, rápido y conveniente para examinar la superficie de la piel que mejora la precisión del diagnóstico clínico de diversas enfermedades de la piel.⁵ En 1997 Elsner fue el primero en diagnosticar larva migrans con entodermoscopia.⁷ Zalaudek, en 2008, concluyó que los patrones dermatoscópicos de larva migrans son: estructuras marrón traslúcidas divididas en segmentos que siguen trayectos, que se relacionan con el cuerpo de la larva, y puntos rojizos, que se relacionan con trayectos vacíos.⁸

Estos hallazgos coinciden con lo encontrado en la paciente del caso, principalmente las estructuras marrón traslúcidas divididas en segmentos que siguen trayectos junto con zonas rojas lineales. El tratamiento puede ser tópico o sistémico.

En caso de lesiones aisladas, puede indicarse como único tratamiento tiabendazol crema al 5 o 10% en forma oclusiva durante 3 días o sin oclusión 4 veces al día durante una semana, pero no es útil si hay múltiples lesiones.

La ivermectina oral de 200 µg/kg en dosis única se postula como uno de los tratamientos sistémicos de elección, junto con albendazol con una posología de 400 mg cada 24 horas (o 200 mg cada 12 horas) durante tres días. Estas pautas pueden combinarse con corticosteroides tópicos y antihistamínicos orales para el control de los síntomas.

Sin un tratamiento helminticida adecuado, el cuadro puede curarse en un plazo de dos a ocho semanas;¹⁰ sin embargo, se recomienda el tratamiento activo de la infestación para evitar complicaciones locales, como sobreinfección bacteriana. En este caso, al establecerse el diagnóstico de larva migrans cutánea, se otorgó tratamiento sistémico con lo que se obtuvo adecuada respuesta sin efectos adversos. En el caso comentado se recurrió a la entodermoscopia

para el diagnóstico de larva migrans cutánea porque esta herramienta tiene alta precisión diagnóstica, lo que permite implementar un tratamiento efectivo. Por tanto, la entodermoscopia tiene gran importancia para el diagnóstico y tratamiento certeros. Asimismo, debido a que los datos de la bibliografía se limitan a reportes de caso, se requieren mayores estudios clínicos para evaluar el uso sistemático de la entodermoscopia en larva migrans cutánea y otras enfermedades infecciosas.

REFERENCIAS

1. Piccolo V. Update on dermoscopy and infectious skin diseases. *Dermatol Pract Concept* 2019; 10: e2020003. DOI: 10.5826/DPC.1001A03
2. Grassi A, Angelo C, Grosso MG, Paradisi M. Perianal cutaneous larva migrans in a child. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 367-369. DOI: 10.1046/j.1525-1470.1998.1998015367.x
3. Eichelmann K, Tomecki KJ, Martínez JD. Tropical dermatology: cutaneous larva migrans, gnathostomiasis, cutaneous amebiasis and trombiculiasis. *Semin Cutan Med Surg* 2014; 33: 133-135. DOI: 10.12788/j.sder.0109
4. Tekely E, Szostakiewicz B, Wawrzycki B, Kadziela-Wypyska G, et al. Cutaneous larva migrans syndrome: a case report. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30: 119-121. DOI: 10.5114/pdia.2013.34164
5. Davis HD, Sakuls P, Keystone JS. Creeping eruption. A review of clinical presentation and management of 60 cases presenting to a tropical disease unit. *Arch Dermatol* 1993; 129: 588-591. DOI:10.1001/archderm.129.5.588
6. Micali G, Lacarrubba F, Massimino D, Schwartz R. Dermatoscopy: alternative uses in daily clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1135-1146. DOI:10.1016/j.jaad.2010.03.010
7. Elsner E, Thewes M, Worret W. Cutaneous larva migrans detected by epiluminescent microscopy. *Acta Derm Venerol* 1997; 77: 487-488. DOI: 10.2340/0001555577487488
8. Zalaudek I, Giacomel J, Cabo H, Di Stefani A, et al. Entodermoscopia: A new tool for diagnosing skin infections and infestations. *Dermatology* 2008; 216: 14-23. DOI: 10.1159/000109353
9. Sàbat Santandreu M, Ribera Pibernat M, Bielsa Narsol I, Rex Cavalle J, Ferrándiz Foraster C. Larva migrans cutánea. Presentación de 8 casos. *Actas Dermosifiliogr* 2002; 93: 443-447. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(02\)76608-8](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(02)76608-8)
10. González-Ramos J, González-Silva Y, Hernández-Cano N, Vidaurrázaga-Arcaya C, Herranz-Pinto P. Infestación cutánea diseminada por larva migrans. *Semergen* 2015; 41: 458-460. DOI: 10.1016/j.semerg.2014.12.006

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9951>

Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por bupropión: efecto adverso poco común

Acute generalized exanthematous pustulosis induced by bupropion: An uncommon side effect.

Gil Pérez Vázquez,¹ Valeria Lyzzete Díaz Molina²

ANTECEDENTES

La pustulosis exantemática aguda generalizada es una dermatosis rara e inflamatoria caracterizada por la aparición súbita de pústulas estériles asentadas en piel eritematosa. Se atribuye principalmente a antibióticos (aminopenicilinas y macrólidos), seguidos de neurolépticos (anticonvulsivantes y antidepresivos); estos fármacos agrupan más del 90% de los casos.^{1,2}

El bupropión es un psicoestimulante indicado como antidepresivo y para el tratamiento del tabaquismo al inhibir la recaptación neuronal de dopamina y noradrenalina. Existen múltiples reportes de efectos adversos cutáneos asociados con el bupropión; la pustulosis exantemática aguda generalizada es uno de los menos comunicados.³

Se comunica el caso de una paciente que manifestó pustulosis exantemática aguda generalizada como efecto adverso de la administración de bupropión.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 23 años con antecedente de trastorno de déficit de atención e hiperactividad, ansiedad y trastorno depresivo mayor en

¹ Residente de Dermatología.
² Médico adscrito al Servicio de Dermatología.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2023

Aceptado: enero 2024

Correspondencia

Gil Pérez Vázquez
gilpv18@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Pérez-Vázquez G, Díaz-Molina VL. Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por bupropión: efecto adverso poco común. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (4): 590-592.

tratamiento con metilfenidato, escitalopram y bupropión. Acudió a consulta tras padecer lesiones eritematosas y pruriginosas de inicio agudo, 12 horas después de la ingesta de bupropión por primera vez.

Al examen dermatológico se observó una dermatosis generalizada que no afectaba las palmas, las plantas y las mucosas, caracterizada por múltiples pústulas de 1 a 2 mm aproximadamente, sobre una base eritematosa, de evolución aguda y sumamente pruriginosas. **Figura 1**

Al aplicar la puntuación diagnóstica de pustulosis exantemática aguda generalizada del grupo de estudio EuroSCAR y considerando la manifestación clínica de la paciente se concluyó que correspondía a un caso definitivo inducido por bupropión. Se indicó la suspensión del mismo y el inicio de tratamiento con prednisona a dosis de 0.5 mg/kg, fomentos secantes y antihistamínicos, con lo que logró la remisión completa en una semana.

DISCUSIÓN

La pustulosis exantemática aguda generalizada es un trastorno cutáneo grave caracterizado por



Figura 1. Múltiples pústulas de 1-2 mm aproximadamente sobre una base eritematosa en la región abdominal.

la aparición súbita de pústulas estériles sobre una base eritematosa. Se atribuye a fármacos,¹ principalmente antibióticos, seguidos de neurolépticos, entre los que destacan los antimicrobianos y antidepresivos.² El inicio del cuadro es entre 24 y 48 horas posteriores a la exposición al fármaco implicado.^{1,2} El diagnóstico diferencial incluye: psoriasis, pustulosis generalizada, pustulosis subcórnea y síndrome DRESS pustular.^{1,2}

La paciente del caso manifestó el cuadro clínico clásico tras consumir bupropión por primera vez. El bupropión es un fármaco psicoestimulante indicado como antidepresivo y para el tratamiento del tabaquismo al inhibir la recaptación neuronal de dopamina y noradrenalina. Entre los efectos adversos mayormente conocidos destacan: insomnio, cefalea, náusea y xerostomía;³ sin embargo, se han reportado múltiples reacciones dermatológicas: exantema, angioedema, eritema multiforme, síndrome DRESS, etc.⁴

Se han publicado otros padecimientos dermatológicos causados o agravados por el bupropión de gravedad variable: psoriasis eritrodérmica,⁵ urticaria⁶ y pitiriasis rosada-like.⁷

La paciente del caso cumplía con el diagnóstico de pustulosis exantemática aguda generalizada al tratarse de una erupción pustular súbita seguida de la administración única de bupropión. En 2011 Ray y colaboradores publicaron el caso de una paciente de 43 años con trastorno de depresión mayor que recibió bupropión y a los 10 días manifestó el cuadro clínico característico de pustulosis exantemática aguda generalizada, que cedió tras retirar el antidepresivo.⁴ Se acepta la administración de esteroides sistémicos y antihistamínicos orales junto con la suspensión del fármaco causante, como lo reportaron Tak y su grupo en 2015 en un informe de caso de una paciente de 30 años que 24 horas después de su primera exposición a bupropión manifestó un cuadro de pustulosis exantemática aguda generalizada.⁸

CONCLUSIONES

La pustulosis exantemática aguda generalizada relacionada con la administración de neurolépticos y antidepresivos es una asociación relativamente frecuente; sin embargo, los casos comunicados tras la ingesta de bupropión deben considerarse excepcionales, por lo que conocer las manifestaciones clínicas de esta enfermedad y tener en cuenta los distintos fármacos desencadenantes permitirán establecer el diagnóstico de manera temprana y precisa.

REFERENCIAS

1. Vallejo-Yagüe E, Martínez-De la Torre A, Mohamad OS, Sabu S, Burden AM. Drug triggers and clinic of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A literature case series of 297 patients. *J Clin Med* 2022; 11 (2): 397. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11020397>
2. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (5): 843-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.017>
3. Clark A, Tate B, Urban B, Schroeder R, et al. Bupropion mediated effects on depression, attention deficit hyperactivity disorder, and smoking cessation. *Health Psychol Res* 2023; 11. <http://dx.doi.org/10.52965/001c.81043>
4. Ray AK, Wall GC. Bupropion-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Pharmacotherapy* 2011; 31 (6): 621-621. <http://dx.doi.org/10.1592/phco.31.6.621>
5. Foss MG, Nyckowski T, Steffes W. Erythrodermic psoriasis exacerbated by bupropion. *Cureus* 2021. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.18460>
6. Gutierrez N, Malik S, Cohen PR, Winn AE. Bupropion-associated delayed onset urticaria. *Cureus* 2021. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.18297>
7. Polat M, Uzun Ö, Örs İ, Boran Ç. Pityriasis rosea-like drug eruption due to bupropion: A case report. *Hum Exp Toxicol* 2014; 33 (12): 1294-6. <http://dx.doi.org/10.1177/0960327113478444>
8. Tak H, Koçak C, Sarıcı G, Dizen Namdar N, Kızır M. An uncommon side effect of bupropion: A case of acute generalized exanthematous pustulosis. *Case Rep Dermatol Med* 2015; 2015: 1-3. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/421765>

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**. Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



Instrucciones para autores

1. Los artículos deben enviarse por correo electrónico (articulos@nietoeditores.com.mx) junto con el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Los trabajos no aceptados serán eliminados y se devolverán al autor principal; los autores tienen la libertad de someterlos a otras revistas. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx>
Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.
2. Tipos de artículos
 - 2.1 Editorial
 - 2.2 Trabajo original
 - 2.3 Trabajo de revisión (extenso y breve)
 - 2.4 Caso clínico
 - 2.5 Carta a editor
 - 2.6 Caso para el diagnóstico
 - 2.7 Trabajo cultural
 - 2.8 Noticias
3. Los manuscritos deberán enviarse en letra Arial 12 con 1.5 de espacio y dar salto de página para cada sección.
 - 3.1. **La primera página debe comprender:** títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores, la adscripción de cada uno (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro titular o mérito de tal cual institución, academia o sociedad) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia. Una vez que ha iniciado el proceso de edición del artículo, no podrán agregarse ni eliminarse autores ni modificarse las adscripciones consignadas en el primer envío del artículo.
 - 3.2. **Resumen.** Es la parte medular del artículo porque es la más leída, por tanto, debe ser la más cuidada. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos sean análogas a las partes del artículo (Antecedentes, Material y método, etc.). Los resúmenes no deberán exceder 250 palabras. Los resúmenes de los artículos de revisión y de los casos clínicos también deben escribirse en español e inglés. Las cartas al editor deberán tener título, sin palabras clave ni resumen.
 - 3.3. **Palabras clave, en inglés y en español,** basadas en el MeSH (Medical Subject Headings); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
 - 3.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:
Antecedentes. Texto explicativo que ponga en antecedentes al lector del estado que guarda el tema a desarrollar. Su extensión no deberá sobrepasar 30 líneas. *Objetivo* del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los Resultados. *Materiales y métodos.* En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Es indispensable indicar el periodo en que se realizó el estudio. Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.), así como los programas de cómputo aplicados y su versión. *Resultados.* Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes. *Discusión.* Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. *Conclusiones.* Deben tener un nexo con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello. El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definen éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.
 - 3.5. Figuras y cuadros. Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.
 - 3.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.
 - 3.7. Pueden incluirse agradecimientos.
 - 3.8. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel. No se aceptarán cuadros ni figuras pegados como imagen; deben estar en formato editable.
4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).
Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño. Las figuras deben medir 10 x 13 cm aproximadamente. La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".
5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor. Los autores deben verificar que todas las figuras y cuadros estén citados en el texto.
7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.
8. Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación "insertar referencia" del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión "en prensa" cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como "observaciones no publicadas". Cuando en una referencia los autores sean más de cuatro se consignarán los primeros tres y el último seguido de la palabra y col. o et al (si es en inglés). Si los artículos tienen DOI, éste debe incluirse. Los autores deben verificar que todas las referencias estén citadas en el texto.

Ejemplos

Publicación periódica

-Yahya H. Knowledge, perception, and practice of patients about pityriasis versicolor in Kaduna, North Central Nigeria. *Int J Dermatol* 2017;56:1169-1174. doi: 10.1111/ijd.13654.

-Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi R, et al. Description of a new yeast species, *Malassezia japonica*, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2003;41:4695-4699. doi: 10.1128/jcm.41.10.4695-4699.2003

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Capítulo de libro

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

Base de datos o sistemas de recuperación en internet Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>. No debe ponerse la fecha de consulta, sobre todo de un libro.

Artículos de revistas en internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006;145(1):62-69. <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet

Hooper JF. *Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource page*. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 (Actualizado 2006). <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos y se les debe anexar el DOI o número de identificación del trabajo.

<p>Editorial Debe ser por invitación, sin embargo, se puede plantear un tema a los editores. La extensión debe ser de una o dos cuartillas, puede o no tener referencias bibliográficas.</p>
<p>Trabajo original -Debe tener resumen estructurado con los siguientes apartados: Objetivo; Materiales y métodos; Resultados y Conclusiones en español e inglés con máximo 250 palabras -Palabras clave/keywords -Antecedentes o Introducción -Objetivo -Material y método -Resultados -Discusión -Agradecimientos (opcional) -Referencias -Pies de figura Las figuras deben enviarse aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.</p>
<p>Trabajo de revisión -Debe tener resumen estructurado con los siguientes apartados: Antecedentes; Objetivo; Metodología; Resultados (de la búsqueda bibliográfica) y Conclusiones con máximo 250 palabras -Palabras clave/keywords -Antecedentes o Introducción -Contenido de la revisión por secciones -Discusión (opcional) -Agradecimientos (opcional) -Referencias (el número de referencias será acorde al tema y se sugiere poner referencias actuales) -Pies de figura -Diez preguntas de opción múltiple (para valoración del Consejo Mexicano de Dermatología), indicando la respuesta correcta y no deberán ser interrogativas-negativas Las figuras deben enviarse aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.</p>
<p>Caso clínico -Debe tener resumen estructurado en: Antecedentes, Caso clínico y Conclusiones. La extensión máxima es de 250 palabras. -Antecedentes o Introducción -Caso clínico -Discusión -Agradecimientos (opcional) -Referencias -Pies de figura Las figuras deben enviarse aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.</p>
<p>Carta al editor Ésta puede ser sobre un tema en particular, donde se dé información precisa o sobre un concepto de alguna enfermedad. Puede ser en relación con algún comentario sobre algún trabajo previamente publicado en <i>Dermatología Revista Mexicana</i>. -No tiene resumen ni palabras clave -Cuerpo del documento, con o sin secciones y su discusión -Agradecimientos (opcional) -Referencias -Pies de figura Las figuras, cuadros, tablas se deben enviar aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.</p>
<p>Trabajo cultural Debe tener un contenido particular que haga referencia a algún tema de dermatología. Sólo contiene el cuerpo del trabajo, con o sin secciones. -Referencias -Pies de figura Las figuras, cuadros, tablas se deben enviar aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.</p>

Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.

- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN DERMATOLOGÍA REVISTA MEXICANA, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

LUGAR: _____ FECHA: _____