Séptima edición

Dermatología

Atlas, diagnóstico y tratamiento

booksmedicos.org

Roberto Arenas

Mc Graw Hill

Dermatología

Atlas, diagnóstico y tratamiento

Dermatología

Atlas, diagnóstico y tratamiento

Séptima edición

booksmedicos.org

Dr. Roberto Arenas Guzmán
Profesor de Dermatología y Micología
Universidad Nacional Autónoma de México
Miembro titular de la Academia Nacional de Medicina
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Mc Graw Hill

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • GUATEMALA
LONDRES • MADRID • MILÁN • NUEVA DELHI • NUEVA YORK
SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • SIDNEY • SINGAPUR • TORONTO

Publisher, Medical Content, MHE International and Professional: James Shanahan
Director General de Latinoamérica: Martín Chueco
Director Editorial: Hans Serrano
Gerente de Portafolio de Salud: Víctor López Suero
Editora de Desarrollo: Jahel Merediz
Gerente de Preprensa: José Palacios
Supervisión de Producción: Zeferino García García
Servicios Editoriales: Miramar Outsourcing
Diseño de Cubierta: Eduardo Maldonado

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

Dermatología

Atlas, diagnóstico y tratamiento

Séptima edición

Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, ni parcial, ni totalmente, ni registrada en/o transmitida por un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni formato, por ningún medio, sea mecánico, fotocopiado, electrónico, magnético, electroóptico, o cualquier otro, sin el permiso previo y por escrito de la editorial.

DERECHOS RESERVADOS © 2019, 2015, 2012, 2009, 2005, 1996, 1987 respecto a la séptima edición por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 16, Col. Desarrollo Santa Fe,
Alcaldía Obregón
C. P. 01376, Ciudad de México
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736

ISBN: 978-607-15-1423-3
ISBN edición anterior: 978-607-15-1269-7

1 2 3 4 6 7 8 9 XXX 24 23 22 21 20 19

Impreso en México *Printed in Mexico*

Colaboración especial

Daniel Asz-Sigall

Eduardo D. Poletti

Ma. Elisa Vega-Memije

Supervisión técnica en temas específicos

Lourdes Alonzo-Romero Pareyón

Roberto Arenas-Gasca

Esperanza Ávalos-Díaz

Aline Esther Baeza-Echeverría

José Fernando Barba-Flores

Angélica Beirana

Aureliano Castillo-Solana

Leonel Fierro-Arias

Carlos García-Rementería

María Teresa García-Romero

José Antonio Guzmán Cubilla

Antonio Guzmán-Fawcett

Rosa María Lacy Niebla

Héctor Leal-Silva

Gabriela Moreno-Coutiño

Rodrigo Roldán-Marín

Marina Romero-Navarrete

María del Mar Sáez de Ocariz

Julio Salas-Alanís

José Alfredo Soto-Ortiz

Carmen Yris Taveras

Edoardo Torres-Guerrero

Sonia Toussaint-Caire

Heriberto Vázquez-Flores

Contenido

Prefacio a la séptima edición xiii
Prólogo a la primera edición xiv
Agradecimientos xv
Colaboración iconográfica xvi

Capítulo 1 **La piel** **1**

Sección I Acné y lesiones acneiformes. 27

Capítulo 2 **Acné vulgar** **27**
2a Elaioconiosis folicular 32
2b Elastoidosis nodular cutánea con quistes y comedones 33
2c Demodecidosis 33

Capítulo 3 **Rosácea** **39**

Sección II Dermatosis reaccionales 45

Capítulo 4 **Dermatitis por contacto** **45**

Capítulo 5 **Dermatitis atópica** **53**
Síndrome de HiperIgE 58

Capítulo 6 **Liquen simple crónico** **62**

Capítulo 7 **Dermatitis de la zona del pañal** . . . **64**

Capítulo 8 **Dermatitis seborreica** **68**

Capítulo 9 **Eccema numular** **74**

Capítulo 10 **Eccemátides** **77**
10a. Queratosis pilar o folicular 79

Capítulo 11 **Dermatitis medicamentosas** **81**
11a. Eritema pigmentado fijo 85
11b. Erupciones morbiliformes 86
11c. Síndrome de hipersensibilidad 87

Capítulo 12 **Eritema multiforme** **90**

Capítulo 13 **Síndrome de Stevens-Johnson** . . . **94**

Capítulo 14 **Necrólisis epidérmica tóxica** **97**
Insuficiencia cutánea aguda 100

Capítulo 15 **Eritrodermias** **101**

Capítulo 16 **Corticodermias** **106**
16a. Dermatitis perioral (periorificial) 109
16b. Dermatitis rosaceiforme 109
16c. Acné con corticoestropeo 109
16d. Dermatitis atópica con corticoestropeo . . . 109
16e. Tiña inguinal con corticoestropeo 109
16f. Dermatitis por contacto con glucocorticoides 110
16g. Síndrome de enrojecimiento genital corticodependiente, síndrome de escroto rojo o adicto 110

Capítulo 17 **Prurigo por insectos (cimiciasis)** . . **113**
17a Prurigo por garrapatas 115

Capítulo 18 **Prurigo actínico** **117**
18a. Erupción polimorfa lumínica (EPL) 119

Capítulo 19 **Prurigo nodular de Hyde** **121**

Capítulo 20 **Urticaria** **124**
20a. Búsqueda de factores asociados a urticaria aguda 125
20b. Cuestionario útil en urticaria 126
20c. Pruebas para el diagnóstico de urticaria . . 127

Sección III Discromías 129

Capítulo 21 **Vitiligo** **129**

Capítulo 22 **Albinismo universal** **137**
22a. Albinoidismo 138
22b. Síndrome de Chédiak-Higashi 138
22c. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada 139

Capítulo 23 **Piebaldismo** **140**
23a. Nevo acrómico o despigmentoso 141
23b. Nevo anémico 142

Capítulo 24 **Pitiriasis alba** **143**
24a. Dermatitis solar hipocromiante 144

booksmedicos.org

Capítulo 25 **Discromía por hidroquinona** **146**

Capítulo 26 **Melasma** **149**

Capítulo 27 **Dermatosis cenicienta**. **155**
27a. Dermatitis calórica 157

Capítulo 28 **Enfermedad de Addison**. **159**

Capítulo 29 **Argiria** **162**

Capítulo 30 **Mal del pinto**. **164**

Sección IV Enfermedades difusas del tejido conjuntivo. 167

Capítulo 31 **Lupus eritematoso discoide** **167**

Capítulo 32 **Lupus eritematoso sistémico** **172**
32a. Lupus cutáneo subagudo 176
32b. Lupus cutáneo agudo. 176
32c. Síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) o anticardiolipina. 176
32d. Eritema pernio (sabañones). 177

Capítulo 33 **Lupus eritematoso profundo** **179**

Capítulo 34 **Dermatomiositis**. **182**

Capítulo 35 **Morfea** **188**
35a. Anetodermia (atrofia macular). 192
35b. Atrofodermia idiopática progresiva de Pasini y Pierini 192

Capítulo 36 **Esclerosis sistémica progresiva**. . **194**

Capítulo 37 **Enfermedad mixta del tejido conjuntivo** **201**
37a. Síndrome de sobreposición 202
37b. Síndrome de Sjögren 202

Sección V Enfermedades ampollares y vesiculares. 205

Capítulo 38 **Pénfigo** **205**
38a. Pustulosis subcorneal. 211

Capítulo 39 **Pénfigo crónico benigno familiar** **214**

Capítulo 40 **Penfigoide**. **217**

Capítulo 41 **Penfigoide gestacional (herpes gestacional)** **221**
41a. Prurito gravídico o colestasis del embarazo 222
41b. Prúrigo del embarazo. 222
41c. Erupción polimorfa del embarazo 222
41d. Psoriasis pustular del embarazo 223

Capítulo 42 **Dermatitis herpetiforme** **225**
42a. Enfermedad ampollar crónica por IgA lineal 227

Capítulo 43 **Dishidrosis** **229**
43a. Enfermedad mano-pie-boca. 230

Capítulo 44 **Miliaria**. **232**

Sección VI Enfermedades eritemato-pápulo-escamosas 235

Capítulo 45 **Pitiriasis rosada** **235**

Capítulo 46 **Pitiriasis *rubra* pilar** **239**

Capítulo 47 **Poroqueratosis**. **243**

Capítulo 48 **Psoriasis** **247**

Capítulo 49 **Liquen plano**. **259**
49a. Liquen trópico solar 264
49b. Liquen escleroso 264
49c. Liquen estriado. 265
49d. Liquen *nitidus*. 265
49e. Reacción liquenoide 266

Sección VII Enfermedades psicosomáticas 269

Capítulo 50 **Enfermedades psicogénicas** **269**
50a. Escoriaciones psicogénicas 270
50b. Lesiones por movimientos compulsivos . . 271
50c. Dermatitis facticia 271
50d. Fobias 272
50e. Delirio de parasitosis 272
50f. Hiperhidrosis 273
50g. Tricotilomanía 273
50h. Onicofagia 274
50i. Trastorno dismórfico corporal 275
50j. Prurito psicopático. 275
50k. Dinias 275
50l. Trastornos de la conducta alimentaria. . . . 276

Sección VIII Infecciones de transmisión sexual. . 279

Capítulo 51 **Sífilis**. **279**
51a. Blenorragia 290

booksmedicos.org

Capítulo 52 **Chancroide** 294
52a. Linfogranuloma venéreo o inguinal. 296
52b. Granuloma inguinal. 298
Capítulo 53 **Síndrome de inmunodeficiencia adquirida** 302

Sección IX Genodermatosis . . . 315
Capítulo 54 **Neurofibromatosis** 315
Capítulo 55 **Esclerosis tuberosa** 320
Capítulo 56 **Ictiosis** 324
56a. Hiperqueratosis epidermolíticas o ictiosis queratinopáticas 330
Capítulo 57 **Queratodermias palmoplantares hereditarias** 333
Capítulo 58 **Epidermólisis ampollar** 336
Capítulo 59 **Enfermedad de Darier** 344
Capítulo 60 **Incontinencia *pigmenti*** 348
60a. Síndrome de Franceschetti Jadasshon-Naegeli 350
Capítulo 61 **Mastocitosis** 352
Capítulo 62 **Aplasia cutis** 356
62a. Síndrome de Bart 358
62b. Alopecia triangular temporal congénita . . 358
Capítulo 63 **Acrodermatitis enteropática** 359
Capítulo 64 **Displasias ectodérmicas** 362
Capítulo 65 **Genotricosis** 366
65a. *Monilethrix* 369
Capítulo 66 **Enfermedad de Ehlers-Danlos** . . . 372
Capítulo 67 **Enfermedad de Sturge-Weber** . . . 376
Capítulo 68 **Hipoplasia dérmica focal** 379
Capítulo 69 **Síndrome de Papillon-Lefèvre** . . . 382
Capítulo 70 **Síndrome de Peutz-Jeghers** 384
Capítulo 71 **Xeroderma pigmentoso** 386

Sección X Infecciones por bacterias 391
Capítulo 72 **Impétigo vulgar** 391
Capítulo 73 **Foliculitis** 397
Capítulo 74 **Furunculosis** 401
Capítulo 75 **Hidrosadenitis supurativa** 403
Capítulo 76 **Erisipela** 407
76a. Celulitis 408
76b. Fascitis necrosante tipo II (gangrena estreptocócica) 408
Capítulo 77 **Ectima** 411
Capítulo 78 **Síndrome estafilocócico de la piel escaldada** 413
78a. Síndrome de choque tóxico 415
Capítulo 79 **Ántrax (carbunco)** 416
Capítulo 80 **Eritrasma** 419
Capítulo 81 **Queratólisis plantar** 422
Capítulo 82 **Lepra** 425
82a. Manifestaciones no cutáneas de la lepra lepromatosa 429
Capítulo 83 **Tuberculosis cutánea** 440
Farmacorresistencia 447
83a. Lupus miliar diseminado (*lupus miliaris disseminatus faciei*) 447
83b. Sarcoidosis 448
Capítulo 84 **Micobacteriosis atípicas** 451
Capítulo 85 **Borreliosis de Lyme** 455
Capítulo 86 **Tularemia** 459

Sección XI Parasitosis cutáneas 463
Capítulo 87 **Pediculosis** 463
Capítulo 88 **Escabiasis** 471
88a. Sarna costrosa 474
Capítulo 89 **Larva *migrans*** 478
89a. Larva *currens* 480
89b. Larva *migrans* visceral 480
89c. Miasis 480
89d. Gnathostomiasis 481
89e. Tungiasis 482
Capítulo 90 **Leishmaniasis** 485
Capítulo 91 **Oncocercosis** 493
Capítulo 92 **Trombidiasis** 498
Capítulo 93 **Amebiasis cutánea** 501

booksmedicos.org

Sección XII Micosis superficiales 505

Capítulo 94 **Tiñas** 505

Capítulo 95 **Pitiriasis versicolor** 519

Capítulo 96 **Candidosis** 525

Capítulo 97 **Tiña negra palmar** 533

Sección XIII Micosis profundas . . 537

Capítulo 98 **Esporotricosis** 537

Capítulo 99 **Micetoma** 544

Capítulo 100 **Actinomicosis** 554

Capítulo 101 **Cromoblastomicosis** 558

Capítulo 102 **Coccidioidomicosis** 563

Capítulo 103 **Paracoccidioidomicosis** 568

103a. Mucormicosis 571
103b. Rinoescleroma o escleroma respiratorio . 572

Capítulo 104 **Criptococosis** 575

Sección XIV Virosis cutáneas . . . 579

Capítulo 105 **Herpes simple** 579

105a. Aftas 583

Capítulo 106 **Varicela** 588

106a. Vacuna (*vaccinia*) 591
106b. Erupción variceliforme de Kaposi 592

Capítulo 107 **Herpes zóster** 595

107a. Parálisis de Bell 596
107b. Vacunación 600

Capítulo 108 **Molusco contagioso** 602

Capítulo 109 **Nódulos de los ordeñadores y Orf** 606

Capítulo 110 **Rubéola** 609

110a. Síndrome de rubéola congénita (SRC) . . . 610
110b. Escarlatina 612

Capítulo 111 **Sarampión** 615

Capítulo 112 **Dengue** 620

112a. Chikungunya 624
112b. Zika 625

Capítulo 113 **Verrugas virales** 628

113a. Callosidades o tilomas 633
113b. Hiperplasia epitelial multifocal 633
113c. Papulosis bowenoide 634

Capítulo 114 **Condilomas acuminados** 638

114a. Pápulas perladas del pene (papilomas hirsutoides) 641
114b. Condiloma gigante de Buschke-Löwenstein 641

Capítulo 115 **Epidermodisplasia verruciforme** 645

Sección XV Enfermedades del metabolismo y por depósito 649

Capítulo 116 **Acantosis *nigricans*** 649

Capítulo 117 **Amiloidosis cutánea** 654

117a. Melanosis por fricción 658

Capítulo 118 **Gota** 661

Capítulo 119 **Necrobiosis lipoídica** 666

119a. Dermopatía diabética 668
119b. Nódulos reumatoides 668

Capítulo 120 **Porfirias** 670

Capítulo 121 **Hidroa vacuniforme y linfoma tipo hidroa** 677

Capítulo 122 **Xantomas** 679

122a. Xantoma verruciforme 682
122b. Principales características de las hiperlipoproteinemias 683

Sección XVI Nevos 687

Capítulo 123 **Nevos melanocíticos** 687

123a. Nevo de unión 688
123b. Nevo compuesto 689
123c. Nevo intradérmico 689
123d. Nevos melanocíticos congénitos 689
123e. Nevo displásico o atípico 691

Capítulo 124 **Nevo verrugoso epidérmico** 694

124a. Melanosis de Becker 695
124b. Nevo de Spillus 696
124c. Nevo comedónico 696
124d. Nevo ecrino y apocrino 697

Capítulo 125 **Nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL)** 699

booksmedicos.org

Capítulo 126 **Nevo sebáceo** 701
Capítulo 127 **Mancha mongólica** 704
Capítulo 128 **Nevo azul** 706
Capítulo 129 **Nevo de Ota** 709
Capítulo 130 **Nevo de Spitz** 712
Capítulo 131 **Nevo de Sutton** 715
Capítulo 132 **Nevo lipomatoso cutáneo superficial** 718

Sección XVII Enfermedades de los anexos (tricopatías y onicopatías) 721

Capítulo 133 **Alopecias** 721
Capítulo 134 **Alopecia areata** 730
Capítulo 135 **Piedras** 735
Capítulo 136 **Tricomicosis axilar** 738
Capítulo 137 **Onicopatías** 740
Capítulo 138 **Onicocriptosis** 748
138a. Exostosis subungueal 750

Sección XVIII Tumores cutáneos benignos 753

Capítulo 139 **Fibromas** 753
139a. Queloides 755
Capítulo 140 **Pilomatrixoma** 759
Capítulo 141 **Queratosis seborreica** 762
141a. Hiperplasia sebácea 765
Capítulo 142 **Quistes epiteliales** 767
142a. Quiste dermoide 769
142b. Seudoquiste mixoide 769
142c. Quiste mucoso 770
142d. Lipomas 770
142e. Quiste o seno pilonidal 771
Capítulo 143 ***Glomus*** 772
143a. Diagnóstico diferencial de tumores dolorosos 773
Capítulo 144 **Hemangiomas infantiles y otras lesiones vasculares** 775
144a. Lago venoso 779
144b. Malformaciones linfáticas (linfangiomas) 779
144c. Granuloma piógeno 780
Capítulo 145 **Xantogranuloma** 784
145a. Síndromes histiocíticos 785
Capítulo 146 **Siringomas** 787
146a. Hidrocistoma ecrino 788
146b. Hidradenoma ecrino 788
146c. Hidrocistoma apocrino o cistadenoma . . . 789
Capítulo 147 **Tricoepitelioma** 790
Capítulo 148 **Queratoacantoma** 792
Capítulo 149 **Poroma ecrino** 796
Capítulo 150 **Sarcoma de Kaposi** 799
150a. Angiomatosis bacilar 802

Sección XIX Tumores cutáneos premalignos y malignos 805

Capítulo 151 **Precáncer** 805
151a. Queilitis actínica 807
151b. Queratosis arsenicales 807
151c. Leucoplasia 808
151d. Radiodermitis crónica 808
151e. Úlceras crónicas 809
151f. Misceláneas 810
151g. Dermatosis paraneoplásica 811
151h. Balanitis plasmocelular 812
Capítulo 152 **Carcinoma basocelular** 814
152a. Síndrome de los nevos basocelulares o de los carcinomas basocelulares nevoides (síndrome de Golin y Goltz) 820
Capítulo 153 **Carcinoma epidermoide** 823
153a. Enfermedad de Bowen o neoplasia intraepidérmica 827
153b. Carcinoma basoepidermoide, basoescamoso o metatípico 828
Capítulo 154 **Melanoma** 830
154a. El ABCDE de las lesiones pigmentadas . . 837
154b. Lentigo solar,lentigo senil 838
Capítulo 155 **Dermatofibrosarcoma *protuberans*** 842
155a. Fibromatosis 843
155b. Fibromatosis benignas 843
155c. Fibrosarcoma 844
Capítulo 156 **Enfermedad de Paget** 846

booksmedicos.org

Capítulo 157 **Linfomas cutáneos primarios . . . 849**
157a. Parapsoriasis 850
157b. Discrasias linfoides de células T epiteliotrópicas 857
157c. Seudolinfomas 858
157d. Linfocitoma 858

Sección XX Enfermedades de las mucosas 861

Capítulo 158 **Enfermedades de la mucosa oral 861**

Capítulo 159 **Enfermedades de la mucosa genital 888**
159a. Enfermedades de la mucosa vulvar 888
159b. Enfermedades de los genitales masculinos 901

Sección XXI Miscelánea 921

Capítulo 160 **Úlcera venosa de la pierna 921**
160a. Úlceras arteriales 925
160b. Úlcera hipertensiva o de Martorell 925

Capítulo 161 **Eritema nudoso 927**

Capítulo 162 **Eritema anular centrífugo 931**
162a. Eritemas figurados 931

Capítulo 163 **Granuloma anular 934**

Capítulo 164 **Dermatosis neutrofílicas 938**

Capítulo 165 **Papilomatosis confluente y reticulada 946**
165a. Prurigo pigmentoso 948

Capítulo 166 **Pitiriasis liquenoide 950**

Capítulo 167 **Pelagra 953**

Capítulo 168 **Vasculitis y púrpuras 957**
168a. Vasculopatía livedoide (atrofia blanca, *livedo reticularis* con úlceras, vasculitis hialinizante segmentaria) 967
168b. Vasculitis séptica 967

Capítulo 169 **Principales fármacos utilizados en dermatología 969**

Capítulo 170 **Tumores cutáneos benignos como marcadores de enfermedades sistémicas 989**

Capítulo 171 **Dermatología hospitalaria 1002**

Capítulo 172 **Cirugía dermatológica y cosmética 1022**

Capítulo 173 **Cirugía micrográfica de Mohs . . . 1031**

Capítulo 174 **Láseres en dermatología 1038**

Capítulo 175 **Dermatología y tecnología de la información 1054**

Apéndice I Fórmulas de medicina galénica . . . 1063

Apéndice II Guía de principales fármacos sistémicos utilizados en dermatología 1067

Glosario 1073

Índice alfabético 1081

booksmedicos.org

Prefacio a la séptima edición

La séptima edición de *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento* conserva aspectos sobre la especialidad fundamentales para el estudiante de Medicina y el médico general; pero ha sido actualizada para facilitar la consulta diaria del dermatólogo y del médico internista.

Este texto, ilustra las dermatosis más frecuentes e importantes en México y otros países tropicales de la región, donde los padecimientos de la piel representan el 33% de las enfermedades registradas. Asimismo, aborda temas de medicina interna, tumores malignos y benignos, enfermedades sistémicas, dermatosis tropicales u olvidadas y pediátricas, alteraciones de los anexos cutáneos como pelos y uñas, y posee secciones especiales dedicadas a las onicopatías y genotricosis, enfermedades de la mucosa bucal, de la vulva y genitales masculinos. Además, la presente edición aporta información reciente sobre dermatología hospitalaria, procedimientos quirúrgicos, cirugía micrográfica de Mohs, cosméticos, láser, y actualiza los capítulos dedicados a los medicamentos fundamentales en la especialidad, los medicamentos de patente, fórmulas galénicas y tecnología de la información. El lector también podrá acceder a un glosario de términos dermatológicos y epidemiológicos.

La primera edición de este libro apareció en 1987, cuando el país atravesaba una difícil situación económica, pese a la cual, se continuaron desarrollando investigaciones en Dermatología. A ese primer intento de dar visibilidad a los principales padecimientos dermatológicos de la población latinoamericana, siguieron varias ediciones: 1996, 2004, 2009, 2012, 2015, hasta la presente, en 2019. Esta vez, se ha mejorado y ampliado la iconografía, y se presentan avances importantes en técnicas diagnósticas y opciones terapéuticas. La renovación permanente nos ha colocado en un lugar prominente de la Dermatología en México y Latinoamérica.

La Dermatología es una rama de la medicina esencialmente objetiva, por lo que se actualizaron cuadros y figuras para hacer la lectura más ágil y didáctica. La séptima edición cuenta con 175 capítulos, dos apéndices, se analizan más de 250 enfermedades y se presentan más de 1 600 ilustraciones sobre las diferentes dermatosis. Las imágenes clínicas y microscópicas cuentan con gran calidad y fueron realizadas por colegas y alumnos, en su afán de facilitar la comprensión del texto, y mostrar los aspectos más representativos de las diferentes dermatosis, así como de su contexto histopatológico y dermatoscópico.

Por tal motivo, este libro ha devenido en material de consulta insustituible para el dermatólogo, el anatomopatólogo, el micólogo y cualquier especialista en las enfermedades de la piel y las mucosas.

El objetivo fundamental de el texto que aquí se presenta, es brindar apoyo en la atención cotidiana al enfermo dermatológico, y contribuir en la toma de decisiones sobre diagnóstico y tratamiento. Esperamos cumplir con dicho propósito.

Roberto Arenas

booksmedicos.org

Prólogo a la primera edición

En 1987 aparecerá en México un nuevo libro de dermatología: *Dermatología: atlas, diagnóstico y tratamiento*, de Roberto Arenas.

Arenas, uno de mis discípulos más destacados, entre los de las nuevas generaciones, a pesar de su juventud, confirma su madurez profesional con esta obra. Después de haber hecho su posgrado en el Centro Dermatológico Pascua de la Ciudad de México, bajo mi dirección, ha cumplido 10 años de trabajo en esta institución, como dermatólogo, leprólogo y micólogo, lo que le ha dado una amplia experiencia en estas ramas de la medicina, gracias a la enorme cantidad de pacientes atendidos y estudiados en ese centro.

Durante estos años el doctor Arenas ha sido profesor ayudante en la cátedra de Dermatología de pregrado, que está a mi cargo en la Universidad Nacional Autónoma de México; también ha formado parte de la enseñanza de posgrado en el Centro Pascua. Además ha completado su preparación en micología con la estancia de un año en París, en el Instituto Pasteur, bajo la dirección del profesor Mariat. Fue presidente de la Sociedad Mexicana de Dermatología durante los años 1982-1984; actualmente es Secretario de la Asociación Mexicana de Acción contra la Lepra, y participa en la redacción de *Dermatología, Revista Mexicana*, órgano de la misma.

Lo anterior justifica el que haya emprendido la tarea que ahora comentamos.

El libro es primordialmente un atlas, un atlas de gran calidad tanto por la selección de más de 450 ilustraciones como por la reproducción en fino papel que ayuda a que el color se vea completamente natural. Hay magníficos atlas extranjeros, todos con el mismo inconveniente: no incluyen las enfermedades latinoamericanas de la piel, especialmente las de los mexicanos, que son muchas y muy importantes; en cambio, en éste se hallan bien representadas y en cantidad adecuada, la lepra, las micosis y las parasitosis, para citar algunas.

Por eso, esta obra no entra en competencia con otras; más bien las completa al incluir otras dermatosis menos frecuentes, si bien no menos importantes. Es bien sabido que la dermatología moderna no es sólo morfología, sino algo muy complejo donde intervienen en gran parte ciencias básicas, genética, inmunología, bioquímica y otras ramas de la clínica, por no decir todas. Sin embargo, la morfología sigue a la cabeza. El sitio, la forma, el tamaño, el color y otros detalles son los puntos cuyo conocimiento forma la experiencia clínica del dermatólogo, el cual le permite en muchos casos un diagnóstico inmediato.

Para el médico general, un atlas como éste reemplaza la experiencia o complementa la que cada quien haya acumulado. Tomando en cuenta lo anterior, el doctor Arenas, con muy buen sentido, ha agregado al atlas un texto suficiente que incluye principalmente el diagnóstico y el tratamiento, pero también la etiopatogenia y otros capítulos. Los complementa una bibliografía bien escogida que incluye —es obvio—, publicaciones mexicanas de importancia.

Seguramente este libro, terminado en este año cuando se celebra el Cincuentenario de la Sociedad Mexicana de Dermatología, tendrá el éxito que se merece.

Fernando Latapí
México, D.F., verano de 1986

booksmedicos.org

Agradecimientos

A mis maestros, a mis colegas, a mis alumnos.

El profesor es el alumno al que a diario se le pregunta la clase y no puede decir que no se la sabe.

—Rosario Castellanos

Este libro es un homenaje permanente al maestro Fernando Latapí,† fundador de la Escuela Mexicana de Dermatología, por haberme permitido ser su colaborador y discípulo, y a su esposa Clemencia,† por su herencia académica. Asimismo, es un reconocimiento a la comunidad médica de México y Latinoamérica, que me ha permitido desarrollarme gracias al intercambio constante y a las siempre gratas manifestaciones de afecto.

Expreso mi agradecimiento al Hospital General "Dr. Manuel Gea González", especialmente a la Sección de Micología, a los médicos pasantes y rotantes, que son un estímulo importante en mi vida profesional.

Ha sido invaluable el apoyo en la supervisión técnica en temas específicos de Esperanza Ávalos-Díaz, Aureliano Castillo-Solana, Marina Romero Navarrete, María del Mar Sáez de Ocariz, Carlos García Rementería, Rosa Ma. Lacy, Héctor Leal-Silva, Eduardo D. Poletti, Heriberto Vázquez, María Elisa Vega-Memije, Julio Salas-Alanís, José Alfredo Soto Ortiz, Aline Esther Baeza Echeverría, Carmen Yris Taveras, José Antonio Guzmán Cubilla, José Fernando Barba-Flores, Daniel Asz-Sigall y Roberto Arenas, hijo.

Ninguna de las actividades que realizo sería posible sin el apoyo diario e incondicional de mi familia: Estela, Roberto y Edgardo. A todos, muchas gracias.

Gran parte de las ilustraciones son legado de la colección personal del profesor Fernando Latapí;† y otras, una aportación del archivo fotográfico del Departamento de Dermatología y Sección Micología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

† Finados.

booksmedicos.org

Colaboración iconográfica

Agradezco también la aportación fotográfica de Miguel Ángel Aquino, Caren Aquino-Farrera, Carlos Atoche, Esperanza Ávalos, Guillermo Avilés, Robert Baran, Angélica Beirana, Balbir S. Bhogal, Gucha Bielak,† Margarita Blanco-Falette, Leticia Boeta, Geneviève Buot, Pablo Campos-Macías, Josefina Carbajosa, Blanca Carlos, Luis Carlos Casavantes, Rodrigo Cepeda, Patricia Chang-Way, Mildreth Cid, Roberto Cortez, María del Refugio Dávila del Real, Roberto Estrada, Jorge García, Carlos García Rementería, Fernando Gómez Daza, Roger Adrián González-Ramírez, Esther Guevara-Sanguinés, Antonio Guzmán-Fawcett, Abelardo Herrero, Guadalupe Ibarra, Rafael Isa-Isa, Francisco Kuri, Rosa María Lacy, Víctor Javier Leal, Gabriela Moreno Coutiño, Gisela Navarrete, Josefa Novales, Ileana Orozco y Jiménez, Raquel Páez, Elvia Pérez, Eduardo David Poletti, Marco R. Quintanilla, Héctor Rodríguez, Iskra Rojas, Marina Romero, Julio Salas, Rosalinda Sánchez, Luis Manuel Sánchez-Navarro, Edoardo Torres-Guerrero, Patricia Valdés, José de Jesús Valdez, Heriberto Vázquez Flores, María Elisa Vega Memije, Griselda Woo y María Teresa Zambrano.

† Finado (a).

booksmedicos.org

La piel

CAPÍTULO 1

Órgano cutáneo

Generalidades

La piel, el órgano más extenso del cuerpo, es una barrera protectora contra el calor, la luz y las infecciones, que regula la temperatura corporal y almacena agua y grasa. Cuidarla es imprescindible si queremos disfrutar de una buena calidad de vida. Para ello debemos tener en cuenta aquellas condiciones ambientales que puedan afectarla, como los rayos ultravioleta del sol. Asimismo, los riesgos que implica, según numerosas investigaciones, la exposición indiscriminada a cosméticos, productos farmacéuticos u otros agentes de uso cotidiano.

Una piel sana es a menudo bella, suave, tersa, y a la vez resistente a los cambios ambientales.

En la actualidad, el cuidado de la piel en adultos mayores ha progresado a fin de prevenir el cáncer y otras enfermedades de la piel, así como para preservar su calidad general el mayor tiempo posible.

La piel resulta indispensable para la armonía sistémica del organismo. Su déficit, como ocurre en ciertas enfermedades congénitas (*aplasia cutis*) o en caso de grandes quemaduras, pone en peligro la vida humana.

Por otra parte, este órgano puede ser el sitio en que se expresen enfermedades internas. Muchos lo han considerado el espejo de la salud, e incluso, de las emociones, ya que muchas veces una enfermedad psíquica puede manifestarse en la piel o sus anexos: recuérdese el encanecimiento repentino de la reina francesa María Antonieta antes de subir a la guillotina. Esta anécdota, que ahora da nombre a una forma clínica de la alopecia (areata), el síndrome de María Antonieta, permite comprender la estrecha relación entre psique y epidermis.

Embriogenia

La piel se deriva del ectodermo y el mesodermo. El primero da origen a la epidermis, los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y sudoríparas, uñas y melanocitos, mientras que el mesodermo origina el tejido conjuntivo, el músculo piloerector, los vasos y las células de Langerhans y de la dermis. La epidermis y la dermis se forman a partir del primer mes de vida intrauterina, y al quinto ya están desarrolladas. Al tercer mes se forman las uñas y los pelos, y luego las glándulas sebáceas y sudoríparas. El tejido celular subcutáneo empieza a formarse al cuarto mes, y ya está constituido entre el octavo y el noveno. Los pelos son visibles al quinto mes. Los melanocitos se derivan de la cresta neural; a la cuarta semana emigran a la piel, a la cual llegan a la décima.

Constitución anatómica

Un individuo de peso y estatura medios está cubierto de 1.85 m^2 de piel, la cual pesa alrededor de 4 kg, tiene un volumen de 4 000 cm^3, y mide 2.2 mm de espesor; lo anterior equivale a 6% del peso corporal total.

La piel presenta en su superficie más de 2.5 millones de orificios pilosebáceos y los llamados pliegues losángicos, y en especial en las palmas y plantas las crestas epidérmicas, llamadas dermatoglifos, que permanecen invariables toda la vida (fig. 1-1A y B). Las faneras o anexos de la piel son el pelo corporal, la piel cabelluda y las uñas.

Composición química

Agua (70%); minerales como sodio, potasio, calcio, magnesio y cloro; carbohidratos como glucosa; lípidos, en especial colesterol, y proteínas como colágeno y queratina.

Datos histológicos

Se distinguen epidermis, dermis e hipodermis (véanse la figura 1-1C y D y el esquema 1-1). La epidermis mide 50π de grosor y se regenera cada 50 días; es un epitelio plano, estratificado, queratinizado, formado (del interior hacia la superficie) por cinco estratos:

1. *Basal* o *germinativo*, constituido por una hilera de células cilíndricas basófilas, los queratinocitos. Aquí se inicia la proliferación de estos últimos, unidos entre sí por desmosomas, y a la membrana basal por hemidesmosomas. Cada 5 a 10 queratinocitos se intercalan células dendríticas (melanocitos) y no dendríticas (células de Merkel) y en la región suprabasal, las células de Langerhans. Hay un melanocito por cada 30 a 40 queratinocitos (unidad melánica-epidérmica). Luego de procesos de fijación, los melanocitos aparecen como células claras; se tiñen con colorantes de plata y se relacionan con los queratinocitos a través de dendritas; contienen melanosomas y en su interior melanina, que transfieren a las células vecinas. La célula de Langerhans es aquella presentadora de antígenos que proviene de la médula ósea y pertenece al sistema de macrófagos-mononucleares; contiene gránulos o cuerpos raquetoides (de

booksmedicos.org

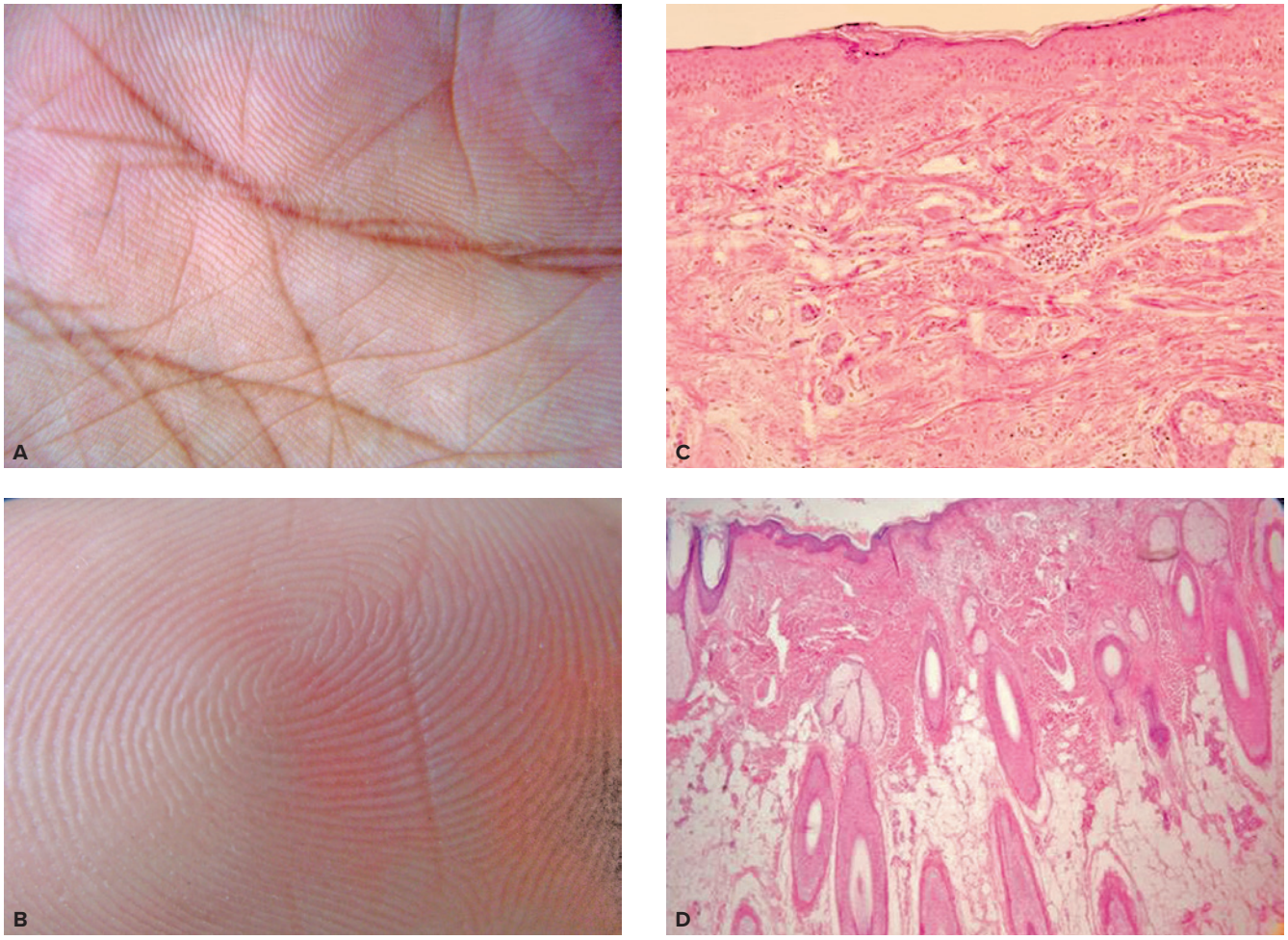


Figura 1-1. **A.** Pliegues cutáneos. **B.** Dermatoglifos. **C.** Datos histológicos de piel lampiña normal (HE). **D.** Piel de zona pilosa.

Langerhans o de Birbeck). La célula de Merkel forma parte del sistema celular endocrino difuso; funciona como mecanorreceptor y tiene relación con terminaciones nerviosas sensitivas y sensibilidad al tacto.

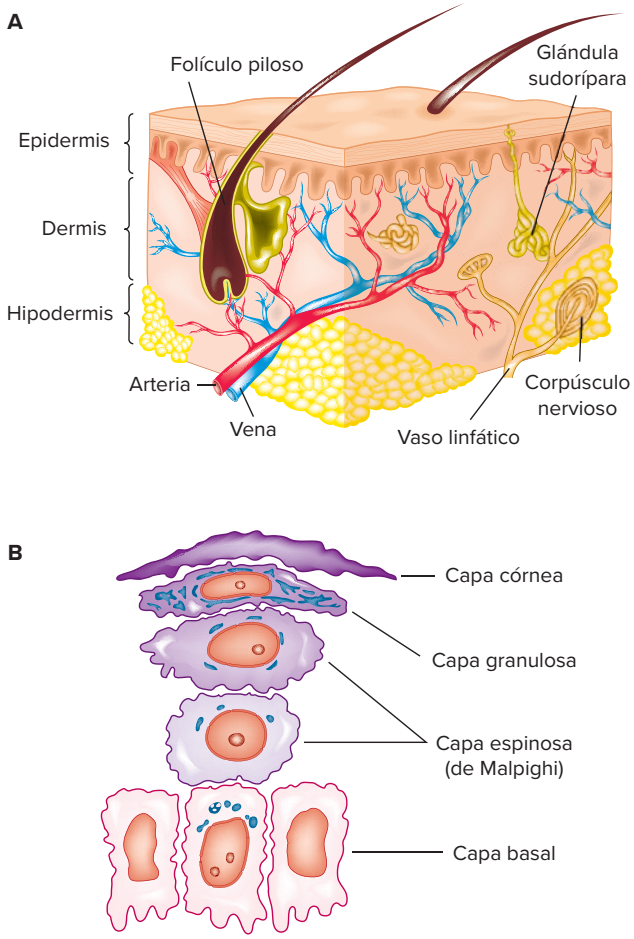
2. *Espinoso* o *de Malpighi*, compuesto por varias capas de células poliédricas unidas entre sí por puentes intercelulares o desmosomas (compuestos de desmogleína); al microscopio electrónico se identifican en su interior los tonofilamentos.
3. *Granuloso*, que consta de células con granulaciones de queratohialina (precursor de la queratina) hematoxilínicas.
4. *Lúcido*, que sólo se presenta en piel muy gruesa, como la de las palmas y plantas; está formado por eleidina. Para algunos autores es un artefacto o una capa de refuerzo.
5. *Córneo*, muy grueso en las palmas y plantas, integrado por los corneocitos que son células muertas aplanadas y sin núcleo, que contienen una proteína fibrilar, la queratina. Tienen corneodesmosomas y forman la barrera cutánea junto a lípidos, colesterol, ácidos grasos libres y ceramidas.

El *citoesqueleto* de las células de los mamíferos está compuesto de tres sistemas de filamentos: microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos.

La familia de filamentos intermedios o tonofilamentos es crucial en la diferenciación de queratinocitos de la capa germinativa a córnea (queratinización), y forma parte integral de los hemidesmosomas, los desmosomas y la membrana basal. Según el peso molecular y los puntos isoeléctricos, la queratina se subdivide de manera principal en seis tipos (citoqueratinas I a VI), con al menos 20 queratinas epiteliales y 10 de pelo; de acuerdo con la clasificación de Moll, las epiteliales se expresan en pares específicos: en la I de bajo peso molecular (ácida) van de K10 a K20 y en la II de alto peso molecular (neutra-básica), de K1 a K9.

Las *citoqueratinas* por lo general existen en pares; K5 y K14 predominan en células basales, su alteración puede producir enfermedad, como la epidermólisis ampollar simple, y K1 y K10 son suprabasales y útiles en la confirmación de carcinomas epidermoides. Las enfermedades con alteración del recambio epidérmico alteran los modelos de expresión; por ejemplo, K6 y K16 se relacionan con epidermis hiperproliferativa (psoriasis).

booksmedicos.org



Esquema 1-1. **A.** Esquema tridimensional de la piel. **B.** Estructura anatómica de piel y anexos.

La regulación depende del tipo de célula o tejido, el desarrollo embrionario, el grado de diferenciación y la presencia de enfermedad. La expresión de genes que codifican para queratina también es modificada por ligandos como retinoides, calcio y vitamina D.

Los gránulos de queratohialina están formados por profilagrina (proteína córnea básica) y un polipéptido, loricrina, que, junto con la involucrina, la queratolinina (cistatín-A), proteína de 195 kDa, se han señalado como precursores de corneocitos diferenciados terminales, en los cuales se expresa filagrina.

Las *queratinas*, que participan en la formación del pelo y las uñas, son una combinación de queratinas epiteliales, y otras de queratinización dura no bien caracterizadas.

La unión de la epidermis y la dermis no es plana, sino que presenta ondulaciones dadas por las papilas dérmicas y las crestas interpapilares epidérmicas. Entre la capa basal y la dermis se encuentra uno de los sitios más fascinantes de la piel, la *membrana basal epidérmica*. Hoy se sabe que muchas de las enfermedades ampollares adquiridas y congénitas son causadas por anticuerpos o mutaciones que se producen en algunos componentes de este pequeño mundo de antígenos (por lo menos 17). La membrana basal epidérmica se divide en las siguientes zonas: *a*) membrana celular de la célula basal, que es positiva a PAS; *b*) lámina lúcida constituida por el antígeno del penfigoide (AgPA2, colágeno XVII), el antígeno de la enfermedad por IgA lineal (AgLAD), laminina y epiligrina; *c*) lámina densa y sublámina densa; entre estas dos están las fibrillas de anclaje y el antígeno de la epidermólisis ampollar (AgEA) (esquema 1-2). El AgPA1 es parte del hemidesmosoma, y el AgPA2, de la lámina lúcida; el colágeno tipo IV que se localiza en la lámina densa es el antígeno en el lupus eritematoso discoide, y el colágeno tipo VII, que forma las fibrillas de anclaje, es el antígeno de la epidermólisis ampollar adquirida. Asimismo, la mutación de los genes que codifican para colágeno tipo VII genera las epidermólisis ampollares distróficas congénitas (esquema 1-2).

La dermis es una estructura de soporte, nutricional y de intercambio de células inmunitarias, se clasifica en *superficial* o *papilar media* o *reticular* y *profunda.* Está compuesta de tejido conjuntivo, vasos, nervios y anexos cutáneos. Hay tres clases de fibras proteínicas: de *colágeno, reticulares* y *elásticas*; una sustancia fundamental formada por mucopolisacáridos y varios tipos de células: fibroblastos (que producen colágeno, sustancia fundamental y colagenasa), histiocitos, mastocitos, polimorfonucleares, eosinófilos y plasmocitos. Del colágeno se reconocieron inicialmente cinco componentes moleculares (I a V), pero a la fecha la descripción se ha extendido hasta el colágeno XVII; el componente I se distribuye en la piel, los huesos, los tendones y ligamentos; el II en el cartílago; el III en la piel fetal, y el IV en la membrana basal. La dermis papilar es la más superficial y la reticular contiene los folículos, glándulas sebáceas y fibras nerviosas.

Aunque no hay diferencias significativas en relación con el color de la piel, en la piel blanca las fibras de oxitalán y elaunina de la dermis están dispuestas en candelabro, no así en la negra.

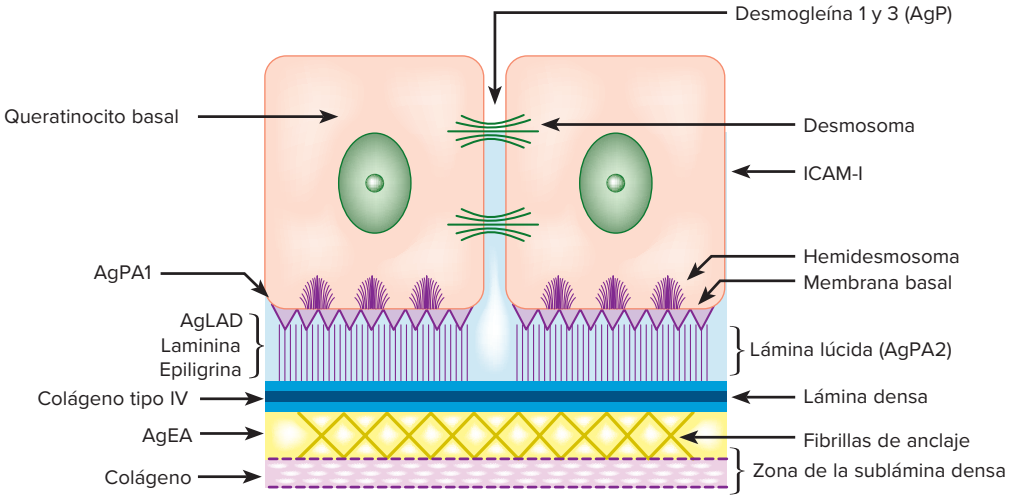
La *vasculatura* está dada por un plexo superficial y uno profundo, comunicados entre sí, y hay una red paralela de vasos linfáticos.

La hipodermis o tejido celular subcutáneo está formado por lóbulos de adipocitos, que son células redondas con núcleo periférico y citoplasma lleno de lípidos, que sirven como reserva energética y aislantes de calor; dichos lóbulos están separados por tabiques de tejido conjuntivo; hay arterias y venas.

El *complejo pilosebáceo* consta del folículo piloso, el pelo, el músculo erector o arrector del pelo y la glándula sebácea.

El folículo piloso tiene tres porciones: *bulbo, istmo* e *infundíbulo*; la primera contiene la papila folicular con elementos dérmicos y la matriz del pelo, y termina en la inserción del músculo erector; la segunda está entre ese músculo y la glándula sebácea, y la tercera es la parte más externa por arriba de esta última (esquemas 1-1 y 1-3). El folículo se considera un privilegio inmunológico ya que escapa a la detección inmunitaria, se origina en el bulbo, y en la papila se encuentran células madre pluripotenciales que se encargan de la regeneración epidérmica y la cicatrización.

booksmedicos.org



AgPA1 = Antígeno del penfigoide tipo 1
AgPA2 = Antígeno del penfigoide tipo 2
AgLAD = Antígeno de la enfermedad lineal por IgA
AgEA = Antígeno de la epidermólisis ampollar

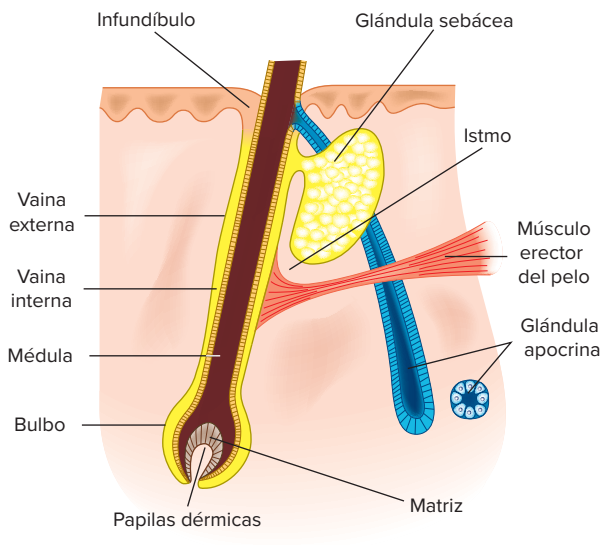
Esquema 1-2. Zona de la membrana basal.

El *pelo*, que en recién nacidos se denomina lanugo, predomina en la piel cabelluda, las cejas y las pestañas, y después de la pubertad aparece en las axilas y los genitales, y en el varón en la cara. El vello es un pelo fino que cubre toda la superficie cutánea. Los pelos están formados (del centro a la periferia) por médula, corteza, cutícula y vainas radiculares interna y externa.

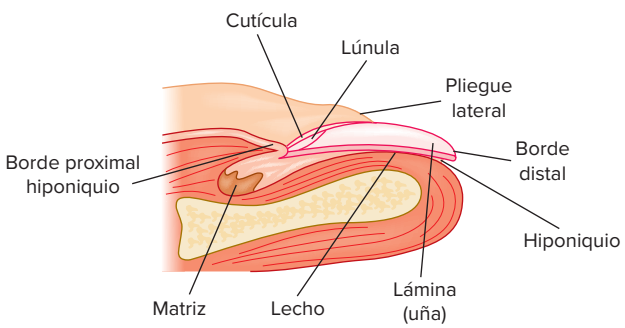
El *músculo erector* del pelo tiene funciones poco importantes en el humano. Las glándulas sebáceas son de tipo holocrino y desembocan en el interior del folículo; existen en todo el cuerpo, excepto en las palmas y plantas, y predominan en la cara y el tronco; el sebo que producen contiene lípidos, ácidos grasos libres y proteínas que refuerzan la función de barrera y lubrican la piel.

Sobre toda la superficie de la piel se encuentran glándulas sudoríparas ecrinas que producen una solución hipotónica estéril o sudor y, en regiones odoríferas, las glándulas apocrinas tienen un sudor estéril que contiene lípidos que son procesados por la microflora y responsables del mal olor. Las glándulas sudoríparas ecrinas están formadas por células claras grandes, oscuras y mioepiteliales; en la dermis profunda forman una espiral, tienen una porción conductora recta al atravesar el resto de la dermis, y al desembocar en la epidermis forman otra espiral que termina en un poro; no hay en labios en la zona bermellón, clítoris, labios menores y conducto auditivo externo. Las apocrinas tienen una porción secretora y un conducto excretor que termina en el folículo por encima de la glándula sebácea.

El *aparato ungueal* consta de cinco componentes epidérmicos: pliegue epidérmico o cutícula, matriz (lúnula), lecho ungueal, hiponiquio (por debajo del borde distal) y la lámi-



Esquema 1-3. Folículo piloso.



Esquema 1-4. Aparato ungueal.

booksmedicos.org

na propiamente dicha (uña) que tiene bordes proximal, distal y lateral (esquema 1-4).

La mucosa oral recubre la cavidad oral; está constituida por una mucosa de revestimiento, una masticatoria en encías y paladar, y una especializada en el dorso de la lengua. Tiene función de protección al actuar como barrera; es un órgano sensorial al tacto, al dolor, a la temperatura y, en especial, al gusto; secreta saliva y refleja la temperatura corporal del individuo.

La exploración de esta región comprende las estructuras externas y la cavidad oral propiamente dicha. Las lesiones se clasifican en agudas y crónicas, si curan en menos o más de un mes, y pueden ser sintomáticas o asintomáticas. Para orientarse al diagnóstico de las enfermedades de la boca, las lesiones se clasifican de una manera sencilla en blancas (nevo blanco esponjoso, leucoplasia), blanco-amarillentas (gránulos de Fordyce), rojo-azules (granuloma piógeno, eritroplasia), pigmentarias (mácula melanótica, tatuajes por amalgama), vesiculoampollosas (herpes, pénfigo), ulcerosas (enfermedad de Behçet) y tumores (carcinoma epidermoide).

Funciones de la piel

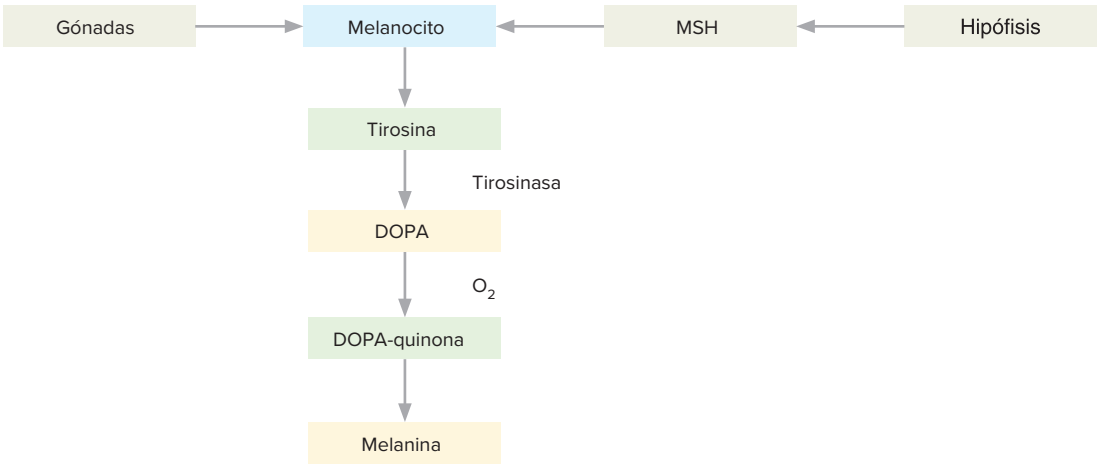
Las mejor conocidas, y de cuya armonía resulta la piel sana, son: *a)* queratínica, que produce queratina; *b)* melánica, que sintetiza melanina; *c)* sudoral, que produce sudor y otras sustancias; *d)* sebácea, formadora del sebo, y *e)* sensorial, que es perceptiva.

La función *queratínica* se origina en los queratinocitos, que forman la capa basal y que al emigrar a la superficie en 3 a 4 semanas se compactan para producir la capa córnea de queratina, de donde se desprenden de manera continua. El queratinocito está formado por 72 a 80% de agua, y el resto por aminoácidos, principalmente cisteína; pierde su contenido hídrico de manera progresiva; en la capa granulosa tiene 10%, y en la córnea sólo 2%, con lo cual la cisteína se transforma en cistina, principal componente de la queratina, fibroproteína con alto contenido de azufre, con cierta afinidad por las grasas, resistente a ácidos y álcalis débiles, así como a enzimas; también es mala conductora de las radiaciones.

La función *melánica* es efectuada por los melanocitos que se encuentran en la capa basal, y en cuyos melanosomas se elabora el pigmento melanina, formado por: eumelanina (de color café-negro), feomelanina (de color amarillo-rojo), un grupo de melaninas tipo mixto, así como por un grupo de pigmentos endógenos diferentes, como hemoglobina, oxihemoglobina y carotenos; la formación de la melanina se inicia a partir de tirosina, que por acción de la tirosinasa se transforma en dioxifenilalanina (DOPA); ésta se convierte por oxidación en DOPA-quinona y, por último, en melanina (esquema 1-5). El gen que regula la actividad de la tirosinasa se encuentra en la porción proximal del cromosoma 15. La cantidad de melanocitos es igual en todas las razas, pero los melanosomas son de mayor tamaño y más abundantes en la raza negra; se rige por la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), producida por la hipófisis, la cual puede ser estimulada por las gónadas. La hormona estimulante de los melanocitos activa el receptor de melanocortina 1, y la tirosinasa hidroxila la tirosina en dopa y el receptor c-kit de tirocinasa modula la migración y supervivencia de los melanocitos. Es de tal manera que, si hay mutaciones en este proceso, dan lugar a enfermedades como el piebaldismo, albinismo y síndrome de Waardenburg.

La síntesis de melanina, el pigmento que da color a la piel y el pelo, está regulada genéticamente y protege contra las radiaciones. Las personas de piel oscura tienen mayor cantidad de eumelonina y menor riesgo de melanoma y las persona blancas o pelirrojas tienen mayor cantidad de feomelanina, mala protectora de la radiación y, en consecuencia, mayor riesgo de melanoma.

La función *sudoral*, que puede ser transpiración sensible o insensible ("perspiración"), está regulada por el sistema nervioso central (SNC), en el hipotálamo; la efectúan las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas. El sudor es un líquido que contiene 99% de agua y 1% de sólidos, en la



Esquema 1-5. Función melanógena de la piel. MSH, hormona estimulante de los melanocitos.

booksmedicos.org

forma de cloruros de sodio y potasio, y productos orgánicos como la urea; tiene importancia como regulador del metabolismo, el equilibrio de líquidos y electrólitos, y de la temperatura; asimismo, sirve como protección o barrera.

La función *sebácea* está regida por productos gonadales y se inicia en la adolescencia; depende de la acción de las glándulas sebáceas, que elaboran ácidos grasos esterificados (50%), ácidos grasos saturados y no saturados (20%), así como colesterol y otras sustancias, como fosfolípidos y vitamina E (5%).

El sudor y el sebo constituyen el manto ácido, emulsión que actúa como cosmético natural. La evaporación del sudor o "perspiración" insensible proporciona el manto gaseoso; estos dos estratos epicutáneos dan suavidad, elasticidad, protección y evitan fricciones o roces. La falta o la abundancia de estos elementos origina los diferentes tipos de piel.

El manto ácido forma la barrera de permeabilidad o cutánea, constituida por lípidos y corneocitos; estos últimos están formados por 50% de queratina, 30% de factor hidratante natural (*natural moisturizing factor* [NMF]), que consta de aminoácidos libres, ácido pirrolidincarboxílico, urea, amoniaco, iones y otros ácidos y 10 a 11% de lípidos (ceramidas, colesterol, ácidos grasos libres y sulfato de colesterol).

La función *sensorial* o *perceptiva* se efectúa por corpúsculos de sensibilidad poco específica, pero se han relacionado como sigue: los de Meissner, son nervios no mielinizados, se relacionan con el tacto y sensación vibratoria; de Krause, con el frío; de Pacini, son corpúsculos laminares o en cebolla se relacionan con con la presión profunda y vibración de alta frecuencia, y los de Ruffini son fusiformes, con la sensación de estiramiento. Muy importantes son las terminaciones nerviosas situadas en la dermis y que son nociceptivas, una función sensorial indispensable para la vida, detectan dolor, temperatuura, presión, estiramiento y tacto. El pelo no desempeña función vital alguna en el humano; da cierta protección y es un rasgo de exhibición social y sexual; se produce de manera cíclica en tres fases: anágena o activa (80%) que dura de 2 a 5 años; catágena o de transición, de 1 a 2 semanas, y telógena o de reposo de 3 a 4 meses. Se calculan 100 000 pelos en la cabeza, y cerca de 600 por cm^2; por lo normal se pierden 50 a 100 por día.

Las uñas están destinadas a proteger las puntas de los dedos de las manos y los pies contra agentes externos; intervienen en la sensibilidad táctil y en la prensión de objetos pequeños, además de tener importancia en la regulación de la circulación periférica. Las de las manos crecen unos 3 mm al mes, y las de los pies más lentamente.

Tipos de piel

Se reconocen los siguientes tipos: seca, grasosa, deshidratada, hidratada y mixta. Estos tipos están dados por el grado de hidratación, la edad, el sexo y por factores individuales o nutricionales. Puede ser seca cuando faltan grasas; se observa en personas blancas, a menudo en las manos; da prurito con facilidad. La piel grasosa es brillante, untuosa, propicia para el desarrollo de acné. La deshidratada se observa en quienes se asolean a menudo, y en ocasiones en personas con mala nutrición; es seca y escamosa. La hidratada está húmeda y turgente; por lo general se ve en niños. La mixta es más ostensible en la cara de algunas mujeres que tienen grasa en la parte central y piel seca en la periferia.

La piel del recién nacido está cubierta de pelo fino o lanugo que cubre casi toda la superficie corporal y más tarde es reemplazado por pelo y vello; esta piel no es por completo "normal", porque no está bien desarrollada y es grasosa, lo que origina costras y escamas en la cara y en la piel cabelluda. En ocasiones, por influencia hormonal de la madre, se observa durante los primeros meses de vida la "pubertad en miniatura", que se manifiesta por hiperplasia de las glándulas sebáceas en el dorso de la nariz, tumefacción de glándulas mamarias e hiperplasia del epitelio vaginal, que puede acompañarse de sangrado transvaginal y leucorrea. El desarrollo de la función sudoral tampoco está completo en lactantes y preescolares. La piel del adolescente es áspera y seborreica; en el anciano disminuyen las funciones cutáneas. La piel en realidad "normal" o equilibrada puede observarse a partir de los 3 a 6 años de edad y hasta cerca de los 25, antes que comiencen a aparecer las manchas y arrugas propias del envejecimiento cutáneo.

Cuidados de la piel

Es conveniente que cada persona conozca las características de su piel para poder proporcionarle el cuidado adecuado. En general, un buen estado de la piel se consigue con una dieta equilibrada e higiene razonable, sin descuidar el aseo, ni exagerarlo, pues esto también la daña. En el caso de la piel seca se aconseja usar jabones suaves de tocador, y aún mejor prescindir de ellos o recurrir a sustitutos, y baños breves con agua tibia. Cuando es grasosa, lo mejor es el agua caliente y el jabón; no son convenientes jabones antisépticos. En la piel mixta los cuidados son más complejos. Un problema muy importante en la actualidad es la automedicación con cremas, pomadas y gran cantidad de remedios caseros o fármacos como la cortisona, los cuales dañan profundamente la piel, muchas veces a permanencia; daños semejantes pueden ocasionar los jabones y cosméticos que se usan para eliminar las impurezas del cutis; en ocasiones se abusa de cremas faciales, cremas para masajes, mascarillas, sustancias abrasivas, maquillajes, colorantes o productos químicos despigmentantes.

El gran mercado de la belleza (o de las ilusiones de belleza) no es prioritario sólo en el arreglo femenino; también el varón utiliza, con frecuencia creciente, productos para el arreglo personal: espumas para rasurar, lociones para después de afeitarse, perfumes, sustancias para teñir, ondular o alaciar el pelo, polvos, desodorantes, antisudorales, champús y otros.

La piel es un órgano insustituible; todavía no hay manera de reemplazarla, aunque ya se cultiva en laboratorios de investigación y se intentan los implantes. La piel humana sana es hermosa por sí misma, aunque muchos la maquillan, la colorean o le aplican tatuajes. Las alteraciones en

booksmedicos.org

la piel modifican la imagen corporal, la que no debe tratarse con indolencia ni rechazo del grupo social. Es una obligación personal tratar de conservar la salud general y cutánea para poder presentar a los demás el aspecto de una piel agradable y natural.

Propedéutica dermatológica

La evaluación de la persona que tiene una enfermedad de la piel debe realizarse en las mejores condiciones de iluminación y comodidad, tanto para el paciente como para el médico, en un local y a temperatura adecuados para explorar la piel enferma, y de ser posible toda la superficie cutánea, sobre todo en niños.

La propedéutica dermatológica tiene una secuencia distinta a la habitual. Después de la ficha de identificación, que puede ser determinante en el diagnóstico por el lugar de residencia, la edad o la ocupación, se inicia el examen atento y profundo de la piel. Para ello, en ocasiones es necesario el auxilio de un cuentahilos, una lupa (que ha caído en desuso) o un dermatoscopio (fig. 1-2). Dicho examen incluye: localización o topografía, morfología, evolución, síntomas y el examen del resto de la piel y los anexos (esquema 1-6).

La topografía consiste en señalar el lugar donde están las lesiones. Se llama dermatosis localizada o circunscrita la que afecta un solo segmento; diseminada la que afecta dos o más segmentos, y generalizada la que no deja piel indemne o respeta solamente zonas pequeñas. Algunas características topográficas pueden orientar el diagnóstico; las dermatosis bilaterales y simétricas casi siempre son de origen interno; una dermatosis que predomina en salientes óseas como codos y rodillas es indicativa de psoriasis, pitiriasis *rubra* pilar o eritema *elevatum diutinum* (fig. 164-1); si se encuentra en pliegues de flexión, de dermatitis atópica (fig. 5-4); si afecta partes expuestas, de fotodermatosis (fig. 4-7), y si es generalizada, de eritrodermia (fig. 15-1) o dermatosis medicamentosa. Hay genodermatosis que siguen líneas características en los diferentes segmentos corporales, tienen un modelo constante y representan clonas celulares que migran de la cresta neural y se conocen como líneas de Blaschko (cap. 60).

Figura 1-2. Cuentahilos, lupa y dermatoscopio.

La morfología se ocupa de señalar las lesiones elementales de la piel (qué son) y de describirlas (cómo son); se anota su número, tamaño, color, forma, superficie, consistencia, límites o bordes. Según su disposición pueden ser lineales (fig. 49-13), en banda (fig. 35-4), redondas u ovales (fig. 48-1), anulares si tienen forma de anillo (figs. 162-1 y 162-2), numulares o en forma de moneda (figs. 9-3 y 9-4) y serpiginosas (fig. 89-1). Al final de esta sección se definen las lesiones elementales.

Según la evolución, la dermatosis puede ser aguda, si está formada por lesiones que duran algunos días; subaguda, si duran semanas, y crónica cuando duran meses o años. Los síntomas consisten en prurito o dolor; el primero se intuye por la presencia de costras hemáticas y, si es crónico, por liquenificación.

El examen del resto de la piel y los anexos incluye la inspección del pelo, las uñas, las mucosas y los ganglios linfáticos. Después del examen es factible emitir un diagnóstico presuntivo, que muchas veces se hace de una manera sencilla y rápida por la experiencia clínica o el "ojo dermatológico".

El interrogatorio viene después, pero no por ello es menos importante o secundario; más bien, el examen de la piel se realiza en primer término por su accesibilidad, y porque permite interrogar al paciente (o a un familiar si aquél no puede expresarse) de una manera que mejor contribuya al diagnóstico presuntivo. Se hará hincapié en el tiempo de evolución, los síntomas, la forma de inicio y la causa probable. Se aceptará e interpretará el lenguaje popular utilizado por el paciente (granos, ronchas, jiotes, paños y otros). Se anotará en detalle la terapéutica empleada, sea prescrita o automedicada, y se proporcionarán al enfermo nombres de los medicamentos comerciales o remedios caseros más perjudiciales, para facilitar el interrogatorio.

El examen de la dermatosis puede bastar para sustentar un diagnóstico integral, pero en caso de dermatosis con repercusión en otros órganos, o de manifestaciones cutáneas que expresan una enfermedad interna o sistémica, son indispensables los estudios médico y social completos.

A menudo es posible integrar el diagnóstico con los datos señalados, aunque muchas veces únicamente se llega a un ámbito sindromático o nosológico; en ocasiones sólo es posible señalar los síntomas y las lesiones elementales. Pueden requerirse exámenes complementarios. En los apartados siguientes se ofrecen algunas definiciones útiles para el diagnóstico.

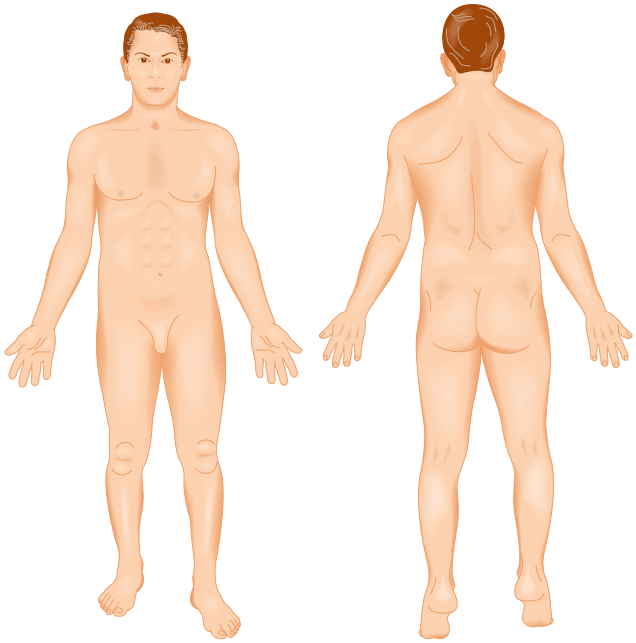
Lesiones dermatológicas elementales

Son la base de todas las manifestaciones cutáneas y la respuesta a agresiones internas o externas. Se dividen en primarias (primitivas), secundarias y otras. Las primeras aparecen *de novo*, y las segundas son consecutivas a las primarias; muchos autores no las separan, sino sólo las enuncian, dado que algunas de ellas, como las úlceras, podrían pertenecer a esos dos grupos.

Lesiones primarias. Son cambios de coloración o manchas; pueden presentar *consistencia sólida*, como roncha,

booksmedicos.org

Ficha de identificación
Nombre
Núm. de expediente
Edad
Sexo
Estado civil
Ocupación
Lugar de origen
Residencia
Domicilio
Fecha
Nombre del médico



Estudio dermatológico

Topografía	Localizada, diseminada o generalizada; segmento afectado; predominio en: segmentos, regiones expuestas o cubiertas, caras externas o internas de extremidades; simetría o asimetría; localizaciones especiales; si es generalizada señalar áreas respetadas.
Morfología	Aspecto monomorfo o polimorfo; enumeración de las lesiones elementales; descripción de las mismas: número, tamaño, forma, modo de agrupación, color, límites o bordes, estado de la superficie, aspecto y, si es posible, comparar con una referencia conocida.
Evolución	Aguda, subaguda o crónica; por ejemplo, la de una roncha es de horas; de una pápula, de días, y los nódulos y la liquenificación son crónicos.
Síntomas	Presencia o no de prurito; las costras hemáticas y la liquenificación indican este último.
Resto de la piel y anexos	Piel cabelluda y pelo; cejas; pestañas; uñas; mucosas ocular, nasal, bucal, vaginal y anorrectal; ganglios, sobre todo regionales; en algunas enfermedades (p. ej., lepra) deben examinarse troncos nerviosos, sensibilidad al dolor, a la temperatura y alteraciones tróficas en piel, músculos y huesos. Otra información: fecha y modo de inicio, causa aparente, evolución, síntomas; tratamiento, con hincapié en remedios caseros y nombres de medicamentos; dermatosis anteriores y otros padecimientos relacionados; presencia de familiares afectados y preguntas especiales según el caso.
Otros datos	Comprobación de enfermedades y resultados de laboratorio previos, circunstancias importantes.
Enviado por:	Una institución, otro médico, un paciente o un familiar.
Clase social	Alta, media o baja.
Motivo de la consulta	Prurito, dolor, inconformidad estética, minusvalidez, obtención de certificado de salud, otras.
Diagnóstico dermatológico presuntivo	Sintomático (prurito), sindromático (prurigo), nosológico (prurigo por insectos).
Exámenes complementarios	Laboratorio y gabinete, estudio micológico, biopsia y otros.
Diagnóstico dermatológico definitivo	Integral si es posible.

Esquema 1-6. Historia clínica dermatológica.

booksmedicos.org

pápula, nódulo, goma y nudosidad, o tener *contenido líquido*, como vesícula, ampolla, pústula, absceso y quiste.

Lesiones secundarias. Esta categoría abarca *residuos* destinados a ser eliminados, como costras y escaras; *soluciones de continuidad* como erosiones, excoriaciones, ulceraciones, grietas y fisuras; *vegetación* y *verrugosidad* o *secuelas* de otros trastornos, como queratosis, atrofia, esclerosis, cicatriz (queloide) y liquenificación.

Otras lesiones. En este grupo se clasifican tumores o neoformaciones, comedones, surcos, fístulas e infiltración.

Lesiones primarias

Mancha o mácula. Es un simple cambio de coloración; puede ser vascular, pigmentaria o artificial. La vascular se origina por congestión, extravasación o malformación (llamada antes neoformación) de vasos.

La mancha que depende de congestión activa se llama eritema (fig. 1-3), es roja y caliente; el eritema activo difuso se llama exantema (fig. 111-1); puede ser morbiliforme, escarlatiniforme o roséola (fig. 110-2). Si la vasodilatación es pasiva, las manchas son azuladas y se denominan cianosis (fig. 1-4), si se dibuja una red de mallas grandes recibe el nombre de *livedo*. Este tipo de mancha desaparece al oprimir la piel con un portaobjetos (vitropresión).

La mancha por extravasación sanguínea se llama *púrpura* (fig. 168-9). Es de color morado o amarillo verdoso si es antigua; si forma placas se denomina *equimosis* (fig. 1-5), y si es puntiforme, *petequia* (fig. 168-9); si es lineal se llama *víbice* (fig. 41-3); éstas no desaparecen a la vitropresión.

La mancha por malformación vascular se observa en algunos angiomas planos (fig. 144-4).

La mancha pigmentaria puede deberse a exceso de pigmento (*hipercrómica*) (fig. 26-1), a su disminución (*hipocrómica*) (fig. 24-1) o a falta de éste (*acrómica*) (fig. 21-1). En cuanto a su topografía puede ser localizada, como las efélides (pecas), o difusa, como en la enfermedad de Addison (fig. 28-1).

Figura 1-4. Cianosis.

La *mancha artificial* se debe a la presencia de pigmentos que no son un componente habitual del tegumento cutáneo, como los carotenos, o bien de metales, como en la argiria (fig. 29-1) o tatuajes (fig. 1-6A y B).

Roncha. Es un edema transitorio de tipo vasomotor de la dermis que se manifiesta por una elevación mal definida, de consistencia elástica, forma ameboide, límites imprecisos y evolución fugaz (horas); la superficie es convexa, con aspecto de cáscara de naranja y color blanco, rosado o rojo; "habón" es un sinónimo que se aplica más bien a la roncha

Figura 1-3. Eritema.

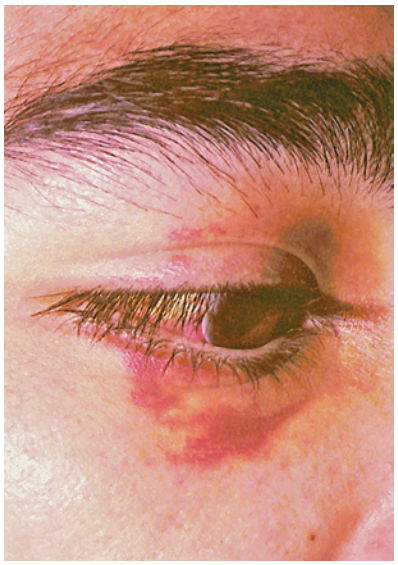


Figura 1-5. Equimosis.

booksmedicos.org

Figura 1-6. **A** y **B.** Tatuajes artísticos.

de gran tamaño. Es característica del síndrome de urticaria (fig. 20-1).

Pápula. Es una lesión circunscrita y sólida de la piel, que desaparece sola, sin dejar cicatriz (fig. 49-1); es de color rosa, rojo o negruzco. En el estudio histológico se encuentran infiltrados inflamatorios de linfocitos y polimorfonucleares, y algunos histiocitos en la dermis superficial.

Nódulo o tubérculo. Es una lesión circunscrita y sólida, del mismo color de la piel o de color rosado, y de consistencia firme (fig. 82-4). A veces es dolorosa y puede durar meses o años; no es resolutiva y al desaparecer deja una zona de atrofia y, si se ulcera, una cicatriz. Los nódulos a veces son pequeños y foliculares, como en la tuberculosis micronodular (fig. 97-12), o de gran tamaño, como en la tuberculosis nodular profunda (fig. 83-9). El estudio histológico muestra infiltrados granulomatosos en la dermis superficial a profunda.

Goma. Lesión circunscrita, más profunda que el nódulo y de evolución crónica (fig. 83-4), que pasa por una etapa de endurecimiento para después reblandecerse y tornarse fluctuante; luego se abre y la ulceración se repara finalmente, dejando una cicatriz atrófica. En el estudio histológico se encuentra ulceración de la epidermis; puede haber fistulas e infiltrado granulomatoso en la dermis profunda e hipodermis. Para algunos autores es un nódulo que se ulcera; muchos de ellos emplean en forma indistinta los términos: nódulo, tubérculo y goma.

Nudosidad. Lesión eritematosa, más o menos circunscrita, profunda y dolorosa (figs. 82-13 y 161-1), que evoluciona en un plazo de días a semanas y desaparece sin dejar huella. El estudio histológico muestra una paniculitis septal con predominio de polimorfonucleares en fases tempranas, y un infiltrado de linfocitos e histiocitos en las etapas tardías. Caracteriza al síndrome denominado *eritema nudoso* (cap. 161). En muchas obras se confunde con nódulo o goma.

Vesícula. Elevación circunscrita de la piel, de contenido líquido seroso; mide sólo unos cuantos milímetros (fig. 107-1); al romperse forma costras.

Ampolla o flictena. Elevación circunscrita de la piel, de contenido líquido y gran tamaño, hasta 15 o 20 mm o más (fig. 58-1). Las ampollas son transparentes, turbias o hemorrágicas, y al romperse dejan erosiones. Éstas y la lesión anterior sólo se diferencian por el tamaño. Hay ampollas superficiales como en pénfigo (figs. 38-1 y 38-5) y profundas como en penfigoide (figs. 40-1 y 40-2).

Pústula. Elevación pequeña, superficial, circunscrita, llena de un líquido purulento (fig. 73-1); puede ser primaria (intraepidérmica o folicular), o secundaria a una vesícula.

Absceso. Acumulación purulenta de tamaño mayor en dermis e hipodermis (fig. 2-2); es una elevación de la piel, blanda, fluctuante y de aspecto más o menos inflamatorio; tiende a abrirse al exterior y originar fístulas (fig. 1-7).

Quiste. Acumulación no inflamatoria, rodeada de una pared constituida de epitelio pavimentoso o glandular, de contenido líquido o pastoso (fig. 142-1); se constituye a expensas de glándulas o inclusiones epiteliales.

No existe un concepto universal sobre lesiones elementales; se señala como pápulas epidérmicas a las verrugas planas, como pápulas dérmicas a las pápulas edematosas (urticaria), como infiltrado celular a las del liquen plano, y dismetabólicas a las que acumulan lípidos, mucina o amiloide; se consideran aparte las pápulas foliculares y miliares. Los nódulos también son lesiones discutidas, pues en éstos se llegan a incluir lesiones de evolución aguda o tumores; tampoco es claro el concepto de nudosidad.

Lesiones secundarias

Escama. Caída en bloque de la capa córnea; se manifiesta mediante separación de fragmentos secos de epidermis

booksmedicos.org

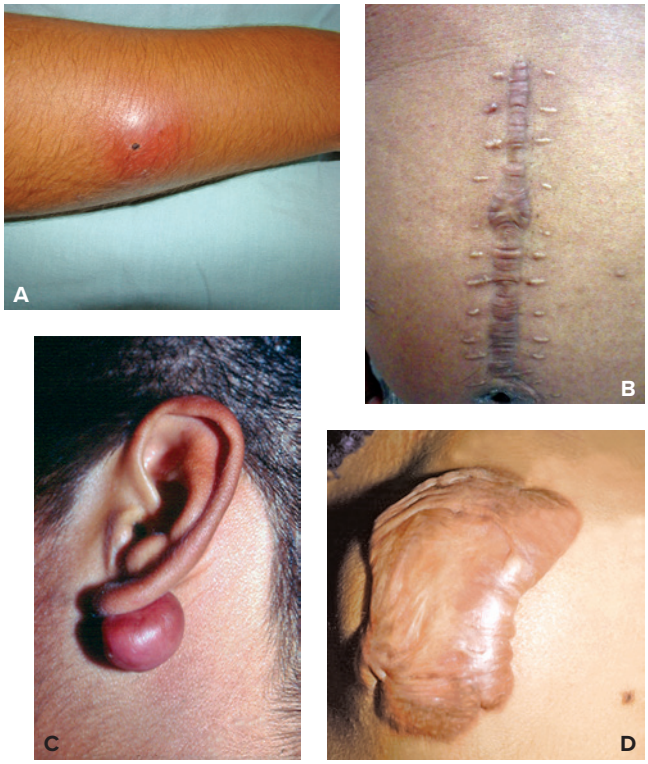


Figura 1-7. **A.** Absceso. **B.** Cicatriz quirúrgica. **C.** Queloide auricular. **D.** Queloide.

(fig. 48-1). Las escamas varían en tamaño y color, desde grandes o laminares (psoriasis), hasta pequeñas, furfuráceas o pitiriasiformes (que semejan el salvado). Pueden ser de un color blanco nácar o negruzcas, y se desprenden con facilidad o son adherentes.

Costra. Exudado que se seca. La costra puede ser melicérica (fig. 72-3), cuando resulta de la concreción de serosidad o pus combinada con detritus epidérmicos. Cuando se forma a partir de sangre y es de gran tamaño se dice que es sanguínea, o hemática (fig. 88-5) cuando es del mismo elemento pero puntiforme; esta última forma indica prurito activo.

Escara. Producto de la eliminación de una zona de necrosis (fig. 82-18); es negra, insensible y de temperatura local disminuida.

Erosión o exulceración. Solución de continuidad que sólo afecta a la epidermis (fig. 9-2); es de origen traumático y no deja cicatriz.

Excoriación. Solución de continuidad la cual abarca la epidermis y dermis papilar (fig. 50-1); también es de origen traumático y por lo regular lineal.

Ulceración. Pérdida de sustancia más profunda que puede incluir a la dermis, hipodermis y descubrir huesos, músculos y tendones (fig. 160-3); al repararse deja cicatriz. En general, cuando es aguda se denomina *ulceración*, y cuando es crónica, *úlcera*. Cuando las úlceras se extienden por un borde y cicatrizan por el otro se llaman *serpiginosas* y cuando son destructivas y se extienden ampliamente y con rapidez, *fagedénicas* (fig. 93-1).

Grietas y fisuras. Son hendiduras lineales de la piel (fig. 94-16), por lo general dolorosas; las primeras afectan la epidermis y las segundas profundizan hasta la dermis.

Verrugosidad y vegetación. Combinación de papilomatosis e hiperqueratosis; la primera da levantamientos anfractuosos, duros y de superficie irregular (fig. 101-4); la segunda es semejante pero blanda, de superficie lisa y húmeda (fig. 101-5).

Queratosis. Espesamiento moderado o importante de la capa córnea; puede ser circunscrita (callosidad); regional (queratodermia palmoplantar, fig. 57-1), o bien generalizada (ictiosis, fig. 56-1).

Atrofia. Disminución de una o varias capas de la piel y sus anexos (fig. 31-5). Se manifiesta por piel adelgazada, decolorada y finamente plegada, con telangiectasias y alopecia (fig. 31-2).

Esclerosis. Formación difusa de tejido conjuntivo en la dermis, que causa desaparición de anexos cutáneos (fig. 35-1). Produce endurecimiento parcial o total de la piel (morfea, esclerosis sistémica), la cual adquiere un aspecto seco, acartonado, inextensible e hiperpigmentado o hipopigmentado.

Cicatriz. Reparación de una solución de continuidad mediante formación de tejido conjuntivo fibroso (fig. 83-2); es de origen traumático o inflamatorio. Puede ser hipertrófica cuando el volumen es grande y no rebasa los bordes de la herida, o queloide (fig. 1-7A, B, C) cuando rebasa los bordes y tiende a crecer y persistir; la primera se atenúa de modo progresivo; la segunda es de gran volumen, firme o dura, blanca o rosada y con telangiectasias en la superficie.

Liquenificación. Engrosamiento de las capas de la epidermis; se traduce por piel gruesa con aumento y exageración de los pliegues cutáneos (fig. 4-2); es de color blanquecino u oscuro; puede ser primaria o secundaria, e indica rascado prolongado (liquen simple crónico).

Otras lesiones

Neoformación o tumor. Lesión que tiende a crecer y persistir (fig. 153-1); puede ser benigna o maligna. Por lo general es elevada, de forma, color y tamaño variables. Puede tener un franco aspecto tumoral (fig. 153-3) o encontrarse ulcerada (fig. 152-5).

Comedón. Es un tapón de queratina, blanco grisáceo o negro que cierra los orificios de los folículos pilosebáceos (fig. 2-1).

Surco y túnel. Lesión lineal, recta o tortuosa, ligeramente elevada, de color grisáceo o eritematosa; el primero aparece ante escabiasis y es casi imperceptible, y el segundo se forma ante larva *migrans* (fig. 89-1).

Fístula. Consiste en un trayecto que comunica dos cavidades o sólo una cavidad con el exterior (fig. 102-2).

Infiltración. Lesión eritematosa o violácea elevada, que puede ser circunscrita o difusa, "suculenta" en la fase activa y atrófica cuando se resuelve (fig. 82-7), como en micosis fungoide, casos dimorfos de lepra y lepra lepromatosa difusa.

booksmedicos.org

Con el nombre de *placa* se designa a un conjunto de lesiones elementales (fig. 48-2); señalar sus características facilita su comprensión.

Cuando se conjugan dos o más tipos de lesiones primarias se habla de dermatosis polimorfa (acné), y cuando hay un solo tipo de lesión, de dermatosis monomorfa (liquen). A veces, las lesiones se describen según sus características sobresalientes, y entonces se dice que el aspecto es *urticarial* si existen ronchas (fig. 41-3); *eccematoso* cuando hay piel llorosa y costras hemáticas, o liquenificación, o una combinación de las anteriores (fig. 1-8). Se habla de *liquenoide* cuando hay lesiones similares al liquen plano, y de *eritematoescamoso* o *papuloescamoso* si se trata de placas con eritema o pápulas y escamas, y de *figurado* cuando hay lesiones arciformes (a manera de arco). Cuando el aspecto sugiere una enfermedad determinada puede ser psoriasiforme, ictiosiforme o pelagroide.

Ante la diversidad de criterios propuestos para describir las enfermedades de la piel se han creado programas computarizados que ayudan a comprender estos trastornos y facilitan el diagnóstico dermatológico.

Exámenes complementarios

Estudios de laboratorio y gabinete

Deben orientarse al problema específico y estar perfectamente justificados; pueden ayudar en el diagnóstico o tratamiento, o proporcionar datos epidemiológicos o de investigación. A menudo son útiles los habituales, como la biometría hemática, la química sanguínea, el examen general de orina, examen coproparasitoscópico y radiografía simple, pero en ocasiones se requieren pruebas de la función hepática, exudado faríngeo, cuantificación de antiestreptolisinas, porfirinas (fig. 120-7), anticuerpos antinucleares, células LE (fig. 32-6) y complemento hemolítico; perfil de lípidos, y otros que se detallan en los capítulos correspondientes.

En dermatología puede efectuarse, además, un conjunto de estudios especializados, como diascopia, dermatoscopia, microscopia de reflectancia confocal, examen con luz de Wood, biopsia, estudio micológico y bacteriológico, intradermorreacciones, pruebas al parche, citodiagnóstico, estudios inmunológicos (como la inmunofluorescencia) y otros.

Figura 1-8. Dermatitis aguda o eccema.

Diascopia o vitropresión. Se realiza con un portaobjetos, y es útil para diferenciar congestión o extravasación, y para facilitar la inspección de *lupomas* o de los nódulos propios de la sarcoidosis.

Dermoscopia o dermatoscopia. También se conoce como microscopia epiluminiscente o microscopia de superficie de la piel; es una técnica no invasiva de gran importancia en el diagnóstico diferencial de lesiones pigmentadas facilitando el cribado entre lesiones benignas y malignas; y relativamente sencilla en la práctica clínica diaria (cuadro 1-1). Se utiliza un dermatoscopio (dermoscopio) manual con una lente de aumento similar al microscopio de 10×.

Los primeros instrumentos estaban compuestos de una fuente de luz no polarizada, y se utilizaba líquido o gel para inmersión, con el fin de hacer translúcida la superficie cutánea y poder visualizar estructuras profundas (dermatoscopia de contacto). En los equipos de diseño reciente se utilizan como fuente lumínica diodos emisores de luz (LED, *light emission diodes*); en estos nuevos equipos no es necesario el uso de líquido de inmersión y se complementan con filtros de luz polarizada; de esta manera el estrato córneo se hace una capa translúcida y permite visualizar estructuras más profundas. Es una microscopia que permite la observación de estructuras pigmentadas o vasos sanguíneos subyacentes, no visibles a simple vista; existe una estrecha correlación entre las estructuras dermatoscópicas y las alteraciones histopatológicas subyacentes.

La videodermatoscopia es una evolución de la dermatoscopia; está equipada con una cámara de video con lentes que dan un aumento mayor, que va de 10 a 1 000×. La cámara está conectada a una computadora, lo que facilita la obtención, almacenamiento y recuperación de imágenes de los pacientes. Ambas son muy útiles en una gran variedad de enfermedades dermatológicas, como las ectoparasitosis (escabiasis, pediculosis, tungiasis, leishmaniasis), infecciones cutáneo-mucosas (molusco contagioso, infección por virus del papiloma humano, lupus vulgar), alteraciones del pelo (alopecia androgenética, alopecias areata y cicatrizal, tricotilomanía) y uñas (psoriasis, melanoniquias, tumores), problemas estéticos y muchas otras dermatosis que se abordan en esta obra. Los equipos de videodermatoscopia resultan en particular útiles en la detección temprana de melanoma en pacientes de alto riesgo con múltiples nevos típicos y/o atípicos, antecedente personal y/o familiar de melanoma o portadores de mutaciones genéticas que incrementan sustancialmente el riesgo de desarrollar melanoma (*CDKN2A, CDK4* o *BAP-1*). Estos métodos pueden ser útiles en el diagnóstico, pronóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento.

Entre el lenguaje más común se señalan algunos términos (cuadro 1-3). El "retículo pigmentado" es el criterio principal para catalogar una lesión como de origen melanocítico y la imagen en red es a expensas del pigmento locali-

booksmedicos.org

Cuadro 1-1. Correlación de alteraciones dermatoscópicas e histopatológicas.

Dermatoscopia	Alteraciones histopatológicas
Pigmentación y color	Melanina y hemoglobina a distintos niveles.
Retículo pigmentado	Presencia de melanina en queratinocitos y unión dermoepidérmica en los procesos interpapilares.
Seudorretículo pigmentado	Melanina en epidermis o dermis, separada por los orificios foliculares y de glándulas sebáceas en piel facial.
Puntos negros	Melanocitos o gránulos de melanina en la capa córnea o intraepidérmicos.
Puntos múltiples azul-grisáceo (en pimienta)	Melanófagos o melanina en dermis superficial.
Glóbulos marrones	Melanocitos en nidos de dermis superficial.
Proyecciones radiales y seudópodos	Células tumorales en epidermis con distribución paralela o fase de crecimiento radial de melanoma.
Velo azul-blanquecino	Nidos de células tumorales pigmentadas en dermis superficial en combinación con ortoqueratosis, acantosis e hipergranulosis.
Manchas de pigmento	Melanina en capa córnea, epidermis y dermis superficial.
Patrón paralelo del surco	Melanocitos en el "sulcus profundus" del dermatoglifo en lesiones acrales.
Patrón paralelo de la cresta	Melanocitos en las "crestas intermedias" de las lesiones acrales de melanoma *in situ*.
Lagunas rojo-azuladas	Espacios vasculares dilatados en dermis superior o media.
Vascularización o eritema	Angiogénesis tumoral.
Estructuras en rueda de carreta (o ruedas de carro)	Nidos y cordones de células pigmentadas localizados en la dermis, de crecimiento radial en el carcinoma basocelular.
Estructuras en hoja de arce	Células pigmentadas epitelioides de carcinoma basocelular en dermis superior.
Nidos grandes ovoides azul-gris	Nidos de células tumorales basaloides en dermis.
Glóbulos azules múltiples	Células tumorales basaloides en dermis.
Parche central blanco	Tumoración fibrohistiocitaria próximamente unida a la epidermis en el dermatofibroma.
Fisuras y criptas	Hendiduras y cráteres en tumores papilomatosos y verrugosos.
Seudoquistes de milia	Quistes intraepidérmicos de queratina.
Tapones córneos o seudoaberturas foliculares	Orificios foliculares o invaginaciones epidérmicas, llenos de queratina, con aspecto de comedón.

Modificado de Rosas-Manzano A, Gutiérrez-Mendoza D, Sánchez-Armendáriz K, *et al.*, 2011.

zado en los procesos interpapilares. Las áreas anatómicas donde no se identifica retículo pigmentado son: cara, palmas y plantas. En lesiones melanocíticas de piel acral el patrón paralelo del surco es benigno; en cambio, el patrón paralelo de la cresta es sugestivo de enfermedad maligna. En la cara se observa una seudorred de pigmento, interrumpido por las aberturas foliculares en piel facial.

Las estructuras vasculares a la dermatoscopia son: vasos lineales, vasos puntiformes y/o glomerulares; vasos en coma, que se observan en nevos dérmicos; vasos en horquilla ("*hairpin vessels*"), que pueden presentar un halo blanquecino y son característicos de tumores hiperqueratósicos (queratoacantoma, queratosis seborreica), y vasos arborizantes (carcinoma basocelular), los que se describen como estructuras vasculares compuestas por un tronco principal de mayor calibre, que va disminuyendo a medida que el tronco se ramifica. También pueden identificarse vasos en corona, patrón en fresa (seudorretículo rojo) en queratosis actínicas y áreas rojo-lechosas. Estas estructuras vasculares pueden tener una distribución regular o irregular y, por regla general, mientras más irregular sea su distribución mayor sospecha de que la lesión sea maligna.

Microscopia de reflectancia confocal. Es una técnica de microscopia mediante un láser diodo (830 nm) como fuente de luz monocromática, que permite visualizar células y estructuras cutáneas en forma no invasiva y en tiempo real. Permite identificar de manera precoz lesiones melanocíticas malignas, aun en aquellas lesiones con escasos criterios de malignidad mediante dermatoscopia. Además, permite evaluar otros tumores como carcinoma basocelular, quera-

booksmedicos.org

tosis actínicas y carcinoma *espinocelular*, así como lentigo maligno melanoma. Es una técnica que resulta muy útil en la determinación de los márgenes quirúrgicos. Otras aplicaciones de la microscopia de reflectancia confocal son la evaluación de la micosis fungoide, distinción entre dermatitis por contacto alérgica en contraste con la irritativa, cicatrización de heridas, mapeo del campo de cancerización, melanoma amelanótico y evaluación de respuesta a tratamientos tópicos. La adecuada interpretación de las imágenes requiere un entrenamiento específico.

La microscopia de reflectancia confocal es una técnica de evaluación complementaria al examen clínico, la dermatoscopia y la histopatología convencional.

Luz de Wood. Se basa en el uso de una lámpara de luz ultravioleta filtrada que transmite rayos de longitud de onda de 320 a 400 nm (fig. 1-9), y da una fluorescencia fácilmente reconocible en un cuarto oscuro. Es verde en casos de tiña microspórica de la cabeza; amarillo-verdosa ante lesiones de *pitiriasis versicolor* (fig. 95-7), y roja en eritrasma y porfirias. Permite observar mejor una gran cantidad de manchas hipercrómicas o hipocrómicas en trastornos de la pigmentación, como melasma, vitiligo o casos indeterminados de lepra, lentigos (*lentigines*) y dermatosis cenicienta.

Biopsia. Es el estudio complementario más útil en dermatología; consiste en obtener un fragmento de tejido vivo que muestra lesiones, para examinarlo al microscopio. Previa asepsia y antisepsia de la región, y aplicación de un anestésico local del tipo de lidocaína (Xylocaine®) a 0.5, 1 o 2% (para evitar hemorragias se utiliza la presentación con epinefrina a 1 por 200 000, salvo en dedos, nariz, lóbulo de la oreja y pene, por el riesgo de necrosis), se toma un fragmento de dimensiones suficientes tanto en superficie como en profundidad (cap. 172). Puede realizarse con bisturí siguiendo las líneas de Langer, en forma de huso. Las técnicas habituales son: *incisional* o *excisional*, en la cual se extirpa parte de la lesión o toda ella, y *translesional*, que abarca ambos bordes y el centro. Rara vez se obtienen biopsias intraoperatorias, por aspiración o por mapeo micrográfico de Mohs. En la técnica de rasurado se emplea el bisturí paralelo a la superficie de la piel; las molestias son mínimas, no hay hemorragia, no se colocan puntos de sutura y ofrece buenos resultados estéticos.

Figura 1-9. Mancha hipocrómica con luz natural y luz de Wood.

La biopsia de superficie estudia la capa córnea; es simple y rápida, no causa dolor ni produce hemorragia. Para realizarla, se deposita una gota de cianoacrilato en un portaobjetos que se aplica 40 s sobre una piel previamente desengrasada con alcohol o acetona; luego se desprende con cuidado y se observa en aceite de inmersión; es útil para buscar el ácaro *Demodex*; también se pueden buscar hongos y se tiñen con PAS. Asimismo, puede utilizarse un sacabocado (*punch*), de números 4 a 6 (fig. 1-2).

La muestra se toma previa ejecución de los pasos habituales, con movimientos de rotación; cuando se utiliza un sacabocado del número 4 en adelante puede ser necesario colocar un punto de sutura con nailon del calibre apropiado. El fragmento obtenido se conserva en un frasco con formol al 10%; este último debe contener cuando menos 10 veces el volumen de la muestra y registrarse de un modo adecuado. Cuando las muestras se estudian con inmunofluorescencia o inmunohistoquímica (fig. 49-28), para la primera el proceso es diferente; inmediatamente después de la obtención, el fragmento se deposita en una gasa húmeda estéril y luego se siguen las indicaciones del laboratorio; en ocasiones se congela directamente y se corta al criostato, o se fija en soluciones como Michel (amortiguador de fosfatos); para la segunda resultan útiles los cortes en parafina. Para microscopia electrónica se prefiere el glutaraldehído y conservar la muestra en refrigeración. En cortes para tinción de lípidos se emplea la técnica por congelación.

A fin de que la biopsia sea útil se eligen lesiones activas y maduras; si se trata de ampollas, deben ser recientes. La tinción sistemática se hace con hematoxilina-eosina, tiñe los núcleos basófilos (azulado) y el citoplasma acidófilo (rosado) (fig. 1-1); pueden usarse colorantes especiales o específicos como PAS (fig. 98-10), tricrómico de Masson, FiteFaraco, Gomori-Grocott (fig. 103-3), azul alciano, azul de toluidina (fig. 61-7) y otros (cuadro 1-2).

La biopsia es indispensable en tumores malignos e inmunodermatosis. Puede confirmar un diagnóstico, precisarlo, excluirlo o dar sólo datos de compatibilidad que deben correlacionarse con los datos clínicos. Las biopsias persiguen fines médicos o, en ocasiones, son sólo de interés académico. Es indispensable que las interprete un patólogo con conocimientos dermatológicos, a quien se le proporcionarán los datos clínicos, la impresión diagnóstica y el sitio de muestreo. A continuación se describen los términos más usados en los informes histopatológicos (cuadro 1-3):

Estudio micológico. Consta de examen directo (fig. 94-1) y cultivo (fig. 94-2). El primero es un examen en fresco de los especímenes en que se desea buscar elementos micóti-

booksmedicos.org

Cuadro 1-2. Tinciones especiales de uso más frecuente.

Tinción	Especificidad	Color
Tricrómica de Masson	Colágeno	Azul
Fontana-Masson	Melanina	Negro
Impregnación argéntica	Fibras reticulares	Negro
Metenamina de plata (Gomori-Grocott)	Hongos, cuerpos de Donovan, bacilo de Frish	Negro
Verhoef-van Gieson	Fibras elásticas	Negro
Warthin-Starry	Treponema, cuerpos de Donovan	Negro
Giemsa	Mastocitos mucina,† *Leishmania*, eosinófilos	Púrpura
Fite-Faraco	Bacilos acidorresistentes	Rojo
Hotchkiss-McManus (PAS)*	Hongos, mucopolisacáridos neutros, glucógeno	Rojo
Azul alciano	Mucina	Azul
Azul de toluidina	Mucina, mastocitos	Púrpura
Cristal violeta	Amiloide	Rojo púrpura
Perls	Hemosiderina	Azul
Rojo Congo	Amiloide	Verde‡
Rojo escarlata	Lípidos (congelación)	Rojo
Von Kossa	Calcio	Negro

* Ácido peryódico de Schiff.
† Mucopolisacáridos ácidos.
‡ Se observa mejor con luz polarizada.

cos: pelos, uñas, escamas, exudados o esputo. Se realiza con una solución de hidróxido de potasio o de sodio al 20 a 40% con dimetilsulfóxido si las muestras contienen queratina, o con solución de Lugol en exudados; en la *pitiriasis versicolor* puede efectuarse con cinta adhesiva transparente (*scotch tape test*) (fig. 95-8) o hidróxido de potasio con tinta Parker azul. También puede utilizarse hidróxido de potasio con negro de clorazol.

El cultivo se efectúa de modo sistemático en medio glucosado de Sabouraud, con o sin antibióticos como cloranfenicol y cicloheximida (Actidione) que inhiben la proliferación de la flora bacteriana y micótica contaminante. En ciertos casos se utilizan medios como el de Lowenstein-Jenssen, Sabouraud con aceite de oliva, Dixon modificado, tioglicolato y otros.

Estudio bacteriológico. Pueden efectuarse frotis y tinción de Gram en el caso de enfermedades bacterianas (impétigo, gonorrea), seudomicosis (eritrasma, tricomicosis), micosis (por especies de *Candida, Malassezia* o *Actinomyces*), o tinción de Ziehl-Neelsen, como en lepra, tuberculosis o micobacteriosis (fig. 82-1).

Intradermorreacciones. Tienen aplicaciones de diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Es necesario conocer de modo adecuado estos métodos, cuidar la técnica de aplicación y hacer correlación clínica. Entre las intradermorreacciones inmunológicas (tardías) están las de derivado proteínico purificado (PPD), tricofitina, candidina, esporotricina, coccidioidina, leishmanina (reacción de Montenegro), histoplasmina y lepromina (reacción de Mitsuda) (fig. 82-13); en todas se administra 0.1 mL por vía intradérmica, y se leen en 24 a 48 h, salvo la de lepromina que se lee a los 21 días. En general, una respuesta positiva no es diagnóstica (excepto en esporotricosis); indica contacto con el agente causal e inmunidad celular adecuada. Una respuesta negativa no invalida el diagnóstico. Las no inmunológicas (inmediatas) se leen en unos cuantos minutos, como las de histamina, pilocarpina y metacolina.

Pruebas de parche (epicutáneas). Consisten en producir un eccema alérgico por contacto en miniatura, que se desencadena por la aplicación del agente causal, pero no siempre indica una relación causal. La sustancia activa se aplica en un vehículo inerte; en general ya se dispone de "baterías" estándar, pero pueden improvisarse con un fragmento de papel filtro donde se impregna la sustancia, se cubre con celofán y se adhiere con esparadrapo; la lectura se efectúa en 48 a 72 h; después de retirar el parche se debe esperar una hora antes de la interpretación. Una prueba positiva indica contacto previo, no necesariamente actual. Están contraindicadas en dermatitis activa, dermatosis en el dorso o durante tratamiento con glucocorticoides; no deben usarse en dermatitis por irritante primario. Los fotoparches se crean con exposición a luz ultravioleta.

Citodiagnóstico de Tzanck. Es útil ante biopsia difícil de practicar, o complementa a esta última. Se encuentra indicado en enfermedades ampollares (pénfigo), erupciones virales vesiculosas (herpes) y cáncer de piel. Se raspa con un bisturí la superficie que se va a estudiar o la base de la ampolla, o con un abatelenguas en el caso de mucosas. Se

booksmedicos.org

Cuadro 1-3. Términos histopatológicos.

Acantólisis	Falta de cohesión entre las células epidérmicas de la capa espinosa (*akantha* es una palabra griega que significa espina), por pérdida de puentes intercelulares que da lugar a la formación de una ampolla intraepidérmica suprabasal o subcórnea (figs. 38-6 a 38-8).
Acantosis o hiperplasia epidérmica	Engrosamiento de la capa de células espinosas (fig. 4-19). Tiene diferentes modelos: *psoriasiforme*, si es una hiperplasia regular, uniforme y hacia abajo de las crestas interpapilares (fig. 48-23); papilada, cuando la proliferación epidérmica sobresale sobre el nivel de la piel; *seudoepiteliomatosa* o *seudocarcinomatosa*, si es tan pronunciada que recuerda el carcinoma epidermoide (fig. 153-6); *lentiginosa*, cuando hay hiperplasia epidérmica regular y poco pronunciada de las crestas interpapilares con pigmentación de la capa basal (fig. 70-2), y la *hiperplasia irregular,* si las crestas interpapilares están alargadas, pero no tienen longitud uniforme.
Atrofia epidérmica	Adelgazamiento de la epidermis a expensas del estrato espinoso, con pérdida de las crestas interpapilares (fig. 31-10).
Cariorrexis y cariólisis	Son términos para expresar necrosis celular y se manifiestan por fragmentación nuclear.
Degeneración balonizante	Depende de edema intracelular de los queratinocitos; éstos aumentan de tamaño y se rompen, como en las infecciones por virus del herpes (fig. 105-7).
Degeneración hidrópica o vacuolización de la basal	Formación de pequeñas vacuolas de las células basales, con pérdida de la demarcación nítida entre epidermis y dermis (figs. 31-10 y 49-26).
Disqueratosis	Queratinización anormal o prematura de células epidérmicas o queratinocitos (fig. 59-6).
Epidermólisis	Defecto estructural de fibras de anclaje que da lugar a la pérdida de unión entre epidermis y dermis (fig. 58-9).
Epidermotropismo	Fenómeno que explica la migración hacia la epidermis de linfocitos desde la dermis; se aplica sobre todo para procesos linfoproliferativos malignos u otros, como la enfermedad de Paget (fig. 157-4).
Esclerosis	Engrosamiento de fibras de colágeno, que se disponen en haces gruesos, con disminución o falta de fibroblastos y anexos (fig. 35-7).
Espongiosis	Edema intercelular epidérmico, cuya manifestación clínica es eccema y a veces vesículas (fig. 4-9).
Exocitosis	Por el fenómeno de epidermotropismo, presencia de células inflamatorias (linfocitos, neutrófilos, eosinófilos) en la epidermis; se relaciona con una lesión inflamatoria benigna (figs. 48-23 y 157-4).
Fibrosis	Aumento de las fibras de colágeno y del número de fibroblastos, como en una cicatriz (fig. 139-5).
Hipergranulosis	Incremento de grosor de la capa granulosa, como en el liquen plano (fig. 49-6).
Hiperqueratosis	Aumento de grosor de la capa córnea (fig. 47-7).
Hipogranulosis o agranulosis	Disminución o falta del estrato granuloso, como en la psoriasis (fig. 48-23).
Incontinencia del pigmento	Caída del pigmento de la epidermis a la dermis superficial, casi siempre por daño de la capa basal (fig. 27-3).
Microabscesos de Pautrier	Se denomina así impropiamente a las acumulaciones epidérmicas de linfocitos atípicos en la micosis fungoide (fig. 157-4).
Necrólisis	Destrucción por necrosis (fig. 12-8).
Ortoqueratosis	Es la capa córnea sin núcleos, sea normal o con hiperqueratosis.
Papilomatosis	Crecimiento vertical de las papilas dérmicas (fig. 48-23).
Paraqueratosis	Presencia de núcleos en la capa córnea (fig. 46-6).
Picnosis	Signo de muerte celular; se manifiesta por núcleos pequeños e intensamente teñidos.
Pústula de Kogoj	Pústula epidérmica con polimorfonucleares, por lo general ubicada en el estrato espinoso por debajo de la capa córnea; se observa en la psoriasis (cap. 48).
Queratinocitos necróticos	Son células eosinófilas, con núcleo ausente o picnótico; son una manifestación de apoptosis y se denominan cuerpos de Civatte en el liquen plano (cap. 49).

tiñe con azul de metileno o azul de toluidina; algunos utilizan la tinción que se usa en el Papanicolaou (fig. 105-7).

Inmunofluorescencia. Está indicada ante colagenopatías, enfermedades ampollares y vasculitis. La inmunofluorescencia directa identifica a las inmunoglobulinas, al complemento y fibrina, y la indirecta, anticuerpos circulantes (figs. 38-9 y 40-7).

Otros estudios. Se pueden buscar ácaros como *Sarcoptes* sp. con la técnica de la gota de aceite (Müller) (fig. 88-10). Para ésta, se deposita una gota de aceite en la lesión sos-

booksmedicos.org

pechosa, se raspa con un bisturí hasta producir un sangrado ligero y se observa al microscopio. A veces, ante todo para investigar leishmaniasis, se realizan improntas (frotis por afrontamiento), que se tiñen con Giemsa. En la amibiasis es posible usar la técnica de platina caliente, y en la tricomoniasis, exámenes en fresco. En la sífilis se hacen pruebas serológicas como VDRL y prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-abs). En la dermatosis medicamentosa puede utilizarse hemaglutinación, liberación de histamina, desgranulación de basófilos, transformación blástica de linfocitos y factor inhibidor de la migración (MIF). También es posible usar las pruebas inmunoenzimáticas (ELISA) e inmunohistoquímicas.

Terapéutica dermatológica

La prescripción dermatológica se basa en un diagnóstico preciso y en las mismas reglas que rigen en otras especialidades; no se trata aquí del simple acto de recetar, sino, por encima de todo, entender y explicar en forma amplia, detallada y adecuada la naturaleza de la enfermedad, así como el tratamiento, de una manera simple y fácil de comprender, donde se anote con claridad lo que está contraindicado y se recuerde siempre el sabio aforismo hipocrático "lo primero es no dañar".

Se procurará que lo prescrito sea sencillo de realizar y específico; se evitarán los cócteles terapéuticos; nunca se utilizará corticoterapia para enmascarar la ignorancia, ni para compensar un diagnóstico deficiente; no debe olvidarse que "el médico que sabe más receta menos".

La psicoterapia es muy importante, como lo es también el efecto placebo de sustancias sin acción farmacológica, cuyo efecto depende mucho de la relación médico-paciente. Muchos padecimientos curan solos sin necesidad de tratamiento. Al prescribir un medicamento es necesario conocer sus bases farmacológicas, sus efectos adversos, sus repercusiones socioeconómicas; en dermatología, las dosis prescritas son muchas veces prácticas, más que exactas.

En ocasiones el paciente aprovecha un problema de dermatosis para lograr objetivos diversos. Otras, un paciente con lesiones mínimas o nulas llega al grado de presentar delirio de dismorfosis, hipocondriasis de belleza o hipocondriasis dermatológica; este cuadro predomina en mujeres en el tercer decenio de la vida, que plantean exigencias excesivas frente a problemas menores. Estos pacientes deben ser escuchados, porque con frecuencia presentan una combinación de rasgos psicóticos y obsesivos y, puesto que en general evitan la interacción social, la consulta con el dermatólogo brinda una oportunidad especial para guiarlos hacia la ayuda apropiada.

Además de los cuidados generales que pueden darse a la piel según su clasificación, y que se abordaron en las primeras páginas de esta obra, puede recomendarse como medida inocua la aplicación de talco de Venecia o de cualquier otro polvo inerte, como almidón y óxido de cinc, que absorba la humedad y reduzca la fricción. Las dietas son prácticamente innecesarias, salvo en cuadros muy específicos, como las hiperlipoproteinemias y la gota. A veces está indicada la exposición a la luz solar o, por el contrario, la protección contra ella.

Medicina galénica. Las fórmulas magistrales y oficinales siguen utilizándose con buenos resultados; las primeras son libremente escogidas por el médico y las segundas aparecen en farmacopeas oficiales; la mayor parte han sido sustituidas por productos comerciales cómodos y estables. En el apéndice I se reseñan los preparados más sencillos y fáciles de usar.

Excipiente o vehículo. Se trata de sustancias o combinaciones de éstas que no tienen efecto terapéutico propio, a las cuales se añade el principio activo. Se usan como tales las emulsiones, mezclas heterogéneas que contienen grasas y aceites suspendidos en líquidos; pueden ser lociones de fase hidroalcohólica; cremas, que son mezclas de cuerpos grasos con una proporción importante de agua (por ello no son grasosas) y pomadas o emulsiones oleosas como el linimento oleocalcáreo (que contiene agua segunda de cal [hidróxido de calcio] y aceite de almendras dulces, a partes iguales). Otros vehículos son gomas vegetales como los geles, que tienen una fase coloide de penetración alta, y los aerosoles.

Polvos. Son sustancias absorbentes, de origen mineral o vegetal. Los más usados entre los absorbentes son el talco (silicato de magnesio hidratado) y el óxido de cinc, que es además refrescante, adherente, astringente y reductor leve. La calamina es una combinación de óxido de cinc y hierro; es de color rosado; se usa al 5 a 10% como astringente y antipruriginoso o para dar un color rosado a los preparados.

Emolientes. Son sustancias que ablandan la piel y la humedecen. Uno de los más conocidos de este grupo es el propilenglicol, que se obtiene por síntesis de glicerina y es también queratolítico. Los polietilenglicoles son polímeros sintéticos.

Pastas, pomadas, cremas y ungüentos. Para prepararlos se utilizan grasas minerales, animales o vegetales. Entre las minerales están la vaselina sólida (petrolato, vaselina blanca), que es semisólida, no hidrosoluble y tiene cierto efecto vasodilatador, y la vaselina líquida (parafina líquida), que se emplea para limpieza. De origen animal es la lanolina, que absorbe cierto volumen de agua, y favorece la incorporación de polvos, aceites vegetales y líquidos. Las grasas vegetales, como el aceite de oliva y de almendras, son útiles para limpiar la piel.

Las pastas inertes se preparan con 20 a 60% de polvos inertes en un vehículo graso; son útiles en dermatosis subagudas o crónicas; hay pocas pastas inertes en el mercado; la más conocida es la pasta de Lassar. Las pomadas son preparaciones anhidras, blandas y oleosas con 0 a 10% de polvos. Los glicerolados son transparentes e inodoros; se obtienen por una mezcla de almidón y glicerina al 50%; son emolientes, lubricantes y humectantes; tienen la ventaja de lavarse simplemente con agua, por lo que pueden aplicarse en piel seborreica; son útiles en dermatosis inflamatorias no muy agudas. La "crema fría", o *cold cream*, es una crema cosmética que mezcla cera y aceite. Los ungüentos incorporan una resi-

booksmedicos.org

na, son más blandos y untuosos que las pomadas, y se utilizan en dermatosis subagudas o crónicas. Todos ellos tienen acción protectora, secante, hidratante y lubricante de la piel.

A los preparados anteriores se les pueden agregar diversos elementos activos, como antipirina al 1 a 3% en calidad de protector solar; antisépticos como la yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol [Vioformo®]), o queratolíticos como el ácido salicílico en concentraciones similares. No es conveniente combinar más de un ingrediente activo.

Fomentaciones o baños. Se utilizan para descostrar, y en dermatosis inflamatorias; en general, secan las lesiones y calman el prurito; son desinfectantes si se añade un antiséptico débil como permanganato de potasio al 1 por 10 000 o 50 000 o, de preferencia, sulfato de cobre, que se utiliza al 1 por 1 000, por lo que debe disolverse en 1 L de agua, o se pone la cantidad proporcional a la cantidad de agua necesaria. Se prescriben fomentos calientes o tibios en infecciones; si se ingiere deberá indicarse que es veneno.

Astringentes. Se usan en reacciones inflamatorias o dermatitis aguda; se prescriben compresas frías con infusión de manzanilla (*Matricaria chamomilla*), o agua de vegeto, que es subacetato de plomo; también hay productos comerciales con solución de Burow, que contiene acetato de calcio y sulfato de aluminio; al hacerse la mezcla de un sobre de 2.2 g en un litro de agua se forma acetato de aluminio a 1:40; estos preparados tienen acción secante, antiséptica, antipruriginosa y antiinflamatoria.

Antisépticos. Tienen efecto antimicrobiano y antimicótico local; como ejemplos están el clioquinol o el subcarbonato de hierro en concentraciones de 0.5 a 3%; se usan también alcohol etílico e isopropílico, clorhexidina, hexaclorofeno, yodo y colorantes.

Escabicidas. Se recomiendan preparados con azufre precipitado y bálsamo de Perú.

Pediculicidas. Para eliminar las liendres están indicados los preparados de xilol.

Queratolíticos. Se usan cuando hay descamación e hiperqueratosis; si se aplican en concentraciones bajas son queratoplásticos. El más utilizado es el ácido salicílico, que al 1 a 2% es queratoplástico, antiséptico y antipruriginoso, y de 3% en adelante es queratolítico; no es recomendable en concentración superior a 10% por sus efectos tóxicos al absorberse por la piel. Un efecto secundario, el salicilismo, se manifiesta por náuseas, vómito, *tinnitus*, confusión, mareos, delirio e incluso coma. Es probable que no ocasione lisis epidérmica, sino pérdida de cohesión de los corneocitos. Se usa en pomadas, lociones, geles y champús; puede combinarse con ácido láctico, colodión, propilenglicol o *antralina* a 6%, y con ácido benzoico a 12% (ungüento de Whitfield). La urea al 10 a 20% es queratolítica, hidratante y antipruriginosa, lo mismo que el ácido retinoico al 0.5 a 1%, esta última concentración irrita con facilidad.

Toques. Son soluciones acuosas o alcohólicas de diversas sustancias, como yodo, podofilina o esencias, que se usan como antisépticos, cáusticos o irritantes.

Reductores. Disminuyen la oxigenación celular; el más socorrido es el alquitrán de hulla, que también actúa como antiinflamatorio, queratolítico, antiséptico y antipruriginoso; mancha de negro; es fotosensibilizante y la aplicación prolongada es oncógena. Puede aplicarse con vaselina o en una pasta inerte al 1 a 4%. En casos de psoriasis o dermatitis crónica, resulta muy eficaz en aplicación pura (a 100%) a diario durante una semana; se elimina al octavo día, con mantequilla, si bien a veces conviene que el tratamiento dure cuatro semanas. En lesiones eccematosas no activas puede aplicarse el alquitrán puro, para agregar de inmediato una capa de talco. La resorcina es un reductor de acción antiséptica y exfoliante; al 1 o 2% es queratoplástica. El azufre es antiseborreico, queratoplástico y reductor.

El ácido tricloroacético al 30 a 70% produce eritema después de la aplicación, y luego una coloración blanca por coagulación de las proteínas; es muy irritante y debe aplicarse con precaución. El nitrato de plata al 0.2 a 2% es antiséptico y astringente; al 3 a 10% es cáustico. La podofilina a 40% o más se usa como cáustico contra condilomas acuminados; del 0.5 al 1% es antipruriginoso en las dermatitis crónicas.

También se utilizan barnices, champús, agentes químicos como el fenol y citostáticos como 5-fluorouracilo.

De la radiación solar que llega a la superficie terrestre, aproximadamente 45% es luz visible, 3-5% es radiación ultravioleta (UV) y el restante radiación infrarroja. De ese 5% de radiación UV, 95-97% es UVA y el restante UVB, la fracción de ésta que pasa a través de la atmósfera puede variar debido a diferentes condiciones atmosféricas, como la nubosidad, contaminación (aerosoles), altitud, latitud, época del año, ozono en la estratosfera y reflectividad en la superficie terrestre.

La exposición a radiación UV puede generar efectos benéficos como la producción de vitamina D pero también efectos nocivos como la inmunosupresión o carcinogénesis. La exposición aguda a la radiación UV genera bronceado, quemaduras solares, inmunosupresión y engrosamiento epidérmico, mientras que la exposición crónica genera fotodaño y carcinogénesis, siendo más susceptibles las pieles con fototipos I y II (cuadro 1-4; cap. 154). La UVB (290 a 320 nm) es 1 000 veces más potente que la UVA en sus efectos biológicos e induce mutaciones en el DNA formando dímeros de pirimidina ciclobutanos y fotoproductos pirimidina-pirimidona. Desde el punto de vista clínico es eritrógena, causa quemaduras solares, aunque también es muy efectiva para inducir la pigmentación retardada. La UVA (320 a 400 nm) penetra más profundo llegando a dermis y tejido celular; se divide en UVA1 340-400 nm y UVA2 320-340 nm. Antes se pensaba que UVA sólo actuaba de manera deletérea mediante la producción de radicales libres produciendo la oxidación del DNA, siendo más sensible la guanosina en su posición 8 (8oxodGuo); sin embargo, se ha demostrado que UVA también es eficaz en producir los dímeros de pirimidina-ciclobutano, demostrándose el potencial carcinogénico de ambos tipos de radiación. La radiación UVA da la pigmentación inmediata, persistente y retardada o tardía. La UVC (200 a 290 nm) es absorbida por la capa de ozono en la estratosfera, motivo por el cual no la encontramos en la superficie terrestre.

booksmedicos.org

Cuadro 1-4. Fototipos cutáneos según la clasificación de Fitzpatrick.

Fototipo	Características
Tipo I	Siempre se queman, nunca se broncean.
Tipo II	Por lo general se queman, en ocasiones se broncean.
Tipo III	Algunas veces se queman. Por lo general se broncean.
Tipo IV	Rara vez se queman, se broncean con facilidad.
Tipo V	Muy rara vez se queman, se broncean con suma facilidad.
Tipo VI	No se queman, se broncean siempre.

Los fototipos (también denominados fenotipos) I y II son muy sensibles a la luz solar, de piel blanca, a menudo de ojos azules, pelirrojos o pelo claro; el tipo III es piel clara con ojos y pelo de cualquier color; el IV café claro tipo mediterráneo; el V café oscuro tipo Medio Oriente, y el VI piel negra.

Debido al daño que producen las radiaciones ultravioleta, es indispensable la protección contra ésta; la primer medida de fotoprotección debe ser la evasión de la exposición a la radiación UV, seguida de la utilización de medios físicos (ropa, sombreros, sombrillas) y, por último, los protectores solares que complementan a los medios físicos mas no los sustituyen.

Los *protectores tópicos* pueden ser físicos o inorgánicos (antes denominados pantallas) o químicos u orgánicos (filtros).

Protectores inorgánicos. Son las cremas que contienen partículas que dispersan los fotones por difracción y reflexión. Actúan como barreras físicas y bloquean radiaciones UV desde 290 hasta 760 nanómetros. Son importantes en los individuos con fotodermatosis reactivas a la UVA y a la luz visible, así como en pacientes que usan fármacos fotosensibilizantes.

Se trata de formulaciones opacas o no, pastosas, que pueden ser comedógenas y se pierden con el agua. Tanto el dióxido de titanio (5 a 20%) como el óxido de cinc entran en esta categoría. En los últimos años se han empleado partículas ultrafinas o micronizadas menores a 100 nm, para mejorar su cosmesis ya que por arriba de 200 nm dan un aspecto blanquecino. Tienen la ventaja de no tener propiedades fotosensibilizantes, pero se degradan con el calor; por lo general se utilizan con filtros químicos. Se consideran seguros y pueden ser usados en los niños mayores de seis meses de edad en sus formas no micronizadas. Se añaden colorantes y óxido férrico para dar color rosado a las cremas; también hay presentaciones con colores brillantes.

Filtros o protectores orgánicos. Absorben fotones que ocasionan quemaduras, pero permiten el bronceado porque no evitan por completo la transmisión de UVA; son incoloros y aceptables desde el punto de vista estético. Gran parte de la protección también depende del vehículo; las cremas permanecen más tiempo en la piel porque se adhieren al estrato córneo y se difunden en el mismo, por lo que deben aplicarse 20 minutos antes de la exposición; no se desprenden fácilmente con el agua ni el sudor. Los aceites son fáciles de aplicar, pero se adhieren poco. Ahora se usan polímeros que se adhieren a la piel, son resistentes al agua, se eliminan con jabón y agua, y no obstaculizan la sudoración. Sus estructuras sufren una transformación fotoquímica, la cual en individuos susceptibles puede ocasionar reacciones de fotoalergia o fototoxicidad. Antes se utilizaban los términos "resistentes al agua" (*water-resistant*) si daban protección después de 40 min de inmersión (resisten dos baños de 20 minutos cada uno) e "impermeables" (antes denominados *water-proof*, o *very water-resistant*) si la protección continuaba luego de 80 min en el agua (resisten cuatro baños de 20 minutos cada uno). Desde el 2012 la FDA modificó la terminología y el término *water-proof* se eliminó, quedando el de "resistentes al agua", el cual debe especificar si protege 40 u 80 min después de estar expuesto al agua.

El factor de protección solar (FPS) indica el número de veces que el fotoprotector aumenta la capacidad de defensa natural de la piel frente al eritema previo a la quemadura por radiación UVB. Para la protección UVA se utilizan los índices de pigmentación inmediata y duradera (IPD [*Immediate Pigment Darkening*] y PPD [*Persistent Pigment Darkening*], respectivamente). El PPD e IPD se calculan con la proporción entre la dosis mínima para PPD o IPD en piel protegida (por el bloqueador) y la dosis mínima para PPD o IPD en piel no protegida. No hay un consenso universal en su gradación. Para calcular el FPS se determinan la dosis mínima de eritema con y sin protección, y la razón entre ambas determina el valor del mismo; hoy día se recomienda un FPS de 30 que protege alrededor de 97% de la radiación si se aplica a 2 mg/cm^2 y para mantener la cobertura debe reaplicarse cada 2 h. La *European Cosmetics Association* (COLIPA) y la FDA han determinado que los productos con FPS mayor a 50 deben reportarse como 50+, ya que no se ha demostrado que den cobertura adicional al FPS 50. La FDA recomienda que para que un filtro solar lleve la etiqueta de amplio espectro debe cubrir tanto UVA como UVB. Actualmente se discute el uso de bloqueadores solares en personas en general y en posmenopáusicas y ancianos por el riesgo de inducir deficiencia de vitamina D; sin embargo, cada vez hay mayor evidencia de que los riesgos de no usarlo sobrepasan a este último posible problema, mismo que puede ser corregido mediante la administración exógena de la vitamina D, por lo cual el uso cotidiano de los bloqueadores es muy recomendado.

Entre las sustancias más utilizadas están: los ésteres de PABA (ácido *para*-aminobenzoico), salicilatos, cinamatos y

booksmedicos.org

benzofenonas, Parsol 1789 y Mexoryl SX; el PABA ya no se usa porque es altamente fotosensibilizante y muestra reactividad cruzada con benzocaína, parafenilendiamina, anilinas, sulfamidas y clorotiazida. Los salicilatos al 4 a 15% son débiles (absorben UVB); sirven de patrón de comparación para evaluar el FPS. Los cinamatos al 2 a 2.5% se combinan con benzofenonas (absorben UVB y UVA). Los antranilatos absorben principalmente UVA y se combinan con cinamatos. Hoy día se combinan las sustancias orgánicas con las inorgánicas para incrementar la protección solar y mejorar la estética. En algunos de los bloqueadores más modernos se incorporan enzimas en liposomas que reparan los dímeros de ciclobutano en 40 a 60%, como la T4 endonucleasa V (T4N5) y la fotoliasa. En años recientes han aparecido diferentes sustancias que administradas por vía sistémica son consideradas fotoprotectoras, en especial *Polypodium leucotomus*. Cloroquinas, carotenos, talidomida y ácido *paraaminosalicílico* también han demostrado propiedades fotoprotectoras. Los psoralenos pueden utilizarse para aumentar la resistencia a la exposición solar en casos de algunas fotodermatosis, pero no son fotoprotectores.

Antimicrobianos. Entre los que pueden administrarse por vía tópica destacan: mupirocina, fusidato sódico (ácido fusídico), eritromicina, gentamicina, clindamicina, rifampicina, nadifloxacina y sulfadiazina de plata. Los más empleados por vía sistémica son: contra estreptococos, penicilina o ampicilina; contra estafilococos, dicloxacilina y oxacilina; contra gramnegativos, gentamicina; en acné, minociclina, tetraciclinas, eritromicina, ciprofloxacina, sulfamidas y sulfonamidas; en tuberculosis cutánea, rifampicina y estreptomicina, y en infecciones cutáneas podrían administrarse cefalosporinas, aminoglucósidos como la amikacina, macrólidos como claritromicina, y quinolonas. Como antimicóticos, anfotericina B, nistatina, griseofulvina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, terbinafina, ciclopiroxolamina y amorolfina, entre otros.

Antiprurigínosos. Se usan diferentes sustancias por vía oral; ya no se emplean las dosis bajas de ácido acetilsalicílico; los más utilizados son los antihistamínicos, que neutralizan el efecto de la histamina por antagonismo con los receptores H1 y H2; en general hay poca diferencia entre estos compuestos en cuanto a eficacia y toxicidad.

Antihistamínicos. La actividad de los clásicos está limitada por sus efectos en el SNC, como sedación diurna, y por sus efectos anticolinérgicos, como sequedad de la boca (cuadro 1-5).

Los antihistamínicos H1 inhiben la acción de la histamina en los receptores H1; por tanto, disminuyen el prurito en diversas dermatosis de origen alérgico. Los efectos suelen aparecer 15 min después de la administración parenteral y a los 30 min de la oral; el máximo se alcanza en 1 a 2 h y persiste 3 a 6 h. Su efecto puede ser potenciado por el alcohol, depresores del SNC como los hipnóticos, sedantes, analgésicos, tranquilizantes e inhibidores de la monoaminooxidasa, así como por anticonceptivos; antagonizan los efectos de glucocorticoides, difenilhidantoína, anticoagulantes, fenilbutazona y griseofulvina. Se metabolizan y se desactivan en el hígado en 70 a 90%. Por su potencial de sensibilización no deben administrarse localmente.

Desde 1980 se han producido los llamados antihistamínicos de segunda generación; este nuevo grupo de antagonistas de los receptores H1 conserva su eficacia y genera poca sedación, debido a su menor penetración de la barrera hematoencefálica y a su baja afinidad por los neurorreceptores H1, en comparación con los mismos receptores periféricos.

Esta reducción tan importante de los efectos secundarios representa un gran avance en el tratamiento de muchos trastornos alérgicos. Hasta el momento se han creado los siguientes fármacos: terfenadina, astemizol, cetirizina y loratadina; son más recientes fexofenadina, desloratadina, levocetirizina, misolastina, ebastina, azelastina, acrivastina, mequitazina, temelastina y bilastina.

La terfenadina y el astemizol fueron retirados del mercado en Estados Unidos y Reino Unido desde el decenio de 1990-1999 debido al alto riesgo de cardiotoxicidad, prolongación del intervalo Q-T y las taquiarritmias resultantes.

La cetirizina es un metabolito de la hidroxicina que inhibe la emigración de eosinófilos. Se administran 10 mg una vez al día, aunque la dosis puede variar de 5 a 20 mg. Puede administrarse con las comidas u otros medicamentos. La absorción e inicio de acción son rápidos, con efectos 1 a 2 h después de la administración. También llega a producir sedación moderada.

La loratadina es un antihistamínico potente, de acción prolongada, eficaz y que se tolera bien; tiene relación estrecha con la azatadina, y su principal metabolito activo es la descarboetoxiloratadina. Se administran 10 mg una vez al día y el inicio de acción es inmediato. La dosis diaria por kilogramo de peso corporal es de 0.15 mg/día. En niños de más de 30 kg se administran 10 mg una vez al día; en los de 15 a 30 kg, 5 mL una vez al día, y en los de menos de 15 kg, 2.5 mL una vez al día. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad ni la farmacodinámica.

La *ebastina* es un derivado de las butirofenonas; en niños de 5 a 10 años se administran 10 mg una vez al día, y en jóvenes y adultos, 20 mg. Puede haber somnolencia, náuseas y cefalea.

La *azelastina* tiene uno o más metabolitos activos. Hay poca información sobre este producto en recién nacidos, embarazadas y madres que amamantan.

La *acrivastina* es un derivado de la triprolidina; los efectos empiezan en 30 min y duran 8 h; se excreta por los riñones, por lo que está contraindicada en presencia de daño renal; puede haber sedación cuando se combina con alcohol y depresores del sistema nervioso central. Se administran 8 mg tres veces al día. La bilastina es un bloqueador H1 de segunda generación, se absorbe con rapidez, no es cardiotóxica, cruza poco la barrera hematoencefálica y es menos sedante; se administran 20 mg una vez al día.

La concentración máxima de los antihistamínicos H2 se obtiene en 60 a 90 min; su absorción disminuye con los alimentos, antiácidos y ketoconazol. El más usado es la cimetidina, que además tiene efecto antiandrógeno; puede

booksmedicos.org

producir ginecomastia y oligospermia y, en mujeres, galactorrea; también impide la eliminación de sustancias metabolizadas por enzimas hepáticas, y potencia el efecto de la digitoxina y los salicilatos.

Los antihistamínicos del futuro estarán dirigidos a los nuevos receptores H3 y H4.

Glucocorticoides. Tienen efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y antiproliferativos; casi todos son sintéticos; las indicaciones se dividen en absolutas y relativas; también hay contraindicaciones.

Los factores que indican el grado de respuesta ante administración por vía tópica son: potencia, concentración, cantidad y frecuencia de aplicación, oclusión y vehículo. Prácticamente no tienen efectos secundarios si se utilizan durante periodos breves en áreas limitadas, y sin oclusión; la absorción varía con el sitio de aplicación; su principal indicación es el eccema (cuadro 1-6). Los efectos adversos de los esteroides tópicos pueden ser locales o sistémicos; si el fármaco es una verdadera antidroga (retrofármaco) es terapéuticamente activo, pero sufre una biotransformación predecible en metabolitos inactivos antes de entrar a la circulación y evita efectos sistémicos. En este grupo están los esteroides de cuarta generación o suaves como el furoato de mometasona, propionato de fluticasona, prednicarbato, aceponato de hidrocortisona, 21-propionato de hidrocortisona y aceponato de metilprednisolona; tienen mayor li-

Cuadro 1-5. Antihistamínicos clásicos y fármacos relacionados.

Grupo	Nombre genérico	Dosis diaria (mg)	Veces al día
Antihistamínicos H1			
Alquilaminas	Maleato de bromofeniramina	4 a 12	2 a 4
	Maleato de clorofeniramina	2.5 a 12	2 a 6
	Maleato de dexclorofeniramina	6	1 a 2
Etanolaminas	Clorhidrato de difenhidramina	12.5 a 50	3 a 6
Etilendiaminas	Maleato de pirilamina†	12.5 a 25	3 a 6
Fenotiazinas	Clorhidrato de prometazina	6.25 a 50	1 a 2
Piperazinas	Clorhidrato de hidroxicina	10 a 25	2 a 3
Piperidinas*	Clorhidrato de ciproheptadina	4	2 a 4
	Maleato de azatadina	0.5 a 1	2 a 4
Varios	Astemizol§, §§	5 a 10	1
	Cetirizina§	5 a 10	1
	Levocetirizina	5	1
	Clemastina	0.5 a 1	1 a 2
	Clorhidrato de isotipendilo*	2 a 12	2 a 4
	Loratadina§	5 a 10	1
	Terfenadina§, §§	30, 60 o 120	1 a 2
	Fexofenadina	120 a 180	1
	Desloratadina	5	1
	Ebastina	10	1
	Mizolastina	10	1
	Bilastina	20	1
Antihistamínicos H2	Cimetidina‡	200 a 800	1 a 2
	Ranitidina‡	150	2
β-Adrenérgicos	Ketotifeno	1	1 a 3
	Sulfato de terbutalina	5	2 a 3
Estabilizadores de la membrana de los mastocitos	Cromoglicato de sodio¶	20	1 a 4
	Oxatomida	6 a 30	2

* Antiserotonínico.
† Combinado con hormonas o antivirales.
‡ Rara vez de uso dermatológico.
¶ Inhalación oral.
§ No producen somnolencia ni potencian depresores del SNC o alcohol.
§§ Fueron retirados del mercado por sus efectos cardiovasculares e interacciones.

booksmedicos.org

Cuadro 1-6. Diferentes potencias de glucocorticoides.

Potencia	Presentación	Concentración (%)
Superpotencia		
Propionato de halobetasol	Crema	0.05
Dipropionato de betametasona	Ungüento	0.05
Propionato de clobetasol	Crema, ungüento	0.05
Alta potencia		
Amcinonida	Crema	0.01, 0.025
Dipropionato de betametasona	Crema	0.05
Fluocinonida + clioquinol 3% + procinonida 0.003 + ciprocinonida	Gel	0.05
Fumarato de mometasona	Crema, loción	0.1
Halcinonida	Crema	0.1
Propionato de fluticasona	Ungüento	0.005
Aceponato de prednicarbato	Crema	0.025, 0.127
Aceponato de metilprednisolona	Crema, pomada, loción	0.1
Media potencia		
Acetónido de triamcinolona + clioquinol 3%	Crema	0.1
Butirato de hidrocortisona	Crema	0.1
Prednicarbato	Crema	0.1
Valerato de betametasona	Crema, loción, loción capilar	0.1
Propionato de fluticasona + clioquinol 3%	Crema	0.05
Valerato de diflucortolona + clioquinol 1%	Crema	0.1
*Baja potencia**		
Acetónido de fluocinolona	Crema	0.1, 0.025
Dipropionato de alclometasona	Crema	0.05
Hidrocortisona	Crema, loción	1
Desonida	Crema	0.05

* Dexametasona, flumetasona, prednisolona, metilprednisolona por vía oral.

posolubilidad y penetración y menos efectos adversos. El tratamiento intralesional consta de preferencia de triamcinolona, se efectúa con agujas números 26 a 30, o por medio de *dermojet*; está indicado en algunos casos de acné, alopecia areata, lupus discoide, liquen hipertrófico, linfocitoma, prurigo nodular, pioderma gangrenoso, queloides, granuloma anular, necrobiosis lipoídica y sarcoidosis; el principal efecto adverso es la atrofia.

Hay controversia en torno al uso por vía intramuscular para mejorar las dermatitis crónicas. Están disponibles el diacetato de triamcinolona, fosfato y acetato de betametasona, fosfato de dexametasona, acetato de metilprednisolona y acetónido de triamcinolona. Puede haber atrofia local, pero la principal contraindicación es la supresión del eje hipotálamo-hipofisario.

La terapéutica por vía oral es indispensable en algunas enfermedades inflamatorias, inmunitarias y ampollares; los fármacos disponibles para esta vía son de acción breve (24 a 36 h), como hidrocortisona, prednisona, prednisolona y metilprednisolona; de acción intermedia (48 h) como la triamcinolona, y de larga duración (más de 48 h), como dexametasona y betametasona. Se aconseja una sola dosis, o la más grande por la mañana, seguida de disminución lenta y progresiva; se pueden usar en días alternos.

La vía intravenosa se recomienda sólo en ciclos de metilprednisolona, 1 g por las mañanas durante cinco días consecutivos; se reserva para enfermedades resistentes a tratamiento; se han informado anafilaxia y muerte por paro cardiaco.

Las interacciones son escasas, sobre todo con ácido acetilsalicílico, anticoagulantes e insulina. El abuso de glucocorticoides se acompaña de muchos efectos adversos, desde corticodermias (cap. 16) hasta síndrome de Cushing; sin embargo, en casos específicos y en grandes dosis pueden salvar la vida, como en lupus eritematoso y pénfigo, y evitar daño neural permanente, como en la lepra tuberculoide. En general deben usarse con sumo cuidado, y según lo señalado en los capítulos respectivos.

booksmedicos.org

Los corticosteroides tópicos pueden causar efectos sistémicos como síndrome de Cushing y supresión del eje hipófisis-hipotálamo-suprarrenal (cansancio, lasitud, dolores articulares y en ocasiones fiebre y anorexia), al absorberse por vía percutánea en cantidad suficiente, sobre todo en niños, si se aplican en grandes superficies, en piel dañada, en forma oclusiva o en ungüento y por tiempo prolongado. En caso de sospecha se debe medir el cortisol plasmático después de la estimulación con ACTH. Valores superiores a 18 µg/dL excluyen la supresión; hay supresión si la cifra es menor de 5 µg/dL; si el glucocorticoide se suspende se debe administrar hidrocortisona hasta que aumente la concentración.

Varios. También se usan antivirales, antipalúdicos, sedantes y psicotrópicos, principalmente ansiolíticos y antidepresivos. Las vitaminas se emplean sólo en enfermedades carenciales, como la pelagra, aunque la vitamina D encuentra aplicación en casos de granulomas, la A en pitiriasis *rubra* pilar, la E en esclerodermia y epidermólisis ampollar, y los retinoides orales en trastornos de la queratinización.

También tienen ciertas aplicaciones los inmunosupresores, inmunorreguladores, citotóxicos y los derivados biológicos (cap. 48).

Farmacogenética e interacciones medicamentosas

La *farmacogenética* estudia la respuesta determinada genéticamente del organismo a un fármaco; dicha respuesta puede ser eficaz, ineficaz, tóxica o mortal. Se ha estudiado mucho en medicamentos que son de primera línea en dermatología, como la dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), la azatioprina y otros inmunosupresores, antihistamínicos, antimicóticos y antibióticos. En este sentido las personas se clasifican de acuerdo con su metabolismo, en metabolizadores rápidos o lentos.

Las *interacciones* ocurren cuando otros medicamentos, el alcohol o los alimentos alteran la acción específica de un medicamento en el organismo humano. Estas interacciones pueden ser *farmacocinéticas*, como los cambios en la absorción, distribución, metabolismo o eliminación del medicamento, o *farmacodinámicas* y ocasionar antagonismo o efectos aditivos que dependen de receptores similares o actividad fisiológica.

Muchos medicamentos se metabolizan en el hígado, por lo que los metabolitos solubles en agua se eliminan más fácilmente que los lipofílicos. Un paso fundamental en este proceso es la monooxigenación por enzimas del citocromo P450, que son una familia de hemoproteínas presentes en todos los tejidos, pero más en células hepáticas. Se clasifican en familias 1, 2 y 3, en subfamilias A, B, C y D, y en isoenzimas específicas 1, 2, 3 y 4. Una de las más importantes en dermatología es la isoenzima CYP3A4.

La medicación, sustancias químicas o alimentos concomitantes pueden, por tanto, inducir o inhibir la acción de estas enzimas.

Los inductores de la CYP3A incrementan la biotransformación, y el fármaco tiene menor eficacia; por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, cortisol, dexametasona, griseofulvina, rifampicina y fenobarbital.

Los inhibidores de CYP3A reducen la biotransformación, de modo que aumentan la toxicidad; por ejemplo, con antimicóticos, cimetidina, eritromicina, etinilestradiol, ciprofloxacina, itraconazol, ketoconazol y la narigenina que se encuentra en el jugo de toronja.

En la isoenzima 3A4 actúan astemizol, terfenadina, antiarrítmicos, cortisol, ciclosporina A, estradiol, tacrolimus, itraconazol y ketoconazol. Están formalmente contraindicadas las combinaciones de antimicóticos y antihistamínicos como astemizol y terfenadina con derivados azólicos, por la posibilidad de efectos cardiológicos graves como taquicardia helicoidal (*torsade des pointes*); también la combinación de itraconazol con simvastatina y lovastatina, por la posibilidad de rabdomiólisis. Incluso se ha documentado muerte por la combinación de antibióticos y antimicóticos.

Es importante reconocer los signos de riesgo de una interacción, como ocurre con cualquier modificación en el régimen terapéutico, insuficiencia renal o hepática y administración de productos con margen terapéutico estrecho, como warfarina, anticonceptivos, anticonvulsivos, benzodiazepinas, litio, digoxina, teofilina y en general cualquier medicamento inductor o inhibidor de citocromo P450.

Fármacos que deben evitarse durante el embarazo y la lactancia

Categoría X. Altamente inseguros durante la gestación y la lactancia: isotretinoína, acitretina, etretinato, estrógenos, finasterida, fluorouracilo, flutamida, metotrexato y talidomida. Contraindicados durante el embarazo.

Categoría D. No son seguros durante la gestación; deben evitarse durante la lactancia: aspirina (ácido acetilsalicílico), azatioprina, bleomicina, colchicina, ciclofosfamida, espironolactonas, hidroxiurea, mecloretamina, penicilamina, fluconazol (dosis altas, de 400 a 800 mg) y el yoduro de potasio. Podría aceptarse el riesgo si la prescripción es racional y el problema de salud lo amerita.

Categoría C. De seguridad incierta durante la gestación; no están recomendados en el periodo de la lactancia: aciclovir, albendazol, ciprofloxacina, claritromicina, ciclosporina, cloranfenicol, DDS, doxepina, griseofulvina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol (dosis única de 150 mg), hidroxicina, interferones, minoxidil, codeína, meperidina, morfina, peróxido de benzoílo, podofilina, rifampicina, ácido salicílico, sulfuro de selenio y sulfonamidas. La terapia es válida si el problema de salud indica la necesidad de su empleo.

Categoría B. Seguridad supuesta por los estudios en animales: acetaminofeno y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), adrenalina amoxicilina, anfotericina B, ampicilina, ácido azelaico, azitromicina, bromofeniramina, cefalosporinas, clorfeniramina, ciprofloxacina, ciclopirox, cimetidina,

booksmedicos.org

clindamicina, clioquinol, clotrimazol, ciproheptadina, dicloxacilina, difenhidramina, doxepina, eritromicina, famciclovir, hidroquinona, lidocaína, prilocaína, lindano, loratadina, metronidazol, mupirocina, oxiconazol, penicilina, permetrina, terbinafina, tetraciclina y valaciclovir.

Categoría A. Seguridad establecida por estudios en humanos.

Sin clasificar. Incluye medicamentos en general aceptados como seguros, de seguridad desconocida o dudosa y otros aceptados como inseguros. No hay evidencia clara de vínculo entre el uso de corticosteroides tópicos y anormalidades congénitas como el labio leporino, salvo el uso de aquellos muy potentes y su relación con peso bajo al nacer.

Otras medidas en terapéutica dermatológica

Comprenden cirugía dermatológica, curetaje (legrado), electroterapia, criocirugía (cap. 172), cirugía de Mohs, fototerapia, radioterapia, láseres y terapia fotodinámica.

Cirugía dermatológica. Incluye: cierre directo, colgajos o aplicación de injertos; dermabrasión, que elimina capas superficiales o medias de la piel, y exfoliación química (*peeling*), que por medio de productos químicos produce exfoliación aguda con fines terapéuticos y estéticos.

Curetaje, legrado o raspado con cucharilla. Técnica quirúrgica que se usa en lesiones pequeñas y blandas; se evita llegar a tejido celular subcutáneo; después de la intervención se cubre la zona con organdí y gasa, o puede usarse electrofulguración. Es una técnica sencilla que no requiere sutura; tiene pocas complicaciones y proporciona buenos resultados estéticos, aunque en lesiones malignas no ofrece certeza de una extirpación completa.

Electrocirugía. Es un gran auxiliar en el consultorio dermatológico si se conocen sus principios; se usa por sus propiedades coagulantes, o como bisturí eléctrico para seccionar; utiliza corriente alterna de alta frecuencia, casi siempre unipolar, que debe regularse prudentemente; se inicia con el voltaje más bajo y se aumenta de manera progresiva. Antes de emplearla debe inyectarse un anestésico local y después explicar al paciente que la recuperación puede llevar de una a varias semanas, con la formación de costras y su ulterior desprendimiento. Las técnicas más utilizadas en dermatología son electrodesecación y electrocoagulación. La primera es la forma más superficial y menos destructiva; una variante es la electrofulguración, en la cual el electrodo no toca la piel. La electrocoagulación es más profunda.

Criocirugía. Es una técnica quirúrgica basada en la destrucción de células y tejidos patológicos por medio de criógenos, como el nitrógeno líquido que alcanza temperaturas menores a 0 ˚C (−196 ˚C), y produce congelación y necrosis. También llegan a usarse clorodifluorometano, dimetiléter y propano, dióxido de carbono y óxido nitroso. Se utiliza un aparato con pirómetro integrado, y se aplica con sondas (“*probes*”) de circuito cerrado, y sistemas abiertos de aerosol y conos o sondas. Es una modalidad terapéutica útil en muchas lesiones benignas, malignas y premalignas; puede ser de elección alternativa o coadyuvante. No se recomienda en urticaria por frío, criofibrinogenemia ni crioglobulinemia, neoplasias mal limitadas, ángulos de la boca y zona bermellón, en piel muy morena, sobre trayectorias de nervios, el canto interno, el ala nasal y el conducto auditivo externo.

Cirugía micrográfica de Mohs. Es un procedimiento quirúrgico especializado para el tratamiento de tumores cutáneos malignos primarios y secundarios; se usa la técnica en fresco con secciones horizontales congeladas, lo que permite un control histopatológico intraoperatorio y porcentajes de curación superiores a los de los métodos tradicionales.

Fototerapia. Tratamiento que emplea parte del espectro de la radiación electromagnética con fines terapéuticos.

Habitualmente se usaba radiación ultravioleta de tipos UVB y UVA. En sus inicios se usa la radiación ultravioleta tipo B de banda ancha (UVB 290-320 nm) sola o en combinación con otros agentes para potenciar su efecto como el método de Goeckerman (combinada con alquitrán) o de Ingram (cuando se combinaba con antralina). Hoy día, ha sido desplazada por radiación UVB de banda angosta o estrecha (*narrow-band UVB* o NBUVB 309-313 nm) la cual ha demostrado ser más eficaz y con un buen perfil de seguridad. También se utiliza la radiación ultravioleta tipo A, la cual puede ir junto con psoralenos orales o tópicos (PUVA); o sin psoralenos como la terapia tipo UVA 1 (340-400 nm). La fototerapia ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento de diversas enfermedades como psoriasis, vitiligo, pitiriasis liquenoides, morfea, micosis fungoide, dermatitis atópica y otras. En el caso de PUVA su demostrada carcinogenicidad a largo plazo, la ha ido relegando frente a NB UVB.

La fototerapia puede aplicarse como monoterapia o terapia combinada tanto con tratamientos sistémicos como tópicos y se emplean diferentes protocolos de acuerdo con la dermatosis a tratar y a las características individuales de cada paciente y su fototipo.

Radioterapia. Debe quedar en manos exclusivamente de personal especializado.

Láseres. El término se deriva del acrónimo L*ight* A*mplification by* S*timulated* E*mission of* R*adiation.* Los láseres constituyen una modalidad terapéutica del grupo de las radiaciones ionizantes, que se utilizan en diferentes enfermedades y afecciones cutáneas, específicos en cuanto al tipo de rayo y el objetivo. Las emisiones pueden ser continuas, casi continuas o pulsadas. Se clasifican de acuerdo con el cromóforo (hemoglobina, melanina, agua, grasa o pigmentos exógenos) en el que actúan; hay ablativos, microablativos y no ablativos, de acuerdo con el grado de profundidad y destrucción que ocasionan; de superficie completa o fraccionados (que dejan áreas de piel intacta entre zonas de microtratamiento). En general son instrumentos precisos y selectivos con una gran versatilidad. Sus diferentes tipos e indicaciones se mencionan en los capítulos respectivos y en la sección dedicada a los láseres y luces en el capítulo de cirugía dermatológica y cosmética (cap. 172).

Terapia fotodinámica (PDT). Tratamiento basado en la administración de una sustancia como el ácido 5-aminole-

booksmedicos.org

vulínico (ALA) o su éster metílico (MAL) que da origen a un agente fotosensibilizante (protoporfirina IX) cuando es estimulado por la longitud de onda apropiada (luz roja o azul) induciendo la formación de radicales libres causando destrucción selectiva del tejido; la cual se basa en la mayor capacidad que tienen las células tumorales para captar y concentrar el fotosensibilizante. Esta terapia tiene uso en diferentes especialidades de la medicina; en dermatología principalmente para tratar lesiones premalignas (queratosis actínicas, queilitis actínica) y lesiones malignas (carcinoma basocelular superficial y nodular, enfermedad de Bowen, carcinoma espinocelular *in situ*, enfermedad de Paget). Recientemente se ha demostrado su efectividad en enfermedades inflamatorias (por ejemplo, acné, acné rosácea, liquen escleroso y atrófico, psoriasis) e infecciosas (por ejemplo, onicomicosis, leishmaniasis cutánea, verrugas virales).

Bibliografía

Albesi A. *Capa córnea, humectación cutánea y ceramidas.* Acta Terap Dermatol 1994; 17:265-271.

Ashton RE. Teaching non-dermatologists to examine the skin: *A review of the literature and some recommendations*. Br J Dermatol 1995; 132:221-225.

Bernard P, Bonnetblanc JM, Crickx B, *et al. Lésions élémentaires dermatologiques*. Ann Dermatol Venereol 2005; 132:75-88.

Boeta-Ángeles L, Lacy-Niebla RM, Guevara-Sanginés EG. *Melanoma maligno tratado con cirugía micrográfica de Mohs*. Dermatología CMQ 2007; 5(3):136-143.

Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N, *et al. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology*. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol 2007; 56(1):125-43.

Chi Ch, Wang SH, Kirtsching G, *et al. Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:694-705.

Domínguez C, Lara F. *Dermatoscopia de lesiones no melanocíticas*. Piel 2008, 23(7):367-74.

du Vivier A. *Dermatology in practice*. London: Gower Medical Publishing, 1990:4-11.

Flowers F, Araujo OE, Nieves CH. *Antihistamines*. Int J Dermatol 1986; 25(4):224-231.

Fung MA. *'Epidermotropism' vs. 'exocytosis' of lymphocytes 101: definition of terms*. J Cutan Pathol 2010; 37:525-529.

Garg A, Levin NA, Bernhard JD. *Structure of skin lesions and fundamentals of clinical diagnosis*. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, *et al*. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. Vol 2. New York. McGraw-Hill 2008:23-40.

González S. *Microscopia confocal de reflectancia: aplicaciones presentes y futuras*. Monografías de dermatología 2011; 24(2): 127-29.

Gupta AK, Katz I, Shear NH. *Drug interactions with itraconazole, fluconazole and terbinafine and their management*. J Am Acad Dermatol 1999; 41:237-49.

Guzmán-Fawcett AJ. *Anestesia local en cirugía dermatológica*. Dermatología Rev Mex 1993; 37(1):24-26.

Kuflik EG. *Cryosurgery updated*. J Am Acad Dermatol 1994; 31(6):925-944.

Lee EE, Maibach HI. *Pharmacogenetics and dermatology*. G Ital Dermatol Venerol 2001; 136:249-52.

Lester RS. *Corticosteroids*. En Shear NH. Dermatologic Pharmacology I. Clin Dermatol. Philadelphia: Lippincott 1989; 7(3):80-97.

Lim H, Honigsmann H, Hawk J. The Molecular and Genetic Effects of Ultraviolet Radiation Exposure on Skin Cells in Photodermatology. CRC Press. 1 ed 2007:41-54.

Lin AN, Nakatsui T. *Salicylic acid revisited*. Int J Dermatol 1998; 37:335-42.

Mancebo SE, Hu JY, Wang SQ. Sunscreens: *A Review of Health Benefits, Regulations, and Controversies.* Dermatol Clin 2014; 32(3):427-438.

Mascaró JM. *Lesiones elementales de la piel*. Medicine 1984; 36:13-23 (México).

Moreno G, Luna A, Alvarado A, *et al.* Terapia fotodinámica. Med Cutan Iber Lat Am 2007; 35(6):255-268.

Rosas-Manzano A, Gutiérrez-Mendoza D, Sánchez-Armendáriz K, *et al. Generalidades en dermatoscopia*. DCMQ 2011; 9(3,4):201-206.

Sáez de Ocariz MM. *Los nuevos esteroides tópicos*. Dermatología Rev Mex 2001; 45(1):29-34.

Sambandan DR, Ratner D. *Sunscreens: an overview and update*. J Am Acad Dermatol 2011; 64(4):748-758.

Scope A, Benvenuto C. *Nonmelanocytic Lesions Defying the Two-Step Dermoscopy Algorithm*. Dermatol Surg 2006; 32:1398-1406.

Serrano-Grau P. *Corticoides tópicos. Actualización*. Med Cut Iber Lat Am 2006; 34(1):33-8.

Smack DP, Korge BP, James WD. *Keratin and Keratinization*. J Am Acad Dermatol 1994; 30:85-102.

Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica. *Declaración de posición conjunta sobre fotoprotección*. Rev Méd Inst Mex Seguro Soc 2010; 48(4):415-424.

Stritt A, Merk HF, Braathen LR, von Felbert V. *Photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis*. Photochem Photobiol 2008; 84(2):388-98.

Taylor MF, Farmer KC. *The case for sunscreens: A review of their use in preventing actinic damage and neoplasia*. Arch Dermatol 1997; 133:1146-54.

Vaughan Jones S, Salas-Alanis J, McGrath J, Palmer I, Bhogal B, Black MA, Dermatology 1994; 189(1):131-132.

Zalaudek I, Kreush J, Giacomel J, *et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy*. Part I. Melanocytic skin tumors. J Am Acad Dermatol 2011; 63:361-74.

Zalaudek I, Kreush J, Giacomel J, *et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy*. Part II. Nonmelanocytic skin tumors. J Am Acad Dermatol 2011; 63:377-86.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN I

Acné y lesiones acneiformes

Contenido

Capítulo 2. Acné vulgar

Capítulo 3. Rosácea

CAPÍTULO 2

Acné vulgar

Sinonimia

Acné juvenil, acné común, acné polimorfo.

Definición

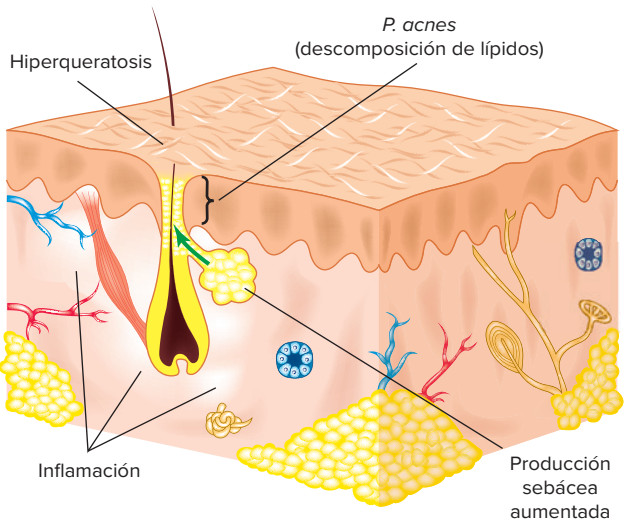
Proveniente del griego *acmé* (que sale a la superficie, que hace punta), el término acné vulgar (*vulgaris*, común) corresponde a la inflamación crónica de la unidad pilosebácea producida por retención del sebo. Aparece en la pubertad en personas con piel seborreica; predomina en la cara (99%), espalda (60%) y el tórax (15%). Las lesiones son comedones, pápulas y pústulas; puede haber abscesos, quistes y cicatrices.

Datos epidemiológicos

Su distribución es universal; afecta a la mayoría de los adolescentes y tiende a desaparecer hacia los 20 a 25 años de edad, aunque muchas veces se prolonga a la edad adulta. Predomina ligeramente en varones donde el cuadro suele ser más grave y más prolongado. La frecuencia en la consulta dermatológica es de 15 a 30%. El máximo de incidencia y gravedad se ubica entre los 14 y 17 años en mujeres y 16 a 19 años en varones. El acné infantil se presenta alrededor de los tres meses de edad y puede durar hasta los cinco años.

Etiopatogenia

El tipo de herencia es autosómica dominante y los datos epidemiológicos y familiares sugieren una base poligénica. Hay un polimorfismo en el citocromo humano, resultado de una mutación en P-450 1A1 (CYP1A1) y en el gen de mucina epitelial polimorfa (MUC1) y la molécula codificada por él. Los factores patógenos fundamentales son: queratinización folicular anormal, secreción sebácea aumentada, colonización bacteriana e inflamación local (esquema 2-1). El acné es una enfermedad inflamatoria crónica, de patogénesis multifactorial y morfología altamente variable, que va desde los comedones hasta lesiones intensamente inflamatorias como los abscesos y las fistulas. Tradicionalmente se ha señalado que la alimentación no tiene influencia significativa; sin embargo, estudios recientes sugieren que una dieta baja en carbohidratos y grasas saturadas, y alta en ácidos grasos omega-3 y fibra se relaciona con una



Esquema 2-1. Representación esquemática de la fisiopatología del acné.

booksmedicos.org

mejoría del acné, vinculada con la reducción de peso, cambios en la resistencia a la insulina y reducción en las concentraciones de andrógenos. Hoy día se estudia el consumo de probióticos como factores de protección para el desarrollo de acné.

Es importante identificar el impacto del exposoma de cada enfermo con acné. Las influencias acumulativas multifactoriales, y sus respuestas biológicas, asociadas durante toda la vida útil, incluidas las exposiciones al medio ambiente, dieta, procesos endógenos, nutrición, medicación, factores ocupacionales, agentes contaminantes, factores climáticos, psicosociales y de estilo de vida, pueden influir en el curso y la gravedad del acné, así como en la eficacia del tratamiento. Al llegar la pubertad, las hormonas andrógenas (dihidrotestosterona, testosterona) generan agrandamiento de las glándulas sebáceas e incremento de su secreción (adrenarquia); esto, aunado a la hiperqueratosis de la pared y del poro folicular, originan la fisiopatología fundamental: el comedón, compuesto de queratina, sebo, restos celulares y bacterias. La nueva clasificación taxonómica de *P. acnes* lo ha rebautizado como *Cutibacterium acnes* (C. acnes), con mejor caracterización de sus diferentes filotipos. Se ha demostrado la presencia de especies de *Staphylococcus*, *Demodex folliculorum* y *Malassezia* sp. (*Pityrosporum ovale*) en las lesiones, pero no se ha determinado la manera en que participan. Sin embargo, *C. acnes* (bacteria saprofita anaeróbica, grampositiva), que también se encuentra en la porción infrainfundibular, transforma por efecto de sus lipasas a los triglicéridos del sebo en ácidos grasos libres que son comedogénicos y proinflamatorios. Se conoce hoy en día que en la piel de pacientes que muestran solamente microcomedones, hay evidencia de inflamación subyacente. Es de subrayar la participación de la inmunidad innata en ese proceso, a través del complejo proteico intracelular de células efectoras como neutrófilos y macrófagos, denominado inflamasoma. Los receptores tipo Toll 2 (TLR-2) presentes en los macrófagos perifoliculares, presentan afinidad por *C. acnes* desencadenando la liberación de citocinas proinflamatorias, que inducen la quimiotaxis neutrofílica y la liberación de enzimas lisosomales. Esta expresión de TLR-2 por las células inmunes está directamente relacionada con la gravedad del acné.

Debido a la producción sebácea aumentada, el ácido linoleico de la fracción lipídica folicular disminuye por dilución, y esto produce hiperqueratosis y decremento de la función de barrera de la piel; las cifras bajas de este ácido graso esencial generan un efecto proinflamatorio; en cambio, las altas tienen efecto antiinflamatorio y disminuyen la fagocitosis. Los factores que explican la comedogénesis y con ello la *cornificación* anormal ductal son: aumento de ácidos grasos libres, escualeno, escualeno oxidado, y disminución de ácido linoleico, andrógenos, citocinas (interleucina 1-α, TNF-α, IL 2, IL8, IL-19), receptores de retinoides y factores microbianos.

Las cicatrices residuales del acné son consecuencia de una resolución anormal del daño al folículo sebáceo durante el proceso inflamatorio, lo cual se ha relacionado con una baja respuesta adaptativa de la inmunidad mediada por células. Además, *C. acnes* induce aumento de actividad de varias metaloproteinasas de la matriz extracelular, que en cada enfermo deja entrever una susceptibilidad individual a una cicatrización aberrante. El microbioma cutáneo tiene un efecto directo e indirecto sobre el sistema inmune y la respuesta inflamatoria frente a diferentes cepas (filotipos) de *C. acnes*. Los péptidos antimicrobianos como las defensinas y las catelicidinas son relevantes para el control y justo balance de la flora bacteriana residente y transitoria cutánea. *C. acnes* sobreestimula la secreción de estos péptidos, originando una verdadera disbiosis del microbioma donde predominan unidades pilosebáceas. Los factores psicógenos pueden agravar esta dermatosis de modo secundario, como en algunas mujeres que presentan excoriaciones y ulceraciones autoprovocadas de manera compulsiva, sin lesiones primitivas, lo cual constituye el llamado acné excoriado de los jóvenes.

El acné premenstrual, que ocurre en hasta 70% de las jóvenes 2 a 7 días antes del sangrado, se ha relacionado con cambios de la hidratación del epitelio pilosebáceo y con la disminución del efecto antiinflamatorio que proporcionan los estrógenos y la progesterona antes de su descenso.

El acné *fulminans* aparece como consecuencia de la alta afinidad de los receptores citoplasmáticos a concentraciones normales de dihidrotestosterona, o de esteroides anabólicos, o de ambos; hay respuesta excesiva a antígenos de *P. acnes*.

Clasificación

Según el tipo de lesión predominante, el acné se clasifica en: no inflamatorio (comedónico) e inflamatorio (papulopustuloso), nódulo-quístico y formas especiales: *conglobata*, queloideo y *fulminans*. Según la intensidad se puede clasificar en leve, moderado y grave. Desde 2007, el Grupo Ibero Latinoamericano de Estudios del Acné (GLEA, GILEA) del CILAD ha propuesto la clasificación que aparece en el cuadro 2-1, y que periódicamente es revisada y actualizada.

Cuadro clínico

Las lesiones suelen aparecer al inicio de la adolescencia; se presentan en la cara, la frente, las mejillas, dorso de la nariz y mentón; a veces se extienden al cuello y el tórax. Al principio hay comedones cerrados (blancos), o abiertos (negros) o grandes (macrocomedones) que se transforman en pápulas y pústulas y nódulos de diferente tamaño (figs. 2-1 y 2-2).

Si estas lesiones no se manipulan, evolucionan por brotes sin dejar huella; por el contrario, en caso de maltrato o cuando son profundas, como los quistes y abscesos, pueden dejar cicatrices. La hiperpigmentación posinflamatoria es más común en pieles oscuras, puede tardar meses en desaparecer y a veces es permanente.

Las lesiones persisten varios años y evolucionan hacia la curación espontánea. Muchas veces permanecen incluso más allá de los 25 años de edad, lo que obliga a buscar causas hor-

booksmedicos.org

Cuadro 2-1. Clasificación del acné. Consenso Ibero Latinoamericano 2014. Grupo Ibero Latinoamericano de Estudios del acné-GILEA.

Según la edad de presentación	Según lesión predominante	Según grado de intensidad*	Formas especiales
Neonatal 0-30 días	Comedónico*	Leve <20	*Fulminans*
Del lactante 1-24 meses	Papulopustuloso*	Moderado 20-50	*Conglobata*
Infantil 2-7 años	Noduloquístico*	Severo >50	
Preadolescente 8-11 años			
Adolescente 11-25 años			
Del adulto >25 años			

* Número de lesiones en una hemicara.

monales, o ingestión de halógenos, vitaminas (complejo B, B2, B6, B12), suplementos dietarios subrepticios (fig. 2-3B) y otros medicamentos, como los corticosteroides, esteroides anabólicos, anticonvulsivos, antidepresivos, antipsicóticos, antivirales, isoniazida, litio, azatioprina y ciclosporina.

En el acné *conglobata* (figs. 2-4 y 2-5) las lesiones afectan la cara y el cuello, y están muy extendidas en el tronco, donde son más intensas; hay comedones dobles (comunicados por debajo de la piel, tunelizados en forma de surcos), predominio de grandes quistes, nódulos y abscesos y exudación. Es una entidad crónica que puede durar hasta los 40 a 50 años de edad.

La variedad *queloidea* (fig. 2-6) se presenta en pacientes con tendencia a formar cicatrices hipertróficas o queloides; afecta con mayor frecuencia las regiones submandibular, cervical, esternal y dorsal alta.

El acné *fulminans* es una variedad ulcerosa, necrótica y de costras melicérico-sanguíneas, que rara de causa desconocida, casi exclusiva de varones jóvenes con antecedentes de acné juvenil que presenta una exacerbación fulminante; en cara y tronco hay lesiones inflamatorias necróticas ulceradas y costrosas sobre lesiones noduloquísticas (fig. 2-7). En 50% de los enfermos hay fiebre, mialgias y artralgias, con pérdida de peso, fiebre, anemia, leucocitosis y aumento de la sedimentación eritrocítica; puede coexistir con lesiones osteolíticas en hasta 40% de los casos, y con sinovitis, alopecia, eritema nudoso y enfermedad de Crohn. El polimorfismo en TLR-4 protege de este grave variante.

Figura 2-1. Acné de comedones abiertos.

Otras formas clínicas son:

Acné inverso. Se caracteriza por tríada o tétrada de oclusión folicular: acné *conglobata*, hidradenitis supurativa perineo-glútea o axilar, celulitis disecante de piel cabelluda (enfermedad de Hoffman) y quiste pilonidal.

Síndrome SAPHO (osteomielitis multifocal crónica recurrente). Cursa con: *s*inovitis, *a*cné grave, *p*ustulosis palmoplantar, *h*iperostosis y *o*steoartropatía seronegativa.

Síndrome PAPA. Trastorno muy raro de herencia autosómica dominante, consecuencia de una mutación de la proteína-1 ligada a CD2 (CD2BP1) que cursa con *a*rtritis

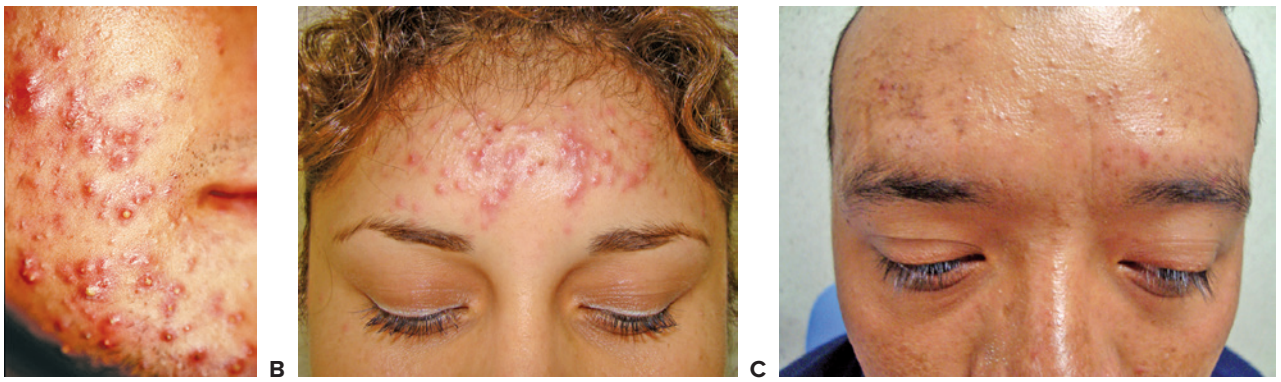


Figura 2-2. **A.** Acné vulgar. **B.** Acné inflamatorio. **C.** Acné secundario a bloqueador solar.

booksmedicos.org

Figura 2-3. Lesiones acneiformes. **A.** Por complejo β. **B.** Por corticosteroides.

*p*iógeno estéril, *p*ioderma gangrenoso y *a*cné quístico; puede llegar a producir destrucción articular grave. Otras denominaciones son PASH (pioderma gangrenoso, acné supurativo, hidrosadenitis) y PAPASH (artritis piógena, pioderma gangrenoso, acné, hidrosadenitis supurativa).

Síndrome HAIR-AN: se considera un subtipo de síndrome de ovario poliquístico con hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis *nigricans.*

Figura 2-4. Acné *conglobata*, lesiones faciales.

Figura 2-5. **A.** Acné *conglobata*, lesiones en tórax. **B.** Acné noduloquístico **C.** Tétrada folicular. **D.** Celulitis disecante.

booksmedicos.org

Figura 2-6. **A.** Acné queloideo en la cara anterior del tórax. **B.** Acné queloideo.

Acné neonatorum e *infantil*. Es más frecuente en varones; se observa en hasta 20% de los recién nacidos y puede aparecer aun durante las primeras semanas de vida. Se relaciona con la glándula suprarrenal fetal desproporcionadamente grande, que produce una mayor cantidad de dehidroepiandrostenediona (DHEA). Se observan comedones cerrados, pápulas y pústulas en las mejillas, la frente y la nariz (fig. 2-8). Se desconoce la causa del acné infantil; aparece entre el tercer y sexto meses y desaparece entre los tres y cuatro años de edad.

Acné y anormalidades endocrinas. Es consecuencia de la producción excesiva de andrógenos por ovarios poliquísticos (síndrome de Stein-Leventhal) u otras alteraciones como el síndrome adrenogenital (hiperplasia suprarrenal congénita, defectos en la 11 o en la 21-hidroxilasa), o de Cushing; suele estar representado por el síndrome SAHA: *s*eborrea, *a*cné, *h*irsutismo y *a*lopecia. El diagnóstico se sospecha frecuentemente en mujeres adultas, por lesiones recurrentes en la línea mandibular, mentón y perioral, y se confirma por mediciones hormonales de: SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales), índice LH/FSH, testosterona plasmática total y libre, dehidroepiandrosterona no sulfatada, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), androstenediona, 17-α-hidroxiprogesterona, hormona estimulante del folículo, hormona luteinizante del folículo y prolactina, además de ecografía ovárica. Incremento de >1.5 veces de LH/ FSH, de testosterona y androstenediona, es sospecha

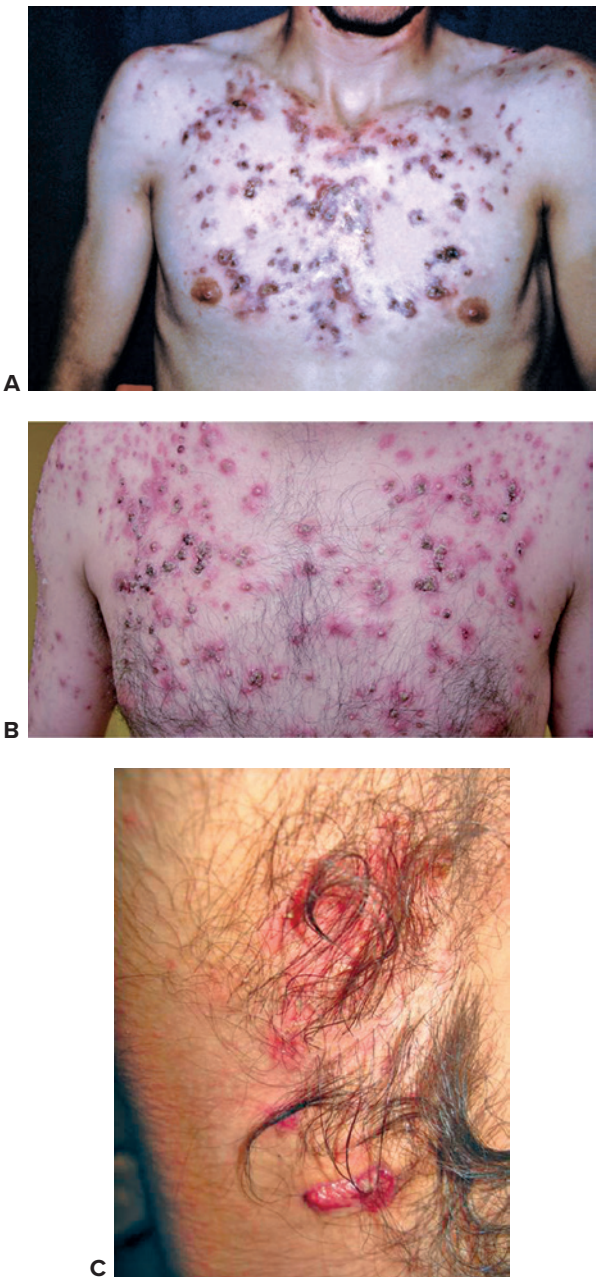


Figura 2-7. **A.** Acné *fulminans*. **B.** Acné inverso. **C.** Hidrosadenitis en acné inverso.

de causa ovárica. El aumento de DHEA-S y de 17-β-hidroxiprogesterona, orienta a causa suprarrenal.

Acné excoriado de las jóvenes (acne excoriè des jeunes filles). Es inducido por neurosis y casi exclusivo de mujeres. Hay unos cuantos comedones y pápulas que al ser manipulados dejan excoriaciones, costras y cicatrices.

Dermatosis acneiformes. Ocurren por inducción externa o por contacto, y reciben el nombre de los productos relacionados: acné cosmético, acné por pomada, acné por detergente, acné mecánico por fricción sostenida (ver cuello del violinista), acné estival por cremas o fotoprotectores, por corticosteroides (fig. 16-5), demodecidosis o demodico-

booksmedicos.org

Figura 2-8. Acné *neonatorum*.

sis (*Demodex folliculorum*) y el *cloracné*, que es una enfermedad ocupacional causada por contacto crónico con hidrocarburos aromáticos halogenados (bromo, cloro, flúor, yodo) que cursa con complicaciones sistémicas (hígado, ojos, sistema nervioso y lípidos). El cloracné es sospechable en individuos que han laborado en la industria del cableado eléctrico o bien, manipulando herbicidas, insecticidas o pesticidas diversos. Los eventos bélicos mundiales han dado testimonio de cloracné, por el empleo de dioxinas (agente naranja), con fines de exterminio masivo. Los brotes noduloquistósicos profundos se presentan de forma recurrente, por años post exposición, en espacios retroauriculares, axilas, escroto y pene.

Rosácea fulminans o *pioderma facial*. Se presenta en mujeres jóvenes con antecedente de rosácea; se caracteriza por la aparición repentina, en la región centrofacial, de eritema, pápulas, pústulas, nódulos, quistes y fístulas; no hay comedones.

Edema sólido facial o *enfermedad de Morbihan*. Se ha descrito como asociación o complicación del acné o de rosácea, y se relaciona con una alteración del flujo sanguíneo cutáneo y del drenaje linfático. Consiste en una tumefacción sólida y persistente de la parte central de la cara (fig. 2-9).

Figura 2-9. Edema facial sólido.

Para evaluar la gravedad no hay un método único. Se considera *leve* si hay menos de 20 comedones, menos de 15 lesiones inflamatorias o menos de 30 lesiones en total; *moderado*, de 20 a 100 comedones, 15 a 50 lesiones inflamatorias o 30 a 125 lesiones en total; *grave*, si hay más de cinco quistes, más de 100 comedones, más de 50 lesiones inflamatorias o más de 125 lesiones en total.

Las cicatrices secundarias pueden depender de pérdida o daño de tejido (atróficas) o de aumento de tejido (hipertróficas y queloides). Las atróficas se clasifican de acuerdo con su anchura, profundidad y estructura tridimensional: en rollo (*rolling*) que son superficiales, suaves y con bordes no definidos, y desaparecen al distender la piel; en picahielo (*ice pick*) profundas y con abertura epidérmica estrecha, y en caja (*boxcar*) de bordes nítidos cortantes y fondo plano con profundidad variable.

Datos histopatológicos

Al microscopio se aprecian los folículos dilatados por una masa córnea, rodeada de un infiltrado inflamatorio supurativo. La rotura del folículo origina una reacción a cuerpo extraño, y alrededor de las lesiones quísticas pueden aparecer células gigantes.

Diagnóstico diferencial

Acné rosácea (fig. 3-1), foliculitis (figs. 73-1 y 73-3), quistes de milium, sifílides (fig. 51-6), tubercúlides (fig. 83-13), dermatitis perioral (fig. 16-6) y otras erupciones acneiformes, elaioconiosis (fig. 2-10), elastoidosis nodular con quistes y comedones (fig. 2-11).

2a Elaioconiosis folicular

Sinonimia

Enfermedad oleárea, botones de aceite

Se presenta cuando hay contacto prolongado con aceites minerales. Las lesiones aparecen en la cara y partes expuestas a los aceites, como el cuello, la parte anterior del tórax, los antebrazos, dorso de las manos y muslos; se observan comedones, pápulas, papulopústulas y manchas hipercrómicas. Es posible que sólo haya comedones (fig. 2-10). Es un estigma profesional que disminuye al suspender el contacto con los aceites.

booksmedicos.org

Figura 2-10. Elaioconiosis.

Figura 2-11. Elastoidosis nodular con quistes y comedones.

2b • Elastoidosis nodular cutánea con quistes y comedones

Sinonimia

Enfermedad de Favre y Racouchot

Predomina en varones de alrededor de 50 años de edad. Se desconoce la causa, pero influye la exposición a la luz solar, radiación infrarroja y la intemperie. Sobre las mejillas y regiones periorbitarias ligeramente pigmentadas se encuentran comedones, quistes y "nódulos" de 2 a 4 mm (fig. 2-11). El diagnóstico diferencial más frecuente es con milia, milium coloide, siringoma y tricoepitelioma. También hay arrugas acentuadas y piel laxa. Estos pacientes mejoran con la aplicación de sustancias abrasivas, protectores solares, extracción manual de comedones, retinaldehído, ácido retinoico y raspado quirúrgico. Puede intentarse isotretinoína a 0.05 mg/kg de 4 a 6 meses.

2c • Demodecidosis

Sinonimia

Demodicosis, demodecidosis, rosácea demodecidósica

Dermatosis facial eritematopapulosa o pustulosa de lesiones puntiformes que en ocasiones se acompaña de descamación fina, telangiectasias y prurito leve (fig. 2-12); empeora con la exposición a la luz y predomina en mujeres de mediana edad.

Se origina por ácaros del género *Demodex*, que miden aproximadamente 3 mm (fig. 2-13); en la cara y la piel cabelluda se encuentran dos variedades en forma saprofítica: *D. folliculorum* es más grande y vive en el infundíbulo folicular, y *D. brevis* es más pequeño y habita en las glándulas sebáceas. Al igual que en la rosácea ocular, se ha encontrado que una bacteria endosimbionte para *Demodex* que incrementa su patogenicidad es *Bacillus oleronius.*

Figura 2-12. Demodecidosis.

Figura 2-13. *Demodex folliculorum*.

booksmedicos.org

Se considera predisponente la falta de uso de jabón, y la aplicación de cremas cosméticas o glucocorticoides tópicos. Hay aumento del número de ácaros y estos cuadros se han relacionado o confundido con dermatitis perioral, rosácea por esteroides, rosácea granulomatosa, rosácea en sida y pitiriasis *folliculorum*; en ocasiones se relaciona con blefaritis.

En la biopsia se encuentran infundíbulos dilatados, con presencia de ácaros e infiltrado linfocítico perifolicular y perivascular superficial; una vez que los ácaros salen del folículo hay una reacción granulomatosa y puede haber necrosis.

El examen dermatoscópico revela múltiples filamentos blancos que sobresalen de las aberturas foliculares y la microscopia confocal revela estructuras alargadas en superficies localizadas superficialmente en el folículo. La mejor técnica diagnóstica es la biopsia de superficie con cianoacrilato (cap. 1); se encuentran más de 4 a 5 ácaros por folículo, o se hallan libres, y se cuentan al menos 5 a 7 por centímetro cuadrado.

Se usan metronidazol tópico o sistémico, lindano y crotamitón; el autor prefiere ungüentos polisulfurados o disulfuro de selenio al 2%, diluido con 10 partes de agua y aplicado por las noches; también es útil la ivermectina tópica en crema al 1% o sistémica (200 μg/kg) o permetrina.

Tratamiento

Debe enfocarse en corregir los mecanismos patógenos, curar los síntomas clínicos y prevenir la formación de cicatrices. Los objetivos del tratamiento son reducir la producción de sebo, normalizar la queratinización y revertir la hiperproliferación de queratinocitos, disminuir la colonización por *P. acnes*, y prevenir la formación de comedones, microcomedones y lesiones inflamatorias, y eliminarlos.

No deben manipularse las lesiones ni recomendar dietas especiales, aunque recientemente se ha implicado la dieta con bajos índices glucémicos o el consumo de probióticos como se mencionó en la etiopatogenia. La nutriepidemiología, acorde a las costumbres de cada país, tiene asignaturas pendientes para delinear "dietas" mejor pensadas para adolescentes con acné, en tanto se dilucida el verdadero papel de la dieta occidental como factor etiológico. El tipo y la extensión de las cicatrices están asociados con el tiempo de evolución del acné, por lo cual el tratamiento debe iniciarse lo más tempranamente posible.

La terapia tópica se considera el estándar de manejo en el acné leve. La mayoría de los pacientes mejora con el lavado con agua y jabón dos veces al día, y con la aplicación de lociones desengrasantes a base de licor de Hoffman o acetona con alcohol, a las que pueden agregarse ácido salicílico, resorcina o azufre al 1 a 3%. En las lesiones pustulares es muy útil aplicar pequeñas cantidades de alcohol yodado al 0.5 o 1%.

Pueden usarse comedolíticos, como peróxido de benzoílo al 2.5, 3, 5 y 10%; ácido retinoico (tretinoína o vitamina A ácida) al 0.010, 0.025, 0.05 o 0.10%, en crema, solución o gel (véase cap. 169), o isotretinoína al 0.05 o 0.025% (esquema 2-2). El peróxido de benzoílo usualmente se emplea en combinación con antibióticos, porque puede prevenir, o eliminar, o ambas, la resistencia terapéutica ante *P. acnes*.

Algunos consideran que los retinoides tópicos (véase cap. 169) son la base del tratamiento tópico por su acción directa en comedones, microcomedones y lesiones inflamatorias, dado que reducen la obstrucción folicular e incrementan la absorción de los antibióticos tópicos; se utilizan como monoterapia cuando hay predominio de comedones, y en combinación con antimicrobianos según el grado de inflamación.

Otros retinoides (véase cap. 169). Otros tratamientos tópicos son isotretinoína al 0.05 y 0.025%, adapaleno en crema o gel al 0.1%, y tazaroteno en gel al 0.05 o 0.1%. El adapaleno se tolera mejor que la tretinoína y ofrece eficacia comparable, mientras que el tazaroteno puede ser más eficaz ante lesiones papulares y comedones abiertos, e igual de eficaz ante comedones cerrados. El trifaroteno (CD5789) se augura como un retinoide tópico, agonista RAR γ potente y muy selectivo, superior a sus antecesores.

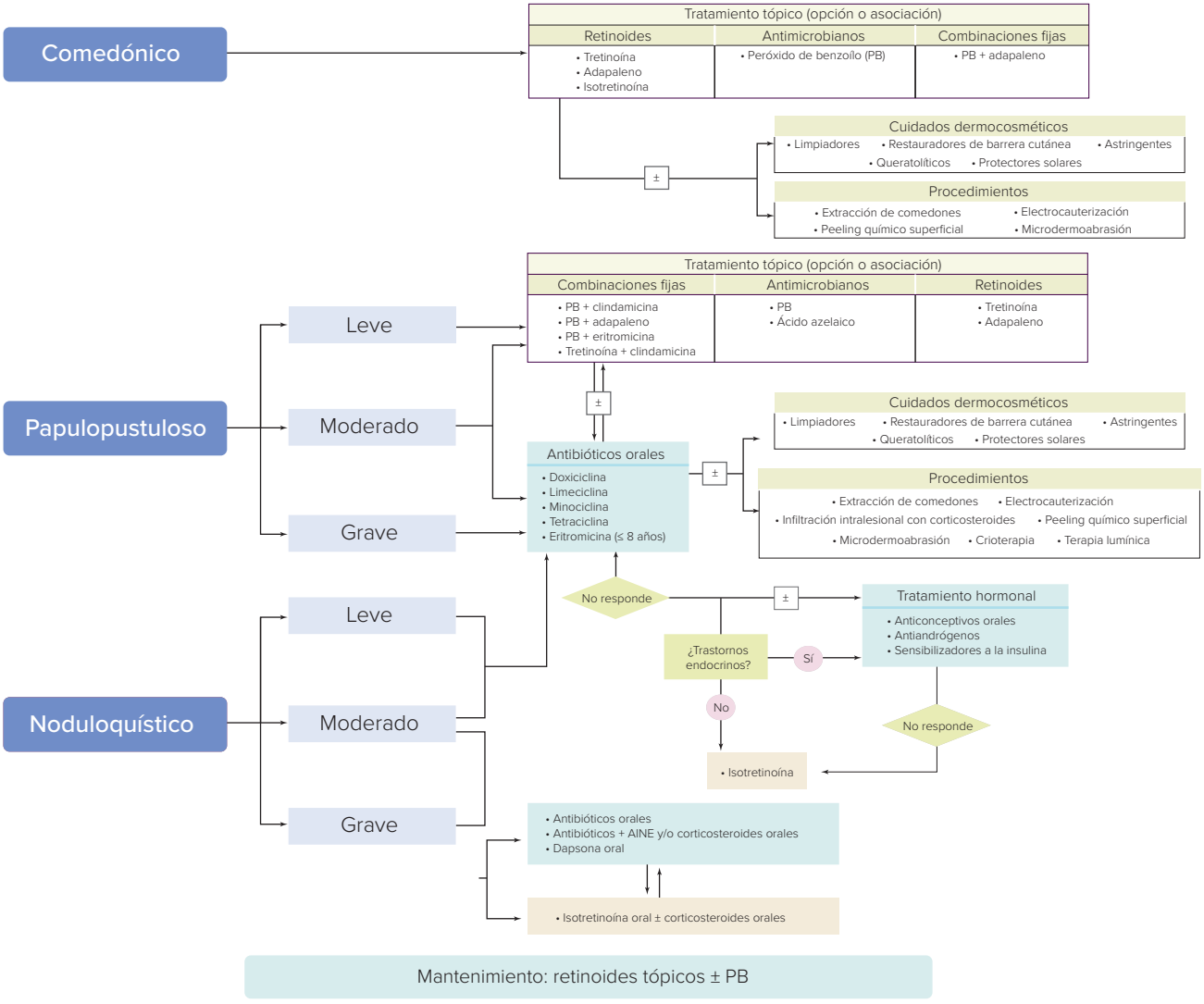
La crema de ácido azelaico al 20% tiene efecto antibacteriano y comedolítico; está indicada en acné inflamatoria papulopustulosa y da resultados variables.

El acné leve no debe ser tratado inicialmente con antibióticos sistémicos; si se utilizan deberán discontinuarse lo antes posible para evitar resistencia microbiana (uso máximo de 12 semanas).

En el acné moderado e inflamatorio pueden usarse antibióticos tópicos como fosfato de clindamicina al 1%, o eritromicina al 2%, sola o con acetato de cinc al 1.2% en solución o gel. Su uso como monoterapia propicia cepas de *P. acnes* resistentes al tratamiento. Éstos pueden ser combinados con peróxido de benzoílo, o retinoides tópicos (véase cap. 169), o ambos, con lo cual se optimiza su eficacia. Hay combinaciones de peróxido de benzoílo al 5% con eritromicina o clindamicina al 1%. Debe tenerse en cuenta el riesgo de dermatitis por contacto y fotosensibilización.

En caso de acné resistente a terapia tópica se recomiendan las tetraciclinas por vía oral. De éstas, se considera que la minociclina (50 a 100 mg/día) y la doxiciclina (50 a 100 mg/día) son más eficaces dadas sus propiedades lipofílicas que les permiten penetrar adecuadamente en los microcomedones. También se pueden usar: oxitetraciclina (250 a 500 mg/día), trimetoprim/sulfametoxazol (80/400 mg dos veces al día), o eritromicina (1 g/día), aunque se ha reportado resistencia bacteriana alta con esta última, y su uso se limita a pacientes embarazadas y niños menores de 12 años. Se administran por periodos de 2 a 4 meses. La mejoría originada por las tetraciclinas se debe a su efecto sobre el sebo, al impedir la transfor-

booksmedicos.org



Esquema 2-2. Algoritmo para el tratamiento del acné, 2014, del Grupo Ibero Latinoamericano de Estudios del Acné, del CILAD. PB, peróxido de benzoílo.

mación de triglicéridos en ácidos grasos libres, su acción antibacteriana contra *P. acnes* y su efecto inmunomodulador al inhibir la quimiotaxis de neutrófilos, la formación de citocinas proinflamatorias y la formación de metaloproteinasas. La limeciclina inicialmente se administra en dosis de 300 mg/día por dos semanas, y después de 150 mg/día.

Los antibióticos y antimicrobianos deben administrarse por periodos máximos de 12 semanas y no menores de ocho semanas. No se recomienda combinar antibióticos tópicos y orales porque no ofrece beneficio adicional y aumenta el riesgo de resistencia bacteriana muchas veces se agrega peróxido de benzoílo mezclado con el antibiótico tópico para disminuir este riesgo. Nunca deben utilizarse antibióticos sistémicos como monoterapia en acné.

La dapsona (diaminodifenilsulfona [DDS]; véase cap. 169) (100 a 200 mg/día) da buenos resultados en acné *conglobata*; se administra por varios meses. Se evalúa la utilidad de esta última por vía tópica en gel al 7.5%. En algunos pacientes también se ha utilizado el sulfato de cinc (75 mg/día).

Los antiandrógenos, como el acetato de ciproterona, 2 mg o drospirenona 3 mg, combinados con etinilestradiol, 0.035 o 0.050 mg, deben reservarse para pacientes con alteraciones hormonales demostradas. Responden mejor los casos inflamatorios papulopustulosos moderados y graves, así como los noduloquísticos. Son de elección, aquellas pacientes que tienen sospecha de hiperandrogenismo que presentan otros signos de virilización, como seborrea, alopecia, hirsutismo y alteraciones menstruales. La espironolactona también se usa como antiandrógeno por vía oral (100 a 200 mg/día), disminuye la producción y bloquea el efecto de los andrógenos en los tejidos diana, compitiendo por los receptores de andrógenos. Disminuye el tamaño de la glándula sebácea y su producción. Es ideal en mujeres resistentes al tratamiento convencional y en las que no quieren realizar terapias con

booksmedicos.org

anticonceptivos orales. En el edema sólido facial se emplean con resultados variables prednisona, isotretinoína, ketotifeno y clofazimina, así como masaje linfático.

La isotretinoína (ácido 3-*cis*-retinoico) (0.5 a 1 mg/kg/día hasta llegar a una dosis total de 120 a 200 mg/kg de peso corporal) se administra en promedio por lo menos durante 4 a 6 meses, o dos meses más luego de la curación clínica; de acuerdo con el peso se administran 20 a 40 mg/día en una sola toma diaria. Si hay efectos adversos importantes se reducen 20 mg; en ausencia de respuesta adecuada después de dos meses de tratamiento se aumentan 20 mg, sin sobrepasar 2 mg/kg/día. Si hay recaída (20 a 40%) puede repetirse el esquema, y se recomienda emplear algún retinoide tópico (véase cap. 169) postratamiento para disminuir el índice de recidivas. El medicamento se utiliza en casos de acné *conglobata* y noduloquístico, cicatrización anormal, seborrea intensa, lesiones en la espalda, recidivas frecuentes, formas que no mejoran con el tratamiento convencional, o ante daño psicológico; algunos recomiendan este medicamento en casos de depresión, dismorfofobia o antecedentes de politerapia con recidiva frecuente.

Los efectos secundarios dependen de la dosis; los más frecuentes son queilitis descamativa, xerosis de narinas, epistaxis, xeroftalmía, conjuntivitis, intolerancia a lentes de contacto, cefalea, dolores articulares y musculares, fatiga, así como incremento de aminotransferasas séricas, triglicéridos y colesterol, y leucopenia. Son más raros el granuloma piógeno, la infección por *Staphylococcus aureus* y el aumento de la presión intracraneal (seudotumor cerebral) especialmente cuando interactúa con tetraciclinas. Aún existe controversia entre la relación del medicamento con enfermedad inflamatoria intestinal y depresión. Debe reducirse la dosis a la mitad si las transaminasas aumentan tres veces su valor de referencia o ante un incremento de triglicéridos de más de 400 mg/dL; por arriba de 700 mg/dL existe riesgo de pancreatitis. Cuando se administra isotretinoína puede ser conveniente el uso de lágrimas artificiales y acetaminofeno; debe recordarse que interactúa también con vitamina A, todas las tetraciclinas, derivados azólicos, anticonvulsivos, rifampicina y metotrexato (véase cap. 169). Con alcohol puede haber efecto disulfiram (Antabus). Durante el tratamiento se practicarán cada 30 a 90 días: biometría hemática, pruebas de función hepática y medición de lípidos séricos. Debido al riesgo de teratogenicidad, la isotretinoína debe administrarse con consentimiento informado en mujeres en edad fértil, y se usarán anticonceptivos cuando menos un mes antes y uno después de suspenderla. El tiempo aconsejable para poder embarazarse es de dos meses luego de suspendida. Los métodos intervencionistas que se usan en acné activo y para reparación de secuelas cicatrizales, como quimioexfoliación superficial, dermaroller en mesoterapia, subsición, microdermoabrasión superficial, terapias lumínicas y láser no ablativo (*v. gr.*, CO_2), no están contraindicados. Se han informado casos de depresión y suicidio en pacientes tratados con isotretinoína. En grandes estudios poblacionales donde se ha comparado isotretinoína y antibiótico, no hay diferencia significativa en la incidencia de tales efectos. Actualmente existen nuevas tendencias consensuadas por grupos de expertos, que recomiendan usar "minidosis" que van desde 5 hasta 20 mg, tres veces por semana, consiguiendo sebosupresión con pocas recidivas y buenos resultados a largo plazo.

En algunas lesiones quísticas pueden administrarse glucocorticoides (véase cap. 169) por vía intralesional, y en acné *fulminans*, por vía sistémica, solos o junto con antibióticos sistémicos, antes de iniciar isotretinoína; también es posible usar azatioprina (véase cap. 169) (3 mg/kg/día), quinolonas y sulfonas. En la tétrada de oclusión folicular, para un mejor manejo se deben practicar estudios hormonales e inmunológicos, y dar tratamiento medicoquirúrgico con antibióticos tópicos y sistémicos e isotretinoína, así como considerar la posibilidad de usar DDS (véase cap. 169), prednisona, triamcinolona intralesional y compuestos biológicos (véase cap. 169) como infliximab, etanercept o adalimumab.

En el acné queloideo no es recomendable el tratamiento quirúrgico de las lesiones del tronco. Cuando no hay lesiones activas, las cicatrices superficiales mejoran un poco con el uso de un abrasivo de óxido de aluminio, que puede usarse para lavar la cara durante 2 min, tres veces por semana. En algunos enfermos es factible recurrir a la exfoliación química (*peeling*) superficial y, en casos de cicatrices graves, a la exfoliación quirúrgica o dermabrasión (cap. 172).

En la actualidad las terapias con láser y las basadas en luz actúan directamente sobre *P. acnes*, la glándula sebácea, o el infundíbulo del folículo piloso. Algunos tratamientos con luz visible incluyen luz azul, luz azul-roja, luz blanca fría y diodos emisores de luz (*light emitting diode*). Su eficacia se debe a la fotosensibilidad de las porfirinas IX producidas por *P. acnes* que al contacto con una sustancia fotosensibilizante (ácido aminolevulínico y metilaminolevulinato) producen radicales libres citotóxicos y oxígeno singlete.

En las terapias con láser se incluyen: colorante pulsado (*pul sed dye laser*) que parece reducir el tamaño de las glándulas sebáceas y mejora la inflamación; el KTP (potasio-titanio-fosfato) genera beneficios sobre las glándulas sebáceas por efecto térmico, y es utilizado en lesiones vasculares, y el láser de dióxido de carbono (CO_2) que, al igual que el de neodimio-itrio-aluminio-granate (Nd-YAG), y más recientemente láser de picosegundos de 1 064 nm, son empleados para el tratamiento de cicatrices. El costo operativo de estos procedimientos y el número de sesiones que se requieren, aún son inaccesibles al grueso de la población.

La decisión de tratar cicatrices secundarias depende de su localización, su aspecto estético y la magnitud de la afección funcional. La modalidad del tratamiento depende del tipo de cicatriz. Pueden ser tratadas por subsición, abrasiones física y química, mesoterapia tipo *dermaroller (agujas de 0.5 hasta 2 mm)*, aplicación intradérmica de plasma rico en plaquetas, sustancias de relleno (ácido hialurónico), láser, radiofrecuencia o combinación de varias modalidades. La dermabrasión mecánica se utiliza para eliminar cicatrices de tipo superficial y reducir las profundas. No es útil en lesiones en picahielo. Puede dejar hiperpigmentación residual. El tratamiento por "*peelings*" químicos medios o profundos (ácido tricloroacético) puede ayudar a las cicatrices

booksmedicos.org

en picahielo y aquellas en forma de U. Pueden dejar hipopigmentación o hiperpigmentación y cicatrices.

Las cicatrices hipertróficas pueden presentar resolución sin tratamiento, las queloideas tienden a persistir. Algunas requieren retinoides (véase cap. 169), apósitos de silicón o esteroides tópicos o intralesionales. Actualmente se usa el trasplante de fibroblastos autólogos para incrementar la síntesis de colágena y mejoría de las cicatrices.

El Grupo Ibero Latinoamericano de Estudios del Acné (GLEA/GILEA) del CILAD propone el algoritmo que se muestra en el esquema 2-2 para el tratamiento del acné.

Aspectos psicosociales

Se ha considerado que el acné se exacerba por estrés, el cual puede influir sobre la autorregulación adrenocorticotrópica de los procesos inflamatorios de la piel en sus primeras etapas. Los efectos psicológicos del acné se han señalado en múltiples estudios; incluyen vergüenza (70%), ansiedad (63%), baja autoestima (67%) y contacto social deficiente (57%). También se ha demostrado afección en las habilidades funcionales, así como asociación con depresión y aumento en la frecuencia de ideación suicida en comparación con la población general. El uso de escalas para valorar los aspectos psicosociales y la calidad de vida del paciente permite comprender el grado de minusvalidez social generada por el padecimiento, y orienta a establecer un mejor manejo terapéutico. Existen herramientas como el Índice Dermatológico de Calidad de Vida (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI), y la Escala de Calidad de Vida en Acné (*Acne Quality of Life Scale*, AcneQOL) y los exámenes PHQ-2 de Dermatología-Estandarizados para la Depresión y la Ideación Suicida (PHQ-2 *in Dermatology-Standardized Screening for Depression and Suicidal Ideation*). que pueden ser de utilidad en la evaluación integral inicial.

Pronóstico

Es recomendable que el médico tratante posea empatía, entereza y optimismo ante los pacientes acneicos, ya que probablemente los acompañará durante varios años en la historia natural de su dermatosis. En cuanto le sea posible, debe establecer factores pronósticos relacionados con la mayor gravedad que muestre el paciente en cada visita. Considérense: historia familiar, edad de inicio muy temprana o en fase de adulto, fases inflamatorias persistentes o de recidiva frecuente, desencadenantes androgénicos, acné troncal, secuelas físicas (hiperpigmentación, cicatrices) y psicológicas (incluyendo mitos persistentes, dismorfosis), ya presentes al iniciar el tratamiento (*v. gr.* tiempo sin haber recibido formalmente alguna terapéutica).

Bibliografía

Akçınar1 UG, Ünal E, Doğruman F. *Demodex spp. as a possible aetiopathogenic factor of acne and relation with acne severity and type.* Adv Dermatol Allergol 2018; XXXV (2):174-181.

Arenas-Soto CM, Sabogal-Gómez MV. *Espironolactona. Uso en dermatología*. Piel. 2017;32(2):108-113.

Bakry OA, Samaka RM, Sebika H, Seleit I. *Toll-like receptor 2 and P. acnes: do they trigger initial acne vulgaris lesions?* Anal Quant Cytol Histol 2014; 36(2):100-10.

Barbieri JS, Choi JK, Mitra N, Margolis DJ. *Frequency of treatment switching for spironolactone compared to oral tetracycline-class antibiotics for women with acne: A retrospective cohort study 2010-2016*. J Drugs Dermatol. 2018 1;17(6): 632-638.

Bonebrake R, Casey MJ, Huerter C, Ngo B, O'Brien R, Rendell M. *Ethical challenges of pregnancy prevention programs*. Cutis 2008; 81(6):494-500.

Bowe W, Kober M. *Therapeutic update: acne*. J Drugs Dermatol. 2014 Mar; 13(3):235-8.

Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. Br J Dermatol. 2014; 170:1219-1225.

Chlebus E, Serafin M, Chlebus M. *Is maintenance treatment in adult acne important? Benefits from maintenance therapy with adapalene, and low doses of alpha and beta hydroxy acids*. J Dermatolog Treat. 2018; 6:1-13.

Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. *Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options*. J Clin Aesthet Dermatol. 2017 Sep;10(9):12-23.

Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, *et al. Acne vulgaris, a disease of Western civilization*. Arch Dermatol 2002; 138: 1584-90.

Del Rosso JQ. J *Who is accountable when patients do not achieve successful treatment for their acne*? Drugs Dermatol. 2018 1;17(6):599-600.

Dessinioti C, Katsambas A. Difficult and rare forms of acne. Clin Dermatol. 2017; 35(2):138-146

Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Seite S. *Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne*. Exp Dermatol 2017; 26:798-803.

Dreno B, Pecastaings S, Corvec S, Veraldi S. *et al. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates*. JEADV 2018, 32 (Suppl. 2), 5-14

Dreno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez-Viera M. Bouloc A. *The influence of exposome on acne.* JEADV 2018, 32, 812–819.

Dreno B. *What is new in the pathophysiology of acne, an overview*. JEADV 2017; 31(Suppl 5): 8-12.

Gebauer K. *Acne in adolescents*. Aust Fam Physician. 2017; 46(12):892-895

Grimalt F, Cotterill J. *Dermatología y Psiquiatría*. Schering España 2002:227-233.

booksmedicos.org

HB Prather, M Alam, E Poon, KA Arndt, JS. Dover, *Laser safety in isotretinoin use: a survey of expert opinion and practice.* Dermatol Surg. 2017;43:357-363.

Hernández-Cano N, De Lucas R, Lázaro TE, *et al. Edema sólido facial persistente asociado a acné vulgar: tratamiento con corticoides sistémicos*. Actas Dermosifilogr 1999; 90:185-95.

Kaminsky A, Flores-White M; Poletti ED, Adame Miranda G, Arias-Gómez MI, Begatin E *et al. Acné. Un enfoque global*. Editor Colegio Ibero Latinoamericano de estudio del acné. 2a. Ed. Buenos Aires. CILAD. 2012:179-181.

Katta R, Kramer MJ. *Skin and Diet: An Update on the Role of Dietary Change as a Treatment Strategy for Skin Disease*. Skin Therapy Lett. 2018; 23(1):1-5.

Kircik LH. *Re-evaluating Treatment Targets in Acne Vulgaris: Adapting to a New Understanding of Pathophysiology*. J Drugs Dermatol 20141; 13(6):s57-60.

Layden JJ, Del Rosso JQ. *Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: a status report*. Dermatol Clin 2009; 27(1):1-15.

Lee JK, Smith AD. Metformin as an adjunct therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris. Dermatol Online J. 2017; 15;23(11).

Mahmood SN, Bowe WP. *Diet and acne update: carbohydrates emerge as the main culprit.* J Drugs Dermatol 2014; 13(4):428-35.

Massa AF, Burmeister L, Bass D, Douboulis CC. *Acne Fulminans: Treatment Experience from 26 Patients.* Dermatology 2017;233:136-140.

McDonald K, Shelley, Jafferany M. *The PHQ-2 in Dermatology—Standardized Screening for Depression and*

Misely L. *Consequences of psychological distress in adolescents with acne*. J Invest Dermatol 2011; 131(2):290-2.

Moreno-Arrones OM, Boixeda P. *Importancia de la inmunidad innata en el acné*. Actas Dermosifiliogr. 2016;107(10):801-805.

Mwanthi M, Zaenglein AL. *Update in the management of acne in adolescence.* Curr Opin Pediatr. 2018;30 (4):492-498.

New York: Springer-Verlag. Heidelberg-Berlin, 1975.

Pizatti A, Passoni E, Nazzaro G. *Monolateral Favre-Ra couchot Syndrome Following Long-term Exposure to Infrared Waves.* JAMA Dermatology. 2018;154(5):623-625.

Plewing G, Kligman AM. *Acne. Morphogenesis and Treatment*.

Poletti-Vázquez ED, Hernández Collazo AA. *Acné: nuevas tendencias, mejores estrategias.* En; Sociedad Mexicana de Dermatología, A.C. Arenas Guzmán R, Torres Guerrero E, Salazar Rojas E, coordinadores PRODERMA. Programa de Actualización en Dermatología. Ciclo 1. Ciudad de México. Artmed, Panamericana. 2017. pp. 73-108. (Sistema de Educación Continua a Distancia, v.1)

Prevost N, English JC. *Isotretinoin: update on controversial issues*. J Pediatr Adolesc Gynecol 2013; 26(5):290-3.

Rademaker M, Birchall N, Wishart. J. *Isotretinoin 5 mg/day for persistent adult acne.* Australas J Dermatology. 2013; 54 (Suppl.2), p 20.

Rademaker M. *Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us?* Australas J Dermatology. 2013; 54, 157–162.

Rose AE. *Therapeutic Update on Acne Scarring*. J Drugs Dermatol 2014 1; 13(6):651-654.

Ruiz-Esmenjaud J. *Acné: historia y controversias*. Dermatol Rev Mex 2018; 62(3):189-191.

Shamban AT, Narurkar VA. *Multimodal Treatment of acne, acne scars and pigmentation*. Dermatol Clin 2009; 27(4):459-71.

Smith RN, Mann NJ, Braue A, *et al. A low-glycaemic load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial.* Am J Clin Nutr 2007; 86:107-15.

Spring LK, Krakowski AC, Alam M, *et al. Isotretinoin and timing of procedural interventions: a systemic weview with consensus recommendations.* JAMA Dermatol. 2017;153: 802-809.

Thoreau E, Arlabosse JM, Bouix-Peter C, *et al. Structure-based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RARγ agonist for the treatment of acne.* Bioorg Med Chem Lett. 2018; 1;28(10):1736-1741.

Yun CH, Yun JH, Baek JO, Roh JY, Lee JR. *Demodex mite density determinations by standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination and their relations with clinical types and distribution patterns*. Ann Dermatol. 2017; 29:137-142.

booksmedicos.org

Rosácea

CAPÍTULO 3

Sinonimia

Acné rosácea, cuperosis.

Definición

Dermatosis crónica de origen desconocido y fisiopatología incierta; en la cara se localiza en nariz, mejillas, mentón y frente. Se caracteriza por un componente vascular que da lugar a un eritema persistente y accesos de tipo acneiforme que muchas veces terminan en una forma hipertrófica llamada fima y suele acompañarse de afección ocular. Los tipos clínicos son eritematotelangiectásico, papulopustular, fimatoso y ocular.

Datos epidemiológicos

La frecuencia varía de 0.1 a 1% de la consulta dermatológica. Se estima que en Estados Unidos hay 14 millones de pacientes. En Suecia afecta a 10% de la población, pero no es más frecuente en Australia, donde la exposición solar es intensa y un porcentaje alto de la población es de raza blanca. Predomina en mujeres de raza blanca de 30 a 50 años de edad, con una proporción de 3:1 a 5:1; en jóvenes afecta más a varones.

Etiopatogenia

Se considera un síndrome, si bien se desconoce la causa; se ha relacionado con alteraciones de la respuesta inmune innata. Hay informes de casos familiares, predisposición genética y factores ambientales. Su presencia en áreas faciales fotoexpuestas indica influencia a exposición a la luz solar (UV), el calor y el frío, así como los episodios de rubor facial. La barrera cutánea puede estar alterada y suele haber signos de irritación.

Esta enfermedad se ha asociado con factores endocrinos (diabetes), gastrointestinales (se ha encontrado relación con úlcera gástrica o gastritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colon irritable, sobrecrecimiento bacteriano intestinal y presencia de *Helicobacter pylori*), o vasculares (hipertensión, dislipidemia), psiquiátricos (depresión, ansiedad), neurológicos (migraña y demencia), alimentarios, infecciosos o seborreicos; sólo en 20% de los enfermos hay antecedentes de acné y al parecer no existe afección de las glándulas sebáceas. Se acepta que se trata de una inflamación crónica con cambios vasculares secundarios a factores subyacentes como la sustancia P, serotonina, prostaglandinas, endorfinas y encefalinas. También se invoca una expresión aberrante de catelicidinas, elevación de calicreína 5 (KLK5), actividad proteolítica y alteración de receptores Toll-2 (TLR2) que permiten la liberación de citocinas proinflamatorias; además, se señala la participación de canales potenciales de receptores transitorios asociados a los factores desencadenantes, ya que pueden activarse por alteraciones de la temperatura y ciertos alimentos (capsaicina del chile y especias, cinamaldehído en canela, citrícos, tomate y chocolate).

Las formas granulomatosas o papulopustulares pueden representar una reacción a cuerpo extraño a estructuras queratinizadas, o de hipersensibilidad al ácaro *Demodex folliculorum* o a *Propionibacterium acnes*; la sensación de picazón se relaciona con *Demodex*; se observa mejoría con la humectación de la piel. Se ha señalado que la presencia de blefaritis en niños predice rosácea en adultos.

Aunque los factores psicológicos no son importantes, se produce vasodilatación de origen neurológico o emocional, por lo que algunos la consideran una angioneurosis. El rinofima u otros fimas es una etapa final ocasionada por aumento del flujo y vasculatura, proliferación de glándulas sebáceas y tejido fibroso; se ha relacionado al uso de lentes de contacto duras.

Clasificación

1. Eritematotelangiectásica (cuperósica).
2. Papulopustular (acneiforme).
3. Fimatosa (hipertrófica o rinofima).
4. Ocular y la variante granulomatosa.

Casificación en fenotipos (Modificada del Comité de Expertos de la Sociedad Nacional de Rosácea, 2018).

a) Criterios diagnósticos definitivos: 1. eritema centrofacial fijo en patrón característico con intensificación periódica; 2. cambios fimatosos

b) Criterios mayores (2 o más son diagnósticos): 1. rubor, 2. pápulas y pústulas, 3. telangiectasias, 4. manifestaciones oculares (telangiectasia marginal del párpado, inyección conjuntival, infiltrados corneales en espada, escleritis y escleroqueratitis)

c) Criterios secundarios: 1. sensación de quemazón, 2. edema, 3. resequedad, 4. sensación de hormigueo, 5. manifestaciones oculares no específicas (costras en base de pestañas en collarete o panal de abejas, irregularidades en margen palpebral, disfunción lagrimal)

booksmedicos.org

Figura 3-1. Rosácea.

Cuadro clínico

Se localiza en cara, dorso y alas nasales, surcos nasogenianos, mejillas, regiones malares, parte media de la frente y, con menor frecuencia, en mentón, alrededor de la boca o en el cuello. Suele ser bilateral (fig. 3-1). Las localizaciones extrafaciales son raras; siempre acompañan a lesiones en la cara, y se observan en la región esternal, la piel cabelluda e incluso el abdomen.

Se caracteriza por eritema, telangiectasias, piel seborreica, así como pápulas y pústulas pequeñas y superficiales; en etapas avanzadas hay lesiones hipertróficas (fig. 3-2). La evolución es crónica, con exacerbaciones producidas por aplicación de cosméticos, exposición a la luz solar o al calor, o consumo de bebidas alcohólicas. A veces se presentan remisiones o puede permanecer estacionaria sin llegar a pasar por todas las formas clínicas. No hay síntomas, pero sí accesos de rubor, ardor o prurito leve. La rosácea *fulminans* o pioderma facial es una forma grave que predomina en mujeres jóvenes, se relaciona con el embarazo y con enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa crónica idiopática (cap. 2). Una complicación rara es el linfedema crónico y persistente (*morbus Morbihan*) de la parte superior de la cara. Este edema sólido facial también se ha vinculado al acné (cap. 1).

Figura 3-2. Rosácea: eritema y brote de pústulas.

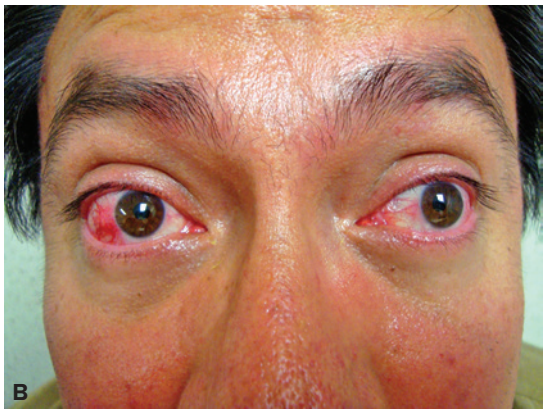


Figura 3-3. **A.** Rosácea y alteraciones oculares. **B.** Rosácea ocular (fig. 3-5).

Las manifestaciones oculares son frecuentes (50%); empiezan a los 30 o 40 años de edad; pueden preceder a las lesiones cutáneas (20%), y se exacerban en primavera y verano (fig. 3-3); afectan los párpados, la conjuntiva y la córnea; los síntomas son fotofobia, prurito y sensación de cuerpo extraño. Hay blefaritis escamosa, a menudo con chalazión; conjuntivitis difusa; vasos dilatados en arcada en el plexo límbico superficial, y queratitis rosácea que puede ser marginal, acompañarse de infiltrado subepitelial, y ser progresiva.

En la rosácea fimatosa existe gran tumefacción con consistencia blanda y poros dilatados. El rinofima predomina en varones de 40 a 50 años de edad, y es excepcional en orientales; el sitio más frecuente es la nariz; se observa menos a menudo en otras localizaciones, como la frente (metofima), el mentón (gnatofima), los párpados (blefarofima) y los oídos (otofima). Después hay fibrosis, telangiec-

booksmedicos.org

Figura 3-4. Rinofima.

tasias o dilataciones varicosas, con lo que la nariz adopta un aspecto abollonado que semeja apéndices nasales (fig. 3-4). La forma granulomatosa se presenta en regiones perioriificiales y en las mejillas (fig. 3-5); se observan pápulas o nódulos rojoamarillentos que a la diascopia tienen aspecto de jalea de manzana. En la rosácea infantil hay eritema permanente, pápulas y pústulas sin comedones, de preferencia en en áreas convexas de la cara que se acompañan de hiperemia oftálmico y queratitis (fig. 3-6).

Datos histopatológicos

Los cambios son inespecíficos: en la epidermis, hiperqueratosis, paraqueratosis o atrofia; en la dermis, edema, vasodilatación intensa con infiltrados perivasculares de linfocitos

Figura 3-5. Rosácea granulomatosa.

Figura 3-6. Rosácea infantil.

e histiocitos, o formación de granulomas tuberculoides, y presencia de elastosis solar (fig. 3-7). El tejido conjuntivo aparece fragmentado y desorganizado. En casos crónicos hay fibrosis e hiperplasia glandular.

Datos de laboratorio

Puede buscarse *D. folliculorum* mediante biopsia de superficie con cianoacrilato (cap. 1 y fig. 2-13); la presencia de cuatro

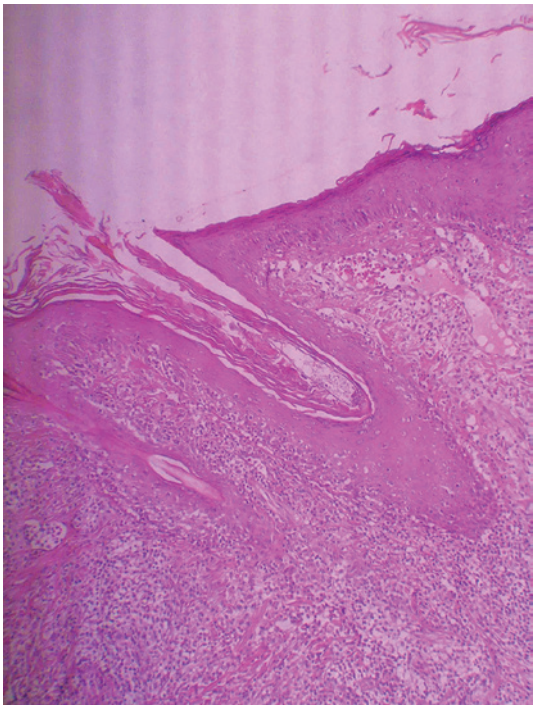


Figura 3-7. Histopatología de la rosácea (HE40X).

booksmedicos.org

o más ácaros por folículo es sugestiva de demodecidosis (cap. 2).

Diagnóstico diferencial

Acné vulgar (fig. 2-2), erupciones acneiformes, dermatitis perioral y demodecidosis (figs. 2-12 y 16-6), lupus eritematoso (fig. 31-1), dermatomiositis (fig. 34-1), erupción polimorfa lumínica (fig. 18-6), tubercúlides de la cara (fig. 83-13), dermatofitosis corticoestropeada de la cara, sarcoidosis (fig. 83-18), rosácea *fulminans* o pioderma facial (cap. 2).

Tratamiento

El tratamiento depende de la presentación clínica. Se recomienda lavado diario con agua y jabón; deben evitarse las cremas oleosas, las pomadas con glucocorticoides (véase cap. 169), la exposición a la luz solar, fuentes de calor o frío, bebidas alcohólicas y alimentos picantes, calientes o muy condimentados (chile, tomates, canela, chocolate), así como el uso de microcomputadoras. Es recomendable una psicoterapia de apoyo.

Localmente se usan lociones desengrasantes, como las que se utilizan para tratar el acné, que pueden diluirse a partes iguales con agua destilada. Es posible usar protectores solares con factor de protección (FPS) mínimo de 30, lociones con calamina, u otros astringentes comerciales suaves, así como peróxido de benzoílo en gel al 5%. Si se encuentran muchos ácaros debe usarse una crema de glicerolado neutro de almidón, o una loción de agua de rosas con polisulfuro de potasio al 5%, a diario, durante 1 o 2 meses. También se utiliza metronidazol en crema o gel al 0.1 y 0.75%; o solución de eritromicina o de sulfacetamida al 10%, esta última con azufre al 5%; champú con disulfuro de selenio al 1%; gel de ácido azelaico al 15%; retinoides (véase cap. 169) como la tretinoína, o los inhibidores de calcineurina, como el pimecrolimus crema al 1% y con productos herbales para disminuir el eritema transitorio. Hoy día se han aprobado tratamientos para lesiones inflamatorias como ivermectina crema al 1%; para el eritema facial persistente como el gel de tartrato de brimonidina al 0.5% que es vasoconstrictor y antiinflamatorio. Para mejorar la sensación de quemazón se ha usado una crema de azeloyl diglicinato de potasio al 5% combinado con hidroxipropilquitosan.

Por vía sistémica se usan: cloroquinas, como hidroxicloroquina, 250 mg/día durante 3 a 4 meses; tetraciclinas, 250 a 750 mg/día, o minociclina, 50 a 100 mg/día, por periodos de seis semanas (estos medicamentos también mejoran las lesiones oculares); metronidazol, 250 mg cada 12 h durante tres semanas a tres meses; eritromicina, 250 mg tres veces al día, azitromicina 500 mg al día por dos semanas, claritromicina 250 mg dos veces al día durante cuatro semanas y luego a diario durante otras cuatro semanas, doxiciclina 100 mg dos veces al día durante cuatro semanas y después a diario durante otras cuatro semanas, o bien, isotretinoína, 0.5 a 1 mg/kg/día durante 12 semanas. La probable relación con *H. pylori* podría explicar el beneficio de la claritromicina por vía oral.

En los ojos se requieren aseo local frecuente, antisépticos, y uso de lágrimas artificiales, azitromicina 1.5% gotas o ciclosporina local. Cuando hay blefaritis se emplea disulfuro de selenio. Puede ser necesario administrar glucocorticoides tópicos (véase cap. 169) para evitar perforación corneal.

Para el rinofima lo mejor es la descorticación quirúrgica total o parcial con escalpelo, electrocirugía o láser. En telangiectasias se han usado electrocoagulación, criocirugía y láser vascular de anilinas, luz intensa pulsada (IPL) o Nd-YAG de pulso largo. Para el edema sólido facial se recomienda masaje linfático y administración de triamcinolona por vía intralesional.

En la página web de la *National Rosacea Society*, http:// www.rosacea.org, hay información disponible para médicos y pacientes (en idioma inglés).

Bibliografía

Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F, *et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea*. Arch Dermatol 2008; 144(2):167-71.

Crawford G, Pelle M, James W. *Rosacea. Etiology, pathogenesis and subtype classification*. J Am Acad Dermatol 2004; 51:327.

Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, *et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea*, part 5: *a guide on the management of rosacea*. Cutis 2014; 93(3):134-8.

Del Rosso JQ. *Topical α-Agonist Therapy for Persistent Facial Erythema of Rosacea and the Addition of Oxmetazoline to the Treatment Armamentarium: Where Are We Now*?. J Clin Aesthet Dermatol 2017; 10(7):28-32.

Feldman SR, Huang WW, Huynh TT. *Current drug therapies for rosacea: a chronic vascular and inflammatory skin disease*. J Manag Care Pharm 2014; 20(6):623-9.

Haber R, El Gemayel M. *Comorbidities in rosacea: A systematic review and update*. J Am Acad Dermatol 2017: S0190-9622 (17)32342-3.

Holmes AD, Spoenlin J, Chien AL, *et al. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways*. J Am Acad Dermatol 2018; 78(1):156-166.

Katta R, Kramer MJ. *Skin and Diet: An Update on the Role of Dietary Change as a Treatment Strategy for Skin Disease*. Skin Therapy Let 2018; 23(1):1-5.

Kim MB, Kim GW, Park HJ, *et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea*. J Dermatol 2011; 38:1135-1139.

booksmedicos.org

McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. *Papulopustular rosacea: Prevalence and relationship to photodamage*. J Am Acad Dermatol 2010; 63:33-9.

Oge LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. *Rosacea: Diagnosis and Treatment*. Am Fam Physician 2015; 92(3):187-96.

Powell FC. *Rosacea*. N Eng J Med 2005; 352:793-803.

Pelle M, Crawford G, James W. *Rosacea. II Therapy*. J Am Acad Dermatol 2004; 51:499.

Renieri G, Brochhausen C, Pfeiffer N, Pitz S. *Chronic Eyelid Oedema and Rosacea (Morbus Morbihan): Diagnostic and Therapeutic Challenges*. Klinische Monatsbl 2011; 228(1):19-24.

Schaller M, Schofer H, Homey B, *et al. Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options*. J Dtsch Dermatol Ges 2016;14 Suppl 6:17-27.

Schaller M, Almeida LM, Bewley A, *et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel*. Br J Dermatol 2017; 176(2):465-471.

Tanghetti E, Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, *et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 4: a status report on physical modalities and devices*. Cutis. 2014; 93(2):71-6.

Veraldi S, Raia DD, Schianchi R, *et al. Treatment of symptoms of erythemato-telangiectatic rosacea with topical potassium azeloyl diglycinate and hydroxypropyl chitosan: Results of a sponsor-free, multicenter, open study.* J Dermatolog Treat. 2015; 26(2):191-2.

Tuzun Y, Wolf R, Kutlubay Z, *et al. Rosacea and rhinophyma*. Clin Dermatol 2014;32 (1):35-46.

Wilkin J, Dahl M, Detmar M, *et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea.* J Am Acad Dermatol 2002; 46:584-7.

Wilkin JK. *Rosacea. Review*. Int J Dermatol 1983; 22(7):393-401.

Zide MF. *Surgical removal of rhinophyma*. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66(10):2168-77.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN II

Dermatosis reaccionales

Contenido

Capítulo 4. Dermatitis por contacto
Capítulo 5. Dermatitis atópica
Capítulo 6. Liquen simple crónico
Capítulo 7. Dermatitis de la zona del pañal
Capítulo 8. Dermatitis seborreica
Capítulo 9. Eccema numular
Capítulo 10. Eccemátides
Capítulo 11. Dermatosis medicamentosas
Capítulo 12. Eritema multiforme
Capítulo 13. Síndrome de Stevens-Johnson
Capítulo 14. Necrólisis epidérmica tóxica
Capítulo 15. Eritrodermias
Capítulo 16. Corticodermias
Capítulo 17. Prurigo por insectos (cimiciasis)
Capítulo 18. Prurigo actínico
Capítulo 19. Prurigo nodular de Hyde
Capítulo 20. Urticaria

CAPÍTULO 4

Dermatitis por contacto

Sinonimia

Eccema por contacto.

Definición

Síndrome reaccional causado por la aplicación de una sustancia en la piel; actualmente se reconocen otras fuentes de contacto además de la aplicación directa, como la aerotransportada y por objetos contaminados. La dermatitis por contacto puede ser eccematosa aguda o liquenificada y crónica; se origina por un irritante o por un mecanismo de sensibilización. Es favorecida por atopia y humedad.

Datos epidemiológicos

Es una de las dermatosis más frecuentes; constituye 5 a 10% de las consultas dermatológicas. Se observa en ambos sexos y puede presentarse a cualquier edad.

En Estados Unidos, las principales causas son hiedra venenosa, níquel, cromato, formaldehído, etilendiamina, mercaptobenzotiazol, tiuram y parafenilendiamina. En México son los mismos, con excepción de la etilendiamina, y se agregan, como importantes causantes de dermatitis de contacto los detergentes; níquel (joyería de fantasía), medicamentos y cromo (cemento). Los dos primeros se observan más en mujeres y el último en varones; con poca frecuencia se ha observado dermatitis por látex en personal médico, por papel (colofonia, formaldehído) en empleados administrativos, y el síndrome de hule blanqueado en personas que usan calcetas o calcetines manufacturados en países asiáticos, donde se usa un proceso incompleto de vulcanizado para el elástico del calcetín deportivo, que genera un subproducto alergénico de carbamatos. Se origina también por yatrogenia o como enfermedad ocupacional, y representa 25 a 50% de las enfermedades laborales, especialmente en las manos. En niños un 20% de las dermatitis son por contacto y causadas por metales, medicamentos, preservativos y fragancias.

Etiopatogenia

Puede originarse debido a cualquier sustancia u objeto que esté en contacto directo con la piel. El mecanismo de producción es por irritante o por sensibilización; si interviene la luz puede ser fototóxica o fotoalérgica, y hay

booksmedicos.org

un tipo inmediato de reacción por contacto (urticaria de contacto).

En la dermatitis por contacto con irritante, *venenata* o no inmunitaria, no hay sensibilidad previa. La susceptibilidad es individual y puede originarse por irritantes débiles o potentes (tóxica), o por factores mecánicos o físicos como frío y calor. La que sobreviene por irritantes débiles se debe a acumulación por acción repetida y prolongada de una sustancia; la tóxica se presenta al primer contacto (cuadro 4-1). En general se produce daño celular si la sustancia se aplica por tiempo y en cantidad suficientes, y de éstos depende la intensidad de la reacción.

La dermatitis por sensibilización, o alérgica, aparece en individuos con sensibilización previa; se produce una reacción inmunitaria de tipo IV (hipersensibilidad tardía). Hay una fase de inducción que dura cuatro días a varias semanas. El alergeno suele ser un hapteno que penetra la epidermis, se une a una proteína cutánea y forma un antígeno completo, que es procesado por las células de Langerhans y presentado a las células T, con proliferación subsiguiente de células T efectoras y de memoria en las regiones paracorticales de los ganglios linfáticos; dichas células entran en la circulación.

La fase de desencadenamiento (inducción), o reacción de hipersensibilidad mediada por células, ocurre a las 48 h luego de la reexposición. Los linfocitos específicamente sensibilizados reconocen los alergenos, lo cual origina transformación blástica y proliferación clonal, con liberación de mediadores de la inflamación; también participan neutrófilos, monocitos y basófilos. La sensibilidad por contacto puede

Cuadro 4-1. Causas más frecuentes de la dermatitis por contacto.

Irritantes primarios	
Sustancias químicas	Ácidos, álcalis y sales inorgánicas: ácidos clorhídrico, fluorhídrico, nítrico, crómico; hidróxido de sodio (jabones), hidróxido de potasio; carbonato y silicato de sodio y potasio, óxido de calcio.
Amoniaco	Orina y heces.
Ácidos orgánicos	Ácido oxálico (en vegetales [ortiga] y animales celenterados [larvas de mariposas y medusas]).
Productos industriales	Material de curtiduría, tintes, plásticos y vidrio, disolventes y limpiadores, oxidantes en resinas acrílicas, reductores: tioglicolatos (usados para permanentes), alquitranes.
Sustancias sensibilizantes	
Sales de cromo	Cemento.
Níquel	Collares y joyería de fantasía, cremalleras, hebillas, encendedores, monedas, relojes, navajas, herramientas de trabajo, pinturas y esmaltes.
Cobalto	Junto con cromo y níquel en: pigmentos, detergentes, lubricantes, insecticidas, tintes, fertilizantes, prótesis.
Sales de mercurio y oro	Medicamentos.
Enzimas biológicas y blanqueadores ópticos	Productos para el hogar (limpiadores y detergentes).
Fármacos	Pomadas, tinturas, jabones y otros productos con: antihistamínicos, antibióticos (neomicina y penicilina), anestésicos derivados de las caínas (picratos y cremas para hemorroides, anestésicos locales), mercuriales, sulfamidas, nitrofuranos, compuestos de azufre, yodo, ácido retinoico, peróxido de benzoílo, violeta de genciana, alquitrán de hulla, etilendiamina (vehículo). Antisépticos: permanganato de potasio, violeta de genciana, mercurio (timerosal [merthiolate] = mercurial + ácido tiosalicílico: conservador en gotas oftálmicas, óticas y nasales, vacunas), hexaclorofeno.
Remedios caseros y plantas	Ajo, limón, hiedra venenosa, *Metopium brownei* (chechen) y otros.
Productos industriales	Textiles, materiales de curtiduría, industrias gráficas y galvánicas, pinturas, vulcanización del caucho y del hule (tiuram, mercaptanos, mercaptobenzotiazol y carbamatos), resinas epóxicas (adhesivos, laminados, pintura, electrónica, restauración dental) y acrílicas.
Cosméticos	Parafenilenodiamina (tintes para el pelo, telas, cuero, reveladores de fotografía y colorantes azoicos, antioxidante en fabricación de hule, aceites y grasas), sustancias vegetales, colorantes y conservadores (perfumes, quaternium 15), pinturas de labios, maquillajes y cremas, antisudorales como el hidróxido de aluminio (desodorantes), colofonia, fragancias (aldehído cinámico, alcohol cinámico, hidroxicitronella, eugenol, geraniol, isoeugenol y "almizcle" de roble), adhesivos, tintas y aceite de corte, kathon (isotiazolinona), medicamentos y productos de limpieza, formaldehído: desinfectantes, procedimientos de curtido, fotografía, telas en planchado permanente, industria del plástico y parabenos; bálsamo de Perú (en saborizantes de dulces, bebidas, vinos y pastelería, fijador de perfumes, medicamentos tópicos); resinas naturales (barnices, ceras, limpiadores de pino, material para impresión dental y adhesivos).

booksmedicos.org

durar varios meses o de por vida, tanto como las células efectoras sean capaces de reconocer el hapteno específico.

Las dermatosis en las que interviene la luz ocurren por sustancias de bajo peso molecular que se transforman en irritantes o sensibilizantes por efecto de radiación con luz ultravioleta o luz visible de onda corta. En la dermatitis por contacto fototóxica no participan mecanismos inmunitarios; se debe a exposición simultánea a una sustancia química y radiación ultravioleta de 290 a 400 nm (nanómetros). Siempre aparece con la primera exposición; se necesitan concentraciones altas de la sustancia, así como luz intensa, y no se observan reacciones cruzadas; cuando se produce por vegetales o derivados que contienen furocumarinas, la dermatitis se denomina fitofotodermatitis; cuando es producida por aceite de bergamota que es utilizado en la elaboración de colonias recibe el nombre de dermatitis de Berloque.

La dermatitis por contacto fotoalérgica se produce por un mecanismo inmunitario; hay sensibilización previa debida a exposición al fotosensibilizante y a luz de 320 a 400 nm y a veces por luz indirecta. La dermatitis por contacto fotoalérgica es rara y requiere varias exposiciones; ocurre con concentraciones bajas y luz débil, y a menudo se observan reacciones cruzadas. Algunas sustancias tienen capacidad fototóxica y fotoalérgica; en el cuadro 4-2 se listan las más frecuentes.

Cuadro clínico

La localización es muy variada y se relaciona con el agente causal. Aparece en el sitio de contacto con la sustancia, por lo que hay un franco predominio en partes expuestas, principalmente en las manos. La evolución puede ser aguda, subaguda y crónica; el tipo de lesiones clínicas depende de esto (figs. 4-1 a 4-4). En casos agudos, como en las *dermatitis por irritante*, hay eritema, edema, vesículas, ampollas e incluso necrosis; más que prurito se presenta ardor o sensación de quemadura. Sin embargo, independientemente de la causa y el mecanismo de producción, el aspecto puede ser el de una dermatitis aguda o eccema (fig. 4-5) o de una crónica o seca (fig. 4-2); en el primer caso hay "piel llorosa", con eritema, edema, exulceraciones, así como costras melicéricas y hemáticas. En la dermatitis crónica ocurren liquenificación, escamas y costras hemáticas; en algunos sitios, como las plantas, aparecen hiperqueratosis y fisuras. Si la dermatosis es subaguda se observa una combinación de lesiones de dermatitis aguda y crónica. Por otra parte, una lesión crónica puede presentar eccematización; según el agente causal suele haber lesiones lineales (como por algunos vegetales), purpúricas o liqueniformes. Los casos por sensibilización aparecen o se exacerban 1 a 4 días después de la exposición al alergeno. La *dermatitis plantar juvenil*

Figura 4-1. Dermatitis venenata.

Cuadro 4-2. Sustancias fotosensibilizantes.

Fototóxicas	
Medicamentos	Tetraciclinas, ácido nalidíxico, sulfonamidas, sulfonilureas, clordiazepóxido, griseofulvina, tiazidas, fenotiazinas.
Furocumarinas	Esencia de lima y otros cítricos, psoralenos.
Colorantes	Antraquinona, derivados de acridina, eosina, fluoresceína, azul de metileno.
Sulfuro de cadmio	
Alquitrán de hulla y derivados	
Fotoalérgicas	
Medicamentos	Antihistamínicos, hipnóticos, psicofármacos, fenotiazinas, antisépticos urinarios, sulfonamidas.
Salicilanilidas halogenadas	Hexaclorofeno.
Filtros solares y anestésicos locales	Derivados del PABA, ésteres de ácido cinámico.
Blanqueadores ópticos	
Eosina	
Fragancias	
Líquenes	

booksmedicos.org

Figura 4-2. **A.** Dermatitis por contacto de la zona del pañal, liquenificación acentuada. **B.** Dermatitis por contacto al calzado. **C.** Dermatitis por contacto al calzado. **D.** Dermatitis por contacto por hebilla de níquel.

o eccema del antepié es una dermatitis frecuente en niños en edad escolar, casi siempre es bilateral y afecta el tercio anterior de las plantas; es un eccema muy pruriginoso que puede acompañarse de descamación intensa. Se relaciona con dermatitis atópica y con el uso de calcetines y zapatos de material sintético (cap. 5); se confunde con tiña de los pies. En los tatuajes semipermanentes artísticos de henna (*Lawsonia inermis*) con alta concentración de PFD hay reacciones alérgicas muy intensas, especialmente en niños y adolescentes (fig. 4-5C).

Las *ides* son lesiones a distancia de la dermatitis original que predominan en partes expuestas y tienden a ser bilaterales y simétricas. En general hay pápulas y vesículas, pero puede haber lesiones isomorfas a las iniciales.

Figura 4-3. Dermatitis por cosméticos, maquillaje para ojos.

Figura 4-4. Dermatitis ocupacional.

booksmedicos.org

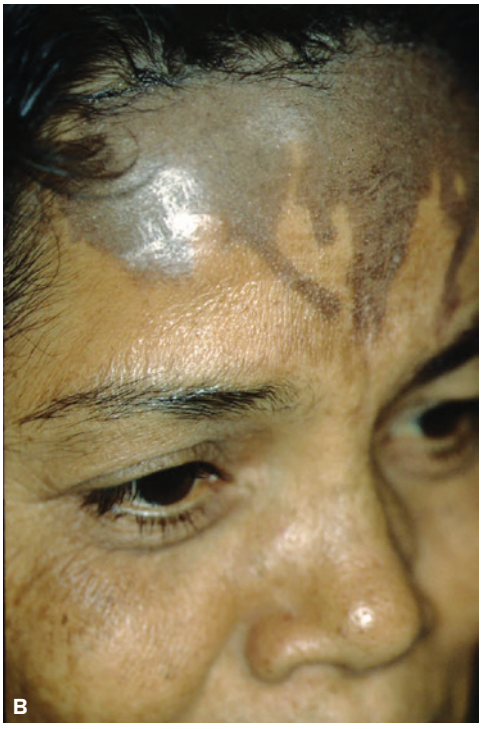


Figura 4-5. **A.** Fitofotodermatitis por zumo de limón. **B.** Fitofotodermatitis o dermatitis de Berloque. **C.** Dermatitis aguda por contacto al tatuaje por henna.

La *dermatitis fototóxica* se encuentra en zonas expuestas como la cara, la "V" del escote, las partes externas de los brazos y antebrazos, dorso de las manos y, en las mujeres, en la porción expuesta de las piernas. Es monomorfa, tipo quemadura solar, con eritema, vesículas, ampollas y ardor o sensación de quemadura; puede dejar pigmentación importante (figs. 4-5 a 4-7). Las fitofotodermatitis por cítricos se observan alrededor de la boca y en las manos; las que dependen de perfumes aparecen en cualquier parte del cuerpo; los pacientes acuden a consulta casi siempre con una pigmentación café oscuro, y relatan haber estado de vacaciones o pasado un fin de semana al aire libre y en contacto con limas, limones o naranjas.

Las lesiones fotoalérgicas pueden localizarse al principio en áreas expuestas, como la cara, principalmente debajo de cejas, nariz y mentón, la "V" del escote, el dorso de las manos y las caras externas de los antebrazos. Es posible que poco después aparezcan en áreas cubiertas. Las lesiones son polimorfas: de tipo eccema, ronchas, pápulas y vesículas; el prurito es intenso y la pigmentación rara (fig. 4-7). La urticaria por contacto se manifiesta por ronchas y eritema con prurito.

Datos histopatológicos

Durante la etapa aguda, la epidermis muestra edema intracelular y extracelular, espongiosis (fig. 4-8) o formación de vesículas o ampollas y exocitosis mononuclear; en la dermis hay edema, infiltrado inflamatorio de eosinófilos y linfocitos, y vasodilatación.

En las etapas subaguda y crónica se observan hiperqueratosis y acantosis (fig. 4-9). Cuando la dermatitis es por irritante puede haber necrosis epidérmica.

Diagnóstico diferencial

Dermatitis atópica (fig. 5-2), seborreica (fig. 8-3), solar (fig. 18-1), medicamentosa (fig. 11-6) y microbiana (fig. 9-2); eccemátides (fig. 10-3); dishidrosis (fig. 43-1); tiña de los pies

Figura 4-6. Dermatitis por contacto por tatuaje.

booksmedicos.org

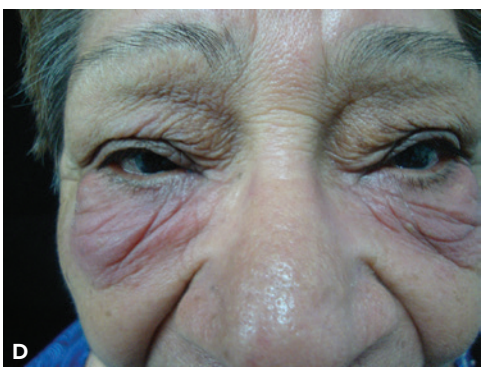


Figura 4-7. **A.** Fotosensibilización. **B**, **C** y **D.** Dermatitis fotoalérgica.

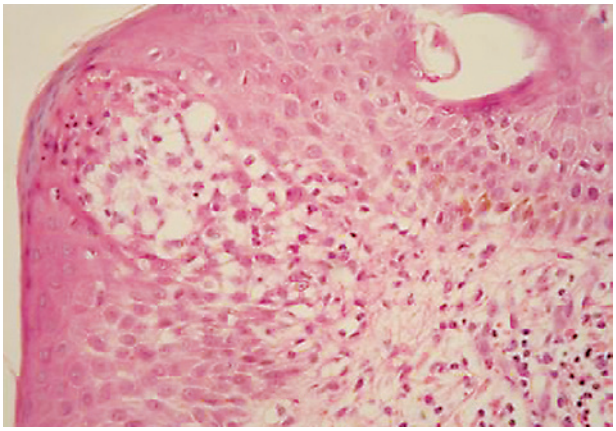


Figura 4-8. Dermatitis aguda con edema intercelular y espongiosis (HE, 40).

e ides (figs. 94-16 y 94-20); síndrome de Wiskott-Aldrich, pitiriasis rosada (fig. 45-1) y psoriasis plantar (fig. 48-15).

Diagnóstico

Se basa en una historia clínica muy detallada. Son datos importantes el sexo, la edad y la profesión, así como los materiales y productos que se manipulen, hábitos de trabajo y condiciones de higiene, así como datos de atopia o psoriasis. Merecen atención las aficiones y los objetos personales como llaves o prendas de vestir, sustancias de uso doméstico como barnices, betunes y otros, así como los tratamientos locales anteriores y utilización de medicamentos o remedios caseros. El sitio anatómico puede orientar hacia el agente causal (cuadro 4-3).

La dermatitis aerotransportada que producen vegetales de la familia *Compositae* o *Asteraceae* se confunde con

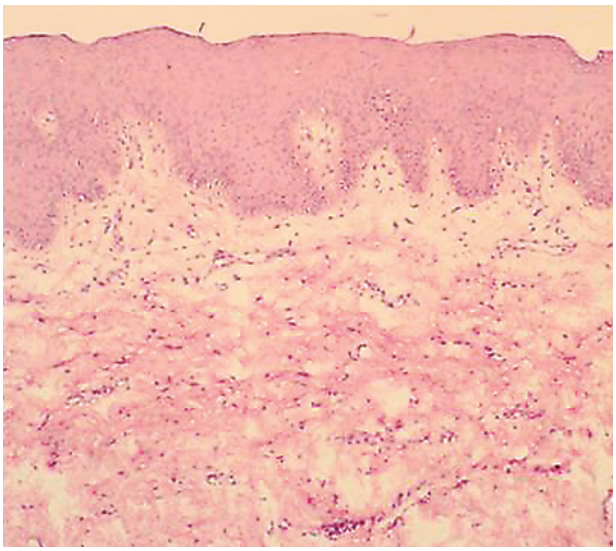


Figura 4-9. Dermatitis crónica con hiperqueratosis, acantosis e infiltrados linfocíticos en dermis papilar (HE, 20).

booksmedicos.org

Cuadro 4-3. Dermatitis por contacto: relación entre región y sustancias causales.

Región	Sustancias causales
Piel cabelluda	Tintes, champús, antisépticos, perfumes, níquel y cobalto.
Cara	Cosméticos, resinas, acrilatos, perfumes, alergenos transportados por el aire (dermatitis por vegetales de la familia Compositae o Asteraceae, por mezcla de lactona sesquiterpénica), níquel.
Párpados	Máscaras y sombras, gotas oculares, soluciones para lentes de contacto, esmaltes de uñas y tintes para el pelo.
Oídos	Medicamentos, níquel, cromato, barniz de uñas, receptores telefónicos.
Labios y región perioral	Lápiz labial, pasta de dientes, barniz de uñas, cítricos, cebollas.
Nariz	Gotas nasales, plantas, aceites esenciales.
Cuello	Telas, collares, perfumes.
Axilas	Depilantes, desodorantes, antitranspirantes (antiperspirantes).
Tronco	Níquel, botones metálicos, cuero, telas, plásticos, elásticos, gomas.
Manos	Níquel, cromo, detergentes.
Muslos	Telas, objetos en los bolsillos.
Piernas	Fármacos, gomas, elásticos, botas, plantas, telas.
Pies	Medicamentos, medias, zapatos.
Genitales	Fármacos, antisépticos, perfumes, condones, anticonceptivos, alergenos de manos.
Región anal	Antimicóticos, antihemorroidales.

fotosensibilidad, pero da pruebas de parche positivas a lactona sesquiterpénica y extractos de vegetales; la dermatitis aerotransportada también se puede producir por una amplia gama de otras sustancias presentes en la industria. La alergia a las proteínas del látex puede manifestarse por urticaria. El acero no produce alergia, pero lo hace si contiene níquel, y para su identificación se usa dimetilglioxima. La prueba consiste en colocar un hisopo con esta sustancia clara; si el objeto contiene níquel, vira a rojo o rosado. Los pacientes que tienen fotoalergia al piroxicam son sensibles al merthiolate. Entre las fuentes más frecuentes de dermatitis alérgica de los párpados están: alergenos transferidos por las manos, cosméticos, medicamentos (cloruro de benzalconio, timerosal; bloqueadores como el timolol, levobunolol, metipranolol, betaxolol y carteolol, y antibióticos como tobramicina, neomicina y cloranfenicol), brochas para maquillaje, objetos en contacto con párpados, jabones y champús, proteínas como el látex y provenientes de animales, metales, guantes, vegetales, removedores de maquillaje, textiles y uñas artificiales.

Los resultados positivos en las pruebas con bálsamo de Perú son indicativos de alergia a perfumes.

Datos de laboratorio (estudios auxiliares)

Las pruebas más importantes son las de tipo epicutáneo, llamadas "pruebas de parche", que, de resultar positivas, sólo ponen de manifiesto una alergia por contacto, siempre se deberá hacer una correlación con la clínica, pues no todas las sustancias que resultan positivas en las pruebas al parche son las causantes del cuadro clínico; deben usarse los productos sospechosos o sustancias estandarizadas (cuadro 4-4)

Cuadro 4-4. Alergenos estándar en Estados Unidos y Europa.

Estados Unidos	Europa
Aldehído cinámico*	Los marcados con asterisco, más: Cloruro de cobalto Mezcla de parabenos Alcohol Fragancias Mezcla de sesquiterpenoctona Primin Kathon CG
Bálsamo de Perú*	
Benzocina*	
Carbamix	
Colofina*	
Dicromato de potasio*	
Dihidrocloruro de etilendiamina	
Formaldehído*	
Imidazolidinil urea	
Lanolina	
Mercaptobenzotiazol*	
Mercaptomix*	
Mezcla de caucho negro	
Parafenilendiamina*	
Quaternium*	
Resina epóxica*	
Resina paraterciaria de butilfenol formaldehído*	
Sulfato de neomicina*	
Sulfato de níquel*	
Tiuram*	

booksmedicos.org

adaptadas a cada país, aplicadas en pequeños cuadros de papel filtro que se adhieren firmemente a la superficie cutánea en la cara posterior del tronco y los brazos; se cuenta con parches prefabricados que pueden interpretarse en 48 a 72 h; puede haber positivos o negativos falsos. Cuando se sospecha fotoalergia debemos usar pruebas de fotoparche. La prueba radioalergosorbente (RAST) puede ser útil en la urticaria de origen alérgico. Las pruebas epicutáneas no siempre revelan causa-efecto y no sustituyen a la anamnesis, pueden indicar un contacto previo, no necesariamente actual, y están contraindicadas ante irritantes, dermatitis extensas, etapa aguda y uso de corticosteroides sistémicos.

Tratamiento

Evitación de las sustancias u objetos causales; es necesario dar una explicación amplia al paciente con respecto a la naturaleza de la enfermedad, para evitar la recidiva; medidas preventivas como el uso de guantes dobles (algodón y polivinilo), sobre todo para las amas de casa, quienes han de evitar irritantes y alergenos; en el caso de alergia a hules, el uso de guantes tela abajo de los de caucho no evita la reactivación de la dermatitis. Se evitarán también jabones y detergentes. No está indicada la prescripción de dietas, pero sí protección contra la luz solar cuando existe fotosensibilidad. Cuando el origen es laboral se intentará en primer lugar la protección, y en segundo, la modificación de procedimientos; como último recurso se intentará el cambio de trabajo. Algunos pacientes sensibles al níquel pueden mejorar con la reducción de este último en la alimentación: no cocinar con utensilios de níquel, ni consumir alimentos enlatados, ni aquellos con gran contenido de níquel como el arenque, espárragos, frijoles, hongos, cebollas, maíz, espinacas, tomates, chícharos, peras, pan integral, té, cacao, chocolate y polvo para hornear.

El tratamiento local depende del estado evolutivo; en etapa aguda consta de fomentos fríos con subacetato de plomo (agua de vegeto) a partes iguales con agua destilada (por ejemplo: 300 y 300 mL) o fomentos con solución de Burow; después se aplica una pasta al agua o pomadas inertes con óxido de cinc y talco.

En casos crónicos deben usarse pomadas o cremas lubricantes inertes, linimento oleocalcáreo o algún aceite. En lesiones muy liquenificadas son útiles las pomadas con alquitrán de hulla al 1 o 2% durante 3 a 4 semanas, y evitar la exposición a la luz solar. Se usan glucocorticoides (véase cap. 169) por un tiempo muy breve en la dermatitis por contacto por irritantes; cuando se usen en la dermatitis por sensibilización o con gran liquenificación es preferible usar los de mediana a alta potencia, también por periodos muy breves. Rara vez puede haber dermatitis por contacto por corticosteroides, se manifiesta con empeoramiento después de la mejoría inicial (cap. 16). Para el prurito pueden utilizarse sedantes o antihistamínicos (véase el Apéndice).

Bibliografía

Alikhan A, Maibach HI. Allergic contact dermatitis. Chem Immunol Allergy 2014; 100:97-100.

Baeck M, De Potter P, Goossens A. *Allergic contact dermatitis following ocular use of corticosteroids*. J Ocul Pharmacol Ther 2011; 27(1):83-92.

Fontana E, Belloni Fortina A. Allergic contact dermatitis in children. G Ital Dermatol Venereol 2014; 149(6):693-701.

Guin JD. *Eyelid dermatitis: Experience in 203 cases*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:755-65.

Hernández Zárate SI, Alonzo-Romero L. *Dermatitis por contacto a proteínas*. Rev Cent Dermatol Pascua 2009; 18 (2):47-56.

Meltem-Akkurt Z, Uçmak D, Ayhan E *et al. Results of patch testing in pediatric patients with plantar dermatitis and literature review.* The Turkish Journal of Pediatrics 2014; 56:160-165.

Nosbaum A, Vocanson M, Roziers QA, *et al. Allergic and irritant contact dermatitis. Pathophysiology and immunological diagnosis.* Eur J Dermatol 2009; 19(4):325-32.

Novistskaya ES, Dean SJ, Craig JP, *et al. Current dilemas and controversia in allergic contact dermatitis to ophtalmic medications*. Clin Dermatol 2011; 29:295-298.

Paolo Pigatto P, Martelli A, Marsili Ch, Fiocchi A. *Contact dermatitis in children*. Ital J Ped 2010; 36:2.

Quintanilla MR, Arenas R. *Dermatitis por contacto por Metopium brownei (Chechen)*. Observaciones clínicas de 20 casos en Quintana Roo. México. DCMQ 2009; 7(4):226-33.

Saary J, Qureshi R, Palda V, *et al. A systematic review of contact dermatitis treatment and prevention*. J Am Acad Dermatol 2005; 53:845.

Tan CH, Rasool S, Johnston GA. *Contact dermatitis: allergic and irritant*. Clin Dermatol 2014;32(1):116-24.

Usatine RP, Riojas M. *Diagnosis and management of contact dermatitis*. Am Fam Physician 2010; 82(3):249-55.

Warshaw EM, Schram SE, Maibach HI, *et al. Occupation related contact dermatitis in North American health care workers referred for patch testing: cross-sectional data, 1998 to 2004*. Dermatitis 2008;19(5):261-74.

Watsky KL, Warshaw EM. *Allergic contact dermatitis: another adverse effect of over-the-counter topical hydrocortisone*. Arch Dermatol 2007 Mar;143(3):413-5.

booksmedicos.org

Dermatitis atópica

CAPÍTULO 5

Sinonimia

Neurodermatitis, prurigo de Besnier, eccema atópico.

Definición

Dermatosis reactiva pruriginosa, crónica y recidivante, la cual se manifiesta por una dermatitis aguda (eccema) o crónica que afecta los pliegues, mejillas, párpados, cuello y manos principalmente, dependiendo de la edad de afección; inicia durante la lactancia, tiende a mejorar después de ésta, y puede reaparecer en escolares; es más rara en adultos. Es de etiología multifactorial por interacción de factores genéticos, inmunitarios y ambientales. Suelen encontrarse antecedentes personales o familiares de atopia (sensibilización mediada por anticuerpos IgE) y alteración de la barrera epidérmica que culmina en piel seca, junto con aparición de asma o rinoconjuntivitis. También intervienen factores constitucionales, metabólicos, infecciosos, neuroendocrinos y psicológicos.

Datos epidemiológicos

Dermatosis frecuente, afecta a 3 a 20% de la población general, y a personas de cualquier raza. Figura entre los 10 primeros lugares de la consulta dermatológica; predomina en niños y adolescentes; en 60% de los enfermos empieza en el transcurso del primer año de edad, y en 85%, en el de los primeros cinco. En la consulta pediátrica por problemas de la piel está entre los cinco primeros lugares (en México, 13 a 17%); es un poco más frecuente en mujeres.

Etiopatogenia

En una piel con predisposición genética, seca e hipersensible, actúan factores inmunitarios y de otros tipos que determinan reacciones anormales a múltiples estímulos endógenos y ambientales, que a continuación se señalan:

1. *Constitucionales y genéticos.* Suele ser familiar, pero no se ha precisado el mecanismo de herencia. En pacientes atópicos, es decir, con hipersensibilidad tipo I, se han encontrado los antígenos de histocompatibilidad HL-A9, HL-A3, HL-B12 y HL-Bw40. La bibliografía registra una frecuencia de 40 a 70% de antecedentes familiares de atopia como asma, rinitis y dermatitis atópica. La tasa de concordancia en gemelos monocigóticos es de 77% y en dicigóticos de 15%.

   Se han asociado diversos *loci* en los cromosomas 3q21, 1q21, 16q, 17q25, 20p y 3p26. La región que tiene mayor influencia en el desarrollo de dermatitis atópica (DA) es el cromosoma 1q21, que codifica para el complejo de diferenciación epidérmica. El cromosoma 5q31-33 codifica para citocinas involucradas en regular la síntesis de IgE como interleucina (IL) 4, IL-5, IL-12, IL-13 y GM-CSF.

   La filagrina, una proteína fibrilar hallada en los gránulos de queratohialina, tiene una función crucial en el desarrollo de atopia, actúa como molde para montar filamentos de queratina en el citoesqueleto, proceso esencial para la *formación* del estrato córneo normal, la diferenciación epidérmica y la hidratación de la piel. La mutación del gen que codifica para la filagrina (FLG) ocurre principalmente en los estadios tempranos de la dermatitis atópica, lo que predispone al asma; estas mutaciones ocurren en 50% de los casos y se conocen más de 40; por ejemplo, una mutación aumenta el riesgo de DA hasta seis veces y si se tienen dos, el riesgo se incrementa a 150.
2. *Inmunitarios.* En 80% de los enfermos hay cifras altas de IgE que orientan hacia el origen atópico. Se ha encontrado relación entre reactividad de IgE y cromosoma 11q. Muchos de los afectados presentan disminución transitoria de IgA durante los primeros meses de vida. Respecto a la inmunidad celular existe disminución de linfocitos T; por ello, estos enfermos presentan gran susceptibilidad a infecciones. Existe una alteración en el equilibrio Th1-Th2, con predominio de respuesta Th2 (interleucina [IL] 4, IL-5, IL-10, IL-13 y factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos [GM-CSF]) en la fase aguda, que estimula la producción de IgE; en contraste hay respuesta Th1 (IL-12 e IFN-γ) en la fase crónica, que suprime la producción de IgE y estimula la producción de anticuerpos IgG, importantes en la regulación del proceso inflamatorio. Esto afecta la maduración de células B y favorece el cambio funcional de IgM a IgE. Han quedado implicadas en la atopia las mutaciones que afectan la función de la región promotora de quimosinas RANTES (17q11) y los polimorfismos que aumentan la función en la subunidad α del receptor de la IL-4 (16q12).

   Se observan muchos cambios funcionales en diferentes células: de Langerhans, queratinocitos, eosinófilos y mastocitos. La estimulación excesiva de los linfocitos T produce el aumento de la IL-4 y la IL-31

booksmedicos.org

que es la citocina pruritógena más importante y principal factor en la génesis del prurito en DA. Hay prurito nocturno en todas las fases del sueño, y se sugiere que neuropéptidos como la sustancia P podrían liberar mediadores de los mastocitos, capaces de producir vasodilatación y prurito.

3. *Neurovegetativos.* Se han demostrado las siguientes alteraciones vegetativas: *a)* dermografismo blanco en 75%, generado por frotación con un instrumento romo y dependiente de respuesta tisular anormal a la acetilcolina; *b)* blanqueamiento o fenómeno de palidez tardía, que se presenta en 70% y se produce por inyección de acetilcolina o derivados de la misma; *c)* la prueba de la histamina desencadena exacerbación o prurito, trastornos por vasoconstricción y vasodilatación periférica.
4. *Metabólicos.* La deficiencia de algunos minerales, o las cifras altas de noradrenalina, conducen a cambios electroencefalográficos.
5. *Psicológicos.* Se consideran factores de gran importancia; los enfermos son inteligentes, aprensivos, hiperactivos, posesivos, lábiles a diversos estímulos emocionales y con tendencia a la depresión; en pruebas psicológicas se ha demostrado autoagresión. Se ha encontrado que muchas madres de los pacientes son ambivalentes, sobreprotectoras, rígidas, dominantes y perfeccionistas. Por otra parte, el comportamiento del atópico es normal cuando está libre de lesiones.
6. *Barrera cutánea.* Las alteraciones de esta barrera epidérmica se deben a la espongiosis y apoptosis de queratinocitos, así como a cambios de la síntesis de proteínas como involucrina y loricrina; la disminución o anormalidad de lípidos en el estrato córneo conlleva pérdida de agua y entrada de toxinas ambientales, microbios, irritantes y alergenos, que explican la presencia de piel reseca e irritable.

La DA se inicia con una predisposición genética que ocasiona un defecto de la barrera determinado, en gran parte, por la deficiencia de filagrina. Este defecto de la barrera predispone al ingreso continuo de haptenos, al aumento de citocinas, mayor síntesis de ADN, hiperplasia epidérmica, incremento de quimosinas, inflamación, hiperplasia epidérmica, ascenso de IgE, disminución de diferentes lípidos y defensinas humanas que son parte de los péptidos antimicrobianos de defensa de la epidermis, cambios en las ceramidas, filagrina y un decremento en la secreción de los cuerpos laminares del queratinocito. Todo ello da lugar a una falla de la síntesis adecuada de los lípidos que protegen la barrera cutánea.

Hay factores que agravan el padecimiento, como calor, frío y cambios de temperatura; algunas telas sintéticas y de lana; jabones y detergentes, y sudoración excesiva. También se han considerado factores predisponentes: algunos alimentos (leche, nueces, huevo), ciertos colorantes como la tartrazina y los ácaros del polvo. *Staphylococcus aureus* favorece la inflamación al liberar toxinas que activan queratinocitos para que expresen ICAM-1 y secreten IL-1 e IL-3, que pueden inducir quimiotaxis de células inflamatorias. El aumento de *S. aureus* se debe a defectos de la inmunidad innata, puesto que se ha demostrado una deficiencia de péptidos antimicrobianos (catelicidinas [IL-37]) y defensinas β; se ha observado que las cifras bajas de esfingosina se relacionan con aumento de la colonización bacteriana en el estrato córneo. También se considera factor predisponente *Malassezia* sp., y contribuyen el ejercicio, la exposición a la luz solar o al calor, la fatiga, el estrés, emociones y vendajes elásticos.

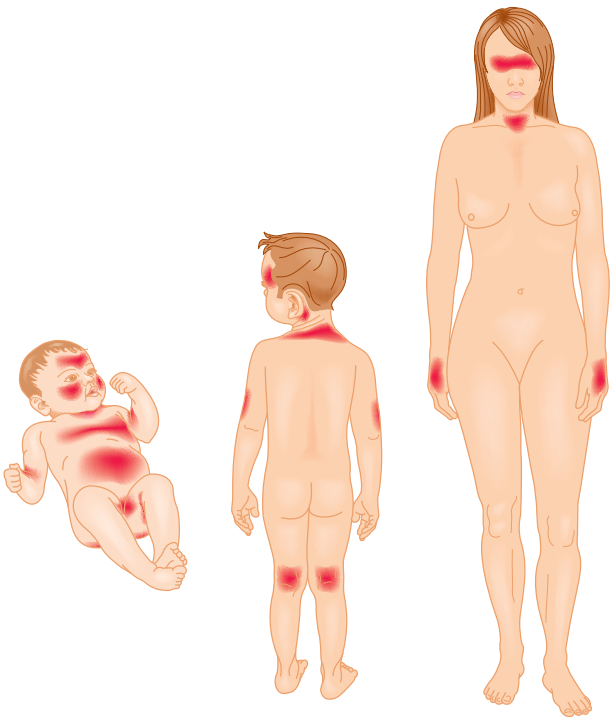
La aparición secuencial de dermatitis atópica, alergia a alimentos, asma y rinitis alérgica se conoce como *marcha atópica.* Por ello, un tratamiento adecuado de la dermatitis atópica puede modificar el curso de la marcha atópica.

Se había observado que después del uso de corticosteroides en niños, la frecuencia de DA en adultos había aumentado; según publicaciones recientes, 10% de algunas poblaciones europeas tiene mutaciones en el gen *FGL* y la pérdida de la función de la filagrina se ha relacionado con: aumento en las líneas de las palmas (hiperlinealidad palmar); ictiosis vulgar; mayor riesgo de padecer asma y DA; persistencia en la vida adulta; mayor frecuencia de alergias sistémicas y asociación con dermatitis por contacto.

Cuadro clínico

Hay tres fases cronológicas: del lactante, del escolar y del adulto (esquema 5-1).

1. La *fase del lactante* empieza en la cara, entre las primeras semanas y los dos meses de edad; predomina en las me-



Esquema 5-1. Topografía de las lesiones de dermatitis atópica de acuerdo con la edad.

booksmedicos.org

Figura 5-1. Eccema del lactante, no hay afección nasal.

jillas y respeta el triángulo central de la cara; hay eritema, pápulas y dermatitis aguda (eccema del lactante) con costras hemáticas (figs. 5-1 y 5-2). Puede extenderse a piel cabelluda (descamació n seborreica), pliegues retroauriculares y de flexión, tronco y nalgas, o ser generalizada. Aparece por brotes; en general, las lesiones desaparecen a los dos años de edad sin dejar huella.

2. La *fase del escolar* o *infantil* sobreviene de los 4 a 14 años, edad en que cede de manera espontánea; las lesiones afectan los pliegues de flexión de los codos, los huecos poplíteos, el cuello, muñecas, párpados o región perioral; existen placas eccematosas o liquenificadas (figs. 5-3 y 5-4); se puede presentar dermatitis plantar juvenil

Figura 5-2. Eccema del lactante, fase eritrodérmica.

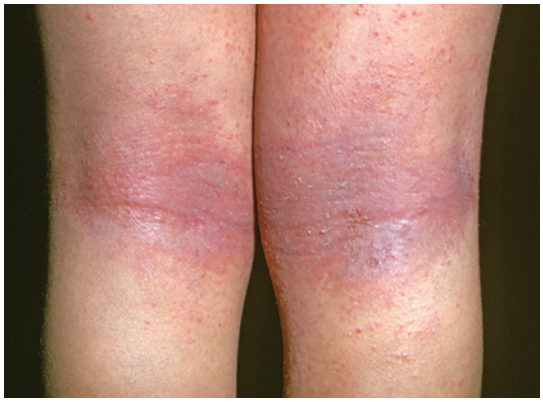


Figura 5-3. Dermatitis atópica del escolar.

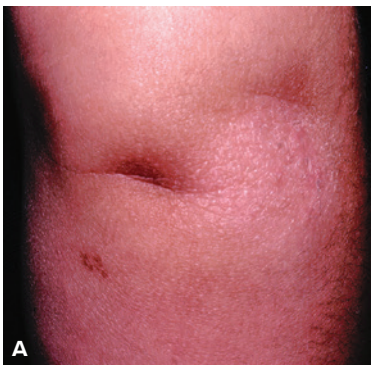


Figura 5-4. **A.** Dermatitis atópica del escolar, afección de pliegues. **B.** Dermatitis atópica en fase eccematosa. **C.** Eccema crónico.

booksmedicos.org

Figura 5-5. **A.** Dermatitis atópica del adulto. **B.** Pliegue de Dennie-Morgan. **C.** Dermatitis atópica del adulto. **D.** Dermatitis atópica diseminada.

que se manifiesta por eritema y descamación que afectan las plantas, los pulpejos y el dorso de los dedos.

El prurito es intenso y la dermatosis evoluciona por brotes, y desaparece o progresa hacia la última fase. Puede haber adenopatías múltiples, eritrodermia con dificultad para regular la temperatura corporal, insomnio e irritabilidad.

3. La *fase del adulto* es menos frecuente; se observa incluso durante la senectud; se manifiesta en superficies de flexión de las extremidades, el cuello, la nuca, dorso de las manos o genitales; hay placas de liquenificación o eccema (fig. 5-5). Hay formas que simulan eccema numular, prurigo, dermatitis seborreica o eritrodermia.

El padecimiento comienza durante la lactancia en 80% de los afectados, pero no siempre se observan todas las fases, ni sigue la secuencia mencionada; la gravedad y la extensión varían con el paciente. También se puede manifestar por dermatitis perioral, fotosensibilidad, dermatitis numular (fig. 9-2), liquen simple crónico (fig. 6-1) o eccema dishidrótico palmoplantar (cap. 43). La tríada atópica se caracteriza por dermatitis, rinitis y asma (60 a 80%). En la fase aguda predomina el eccema, y en las crónicas, la liquenificación como consecuencia del rascado. En 90% de los enfermos la evolución natural tiende a la mejoría o curación en el momento de la pubertad.

El diagnóstico se sustenta en estos datos y se apoya en los antecedentes familiares, piel muy seca, prurito recidivante e infecciones cutáneas secundarias (criterios de Hanifin y Rajka) (cuadros 5-1 y 5-2). Estos criterios siguen siendo el estándar para el diagnóstico de DA. En 2003, en la *Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis de la American Academy of Dermatology* se sugirieron los criterios universales; aunque todavía no están validados, son más aplicables para niños y diversas etnias, y son una excelente herramienta para realizar el diagnóstico de manera práctica y confiable.

El grado de afección puede expresarse numéricamente utilizando el índice de gravedad de dermatitis atópica (*Atopic Dermatitis Severity Index* [ADSI]); se valoran: prurito, eritema, exudación, excoriación y liquenificación en una escala de 0 a 5, con una puntuación de 0 a 15. El *Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD) es otro método que mide la intensidad con base en criterios objetivos y subjetivos estandarizados; valora la extensión (por la regla de los 9), la intensidad de los signos clínicos: eritema, edema/pápulas, excoriaciones, exudación/costras, liquenificación y resequedad de la piel no afectada; cada uno se evalúa en una escala de 0 a 3, además de los síntomas como prurito y pérdida de sueño valorados por una escala análoga visual de 0 a 10. La puntuación máxima es 83, si hay eccema grave en la cara y las manos se otorgan 10 puntos más. La escala TIS (*Three-item*

booksmedicos.org

Cuadro 5-1. Criterios de Hanifin y Rajka. Revisados por la *American Academy of Dermatology*.

Criterios mayores	Criterios menores
Prurito	Xerosis
Distribución y morfología típica	Ictiosis, hiperlinealidad palmar, o queratosis pilar
Liquenificación o linealidad flexional en adultos	Reactividad a pruebas cutáneas inmediata (tipo 1)
Afección de superficies de extensión y facial en lactantes y niños	IgE sérica elevada
Dermatitis crónica o crónicamente recidivante	Comienzo a temprana edad
Antecedente personal o familiar de atopias (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica)	Tendencia a infecciones cutáneas (en especial por *S. aureus* y herpes simple) o defecto de la inmunidad mediada por células
	Tendencia a dermatitis inespecíficas en las manos y los pies
	Eccema del pezón
	Queilitis
	Conjuntivitis recurrente
	Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
	Queratocono
	Catarata anterior subcapsular
	Oscurecimiento periorbitario (ojeras)
	Eritema o palidez facial
	Pitiriasis alba
	Pliegues anteriores del cuello
	Prurito al sudar (hipersudoración)
	Intolerancia a lanas y solventes orgánicos
	Acentuación perifolicular
	Intolerancia a alimentos
	Curso influido por factores ambientales o emocionales
	Dermografismo blanco

Diagnóstico: ≥ 3 criterios mayores y ≥ 3 criterios menores.

severity) es un sistema rápido que evalúa la intensidad de tres signos del índice SCORAD; eritema, edema y excoriaciones; otorga una puntuación de 0 a 3 para cada lesión. Según la puntuación obtenida, cada escala clasifica la dermatitis atópica como leve, moderada o grave (cuadro 5-3).

Datos histopatológicos

Se presenta como una dermatitis espongiforme y depende del estado agudo o crónico de la enfermedad. En el primer estadio predomina la espongiosis, y en el segundo, la acantosis, con infiltrado inflamatorio dérmico de diferente intensidad, compuesto por linfocitos, mastocitos y eosinófilos. Se han considerado muy orientadores una epidermis psoriasiforme y espongiosis en la parte profunda de la capa espinosa.

Complicaciones

Infecciones bacterianas secundarias (*S. aureus*) o dermatitis por contacto; corticoestropeo, corticorrebote y eritrodermia, por uso indebido de glucocorticoides locales o sistémicos (cap. 16). En 10% de los pacientes se ha registrado dermatofitosis relacionada; se han encontrado especies de *Candida* en 20% de estos enfermos. Son frecuentes las infecciones virales como las verrugas y el molusco contagioso. Es muy rara la erupción variceliforme de Kaposi (fig. 5-6), producida por el virus de la vacuna (vaccinia) o del herpes, y caracterizada por abundantes vesiculopústulas en toda la superficie cutánea, aunadas a malestar general e hipertermia. Son raras las cataratas, la queratoconjuntivitis (4%) y el queratocono.

Diagnóstico diferencial

Dermatitis seborreica (fig. 8-3), dermatitis por contacto (fig. 4-2), histiocitosis X, acrodermatitis enteropática (fig. 63-1), ictiosis (figs. 56-1 a 56-6). Las manifestaciones cutáneas son muy semejantes en la hipergammaglobulinemia (fig. 5-7), y en los síndromes de Wiskott-Aldrich, de Netherton o de Leiner.

Tratamiento

Se explica a los padres que la enfermedad se puede controlar, pero no curar. Las técnicas de manejo del estrés y la modificación del comportamiento pueden reducir las exacerbaciones causadas por el prurito, de ahí la necesidad de valorar al paciente en su entorno familiar, así como la relación de éste con su familia nuclear. Los pacientes padecen de insomnio por el intenso prurito nocturno, motivo por el

Figura 5-6. Erupción variceliforme.

booksmedicos.org

Cuadro 5-2. Criterios universales sugeridos por la *American Academy of Dermatology para* dermatitis atópica.

Características esenciales; deben estar presentes y, si están completas, son suficientes para el diagnóstico
Prurito
Cambios eccematosos que son agudos, subagudos o crónicos:
Patrones específicos para la edad y típicos
Afección facial, del cuello, y de superficies de extensión en lactantes y niños
Lesiones en zonas de flexión actuales o previas en adultos/cualquier edad
Respeta las regiones inguinales y axilares
Curso crónico o recidivante
Características importantes que se observan en la mayoría de los pacientes y apoyan el diagnóstico
Comienzo a temprana edad
Atopia (reactividad a IgE)
Xerosis
Características relacionadas: asociaciones clínicas; ayudan a sugerir el diagnóstico de DA, pero son inespecíficas para ser utilizadas para definirla o detectarla en estudios de investigación y epidemiológicos
Queratosis pilar/ictiosis/hiperlinealidad palmar
Respuesta vascular atípica
Acentuación perifolicular/liquenificación/prurigo
Cambios oculares/periorbitales
Lesiones periorales/periauriculares
El diagnóstico de certeza de DA depende de la exclusión de enfermedades como escabiasis, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis seborreica, linfoma cutáneo, ictiosis, psoriasis y otras entidades primarias

Cuadro 5-3. Método SCORAD y escala TIS para dermatitis atópica.

Escala	Leve	Moderada	Grave
SCORAD	<25	25 a 50	>50
TIS	<3	3 a 6	>6

Síndrome de HiperIgE

También conocido como síndrome de Job en reminiscencia a la figura bíblica es una inmunodeficiencia primaria de herencia autosómica dominante por una mutación en el gen STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*). Los pacientes tienen una facies típica y está caracterizada por un inicio temprano con eccema, la dermatosis es casi siempre generalizada con especial localización en axilas e ingles (fig. 5-7). Se presentan infecciones recurrentes de piel y

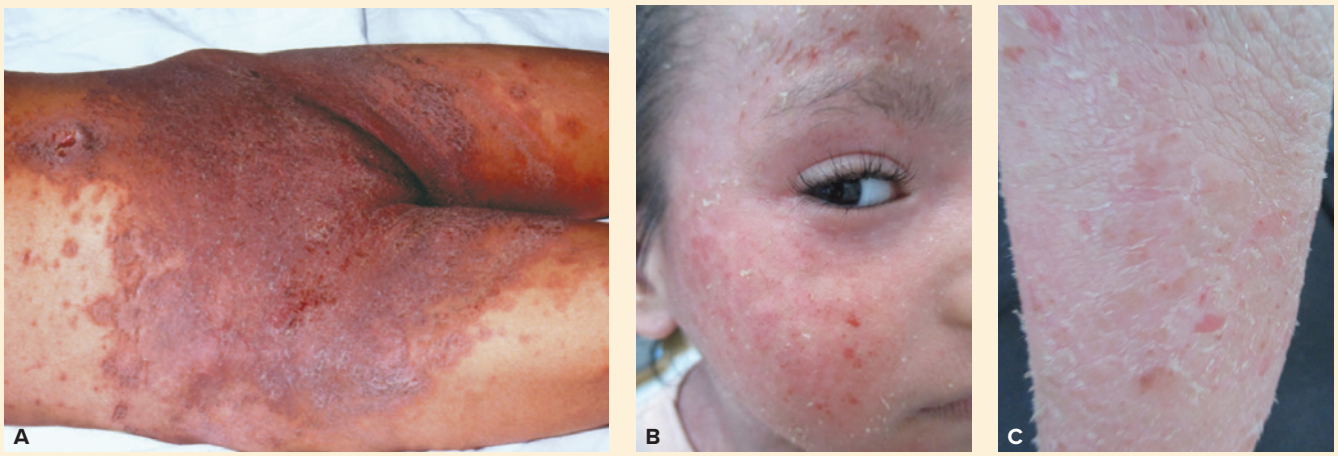


Figura 5-7. A., B. y **C.** Eccema grave en síndrome de hipergammaglobulinemia.

booksmedicos.org

pulmón, elevación de inmunoglobulina E y bronquiectasias, anormalidades esqueléticas como escoliosis, osteopenia, fracturas ante trauma mínimo, enfermedad coronaria y otras de tejido conjuntivo.

En el laboratorio hay eosinofilia y aumento de IgE por arriba de 2 000 UI/mL, en la biopsia se encuentran in filtrados eosinofílicos y en los cultivos se aísla *Staphylococcus aureus*. Puede vincularse con candidosis mucocutánea y onicomicosis. La morbilidad y mortalidad se relacionan con infecciones secundarias, hemoptisis y hay una frecuencia alta de linfoma no Hodgkin. No hay tratamiento específico, se recomienda una terapia antimicrobiana agresiva, antisépticos, en algunos pacientes terapia con inmunoglobulina y no es clara la función del trasplante de médula ósea.

cual se puede sugerir terapia de apoyo psicológico y pueden agregarse, además, antihistamínicos, ansiolíticos o sedantes nocturnos por vía oral. Se recomienda permanencia en un clima templado y seco, uso de ropa holgada de algodón, y no usar ropa de lana o fibras sintéticas; la ropa en contacto con la piel debe lavarse con jabón, sin usar detergentes, blanqueadores ni suavizantes; deben promoverse las relaciones interpersonales adecuadas; muchos mejoran con el cambio de ambiente; es necesario evitar la exposición excesiva a la luz solar, pero sobre todo a jabones, pomadas y cosméticos. Los pacientes pueden bañarse, pero sólo con agua tibia y sustitutos de jabón; no debe friccionarse la piel; pueden recomendarse aceites hidromiscibles para el agua de la bañera o para la piel húmeda; si se va a una piscina es recomendable tomar una ducha y luego aplicar aceite o crema hidrosoluble. Hay controversia respecto a la participación de la alimentación, y la dieta de exclusión sólo se justifica ante hipersensibilidad a alimentos; en algunos estudios los probióticos o lactobacilos han resultado útiles.

Como medidas locales en piel eccematosa se emplean fomentos con agua de vegeto (subacetato de plomo a partes iguales con agua destilada) o solución de Burow; después se aplica una pasta al agua. En piel reseca y liquenificada es indispensable el uso de lubricantes, hidratantes y emolientes; se utilizan pastas oleosas o linimento oleocalcáreo, *cold cream*, cremas con urea, o bien pomadas con alquitrán de hulla al 1 o 2% en periodos breves, de 4 o 6 semanas. Se pueden probar los productos comerciales y seleccionar el más adecuado para cada paciente. Se utilizan con buenos resultados ungüentos y cremas con propiedades reparadoras de la barrera lipídica, como palmidrol y bloqueadores de selectinas. Existen múltiples reparadores de barrera cutánea, con suplemento de ceramidas, colesterol y ácidos grasos principalmente; son productos que evitan la pérdida transepidérmica de agua y mantienen la proporción adecuada de lípidos. Su aplicación es fácil, sin conservadores, olores ni surfactantes que afectan la piel atópica. Se consideran la primera línea de tratamiento tópico en esta enfermedad.

Para el prurito deben administrarse antihistamínicos por vía sistémica; se usan los de primera generación por su efecto sedante, como difenhidramina, 50 a 100 mg, 3 veces al día; clorfeniramina, 4 a 8 mg, 3 a 6 veces al día; hidroxicina, 25 mg (1 a 2 mg/kg, 2-3 veces al día), o ciproheptadina, 4 a 8 mg, 2 a 4 veces al día; también puede utilizarse loratadina, cetirizina o acrivastina, 10 mg una vez al día, principalmente en adultos para evitar el efecto sedante. En algunos enfermos pueden ser útiles los tranquilizantes menores como el diazepam, 5 mg 1 a 2 veces al día, y en otros, la imipramina, 10 a 25 mg tres veces al día. Estos medicamentos deben valorarse con mucho cuidado y por el especialista; es preciso cortar las uñas dos veces por semana. Ante lesiones diseminadas puede utilizarse un antibiótico sistémico, como la dicloxacilina o la eritromicina, durante una semana.

Los glucocorticoides son los fármacos más usados por la mejoría rápida y notoria que producen (véase cap. 169), pero la gran cantidad de efectos adversos y el empeoramiento posterior constituyen una de sus más importantes contraindicaciones; podrían usarse en pacientes seleccionados, y en manos expertas, en especial los de baja potencia, como la hidrocortisona al 0.5, 1 o 2% durante periodos de no más de dos semanas con una sola aplicación al día; se deben disminuir de manera progresiva, y en niños no deben aplicarse en la cara. En pocas ocasiones se usan los glucocorticoides de mediana potencia como butirato de hidrocortisona, dexametasona al 0.01%, metilprednisolona al 0.25% o propionato de fluticasona al 0.05% (véase cap. 169). Cuando hay corticoestropeo, la talidomida da excelente resultado en dosis iniciales de 100 a 200 mg una vez al día (véase cap. 169), de preferencia por la noche con disminución progresiva de la dosis; se evita su uso en mujeres en edad de reproducción; se recomienda que el propio médico administre un anovulatorio por vía intramuscular. También se utilizan inmunomoduladores como ciclosporina A (3 a 5 mg/kg/día) (véase cap. 169), azatioprina (2.5 mg/kg/día) (véase cap. 169), micofenolato de mofetilo (1 g dos veces al día), interferones, timoestimulinas e interleucinas, y la doxepina por vía tópica al 5%. Después del control de fase aguda se pueden utilizar inhibidores de calcineurina, como tacrolimus o pimecrolimus, que suprimen selectivamente la activación de células T y, por tanto, de citocinas inflamatorias. El primero es un macrólido obtenido a partir de *Streptomyces tsukubaensis*, del cual se dispone de una presentación en crema al 0.03 y 0.1%, y el segundo es un derivado macrolactámico de ascomicina que se presenta en crema a 1%; se aplican dos veces al día. El pimecrolimus se usa desde bebés de tres meses de edad, en cualquier topografía y está indicado principalmente en dermatitis atópica leve y moderada; el tacrolimus al 0.03% está indicado en pacientes desde los dos hasta los 15 años

booksmedicos.org

y al 0.1% en mayores de 15 años, es muy útil en DA moderada y grave.

Tratamiento proactivo: Cuando el cuadro agudo se controla, se aplican inhibidores de calcineurina (tacrolimus preferentemente) o corticosteroides de baja potencia en los sitios en donde había más lesiones, dos aplicaciones al día, dos veces a la semana por 2 o 3 meses; este tratamiento proactivo erradicará la microinflamación y evitará los brotes o recaídas frecuentes.

La fototerapia reduce los síntomas. Es motivo de controversia el uso de citotóxicos, aceites poliinsaturados, hierbas chinas, cromoglicato disódico y papaverina.

En casos graves se hospitaliza al paciente; están en estudio los agentes biológicos como omalizumab que es un anticuerpo monoclonal *IgE* (véase cap. 169). En el cuadro 5-4 se resumen opciones de tratamiento en adultos.

Cuadro 5-4. Tratamiento de la dermatitis atópica en adultos.

SCORAD >50/ eccema persistente	Hospitalización, inmunosupresión sistémica: glucocorticoides orales, ciclosporina A, PUVA, azatioprina, tacrolimus oral, micofenolato de mofetilo.
SCORAD 25-50	Antihistamínicos sedantes, terapia UV (UVB 311 nm, UVA1), asesoramiento psicosomático.
SCORAD <25/ eccema intermitente	Glucocorticoides tópicos y/o dependiendo de factores locales: inhibidores de la calcineurina tópicos, antisépticos o antibióticos, antihistamínicos no sedantes (controvertido).
Tratamiento de base	Educación del paciente, técnicas de relajación, emolientes, baños con aceites en el agua, dieta de exclusión, evitación de alergenos.

Bibliografía

Amrol D. *Anti-Immunoglobulin E in the Treatment of Refractary Atopic Dermatitis*. South Med J 2010; 103(6):554-88.

Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M, *et al. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis by Staphylococcus aureus.* J Invest Dermatol 2002; 119:433-9.

Bieber T. *Atopic dermatitis.* N Engl J Med 2008; 358:1483-1494.

Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, *et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy.* J Allergy Clin Immunol 2011; 127:661-7.

Cascella R, FotiCuzzola V, Lepre T, *et al. Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association.* J Invest Dermatol 2011; 131:982-4.

Conde-Taboada A, González-Barcala FJ, Toribio J. Dermatitis atópica infantil: revisión y actualización. Actas Dermosifiliogr 2008; 99:690-700.

Darsow U, Wollenberg A, Simon D, *et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:317-328.

Eichenfield LF, Hani fin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. *Consensus conference on pediatric atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2003; 49:1088-1095.

Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, *et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild moderate atopic dermatitis in children and adolescents.* J Am Acad Dermatol 2002; 46:495-504.

Elias PM, Schmuth M. *Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9(5):437-46.

Katoh N. *Future in the treatment of atopic dermatitis. Review article*. Japan Dermatol Soc 2009:367-74.

Flohr C, England K, Radulovic S, *et al. Filaggrin loss-offunction mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age.* Br J Dermatol 2010; 163:1333-6.

Giachetti A, Greco MF, Scacchi MF, *et al. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013*. Atopic dermatitis. National Consensus 2013.

Hani fin JM, Cooper KD, Ho VC, *et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines".* J Am Acad Dermatol 2004; 50:391-404.

Hanifin JM. *Atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 1984; 73:211-22.

Herrera M, Arenas R, Sosa C, Ruiz Maldonado R. *Dermatofitos y Candida en pacientes pediátricos con dermatitis atópica.* Dermatología Rev Méd 1993; 37(1):12-4.

Hywel CW. *Atopic dermatitis.* N Eng J Med 2005; 352(22):2314-24.

Ibarra Durán G, Mena C, Rodríguez M. *Cataratas y dermatitis atópica en niños. Estudio de 68 pacientes.* Bol Méd Hosp Infant Méx 1992; 42(2):851-2.

Laguna-Argente C, Vilata-Corell JJ. *Dermatitis atópica del adulto.* Med Cut IberLat Am 2006; 34(1):5-10.

Ong PY, Ohtake T, Brandt C, *et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis.* N Engl J Med 2002; 347:1151-60.

Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard van der Spek FB. *Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score.* Br J Dermatol 2007; 157:645-648.

Paulson ML, Freeman AF, Holland SM. Hyper IgE Syndrome: An Update on Clinical Aspects and the Role of signal Transducer and Activator of Transcription 3. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008; 8(7):527-33.

Ring J, Alomar A, Bieber T, *et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis)* Part I. JEADV 2012; 26: 1045-1060.

booksmedicos.org

Ross-Hansen K, Menne T, Johansen JD, *et al. Nickel reactivity and filaggrin null mutations-evaluation of the filaggrin bypass theory in a general population.* Contact Dermatitis 2011; 64:24-31.

Ruiz-Maldonado R. *Dermatitis atópica.* En: Ruiz-Maldonado R, Tamayo-Sánchez L, Durán-McKinster C, Orozco-Covarrubias ML. *Dermatología en la consulta pediátrica. Diagnóstico y tratamiento.* México. Editores de Textos Mexicanos 2008:47-58.

Sehgal V, Jain S. *Atopic dermatitis: ocular changes.* Int J Dermatol 1994; 33(1):11-5.

Simpson EL, Haniffin JM. *Atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2005; 53:115-28.

Sohn A, Frankel A, Patel RV, Goldenberg G. *Eczema.* Mt Sinai J Med 2011; 78:730-739.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 6

Liquen simple crónico

Sinonimia

Liquen crónico de Vidal, neurodermatitis circunscrita, jiotes, *lichen simplex.*

Definición

Dermatosis local que suele afectar la nuca y las extremidades; se caracteriza por una o varias placas liquenificadas circunscritas muy pruriginosas, de evolución crónica, originadas por rascado y sin intervención de mecanismos inmunitarios.

Datos epidemiológicos

Es muy frecuente; se observa en 3% de la consulta dermatológica; predomina en mujeres de 30 a 50 años de edad y en adolescentes; es rara en niños. Es más frecuente en asiáticos.

Etiopatogenia

Aparece en la piel sana por un factor psicológico que suscita rascado crónico, mismo que origina liquenificación, lo cual genera un círculo vicioso que da lugar a nuevo prurito, muchas veces compulsivo. Intervienen factores mecánicos, irritación y sensibilización, según se ha demostrado en el liquen vulvar; no hay atopia. La similitud en la topografía entre el prurito neuropático y el liquen simple, pudiera sugerir en ambos una neuropatía localizada. En algunos casos se asocia a personalidad conformista, dependencia, depresión o trastornos disociativos. Se ha encontrado que las mujeres son más pesimistas, dependientes, inseguras y sumisas.

Cuadro clínico

Dermatosis que se circunscribe por lo general a la nuca (*lichen nuchae*) y a veces a la cara anterolateral de las piernas, frente, muñecas, escroto, vulva, ano u otros sitios; está constituida por una o varias placas que muestran eritema, liquenificación y escamas bien delimitadas, y en ocasiones pigmentadas; la evolución es crónica, pruriginosa y a menudo recidivante (figs. 6-1 a 6-3). La localización en los genitales condiciona depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, alteraciones del sueño y disfunción sexual. Rara vez puede adoptar un aspecto verrugoso o tumoral, pero

Figura 6-1. **A.** Liquen simple crónico en la nuca. **B.** Liquen simple crónico de Vidal.

Figura 6-2. Neurodermatitis circunscrita en el tobillo.

booksmedicos.org

Figura 6-3. Liquen simple o neurodermatitis circunscrita.

siempre es pruriginoso. Suele complicarse con dermatitis por contacto, impétigo o alopecia en piel cabelluda.

Datos histopatológicos

Hay hiperqueratosis en láminas compactas, con acantosis acentuada; la imagen puede ser psoriasiforme; en ocasiones se encuentran espongiosis y paraqueratosis. En la dermis superficial existe infiltrado inflamatorio de linfocitos e histiocitos; la dermis papilar muestra engrosamiento con fibras de colágeno dispuestas verticalmente.

Diagnóstico diferencial

Tiña del cuerpo (fig. 94-9), dermatitis por contacto (fig. 4-2), psoriasis (fig. 48-1), liquen amiloide (fig. 117-2), prurigo nodular (figs. 19-1 y 19-2), liquen plano hipertrófico y dermatitis crónica secundaria (fig. 49-16).

Tratamiento

El tratamiento debe incluir cuidados de la piel y apoyo emocional. Pomadas inertes con vaselina y óxido de cinc, linimento oleocalcáreo o aceites. Puede requerirse la administración de una pomada con alquitrán de hulla al 1 o 3% durante varias semanas; se debe evitar la exposición a la luz solar por el riesgo de fotosensibilización. Puede requerirse un glucocorticoide tópico de mediana o alta potencia, baja oclusión o intralesional (véase cap. 169). Después de una mejoría inicial se pueden administrar inhibidores de calcineurina como tacrolimus y pimecrolimus. Se ha propuesto solución de podofilina al 1%, crema de doxepina a 5% o de pimecrolimus al 1%, o ácido acetilsalicílico (aspirina) por vía tópica en una solución de diclorometanol; se ha ensayado la aplicación intradérmica de toxina botulínica e incluso estimulación nerviosa eléctrica transcutánea. Aunque la calidad de vida se afecta moderadamente, no debe olvidarse el manejo de los factores psicosomáticos; en algunos casos puede ser necesario el uso de antidepresivos, gabapentina e incluso pimozida.

Bibliografía

Ambika H, Sujatha-Vinod C, Sushmita J. *A Case of Neurodermatitis Circumscripta of Scalp Presenting as Patchy Alopecia*. Int J Trichology 2013; 5(2):94-96.

Cohen AD, Andrews ID, Medvedovsky E, *et al*. *Similarities between neuropathic pruritus sites and lichen simplex chronicus sites.* Isr Med Assoc J 2014; 16(2):88-90.

Feily A, Fallhi H, Zandian D, Kalantar H. *A succinct review of botulinum toxin in dermatology; update of cosmetic and noncosmetic use*. J Cosmet Dermatol 2011; 10(1):58-67.

Gencoglan G, Inanir I, Gunduz K. *Therapeutic hotline: Treatment of prurigo nodularis and lichen simplex chronicus with gabapentin*. Dermatol Ther 2010; 23(2):194-8.

Heckmann M, Heyer G, Brunner B, Plewig G. *Botulinum toxin type A injection in the treatment of lichen simplex: an open pilot study*. J Am Acad Dermatol 2002; 46:617-9.

Jin-Gang A, Yan-Ting L, Sheng-Xiang X, *et al.* *Quality of Life of Patients with Neurodermatitis*. Int J Med Sci 2013; 10(5): 593-598.

Kelekci HK, Uncu HG, Yilmaz B, Ozdemir O, Sut N, Kelekci S. *Pimecrolimus 1% cream for pruritus in postmenopausal diabetic women with vulvar lichen simplex chronicus: A prospective noncontrolled case series*. J Dermatolog Treat 2008; 11:1-5.

Lotti T, Buggiani G, Prignano F. *Prurigo nodularis and lichen simplex chronicus*. Dermatol Ther 2008; 21(1):42-6.

Martín-Brufau R, Suso-Ribera C, Brufau Redondo C, *et al.* *Differences Between Men and Women in Chronic Scratching: A Psychodermatologic Study in Lichen Simplex Chronicus*. Actas Dermosifiliogr. 2017; 108(4):354-360.

Voicu C, Tebeica T, Zanardelli M *et al.* *Lichen Simplex Chronicus as an Essential Part of the Dermatologic Masquerade*. Open Acces Maced J. Med Sci 2017; 5(4): 556–557. Published online 2017 Jul 24. doi: 10.3889/oamjms.2017.133

Yosipovitch G, Sugeng MW, Chan YH, *et al.* *The effect of topically applied aspirin on localized circumscribed neurodermatitis*. J Am Acad Dermatol 2001; 45(6):910-3.

Yuksek J, Sezer E, Aksu M, Erkokmaz U. *Transcutaneous electrical nerve stimulation for reduction of pruritus in macular amyloidosis and lichen simplex*. J Dermatol 2011; 38(6):546-52.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 7

Dermatitis de la zona del pañal

Sinonimia

Dermatitis por pañal, dermatitis amoniacal, eritema glúteo infantil.

Definición

Dermatosis aguda inflamatoria de la zona que cubre el pañal, frecuente en lactantes; afecta los genitales, las nalgas y partes vecinas; se caracteriza por eritema, exulceraciones y escamas, e incluso vesículas, costras y liquenificación; se acompaña de ardor y prurito. En su producción intervienen la humedad, el incremento de la temperatura local, la orina y las heces; se agrava por malos hábitos higiénicos y otros factores, como infección por *Candida* sp. o bacterias.

Datos epidemiológicos

Afecta a millones de lactantes, sobre todo de 9 a 12 meses que usan pañal, o a adultos que no controlan esfínteres. La incidencia es de 7 a 35%, y en la consulta pediátrica de 16%. Ocupa el segundo a vigésimo lugares entre las dermatosis de recién nacidos, y el cuarto entre las de lactantes. En México hasta 39% de los casos se complica con candidosis.

Etiopatogenia

La patogenia es compleja y depende de la edad, la alimentación, el cambio de pañales y hábitos de higiene, así como de factores raciales y ambientales; tal vez haya diátesis atópica o seborreica que predispone a maceración, favorecida por contacto prolongado con orina y heces; apósitos oclusivos impermeables, como pañales desechables o calzones de hule; temperatura alta; humedad, y roce. Estos factores actúan sobre el estrato córneo, que pierde su función de barrera, de modo que la piel es más susceptible a irritantes primarios.

La humedad genera una hidratación y maceración excesiva del estrato córneo, originando la pérdida de la función de barrera, permitiendo una mayor penetración epidérmica de irritantes y microorganismos, y susceptibilidad al daño por fricción. Este efecto daña aún más el estrato córneo macerado, lo cual exacerba la disfunción de la barrera cutánea. Esto se agrava con la interacción entre la orina y las heces; las ureasas bacterianas de las heces degradan la urea de la orina, con liberación de amoniaco e incremento del pH local; por su parte, el aumento del pH activa las lipasas y proteasas fecales, que causan irritación cutánea y mayor alteración de la barrera epidérmica.

El amoniaco no irrita la piel intacta, por lo que se cree que media la irritación al contribuir al aumento del pH local. También produce eritema y rompimiento de la barrera epidérmica: irritantes solubles locales, sensibilización por alergenos, uso de antisépticos y ropa impregnada con ténsidos presentes en jabones y detergentes, así como enzimas fecales como lipasas y proteasas. La humedad, el aumento de la temperatura local y el pH alto en el microambiente del área del pañal proporcionan un medio ideal para la proliferación de *Candida* y algunas bacterias. *Candida albicans* aparece como invasor secundario (50%) y tiene importancia como agravante, al igual que *Staphylococcus aureus*, pero no está clara la participación de estreptococos, enterobacterias y otros microorganismos. También la empeoran los talcos, los cosméticos y los medicamentos locales, principalmente glucocorticoides.

Clasificación

Irritativa, intertriginosa, sifiloide, vesiculopustular o vegetante.

Cuadro clínico

La forma irritativa se presenta inicialmente como eritema localizado y asintomático, pero puede progresar a un eritema diseminado. Se localiza en los genitales, región glútea y periné; puede extenderse a toda la zona que cubre el pañal en el abdomen y las raíces de los muslos; se caracteriza inicialmente por eritema localizado, pero puede progresar a un eritema confluente y doloroso con maceración, erosiones y franca ulceración, y en casos muy crónicos a liquenificación; por lo general hay ardor y prurito; la evolución puede ser aguda, subaguda o crónica (fig. 7-1). Hay diferentes modelos de afección clínica; el más frecuente afecta áreas convexas (en W) y se relaciona con el roce del pañal (fig. 7-2); el eritema perianal acompaña a cuadros diarreicos y es más frecuente en recién nacidos; la forma *intertriginosa* se relaciona con dermatosis perivulvares e infección por enterobacterias, de manera que si empieza alrededor de orificios, deben buscarse infecciones del tubo digestivo, urinarias o vulvares; la *dermatitis eritematosa* (roja) de toda el área del pañal se relaciona con el tipo de pañal o detergente usado (fig. 7-3).

booksmedicos.org

Figura 7-1. Dermatitis de la zona del pañal.

Figura 7-2. Dermatitis de zonas convexas (W).

Figura 7-3. Dermatitis eritematosa de la zona del pañal y candidosis agregada.

Hay una variedad que se origina por el contacto con las cintas y los adhesivos, más frecuente en lactantes atópicos. A veces existen pápulas eritematosas, a menudo erosionadas, aisladas o confluentes, que constituyen una variedad denominada *sifiloide poserosiva* de Sevestre-Jaquet, que se observa en el contexto de pacientes con evacuaciones líquidas, higiene deficiente, cambios poco frecuentes del pañal o uso de pañales oclusivos (figs. 7-4 y 7-5).

Complicaciones

Si hay impétigo agregado se presentan pústulas y costras melicéricas; ante infección por estafilococos hay ampollas, costras melicéricas y lesiones circinadas, y ante estreptococos, lesiones vesiculopustulares. Si se presenta candidosis (figs. 7-6 y 7-7), la piel está roja y macerada, existe afección de los pliegues y hay pápulas y pústulas satélite; el corticoestropeo se manifiesta por gran extensión y gravedad de las lesiones, casi siempre se acompaña de candidosis, y a veces afecta casi toda la superficie cutánea (fig. 7-8). El granuloma

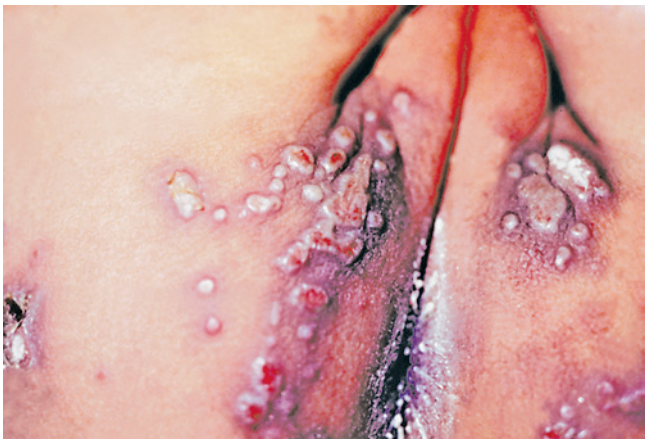


Figura 7-4. Sifiloide poserosiva de Sevestre-Jaquet, perianal.

Figura 7-5. Sifiloide poserosiva de Sevestre-Jaquet, inguinal.

booksmedicos.org

Figura 7-6. Dermatitis de la zona del pañal, pápulas por candidosis.

glúteo infantil se manifiesta por pápulas y nódulos de color café purpúrico en las regiones perianal y glútea; se relaciona con oclusión, roce, esteroides fluorados y *C. albicans.*

Diagnóstico diferencial

Dermatitis seborreica (fig. 8-3), psoriasis (fig. 48-6), candidosis (fig. 96-5), sifílides (fig. 51-10), amebiasis (fig. 93-1), dermatofitosis de la zona del pañal (fig. 94-13), acrodermatitis enteropática (fig. 63-1), enfermedad de Leiner e histiocitosis X, paraqueratosis granular.

Tratamiento

Se recomiendan, en primer lugar, medidas preventivas encaminadas a disminuir la humedad, como evitar el uso prolongado de pañales (sobre todo los oclusivos, sean desechables o calzón de hule), además de su cambio frecuente (cada 3 a

Figura 7-7. Dermatitis de la zona del pañal, lesiones satélite por candidosis.

Figura 7-8. Dermatitis de la zona del pañal con balanitis.

4 h, o incluso con mayor frecuencia en los neonatos). Para uso nocturno deben recomendarse pañales muy absorbentes que contienen alginatos, de mayor tamaño para evitar el roce y facilitar la absorción; el desarrollo tecnológico en pañales ha mejorado mucho el pronóstico y la disminución de microorganismos agravantes.

Cuando se usen pañales de tela deben ser de textura fina; no se utilizarán detergentes, ni cloro para lavarlos, sino jabón de pastilla, y es necesario enjuagarlos varias veces. No se debe enjabonar la zona del pañal, y evitar limpieza con toallas húmedas para bebé que pueden condicionar dermatitis por contacto (metilisotiazolinona). El área ha de limpiarse con suavidad y agua tibia. Pueden usarse sustitutos de jabón, en caso de dermatitis del pañal grave es preferible no utilizar jabón y lavar con té de manzanilla, seguido del uso de cremas emolientes; la fricción se reduce con la aplicación de óxido de cinc, cuidando de retirarlo sin frotar excesivamente. Los talcos y los aceites no son recomendables para usarse en zona del pañal, el talco tiene el riesgo que al inhalarse puede causar alergias y el envase los niños lo pueden confundir con el biberón y han habido casos de ingestión de talco causando neumoconiosis y muerte. El aceite para bebé aplicado directamente sobre la piel, la reseca y no se absorbe, por lo que es conveniente aplicarlo como aceite para baño con agua y así puede lubricar la piel. No deben recomendarse los corticosteroides tópicos en el área del pañal dada la posibilidad de absorción sistémica y posibilidad de desarrollar síndrome de Cushing yatrogénico.

Se recomiendan fomentos o baños de asiento con agua con vinagre o ácido acético, 2 o 3 cucharadas (cucharada cafetera de 5 mL) en 1 L de agua; o agua de manzanilla dos

booksmedicos.org

sobres de té de manzanilla por litro de agua. Después se aplican pastas inertes a base de aceite de almendras y óxido de cinc, o linimento oleocalcáreo. Si hay complicaciones como impétigo se utiliza una crema con yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol [Vioformo®]) al 1 a 3%, o mupirocin o ácido fusídico ungüento tres veces al día; si hay candidosis se trata con clioquinol o con ungüento de nistatina o algún imidazol, ciclopiroxolamina, terbinafina o amorolfina.

Bibliografía

Adalat S, Wall D, Goodyear H. *Diaper dermatitis-frequency and contributory factors in hospital attending children*. Pediatr Dermatol 2007; 24(5):483-8.

Akin F, Spraker M, Aly R, *et al*. *Effects of breathable disposable diapers: reduced prevalence of Candida and common diaper dermatitis*. Pediatr Dermatol 2001; 18(4):282-90.

Al-Faraidy NA, Al-Natour SH. *A forgotten complication of diaper dermatitis: Granuloma gluteale infantum*. J Family Community Med 2010; 17(2):107-9.

Blume-Peytavi U, Hauser M, Lünnemann L, *et al*. *Prevention of Diaper Dermatitis in Infants-a Literature Review*. Pediatr Dermatol 2014; 31(4):413-29.

Buluş AD, Andiran N, Koçak M. *Cushing's syndrome: hidden risk in usage of topical corticosteroids*. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014; 27(9-10):977-81.

Chang MW, Nakrani R. *Six children with allergic contact dermatitis to methylisothiazolinone in wet wipes (baby wipes)*. Pediatrics 2014; 133(2):e434-8.

Erasala GN, Romain C, Merlay I. *Diaper area and disposable diapers*. Curr Probl Dermatol 2011; 40:83-9.

Ferrazzini G, Kaiser RR, Hirsig Cheng SK, *et al*. *Microbiological aspects of diaper dermatitis*. Dermatology 2003;206 (2):136-41.

Humphrey S, Bergman JN, Au S. *Practical management strategies for diaper dermatitis*. Skin Ther Lett 2006; 11(7):1-6.

Liu N, Wang X, Odio M. *Frequency and severity of diaper dermatitis with use of traditional chinese cloth diapers: observations in 3-to 9 month old children*. Pediatr Dermatol 2011; 28(4):380-6.

Nield LS, Kamat D. *Prevention, diagnosis, and management of diaper dermatitis*. Clin Pediatr 2007; 46(6):480-6.

Odio M, Friedlander SF. *Diaper dermatitis and advances in diaper technology*. Curr Opin Pediatr 2000; 12(4):342-6.

Peral ME, Arenas R. *Dermatofitosis de la zona del pañal. Presentación de cinco casos*. Dermatología Rev Mex 2001; 45(1):4-7.

Dey S, Kenneally D, Odio M, Hatzopoulos *Modern diaper performance: construction, materials, and safety review*. Int J Dermatol 2016;55(1):18-20.

Ramos Pinheiro R, Matos-Pires E, Baptista J, Lencastre A. *Granuloma Glutaeale Infantum: A Re-emerging Complication of Diaper Dermatitis*. Pediatrics. 2018 Feb;141(2). pii: e20162064. doi: 10.1542/peds.2016-2064. Epub 2018 Jan 3.

Šikić Pogačar M, Maver U, Marčun Varda N, Mičetić-Turk D. *Diagnosis and management of diaper dermatitis in infants with emphasis on skin microbiota in the diaper area*. Int J Dermatol 2018; 57(3):265-275.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 8

Dermatitis seborreica

Sinonimia

Pityriasis simplex, furfurácea o *capitis*, eccema seborreico, pitiriasis seca y esteatoide.

Definición

Dermatosis eritematoescamosa de evolución crónica y recurrente, que afecta a niños y adultos; se localiza en piel cabelluda, cara, regiones esternal e interescapular y pliegues. Se desconoce la causa; es posible que haya factores genéticos, infecciosos (*Malassezia* spp.), hormonales, dietéticos, ambientales y emocionales.

Datos epidemiológicos

Enfermedad cosmopolita, frecuente en Europa, América y África y menos en China; no existe predilección por género ni edad; en adultos predomina en varones; llega a ocupar 1 a 3 y 5 a 6% de la consulta dermatológica; en recién nacidos la frecuencia es de 12%; ocupa el tercer lugar entre las enfermedades propias del primer mes de vida; en estadísticas de la piel cabelluda ocupa 25% de estas dermatosis. En niños de hasta 3 meses de edad tiene una incidencia de hasta el 42%. Se observa en 30 a 80% de los enfermos de sida.

Etiopatogenia

En recién nacidos la piel es oleosa en áreas seborreicas por hiperplasia de glándulas sebáceas, debido a la influencia hormonal de la madre durante la vida fetal. Fuera de este fenómeno transitorio se desconoce la causa. Durante los primeros meses de vida la secreción sebácea aumentada genera piel grasosa, aspecto eritematoso y descamación, que en niños constituyen un síndrome que consta de lesiones psoriasiformes, dermatitis seborreica (DS) y dermatitis de la zona del pañal, difíciles de individualizar; se ha encontrado que después de los 10 años de edad, 17 a 37% de los pacientes que tuvieron lesiones psoriasiformes cuando eran lactantes presenta psoriasis, y en quienes padecieron dermatitis seborreica aparece dermatitis atópica; por tal motivo la dermatitis seborreica sería una fase del eccema atópico, atenuada por la lubricación natural durante los primeros meses de vida.

Se señalan factores predisponentes: genéticos, emocionales, atópicos, neurológicos, endocrinos, bacterianos (estreptococos y estafilococos), alimentarios, farmacológicos, sedentarismo, fatiga, estrés, alcoholismo, coronariopatía, insuficiencia cardiaca, síndrome metabólico e hipertensión arterial.

Se reconocen las bases genéticas de la enfermedad y se han descrito 11 mutaciones de genes o deficiencias proteicas. La mayoría codifican la respuesta inmune (ACT1, C5, IKBKG/NEMO, STK4, 2C TCR) o la diferenciación epidérmica (ZNF750, MPZL3).

Se estudia el papel del microbioma y la alteración de la barrera cutánea, no está bien determinada la participación de *Malassezia* spp. (*Pityrosporum ovale*) (fig. 8-1), levadura lipófila que forma parte de la flora normal de la piel. En sujetos normales, la cantidad de *Malassezia* disminuye con la edad. Esta levadura tiene actividad de lipasa, que hidroliza el sebo humano con la producción de triglicéridos y ácidos grasos insaturados, como el ácido oleico y ácido araquidónico, los cuales generan anormalidades del estrato córneo como paraqueratosis, gotas lipídicas intracelulares y corneocitos irregulares. Estos cambios causan alteraciones en la función de barrera epidérmica y disparan una respuesta inflamatoria con o sin inflamación local visible. Los metabolitos provocan que los queratinocitos produzcan citosinas proinflamatorias, como IL-1α, IL-5, IL-8 e IFN-α, con lo que se prolonga la reacción inflamatoria. El ácido araquidónico puede ser también una fuente de prostaglandinas, las cuales actúan como mediadores proinflamatorios que inducen inflamación a través del reclutamiento de neu-

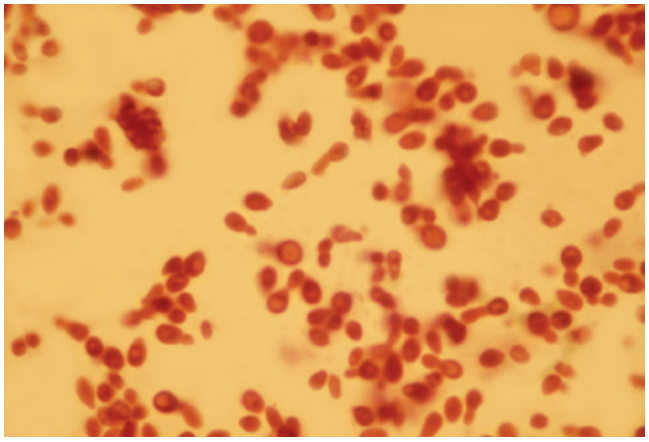


Figura 8-1. *Malassezia* spp. (*Pityrosporum ovale*), frotis con Gram (100×).

booksmedicos.org

trófilos y vasodilatación. El análisis bioquímico de pacientes con pitiriasis *capitis* ha demostrado un perfil anormal de las proteínas, así como de las ceramidas y de los ácidos grasos.

Se han descrito fundamentalmente *M. globosa* y *M. restricta*. En pacientes coreanos se encontró en orden decreciente *M. restricta* (47.5%), *M. globosa* (27.5%), *M. furfur* (7.5%) y *M. sympodialis* (2.5%). Las dos primeras especies fueron similares en un estudio en Bosnia en pacientes inmunocompetentes y con alteraciones inmunitarias, pero más abundantes en los segundos.

Con frecuencia, se ha señalado la participación de alteraciones cualitativas en la composición del sebo, que podrían influir en el crecimiento y la actividad de *Malassezia*, y causarían alteraciones de la temperatura local, pues se ha demostrado que las áreas faciales con DS son más calientes y la temperatura varía con su composición lipídica.

Interviene la inmunidad celular y ocurre activación de la vía alterna del complemento; se ha encontrado aumento de IgE y antecedentes familiares de atopia. Es probable que la pitiriasis *capitis* sea la expresión de un proceso reactivo a diferentes factores, ya que se trata de un trastorno subinflamatorio que da lugar a pérdida de cohesión entre los corneocitos. Luego puede haber colonización secundaria por estafilococos, especies de *Propionibacterium* y *Malassezia*; sin embargo, hay otros factores no micóticos que promueven la descamación, como la exposición excesiva a la luz solar, o la irritación producida por cosméticos o sustancias transportadas por el aire.

En pacientes con infección por HIV o con sida, existe relación con el decremento de linfocitos CD4+ y de células de Langerhans, así como con presencia de linfocinas; se observa estimulación de queratinocitos epidérmicos. En estos pacientes, las manifestaciones clínicas aparecen en etapas tempranas, pero en algunos casos no se trata de una dermatitis seborreica verdadera.

Clasificación

I. Dermatitis seborreica del adulto. Pitiriasis *capitis.*
   Pitiriasis esteatoide. Dermatitis seborreica facial. Blefaritis marginal.
   Dermatitis seborreica de barba, bigote y pubis. Eccemátides seborreicas (figuradas).
   Dermatitis seborreica intertriginosa.
II. Dermatitis seborreica del niño. Costra de leche.
   Pitiriasis *capitis.*
   Dermatitis seborreica infantil. Seudotiña amiantácea de Alibert.
   Eritrodermia descamativa de Leiner-Moussos.
III. Infección sistémica por *Malassezia* sp.
IV. Dermatitis seborreica en sida.

Cuadro clínico

La costra de leche (fig. 8-2), que se presenta durante los tres primeros meses de vida, se manifiesta por hiperplasia de las glándulas sebáceas en el dorso de la nariz, y placas escamosas, oleosas, de tamaño y forma variables en la piel cabelluda, la región centrofacial y la parte media del pecho.

Figura 8-2. Costra de leche.

Dermatitis seborreica o *eccema seborreico infantil* (fig. 8-3). Inicia entre la tercera y cuarta semanas de vida; afecta primero la piel cabelluda, y se extiende de manera progresiva hacia frente, cejas, pestañas, pliegues retroauriculares y alas nasales; también puede diseminarse a los pliegues del cuello, axilas, ingles, ombligo, genitales y región perianal, o ser generalizada. Se caracteriza por eritema y escamas blancoamarillentas, adherentes, oleosas, de forma redondeada u oval y tamaño variable. Puede haber fisuras y placas eccematosas. No se observan síntomas, o el prurito es leve; en pocos meses hay tendencia a la remisión espontánea, aunque puede persistir o iniciar en lactantes mayores y escolares.

Seudotiña amiantácea de Alibert. Se presenta en niños; en piel cabelluda se observan escamas o escamocostras gruesas y estratificadas, de color blanquecino o grisáceo, las que al levantarse aparecen húmedas. Algunos la catalogan como una entidad separada que puede complicar la dermatitis seborreica.

Eritrodermia descamativa o *enfermedad de Leiner-Moussos.* Se considera un síndrome de herencia autosómica recesiva con manifestaciones dermatológicas de dermatitis seborreica que comienza de manera súbita entre los 2 y 4 meses de edad, y predomina en niños alimentados al seno materno; se han descrito casos familiares. Empieza en la piel cabelluda y en pliegues, y evoluciona con rapidez hacia eritema intenso y descamación profusa que afecta toda la superficie cutánea (fig. 8-4); es muy notoria en la cara. Se relaciona con candidosis de los pliegues, diarrea intensa e infecciones

booksmedicos.org

Figura 8-3. **A.** Dermatitis seborreica infantil. **B.** Dermatitis seborreica facial infantil. **C.** Pitiriasis *capitis* infantil. **D.** Seudotiña amiantácea de Alibert.

locales y sistémicas recurrentes por gramnegativos; se encuentra deficiencia funcional de C5; hay afección del estado general y puede haber emaciación y muerte.

Pitiriasis capitis *o pitiriasis* sicca simplex (fig. 8-5). Afecta parte de la piel cabelluda o toda; existe descamación blanquecina o grisácea con prurito leve.

Pitiriasis esteatoide (fig. 8-6). Afecta de manera difusa la piel cabelluda hasta el margen frontal de implantación del pelo y genera la llamada "corona seborreica"; también hay afección de las cejas y los pliegues nasogenianos; se

Figura 8-4. Eritrodermia de Leiner-Moussos y candidosis.

Figura 8-5. **A.** Pitiriasis *capitis*. **B.** Pitiriasis *capitis* del adulto.

booksmedicos.org

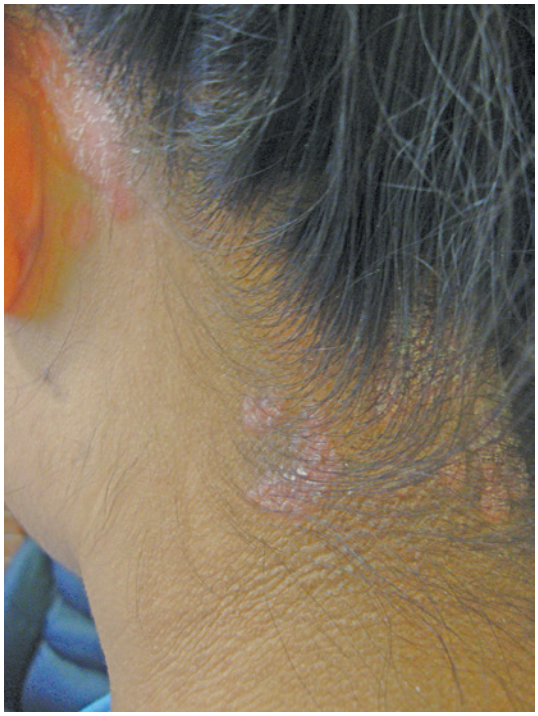


Figura 8-6. Pitiriasis esteatoide y corona seborreica.

observan eritema y grandes escamas grasosas, de color amarillo sucio, combinadas con costras y exudado.

Dermatitis seborreica facial. Afecta de manera simétrica las aletas nasales, los pliegues nasogenianos y las mejillas (fig. 8-7); adopta distribución en alas de mariposa; aparecen eritema (cuya intensidad varía durante el día), descamación fina, fisuras y tapones foliculares. Puede afectar las regiones retroauriculares y el conducto auditivo externo.

Blefaritis marginal. Afecta el borde libre de los párpados; hay eritema y descamación leve y fina. En ocasiones se acompaña de orzuelos y pérdida parcial de las pestañas. Puede ser aislada o acompañar a la forma anterior.

Figura 8-8. Foliculitis por *Malassezia*.

Dermatitis seborreica de barba, bigote o pubis. Se manifiesta por enrojecimiento difuso y escamas, a menudo relacionados con pústulas foliculares.

Foliculitis por Malassezia *sp.* Predomina en los varones, afecta fundamentalmente el tronco y está constituido por pápulas foliculares de aspecto monomorfo o polimorfo (fig. 8-8).

Eccemátides seborreicas. Por lo general se presentan en varones de más de 20 años de edad (cap. 10, fig. 10-4). Recientemente se ha propuesto una variedad con acentuación folicular que podría corresponder a esta forma clínica.

Dermatitis seborreica intertriginosa. Predomina en los adultos de 40 a 50 años de edad y en adolescentes obesos. Aparece en axilas, ingles, pliegues inframamarios, ombligo y región anogenital. Predomina en el surco balanoprepucial y el clítoris. Hay fisuras, eritema e inflamación intensa, con escamas grasosas. Se agrupa en placas de bordes netos. La infección agregada es frecuente y contribuye a un olor fétido característico.

Figura 8-7. **A, B** y **C.** Dermatitis seborreica facial.

booksmedicos.org

Infección sistémica por Malassezia (P. ovale). Se presenta en los recién nacidos que están en unidades de cuidados intensivos, y que reciben alimentación parenteral con emulsiones de lípidos administradas por catéter venoso. Se manifiesta por fiebre, ataque al estado general y manifestaciones sistémicas. Son predisponentes las estancias prolongadas en este tipo de unidades, o la prematurez; además de fungemia se ha relacionado con endocarditis. El diagnóstico es por hemocultivo.

Dermatitis seborreica en sida. Difiere de la forma clásica; por lo general es más extensa y grave, es especial cuando los conteos de linfocitos T $CD4^+$ están entre 200 y 500/mm^3.

Complicaciones y enfermedades relacionadas

Dermatitis por contacto, corticoestropeo (fig. 8-9), candidosis e infecciones piógenas favorecidas por el pH alcalino. En niños la dermatitis seborreica puede presentarse acompañada de eccema, púrpura e infecciones múltiples en el síndrome de Wiskott-Aldrich. En adultos puede relacionarse con diabetes, hipertensión, linfomas, dermatitis atópica, acné, psoriasis, rosácea, dermatitis numular y dishidrosis.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis con zonas de paraqueratosis, acantosis leve a moderada con edema intracelular leve, espongiosis y exocitosis leve de polimorfonucleares.

En la dermis superficial se observan capilares dilatados e infiltrados de leucocitos.

Datos de laboratorio

Para investigar otras enfermedades pueden ser útiles la biopsia, y la cuantificación de globulinas, complemento sérico y linfocitos T y B. *Malassezia* se puede identificar mediante cultivo en medios con lípidos, o examen directo con tinta Parker azul, negro de clorazol o frotis y tinción de PAS (cap. 95).

Figura 8-9. Dermatitis seborreica y corticoestropeo.

Se ha sugerido que por dermoscopia se puede diferenciar en piel cabelluda de la psoriasis, porque en esta última se encuentran puntos rojos y glóbulos, con vasos glomerulares, y en la DS vasos arborizantes y atípicos.

Diagnóstico diferencial

Dermatitis atópica (fig. 5-3), tiñas de la cabeza (figs. 94-4 y 94-5) y de piel lampiña (fig. 94-9), candidosis (fig. 96-5), dermatitis de la zona del pañal (fig. 7-1), psoriasis (figs. 48-6 y 48-7), lupus eritematoso (fig. 31-1), fotosensibilización (fig. 4-7), pitiriasis rosada (fig. 45-1), pitiriasis versicolor (fig. 95-1), eritrasma (fig. 80-1), otros intertrigos, eritrodermias (fig. 15-1), enfermedad de Darier (fig. 59-1), pénfigo seborreico, secundarismo sifilítico y la histiocitosis X de tipo Letterer-Siwe.

Dermatoscopia

Se encuentran escamas amarillentas y abundantes vasos arborizantes en la dermatitis seborreica de piel cabelluda y en la psoriasis, puntos rojos y glóbulos con vasos tortuosos glomerulares.

Tratamiento

En adultos no existe curación permanente. Se recomienda aseo frecuente con jabones no muy alcalinos o sustitutos de jabón, así como la eliminación de medicamentos innecesarios y de la ingestión excesiva de alcohol. La hidrocortisona es útil, pero sólo se recomienda durante periodos breves, por el riesgo de dependencia. Se recomienda champú con ácido salicílico, azufre, disulfuro de selenio, alquitrán de hulla o piritione de cinc. El Promiseb® es un producto de origen natural ampliamente usado en Estados Unidos, no disponible en México.

Los casos más graves se tratan con lociones o cremas con ácido salicílico o azufre a 1 a 3%. Son útiles el ketoconazol, bifonazol, sertaconazol, climbazol, ciclopiroxolamina, u otros azoles en crema o champú al 2% una vez al día, o bien, ciclopiroxolamina. Se ha utilizado ketoconazol al 2% combinado con propionato de clobetasol al 0.05% en champú, en días alternos durante cuatro semanas. Han mostrado eficacia inmunomoduladores inhibidores de calcineuina como tacrolimus al 0.1% y pimecrolimus al 1% en crema.

El tratamiento es más sencillo en lactantes; suele bastar una crema de yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol [Vioformo®]) o ketoconazol, dos veces al día durante cuatro semanas. Algunos recomiendan peróxido de benzoílo, ungüento de succinato de litio al 5%, piridoxina (vitamina B_6) y biotina en dosis altas, y exposición a luz ultravioleta B; debido a dependencia y efectos adversos, no se recomienda la prednisona por vía oral. Se ha usado itraconazol, 200 mg/día, junto con crema de hidrocortisona por una semana,

booksmedicos.org

para luego continuar con itraconazol solo, dos días cada mes durante 11 meses. También se recomienda isotretinoína en dosis bajas por vía oral y fototerapia. En casos de enfermedad de Leiner se recomienda la transfusión de plasma fresco, 10 mL/kg, tres veces a la semana.

Muchos tratamientos son útiles por su efecto antiinflamatorio, antiqueratolítico y antiséptico, o por su efecto fungicida. Parece aconsejable usar corticoides tópicos durante periodos breves; al cabo de 4 a 5 días pueden sustituirse por inhibidores de calcineurina, o antifúngicos en cremas, o una combinación de ambos. En pacientes con numerosos brotes es más aconsejable el pimecrolimus que el corticoide. Si hay componente hiperqueratósico, lavado de la cara con champús de sulfuro de selenio o piritione de cinc.

Bibliografía

An Q, Sun M, Qi RQ, *et al. High Staphylococcus epidermidis Colonization and Impaired Permeability Barrier in Facial Seborrheic Dermatitis*. Chin Med J (Engl) 2017; 130(14):1662-1669.

Amorim GM, Fernandes NC. *Pityriasis amiantacea: a study of seven cases*. An Bras Dermatol 2016; 91(5):694-696.

Borda LJ, Wikramanayake TC. *Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review*. J Clin Investig Dermatol 2015; 3(2):1-22.

Dessinioti C, Katsambas A. *Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments: Facts and controversies*. Clin Dermatol 2013; 31(4):343-351.

Elewski BE, Cantrell WC. *An Open-label Study of the Safety and Efficacy of Sertaconazole Nitrate in the Treatment of Seborrheic Dermatitis*. J Drugs Dermatol 2011; 10(8):895-9.

Ferrándiz C, Ferrándiz-Pulido C. *Dermatitis seborreica facial. Aspectos patogénicos y terapéuticos*. Piel 2007; 22(8):393-8.

Gaitanis G, Velegraki A, Mayser P, Bassukas ID. *Skin diseases associated with Malassezia yeasts: facts and controversies.* Clin Dermatol. 2013; 31(4):455-63.

Imamoglu Gupta AK, Versteeg SG. *Topical Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis: A Systematic Review*. Am J Clin Dermatol 2017; 18(2):193-213.

B, Hayta SB, Guner R, *et al. Metabolic syndrome may be an important comorbidity in patients with seborrheic dermatitis*. Arch Med Sci Atheroscler Dis 2016; 1(1): e158-e161.

Karakadze MA, Hirt PA, Wikramanayake TC. *The genetic basis of seborrhoeic dermatitis: a review*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Nov 20. doi: 10.1111/jdv.14704.

Kibar M, Aktan S, Bilgin M. *Dermoscopic Findings in Scalp Psoriasis and Seborrheic Dermatitis; Two New Signs; Signet Ring Vessel and Hidden Hair*. Indian J Dermatol. 2015; 60(1): 41-45. doi: 10.4103/0019-5154.147786.

Kim GW, Jung HJ, Ko HC, *et al. Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrhoeic dermatitis*. Br J Dermatol 2011; 164(3):652-6.

Lee YW, Byun HJ, Kim BJ, *et al. Distribution of Malassezia species on the scalp in korean seborrheic dermatitis patients*. Ann Dermatol 2011; 23(2):156-61.

Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. *An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2003; 49(1):145-7.

Park T, Kim HJ, Myeong NR, *et al. Collapse of human scalp microbiome network in dandruff and seborrheic dermatitis*. Exp Dermatol 2017; 26(9):835-838.

Paulino LC. *New perspectives on dandruff and seborrheic dermatitis: lessons we learned from bacterial and fungal skin microbiota*. Eur J Dermatol 2017; 27(S1):4-7.

Piérard-Franchimont C, Hermanns JF, Degreef H, Piérard GE. *From axioms to new insights into dandruff*. Dermatology 2000; 200:93-8.

Prohic A, Kasumagic-Halilovic E. *Identification of Malassezia species from immunocompetent and immunocompromised patients with seborheic dermatitis*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010; 14(12):1019-23.

Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Gregoriou S, Katsambas A. *Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis*. A randomized open-label clinical trial. Br J Dermatol 2004; 15:1071-5.

Schwartz R, Janusz CA, Jannigr CK. *Seborrheic dermatitis: an overview*. Am Fam Physician 2006; 74:125-30.

Tosti A. *Dermoscopy of the hair and nails*. 2d ed. CRC Press. Boca Raton Fl. 2016:112-15

Valentine MC. *Follicular variant of seborrheic dermatitis: is it identical to Malassezia folliculitis*. Skinmed 2011; 9(3):161-6.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 9

Eccema numular

Sinonimia

Dermatitis numular, dermatitis microbiana, eccema microbiano.

Definición

Dermatosis que predomina en las extremidades y se caracteriza por placas eccematosas o liquenificadas en forma de moneda, de diferente tamaño, evolución crónica, recidivantes y resistentes al tratamiento. Se desencadena por factores múltiples, como dermatitis atópica, piel seca, clima frío y quizá dependa de sensibilización a un foco infeccioso bacteriano primario o un metal.

Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial. Afecta a ambos sexos, con predominio leve en varones, niños y jóvenes o en adultos de 55 a 65 años de edad. Se observa más a menudo en climas fríos. La frecuencia en la consulta dermatológica en Estados Unidos y en Suecia es de 0.1 a 0.2%, en Sudáfrica de 9.1%, y en México de 0.5 a 6%.

Etiopatogenia

Para algunos es desconocida, para otros es múltiple; una piel seca favorece la permeación de alergenos, y se consideran desencadenantes factores infecciosos, de origen dental, vías respiratorias y alergenos ambientales. Al parecer existe una falta de regulación de proteinasas presentes en los mastocitos aumentados en la dermis superficial, los cuales favorecen la inflamación; también se han encontrado neuropéptidos que contribuyen a la formación de las placas eccematosas y la persistencia de las mismas. Con base en biopsias no parece que haya aumento de fibrillas nerviosas. Parecen intervenir la autosensibilización, los alergenos, el fenómeno ide (autoeccematización), la piel reseca, o una infección bacteriana crónica, nasofaríngea o cutánea, en un terreno atópico (dermatitis atópica numular), principalmente por *Staphylococcus aureus.* Contribuyen el clima frío, las sustancias irritantes, el estrés físico y emocional, y la insuficiencia venosa; parecen influir un poco las deficiencias nutricionales, la higiene inadecuada y el alcoholismo. Hay dos formas de inicio: una *local* después de una herida o traumatismo, y otra, al parecer *hematógena*, que empieza con resequedad de piel en la cara anterior de las piernas, particularmente en ancianos.

Se ha cuestionado su existencia como enfermedad separada; algunos consideran que se relaciona con dermatitis atópica o dermatitis (eccema) por contacto. Se han implicado derivados químicos de goma, formaldehído, neomicina, níquel (18-63%) y mercurio de las amalgamas; en ancianos se presentan pruebas al parche positivas a *Dermatophagoides farinae.* Formas graves diseminadas se han relacionado con terapia para hepatitis C con rivabirina e interferón y con inhibidores de factor de necrosis tumoral.

Clasificación

1. *Eccema numular verdadero:* eccema numular debido a estasis, dishidrosis, autoeccematización, erupción pustulosa crónica recurrente de palmas y plantas, otras.
2. *Dermatitis numular de la niñez*.

Cuadro clínico

El eccema numular es circunscrito, pero casi siempre diseminado; afecta principalmente las caras de extensión de las extremidades, en especial el dorso de las manos (61%), piernas (92%) y pies, el tronco (31%) y, rara vez, la cara y cuello (15%). Las lesiones pueden tener cierta simetría y las recurrencias tienden a ocurrir en el mismo sitio. Es frecuente el inicio en piernas, con diseminación ulterior (fig. 9-1). La dermatosis está constituida por placas en forma de moneda (numulares) de 1 a 3 cm de diámetro (figs. 9-2 a 9-4); en etapas tempranas o en fase de agudización se observa eritema, pápulas, vesículas, costras melicéricas y hemáticas que dan aspecto eccematoso; en etapas crónicas hay engrosamiento de la piel, liquenificación e hiperpigmentación; una vez establecidas tienden a permanecer del mismo tamaño. El prurito es intenso, constante y molesto. Se ha informado fenómeno isomórfico.

Las lesiones aparecen con rapidez, en 1 a 2 semanas, pero la evolución es crónica, de 1 a 5 años en promedio, con mejorías transitorias. Algunos consideran al eccema del pezón como una forma de eccema numular o dermatitis atópica. Las complicaciones son infección agregada y dermatitis por contacto, lo que contribuye a la gravedad, cronicidad y mala calidad de vida. En la mayoría de los pacientes se encuentra un foco infeccioso extracutáneo (faringoamigdalitis, caries y otros).

booksmedicos.org

Figura 9-1. Pierna con xerosis.

Figura 9-2. Eccema numular, lesiones iniciales.

Figura 9-3. Eccema numular, lesiones subagudas.

Figura 9-4. Eccema numular, lesiones crónicas.

Datos histopatológicos

Comprenden dermatitis aguda con edema intercelular, intracelular o de ambos tipos, o espongiosis y formación de vesículas intraepidérmicas. Infiltrado linfocítico perivascular moderado a intenso. Puede haber hiperqueratosis y paraqueratosis, acantosis irregular y exocitosis.

Datos de laboratorio

Las antiestreptolisinas están normales o un poco aumentadas. Los títulos de IgE son normales; hay disminución de IgM e IgG, y aumento de IgA y aglutininas contra estafilococo. Los linfocitos T y B son normales. Ante sospecha de dermatitis por contacto se sugieren pruebas al parche.

Diagnóstico diferencial

Dermatitis atópica (fig. 5-5), liquen crónico simple (fig. 6-1), dermatitis por contacto (fig. 4-2), eccema de piernas, erupciones causadas por fármacos (fig. 11-7), impétigo (fig. 72-1), psoriasis (fig. 48-1), tiña del cuerpo (figs. 94-9 y 94-11), enfermedad de Bowen (fig. 151-4), micosis fungoide (figs. 157-1 a 157-3).

Tratamiento

La calidad de vida se afecta más en jóvenes, oficinistas, ante lesiones en tronco o extensas. El manejo es muy parecido a la dermatitis atópica: rehidratar la piel, restaurar la barrera epidérmica y tratar infecciones. Debe restringirse el agua caliente y tallado de la piel, así como el uso de jabones e irritantes físicos y químicos. La piel debe limpiarse con sus-

booksmedicos.org

titutos del jabón y aceites para baño; han de aplicarse en abundancia emolientes, al menos dos veces al día. En la fase eccematosa, fomentos con subacetato de plomo y agua destilada a partes iguales o bien con una solución de Burow y aplicación de pastas secantes.

Los glucocorticoides locales se administran con cautela (véase cap. 169) y la potencia debe seleccionarse según el grado de inflamación (cap. 1). Algunos recomiendan valerato de betametasona o prednicarbato, mientras que otros prefieren los de baja potencia; siempre deben usarse durante periodos muy breves; se pueden combinar con yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol [Vioformo®]), fusidato sódico (ácido fusídico) o mupirocina. Pueden administrarse preparados como alquitrán de hulla puro o al 4% por 3 a 6 semanas, con protección estricta contra las radiaciones solares; por vía sistémica, antihistamínicos o sedantes leves.

Si se confirman focos infecciosos deben erradicarse con antibióticos específicos, como penicilina procaínica y dicloxacilina. A veces también es útil la dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169) e incluso se ha usado metotrexato, 7.5 mg cada semana por vía oral, inmunomoduladores y fototerapia.

Bibliografía

Aoyama H, Tanaka M, Hara M, *et al*. *Nummular eczema: an addition of senile xerosis and unique cutaneous reactivities to environmental aeroallergens*. Dermatology 1999; 199(2):135-9.

Bonamonte D, Foti C, Vestita M, *et al*. *Nummular eczema and contact allergy: a retrospective study*. Dermatitis 2012; 23(4):153-7.

Jiamton S, Tangjaturonrusamee Ch, Kulthanan K. *Clinical features and aggravating factors in nummular eczema in Thais.* Asian Pac J Allergy Immunol 2012; 31:36-42.

Krupa Shankar DS, Shrestha S. *Relevance of patch testing in patients with nummular dermatitis*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005; 71(6):406-8.

Lange L, Rietschel E, Hunzelmann N, Hartmann K. *Elevated levels of tryptase in children with nummular eczema*. Allergy 2008; 63(7):947-9.

Maddison B, Parsons A, Sangueza O, Sheehan DJ, Yosipovitch G. *Retrospective study of intraepidermal nerve fiber distribution in biopsies of patients with nummular eczema*. Am J Dermatopathol 2011; 33(6):621-3.

Martínez-Blanco J, García-González V, González-García J, Suárez-Castañón C. *Dermatitis numular: reporte de dos casos en niños*. Arch Argent Pediatr 2016; 114(4):e241-4.

Raj-Poudel R, Belbase B, Kusum-Kafle N. *Nummular eczema*. J Community Hosp Intern Med Perspect 2015; 5(3): 10.3402

Roberts HD. *Methotrexate is a safe and effective treatment for paediatric discoid (nummular) eczema: a case series of 25 children*. Australas J Dermatol 2010; 51(2):128-30.

Shaffrali FCG, Graham B, Colver GB, Messenger AG, *et al*. *Experience with low-dose methotrexate for the treatment of eczema in the elderly*. J Am Acad Dermatol 2003; 48:417-9.

Silverberg NB. *Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis*. Clin Dermatol 2017;35(4):354-359

Tanaka T, Satoh T, Yokozeki H. *Dental infection associated with nummular eczema as an overlooked focal infection*. J Dermatol 2009; 36(8):462-5.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 10

Eccemátides*

Sinonimia

Paraqueratosis infecciosa, pitiriasis "circinada" (*circinata*), dartos.

Definición

Eccemátides es un grupo de dermatosis eritematoescamosas, eccematosas o foliculares, de causa desconocida que, según se cree, aparecen en una piel predispuesta, con intervención de factores infecciosos locales o a distancia. Se caracteriza por lesiones de eccema en el estudio histológico.

Datos epidemiológicos

Tienen distribución mundial; afectan a cualquier edad, sexo o nivel socioeconómico.

Etiopatogenia

La escuela francesa acepta que puede tratarse de una hipersensibilidad a bacterias o levaduras, que se asientan en un terreno predispuesto atópico o seborreico. Se insiste en focos infecciosos bacterianos, principalmente estafilocócicos o micóticos como *Malassezia* spp. (*Pityrosporum ovale*) y actualmente en las alteraciones de la función de barrera cutánea.

Clasificación

I. Eccemátides o paraqueratosis figuradas.
II. Eccemátides o paraqueratosis eruptivas.
   a) Psoriasiformes.
   b) Pitiriasiformes.
   c) Foliculares.
III. Paraqueratosis infecciosa.

Estas variedades son esquemáticas, ya que pueden encontrarse estados transitorios.

Cuadro clínico

Las lesiones se agrupan en placas de número variable; pueden ser escasas o abundantes; el tamaño varía desde puntiformes hasta abarcar un segmento; la forma es redondeada, anular u ovalada, y el color es rosado o amarillento; están cubiertas de escamas finas no muy adherentes (figs. 10-1 a 10-3). Puede no haber prurito, o bien ser leve o intenso. La evolución es impredecible, duran semanas, meses o aun años; evolucionan con periodos de remisiones y exacerbaciones. A veces el aspecto puede cambiar por eccematización secundaria. Al desaparecer dejan hiperpigmentación o hipopigmentación.

Eccemátides figuradas esteatoides, eccema seborreico petaloide y "circinado" de Unna o dermatosis figurada mesopectoral de Brocq. Se localizan en zonas seborreicas como la esternal, interescapular, parte alta del tronco, piel cabelluda y en la cara, sobre todo en las cejas y en los pliegues nasogenianos, o pliegues en general. La confluencia de lesiones suscita un

Figura 10-1. Eccemátides foliculares.

* El término fue propuesto por Darier en el siglo xx y publicado en la segunda edición de su libro clásico *Précis de dermatologie*. Debido a que este capítulo está prácticamente ausente en los tratados modernos de dermatología y dada la confusión histórica del término y sus sinónimos, su comprensión en tiempos actuales resulta muy compleja.

booksmedicos.org

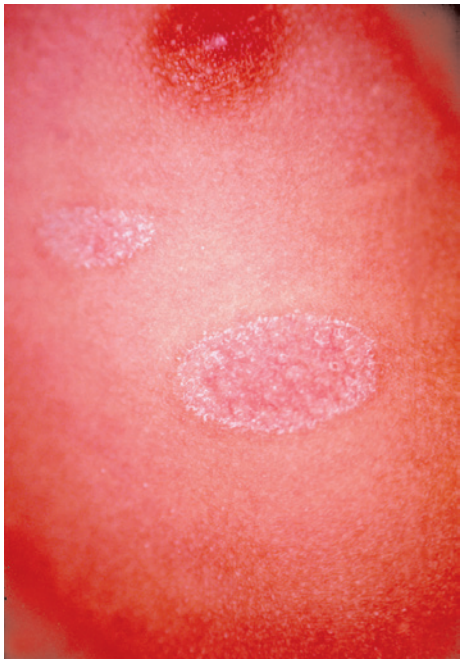


Figura 10-2. Eccemátides pitiriasiformes en el tronco.

contorno policíclico, de color rojo intenso. Puede haber seborrea, hiperhidrosis y escamas grasosas. El raspado metódico hace aparecer gotitas de serosidad, y más tarde finos puntos purpúricos. La tendencia actual es considerar a esta forma una variedad de dermatitis seborreica (fig. 10-4).

Eccemátides psoriasiformes o *paraqueratosis psoriasiforme o mediotorácica de Brocq.* Predominan en el tronco (fig. 10-5), las raíces de las extremidades, la piel cabelluda y zonas de transición entre piel y mucosas; existen grandes placas circunscritas con escamas blancas y adherentes, a veces numerosas y un poco infiltradas en su base. No hay signos de la bujía ni del rocío sangrante, como en la psoriasis (cap. 48). El prurito intenso ocasiona rascado y liquenificación en lesiones crónicas.

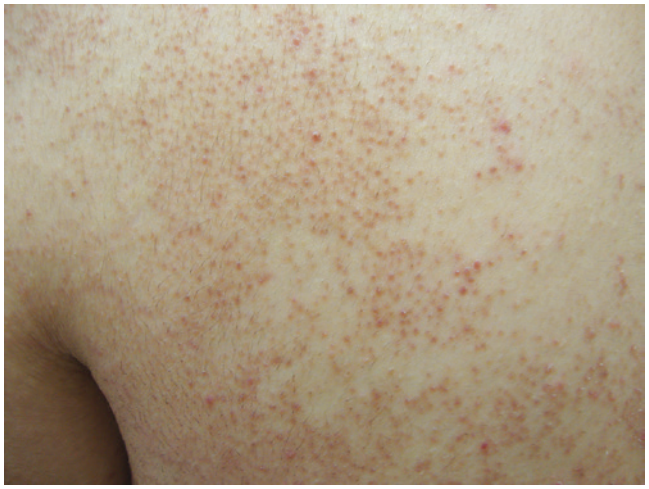


Figura 10-4. Eccemátides seborreicas.

Eccemátides pitiriasiformes, paraqueratosis pitiriasiforme de Brocq, pitiriasis simple de Sabouraud. Son más frecuentes en piernas varicosas; hay diferentes grados de intensidad; las placas son ovaladas con escamas finas, en número y tamaño variables, a veces lenticulares con aspecto de pitiriasis rosada (fig. 10-2); pueden acompañarse de manchas purpúricas y telangiectasias que conducen a dermatitis ocre. Según algunos, el grado menos inflamatorio, con placas blanco-grisáceas, corresponde a la pitiriasis alba (cap. 24).

Eccemátides foliculares, seborroides peripilares de Unna o *eccema* folliculorum *de Malcolm Morris.* Esta variedad presenta una forma subaguda de aparición repentina con abundantes pápulas foliculares que se cubren de escamas con rapidez y se agrupan en placas. La forma crónica, la más frecuente, genera grupos de elementos foliculares que adoptan aspecto figurado, con localización preferente en la cara anterior del tórax y las regiones paravertebrales (fig. 10-1). Esta variedad también se considera la fase inicial de

Figura 10-3. Paraqueratosis infecciosa.

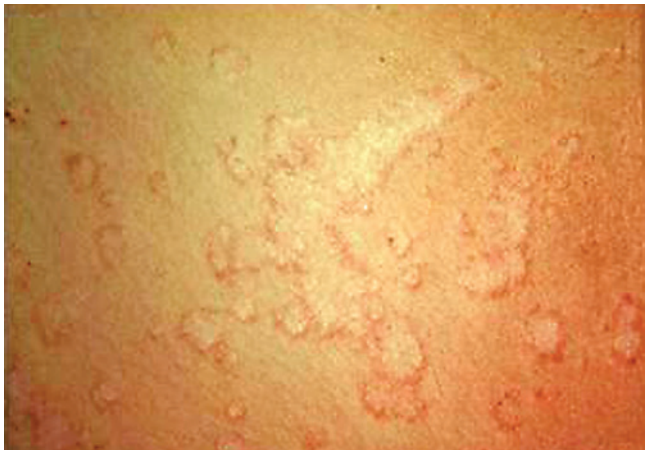


Figura 10-5. Eccemátides mediotorácicas de Brocq.

booksmedicos.org

las eccemátides pitiriasiformes. Recientemente se ha propuesto una variedad con acentuación folicular que podría corresponder a esta forma clínica.

Paraqueratosis infecciosa. Se describió en heridos de guerra; se caracteriza por un foco primario eccematoso con un componente infeccioso, y lesiones similares diseminadas a distancia. Esta forma parece corresponder mejor a un eccema numular (fig. 10-3). También se ha llegado a considerar eccemátide a la dermatitis vesiculosa de las manos consecutiva a dermatitis por contacto en los pies. Para algunos investigadores las eccemátides acromiantes o dartos corresponden a la pitiriasis alba que afecta la cara, de etiología desconocida y no infecciosa (cap. 24).

Datos histopatológicos

En la epidermis hay espongiosis sin grandes vesículas, exocitosis de linfocitos, paraqueratosis y formación de escamocostras. En dermis, vasodilatación, edema e infiltrados inflamatorios leves de linfocitos con disposición perivascular. Cuando el proceso es crónico, la imagen es psoriasiforme con espongiosis y se cataloga como eccema subagudo. A veces el patrón es psoriasiforme, pero las papilas no están tan pegadas a la superficie y puede haber ligera espongiosis.

Diagnóstico diferencial

Pitiriasis versicolor (fig. 95-1), pitiriasis rosada de Gibert (fig. 45-1), tiñas de la piel lampiña (fig. 94-9), sifílides (fig. 51-7), psoriasis (fig. 48-2), parapsoriasis (fig. 157-1), eritema anular centrífugo (fig. 162-1), dermatitis solar hipocromiante (fig. 24-2), pitiriasis alba (figs. 24-1 a 24-3), pitiriasis *rubra* pilar (fig. 46-1), queratosis pilar tubercúlide micronodular (fig. 83-12).

Tratamiento

El tratamiento es sencillo: evitar jabones, agua calcárea, exposición al sol; se usan medidas generales con sustitutos de jabón, emolientes y pastas inertes con glicerolado neutro de almidón, a veces con un queratolítico como ácido salicílico, o un reductor como alquitrán de hulla al 1 o 3%, en ocasiones y en forma transitoria un glucocorticoide local (véase cap. 169). Si se localiza un foco infeccioso se administra el antibiótico específico.

10a Queratosis pilar o folicular

Genodermatosis autosómica dominante causada por queratinización del poro folicular (fig. 10-6). Suele ser familiar, predomina en mujeres, aumenta durante la adolescencia y disminuye con la edad. Afecta las caras externas de los brazos y muslos, y puede afectar también la cara; no se presenta afección del tronco ni de las nalgas; está constituida por pápulas foliculares queratósicas, escasas o abundantes de 1 a 2 mm, centradas por un pelo rudimentario, y ásperas al tacto (piel de gallina o lija); muchas veces hay una base eritematosa. Son asintomáticas y en 50% de los pacientes se observa mejoría durante el verano; el motivo de la consulta es el aspecto "antiestético". No se requiere biopsia; se encuentra un tapón de queratina y el pelo atrófico. Se relaciona a queratosis pilar atrófica o uleritema ofriógenes, eritromelanosis folicular de cara y del cuello, ictiosis vulgar y una erupción parecida puede ser inducida por inhibidores de tirosinacinasa como el nilotinib. No tiene importancia ni necesita tratamiento. Debe evitarse la resequedad y pueden recomendarse lubricación, queratolíticos suaves, tretinoína al 0.05% y urea local, excepcionalmente glucocorticoides; por lo general no hay mejoría.

Figura 10-6. Queratosis pilar.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chevallier J. *Les dartres: tentative d'exploration historique*. Ann Dermatol Venereol 2014; 141(4),2014:298-305.

Degos R. *Dermatologie*. Paris I: Flammarion 1980:165-81.

Fanti PS. *Les eczématides*. Am J Dermatopath 1984; 6(5): 43740.

Graciansky P, Boulle M, Guillaine J. *Eczématides. Atlas de Dermatologie*. París: Maloine 1973;VII:1-9.

Hwang S, Schwartz RA. *Keratosispilaris: a common follicular hyperkeratosis*. Cutis 2008; 82(3):177-80.

Marks R. *Eczema*. London: Martin Dunitz 1992:104-42.

Prigent F. *Dartres/eczematides*. Journal de pediatrie et puericulture 2001; 14(8):503-504.

Tawil MH, El Khoury R, Tomb R, Ghosn M. *Nilotinib-induced Keratosis Pilaris Associated with Alopecia Areata and Eyebrow Thinning*. Int J Trichology 2017;9(2):87-89.

Valentine MC. *Follicular variant of seborrheic dermatitis: is it identical to Malessezia folliculitis?* Skinmed 2011; 9(3):161-6.

booksmedicos.org

Dermatitis medicamentosas

CAPÍTULO 11

Sinonimia

Farmacodermias, erupciones por fármacos, reacciones adversas a medicamentos.

Definición

Manifestaciones en piel, mucosas o anexos, producidas por fármacos administrados por cualquier vía, excepto la cutánea; muchos compuestos pueden producir el mismo tipo de lesiones, y uno solo varios tipos de reacción en individuos distintos o en el mismo en épocas diferentes. Las manifestaciones dermatológicas son muy polimorfas.

Datos epidemiológicos

Afecta a todas las razas, con predominio en mujeres (2:1) y de los 21 a 30 años de edad. Se desconoce su frecuencia real. En Estados Unidos e Inglaterra se ha calculado en 5 a 30% de los pacientes hospitalizados. La frecuencia en la consulta dermatológica en México es de 0.92%, y en otros países, de 2 a 3%. Se ha observado un incremento en pacientes que reciben productos quimioterapéuticos o antineoplásicos que ocasionan en la piel y anexos reacciones de morfología variada y trasplantados de médula ósea y con infección por virus de la inmunodeficiencia humana, en los cuales la manifestación que sobreviene más a menudo es la erupción morbiliforme, y los medicamentos causales más frecuentes en los últimos años son la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol (64%) y el naproxeno (34%). La mortalidad aproximada es de 1.8%.

Los cuadros clínicos pueden ser muy variados (figs. 11-1 y 11-2); los que se observan con mayor frecuencia son las erupciones morbiliformes (fig. 11-5), urticaria o lesiones urticariformes (cap. 20 y fig. 11-1), el eritema pigmentado fijo (figs. 11-3, 11-4 y 11-10). Los fármacos que suelen originarlas son penicilina, ampicilina, sulfonamidas, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el piroxicam (cuadro 11-1) (figs. 11-6 y 11-7). La combinación trimetoprim-sulfametoxazol induce a menudo lesiones en la mucosa genital, y el naproxeno y los derivados del oxicam, en los labios. En la reacción a medicamentos con eosinofilia y manifestaciones sistémicas (*Drug Reaction [or Rash] with Eosinophilia and Systemic Symptoms* [DRESS]) los

Figura 11-1. Urticaria por medicamentos.

Figura 11-2. Dermatosis medicamentosa purpúrica, aspecto de vasculitis.

booksmedicos.org

Cuadro 11-1. Mecanismos inmunitarios y no inmunitarios de las dermatosis medicamentosas.

Mecanismos inmunitarios

Se presentan en un porcentaje muy bajo; están determinados por las características moleculares del fármaco y los factores del huésped o ambientales. Hay cuatro tipos de reacciones (de Gell y Coombs):

1. *Reacción de tipo I, anafiláctica o dependiente de IgE*. Puede ser inmediata y se origina con frecuencia por penicilina; las manifestaciones se deben a sustancias liberadas por los mastocitos y leucocitos, como histamina, bradicinina, serotonina y otras que ejercen sus efectos especialmente en el músculo liso y los vasos, y producen prurito, urticaria, broncospasmo y edema laríngeo.
2. *Reacción de tipo II o citotóxica*. Participan anticuerpos IgG e IgM que destruyen las células, porque los antígenos se fijan en la superficie celular; por ejemplo, anemia hemolítica por penicilina y trombocitopenia por quinidina.
3. *Reacción de tipo III o dependiente de complejos inmunitarios circulantes*. Los anticuerpos son de tipo IgG o IgM; puede haber fiebre, artritis, nefritis, edema y erupciones papulares o urticariales.
4. *Reacción de tipo IV o de hipersensibilidad tardía*. Está mediada por células, se presenta en 24 a 48 h y es el mecanismo de casi todas las reacciones exantemáticas.

Mecanismos no inmunitarios

Entre los más frecuentes se han señalado los siguientes:

1. *Dosis excesivas*. Las manifestaciones están en relación directa con la cantidad del fármaco, como las hemorragias por dosis altas de anticoagulantes.
2. *Intolerancia*. Fenómeno individual relacionado con la incapacidad del enfermo para tolerar incluso dosis pequeñas.
3. *Idiosincrasia*. Respuesta cualitativamente anormal, sin razón manifiesta; por ejemplo, brómides, iódides, metahemoglobinemia hereditaria.
4. *Acumulación o toxicidad acumulativa*. Hay depósito en la piel de sustancias, fármacos o sus metabolitos; se presentan por tratamientos o exposición prolongada; por ejemplo, argiria (fig. 29-1).
5. *Efectos adversos*. Manifestaciones farmacológicas conocidas e indeseables; por ejemplo, alopecia anágena por citostáticos.
6. *Exacerbación de enfermedades latentes o preexistentes*. Por ejemplo, porfiria exacerbada por barbitúricos.
7. *Alteraciones por desequilibrio ecológico*. Por ejemplo, candidosis por tratamiento con antibióticos de amplio espectro.
8. *Interacción medicamentosa*. Puede ocurrir por competencia, por el estímulo o inhibición de sistemas enzimáticos, o por interferencia con la excreción.
9. *Efecto tóxico directo*. Lo producen fármacos altamente tóxicos; por ejemplo, metales pesados como mercurio, oro, arsénico y talio.
10. *Reacción de Jarish-Herxheimer*. Se manifiesta por exacerbación de lesiones de origen infeccioso; ocurre por administración de un medicamento muy específico, y se atribuye a la liberación de sustancias de los microorganismos destruidos o de los tejidos dañados, por ejemplo, en la sífilis.
11. *Mecanismo biotrópico*. Puede originarse por alteraciones ecológicas o factores alérgicos; por ejemplo, el eritema nudoso por sulfonamidas, que parece deberse a la sensibilización a microorganismos estimulada por el fármaco.
12. *Reacción de Sanarelli-Schwartzman*. Se consideraba producida por una bacteria sensibilizante y un compuesto desencadenante.
13. *Mecanismo farmacógeno*. Sobreviene por tres vías determinadas genéticamente: oxidación, hidrólisis y acetilación.
14. *Activación no inmunitaria de vías efectoras*. Sucede cuando se liberan mediadores de células plasmáticas, por activación del complemento por la vía directa o la alterna, o por alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico.
15. *Reacción autoinmunitariforme*. Se ignora si los anticuerpos son patógenos o si son el resultado, más que el origen, de las alteraciones alérgicas.

Las principales características de una reacción con base inmunitaria son:

1. Presencia de anticuerpos, linfocitos T o ambos, capaces de reaccionar de manera específica al medicamento.
2. Aparición clínica tras un periodo de sensibilización (casi siempre menor de 7 a 10 días).
3. No hay relación con la dosis. Algunas desaparecen al suspender el compuesto y otras persisten por tiempo indefinido.
4. Reactividad cruzada con fármacos de estructura similar.
5. Aparición en un porcentaje pequeño de pacientes tratados.
6. Manifestaciones clínicas por lo general reproducibles o inducibles.
7. Se acompaña de prurito.

Hay un grupo de *reacciones seudoalérgicas* que se caracterizan por lo siguiente:

1. No requieren fase de sensibilización.
2. Suelen depender de la dosis.
3. No ocurre recaída cuando se administran fármacos relacionados desde el punto de vista químico.
4. Son más frecuentes que las reacciones alérgicas verdaderas.
5. Predominan en mujeres.
6. Se sospecha predisposición genética.
7. Los AINE son la causa más frecuente.
8. A veces es posible inducir tolerancia clínica.
9. Resultados negativos en pruebas *in vivo* e *in vitro* para detectar anticuerpos o linfocitos sensibilizados.

Recientemente se ha demostrado un vínculo entre hipersensibilidad previa a antibióticos sulfamídicos e hipersensibilidad a sulfamidas no antibióticas (acetazolamida, clorotiazida, dapsona, furosemida, sulfasalazina, probenecid, tolbutamida y otras). Al parecer se debe a hipersensibilidad alérgica y no a reacción cruzada.

booksmedicos.org

fármacos más implicados son alopurinol, fenitoína, carbamazepina y otros anticonvulsivantes, ampicilina, dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) y antivirales para infección VIH.

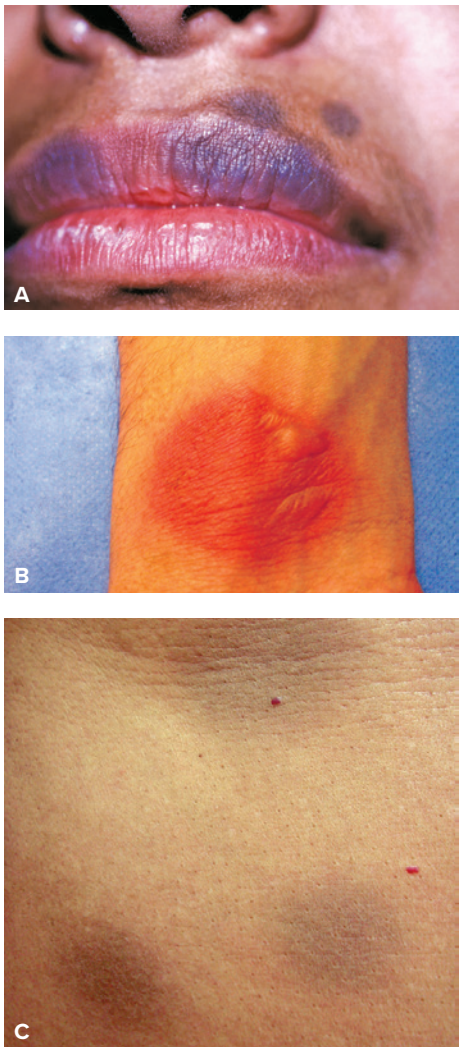


Figura 11-3. **A.** Eritema pigmentado fijo de labios. **B.** Eritema pigmentado fijo ampollar. **C.** Eritema pigmentado fijo múltiple.

Figura 11-4. Eritema pigmentado fijo genital.

Etiopatogenia

Se considera que cualquier medicamento puede generar algún tipo de reacción. Se desconoce, o se entiende poco,

Figura 11-5. Erupción morbiliforme medicamentosa.

Figura 11-6. Fotosensibilidad por piroxicam.

Figura 11-7. Dishidrosis por piroxicam.

booksmedicos.org

Cuadro 11-2. Fármacos que originan dermatosis medicamentosas.

Antibióticos	Penicilina y sus derivados, cefalosporinas, sulfonamidas, tetraciclinas, cloranfenicol, estreptomicina, furazolidona (fig. 11-8).
Analgésicos y antiinflamatorios	Pirazolonas y sus derivados, como antipirina, aminopirina, fenilbutazona, oxifenbutazona, AINE, salicilatos, naproxeno, indometacina, sulindac, ketoprofeno, fenacetina, acetaminofeno (paracetamol), ácido acetilsalicílico, piroxicam (figs. 11-6 y 11-7).
Anticonvulsivos	Difenilhidantoína, carbamazepina, trimetadiona.
Anticolinérgicos	Atropina, diciclomina, butilescopolamina.
Anticoagulantes	Heparina, warfarina.
Hipoglucemiantes orales	Tolbutamida, clorpropamida, fenformina.
Antihistamínicos	Difenhidramina, prometazina.
Tuberculostáticos	Isoniazida, etambutol, rifampicina, ácido paraaminosalicílico.
Tranquilizantes	Fenotiazina y derivados.
Anticonceptivos y hormonales	Andrógenos, ACTH.
Diuréticos	Clorotiazida, acetazolamida.
Citostáticos	Ciclofosfamida, vinblastina, metotrexato, azatioprina.
Laxantes	Fenolftaleína.
Hipotensores	Metildopa, captopril.
Biológicos	Etanercept, infliximab, adalimumab, otros.

el mecanismo patógeno de casi todas las reacciones cutáneas; ya que puede existir una combinación de factores intrínsecos, extrínsecos, inmunológicos y no inmunológicos, siendo estos últimos los más comúnmente involucrados (cuadro 11-2).

Cuadro clínico

En general se observan las características que siguen: inicio súbito, lesiones diseminadas y simétricas, prurito intenso, eritema de color rojo brillante o violáceo, en ocasiones fiebre, evolución por brotes que aparecen con la misma localización, desaparición espontánea en poco tiempo, antecedentes de automedicación y relación de la dermatosis con el consumo del medicamento.

Las *manifestaciones clínicas* son muy variadas (cuadro 11-3). Hay cuadros muy característicos, como la reacción al grupo de los oxicam que se manifiesta por fotosensibilidad y lesiones dishidróticas en las palmas y plantas (fig. 11-7) o la reacción a nitrofuranos que produce un eritema figurado poco pruriginoso en lactantes y preescolares (fig. 11-8); se denomina urticaria anular aguda, y se caracteriza por lesiones urticariformes anulares con centro violáceo diseminadas, con edema de los párpados, las manos y los pies, y desaparece de manera espontánea en una semana. También se presentan reacciones de tipo eccematoso, tienden a ser diseminadas y muy pruriginosas (fig. 11-8A). La pustulosis exantemática aguda generalizada se relaciona principalmente con el consumo de antibióticos; empieza con fiebre y un exantema escarlatiniforme con pústulas pequeñas y estériles (fig. 11-9), y se acompaña de leucocitosis, neutrofilia y eosinofilia. Se resuelve con descamación en el transcurso de dos semanas luego de suspender el fármaco. La afección visceral es un dato de mal pronóstico.

Para llegar al diagnóstico es necesario relacionar los datos cronológicos de la dermatosis con los medicamentos

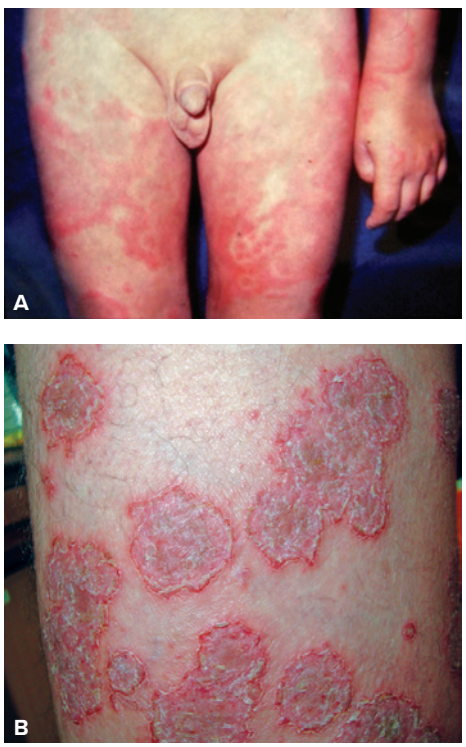


Figura 11-8. A. Eritema figurado por furazolidona. **B.** Eccema por medicamentos.

booksmedicos.org

Cuadro 11-3. Manifestaciones clínicas de dermatosis por medicamentos.

Prurito
Urticaria y angioedema (cap. 20)
Eritema pigmentado fijo
Erupciones morbiliformes
Vesículas y ampollas (dishidrosis, pénfigo, penfigoide, enfermedad lineal por IgA)
Púrpura (fig. 11-10)
Lesiones acneiformes
Erupción liquenoide (fig. 11-11)
Eritema polimorfo
Síndrome de Stevens-Johnson
Necrólisis epidérmica tóxica
Vasculitis
Alopecia
Eccema
Fotosensibilidad
Lupus
Pigmentación
Halogenodermias* (fig. 11-12)
Seudolinfoma
Reacciones acrales por quimioterapia
Necrosis por anticoagulantes
Exantema simétrico flexural e intertriginoso (síndrome de Baboon)
Otras

* Como halogenodermias se conocen algunas dermatosis de aspecto verrugoso o costroso, ocasionadas fundamentalmente por compuestos de bromo y yodo (bromoderma, yododerma); son raras en la actualidad.

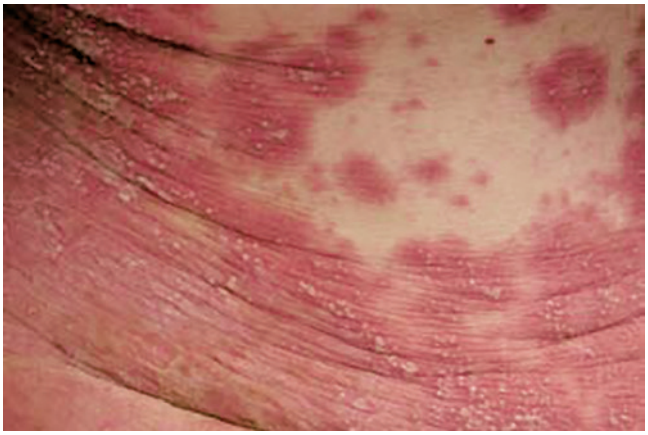


Figura 11-9. Pustulosis exantemática aguda.

usados. Una buena prueba es interrumpir el uso del fármaco para observar si ocurre mejoría; la mejor prueba es la exposición al medicamento, pero es inaceptable desde el punto de vista ético ante manifestaciones cutáneas graves, y por el peligro de reacción anafiláctica. Debe recordarse que hay reacciones dependientes de la dosis, y puede producirse la reacción por una dosis subterapéutica o luego de un periodo refractario.

Datos de laboratorio

Son poco útiles las pruebas cutáneas por escarificación, con parche, intradérmicas, nasales y oftálmicas. Otras pruebas *in vitro* se usan poco debido a que son costosas y por la necesidad de personal capacitado, como por ejemplo las de hemaglutinación, liberación de histamina, desgranulación

11a • Eritema pigmentado fijo

Sinonimia

Antipirínides de Brocq, reacción fija a drogas.

Definición

Dermatosis medicamentosa ocasionada sobre todo por los AINE; predomina en mujeres; puede ser localizada o diseminada y afectar la mucosa oral o genital; se caracteriza por manchas eritematosas que pueden evolucionar a vesículas y ampollas; muestran involución espontánea y dejan una pigmentación residual azul grisácea; las recidivas siempre aparecen en el mismo sitio o puede haber nuevas lesiones.

Datos epidemiológicos

Constituye 25% de las dermatosis medicamentosas; predomina en mujeres, con una relación de 2:1; 75% de los casos se observa de los 11 a los 40 años de edad.

Etiopatogenia

Los fármacos que participan con mayor frecuencia son fenolftaleína, pirazolonas y sus derivados, ibuprofeno, sulfonamidas (trimetoprim-sulfametoxazol), alprazolam y tetraciclinas; en 50% depende de AINE; rara vez antihistamínicos como levocetirizina; ya no se observa por barbitúricos. El análisis secuencial de las lesiones antes y después de la reexposición con el fármaco causal demostró que los linfocitos T CD8 intraepidérmicos están directamente implicados en la etiopatogenia. Estas células permanecen inactivas, mientras no haya reexposición al medicamento y, cuando esto sucede nuevamente, se activan para liberar interferón gamma, gránulos citotóxicos como la granzima B y la perforina. Los mastocitos también contribuyen a la activación de las células T intraepidérmicas a través de la inducción de moléculas de adhesión celular en los queratinocitos circundantes, a través del factor de necrosis tumoral alfa.

Rara vez se origina por exposición a la luz solar. Se ha informado una relación significativa con antígenos HLA de

booksmedicos.org

clase 1, como los haplotipos HLA-A30, B13 y Cw6 con trimetoprim-sulfametoxazol, y entre HLA-B22 y derivados de pirazolona.

Cuadro clínico

Es una dermatosis localizada y en 60% de los enfermos es diseminada; afecta cualquier parte de la piel, en especial palmas, plantas, glande, introito vaginal, párpados y región perioral (figs. 11-3 y 11-4); se caracteriza por manchas eritematosas, redondas u ovales de tamaño variable, por lo general de 1 a 4 cm de diámetro, únicas o múltiples, que pueden presentar vesículas o ampollas (30%). Se acompañan de ardor y en ocasiones de prurito; duran 7 a 10 días; tras la involución queda descamación transitoria y pigmentación azul grisácea o color pizarra, que puede durar meses o años e incluso ser permanente (fig. 11-10). Las lesiones en los labios se llegan a confundir con herpes simple. Se han descrito variantes clínicas atípicas, que son poco frecuentes y que semejan otras entidades como el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, celulitis, paroniquia, dermatosis neutrofílicas o parapsoriasis en grandes placas.

La evolución natural tiende a la involución espontánea sino hay reexposición al fármaco, pero es posible que aparezcan lesiones nuevas y que aumente el tamaño de las presentes. En raras ocasiones puede progresar a otras formas de reacciones cutáneas medicamentosas.

Datos histopatológicos

Las alteraciones histológicas dependen del estadio clínico; hay degeneración hidrópica de las células de la capa basal, incontinencia del pigmento y necrosis de queratinocitos, con variable infiltrado inflamatorio de linfocitos; si se presentan ampollas son dermoepidérmicas.

Diagnóstico diferencial

Herpes simple (fig. 105-1), eritema multiforme, dermatosis cenicienta (figs. 27-1 y 27-2).

11b • Erupciones morbiliformes

Sinonimia

Erupciones exantemáticas, erupción maculopapular.

Definición

Dermatosis medicamentosas producidas principalmente por antibióticos; se caracterizan por lesiones diseminadas o generalizadas que predominan en el tronco, sitios de presión, las palmas y las plantas; hay eritema y un exantema morbiliforme o escarlatiniforme que se acompaña de hipertermia y prurito.

Datos epidemiológicos

Son las reacciones medicamentosas más frecuentes. Constituyen 18% de la consulta de dermatología. Afectan a ambos sexos; predominan en niños y en personas de 20 a 50 años de edad y ocurre en el 1 a 5% de los que usan medicamentos por primera vez.

Etiopatogenia

Los fármacos causales más frecuentes son penicilina, ampicilina, sulfamidas, pirazolonas y sus derivados, nitrofuranos, anticonvulsivos, y en el pasado los barbitúricos; 33% de los casos se origina por antibióticos y 10% por AINE. Se desconoce el mecanismo patógeno; se atribuye a hipersensibilidades inmediata y tardía; la reacción puede presentarse desde el primer día hasta tres semanas después de administrado el medicamento.

Cuadro clínico

La dermatosis es diseminada o generalizada, a menudo simétrica; predomina en tronco, sitios de presión, palmas, plantas y mucosas; casi siempre respeta la cara; se caracteriza por un exantema morbiliforme parecido al sarampión, o de tipo escarlatiniforme con eritema difuso y descamación laminar; las máculas son de color rosado o rojo, se extienden con rapidez y tienden a coalescer; también puede apa-

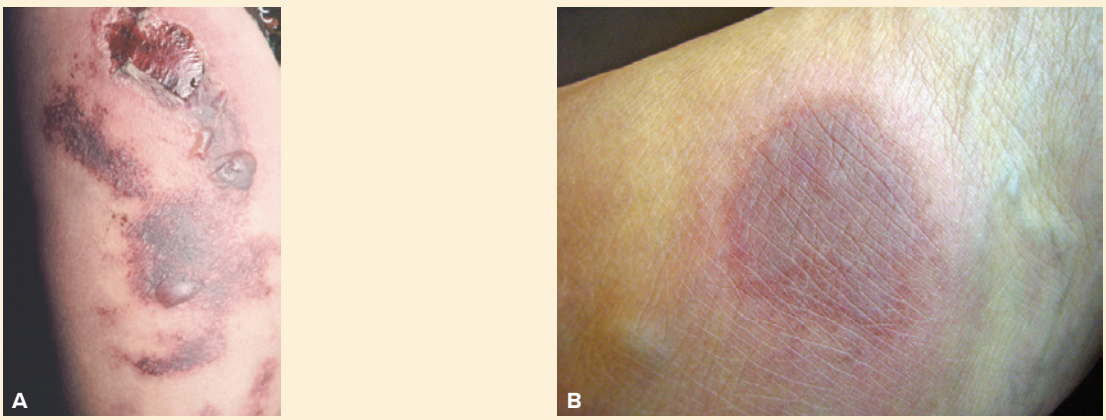


Figura 11-10. **A.** Eritema pigmentado fijo típico. **B.** Eritema pigmentado fijo, lesión tardía.

booksmedicos.org

Cuadro 11-4. Medicamentos relacionados con síndrome de hipersensibilidad con eosinofilia.

Anticonvulsivos: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, ácido valproico, zonisamida
Antibióticos: ampicilina, cefotaxima, dapsona (DDS), etambutol, isoniazida, linezolid, metronidazol, minociclina, pirazinamida, rifampicina, sulfasalazina, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicina
Antivirales: abacavir, nevirapina, zalcitabina
Antidepresivos: fluoxetina, bupropión
Antihipertensivos: amlodipina, captopril
AINE: ibuprofeno, celecoxib
Biológicos: efalizumab, imatinib
Otros: alopurinol, ranitidina, epoetina-alfa, mexiletina

recer una erupción de pápulas pequeñas y abundantes, lesiones urticariformes o eccematosas (fig. 11-5). Por lo regular siempre hay hipertermia y prurito. Es posible que haya involución espontánea, aun con exposición al fármaco causal, o la exposición subsiguiente puede conducir a recurrencias o incluso a dermatitis exfoliativa. Puede presentarse como manifestación inicial del síndrome de hipersensibilidad (DRESS), reacción cutánea grave con afección de membranas mucosas, temperatura mayor a 38.5 °C, edema facial, linfadenopatía, falla multiorgánica y hepatitis.

Diagnóstico diferencial

Pitiriasis rosada de Gibert (fig. 45-1), eritema escarlatiniforme, candidosis (fig. 96-5) u otras enfermedades eruptivas infecciosas.

11c Síndrome de hipersensibilidad (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos [*Drug Reaction or Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS])

Definición

Se manifiesta por un exantema que se acompaña de fiebre, postración, linfadenopatía, hepatitis, nefritis, leucocitosis y eosinofilia. Puede ser ocasionado principalmente por anticonvulsivos, alopurinol, dapsona y antivirales para infección por VIH.

Datos epidemiológicos

Es muy raro, su incidencia oscila de 1/1 000 a 1/10 000 exposiciones a medicamentos. Es más frecuente que el síndrome de Stevens-Johnson (fig. 13-1). La presentación en niños está relacionada con anticonvulsivos.

Etiopatogenia

La patogenia precisa no se conoce, se relaciona con anormalidades enzimáticas y con acumulación de metabolitos, reactivación de virus del herpes (CMV, Epstein-Barr, HV-6 y 7). Estudios de farmacogenética han asociado biomarcadores como el HLA-B*58:01 para alopurinol en una población de China y en pacientes portugueses, así como otros haplotipos para determinados medicamentos. Los más frecuentes están en el cuadro 11-4. Anticonvulsivos como hidantoína, carbamazepina y fenobarbital, que pueden dar reacción cruzada, pero no el ácido valproico.

Figura 11-11. Dermatosis liquenoide por medicamentos.

Figura 12-12. Bromoderma.

booksmedicos.org

Cuadro clínico

El exantema morbiliforme afecta cara, tronco, ambas extremidades y tiende a generalizarse (fig. 11-13); en algunos pacientes puede presentarse como una dermatitis exfoliativa. Los síntomas sistémicos se relacionan con afección visceral, se acompaña de fiebre, dolor faríngeo, postración, linfadenopatía, ictericia, alteraciones hepáticas (80%), renales (40%), pulmonares (33%), leucocitosis, eosinofilia y linfocitosis atípica.

Las pruebas de funcionamiento hepático están alteradas; con posible hepatitis tóxica. La pancitopenia es un signo de mal pronóstico. La alteración de órganos internos, por lo general se relaciona con un medicamento específico: daño renal con alopurinol y carbamazepina, hepático con fenitoína, cardiaco con ampicilina, hepático y renal con dapsona, hepático, cardiaco y pulmonar con minociclina.

La biopsia de piel muestra acantosis, espongiosis, áreas de vacuolización de células de la capa basal, en dermis papilar hay edema entre las fibras de colágeno y la dermis superficial, infiltrado linfocitario con disposición perivascular con eosinófilos y puede acompañarse de linfocitos atípicos. Los ganglios presentan hiperplasia linfoide benigna.

Diagnóstico diferencial

Eritrodermias, exantemas.

Figura 11-13. A-D. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos (DRESS).

de basófilos, transformación blástica de linfocitos, factor inhibidor de la migración (MIF) y estudios de inmunofluorescencia. En eritema pigmentado fijo las pruebas al parche resultan menos peligrosas que la prueba de provocación, pero su utilidad es cuestionable, sólo parecen ser útiles para medios de contraste y medicamentos anticonvulsivos.

booksmedicos.org

Pronóstico

Es variable, y depende de la evolución del cuadro y de su gravedad, la mortalidad es del 10%. En general, la interrupción del fármaco se acompaña de remisión de las manifestaciones clínicas hasta en 8 a 12 semanas.

Tratamiento

Interrupción definitiva del medicamento sospechoso. La terapéutica es sintomática; si existe prurito se aconsejan antihistamínicos por vía sistémica. En procesos eccematosos o vesiculoampollares se usan fomentos o polvos secantes, y en lesiones escamosas baños con coloides y pastas inertes. En las reacciones graves se puede requerir internamiento en unidades de cuidados intensivos o de quemados. Cuando hay exfoliación extensa de la epidermis es importante tratar la insuficiencia cutánea aguda (véase cap. 14), ya que es necesario vigilar el equilibrio de líquidos y electrólitos, regulación de temperatura y evitar infecciones agregadas; en estos casos se administra prednisona, 1 mg/kg/día, hasta controlar el cuadro; después se disminuyen 10 a 20 mg/día de manera progresiva, hasta el retiro total. Durante la fase de descamación se pueden aplicar lociones o cremas hidratantes.

Bibliografía

Andrade P, Brinca A, Gonzalo M. *Patch testing in fixed drug eruptions-a 20-year review*. Contact Dermatitis 2011; 66 (4):165-201.

Bellón T, Blanca M. *The innate immune system in delayed cutaneous allergic reactions to medications*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11(4):292-8.

Benedix F, Schilling M, Schaller M, Röcken M, Biedermann T. *A young woman with recurrent vesicles on the lower lip: fixed drug eruption mimicking herpes simplex*. Acta Derm Venereol 2008; 88(5):491-4.

Chen YC, Chiu HCh, Chu ChY. *Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. A Retrospective Study of 60 Cases*. Arch Dermatol 2010; 146(12):1373-1379.

Chi MH, Hui RC, Yang CH, *et al.* *Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).* Br J Dermatol 2014; 170:866.

Cho YT, Lin JW, Chen YC, *et al.* *Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features.* J Am Acad Dermatol 2014; 70:539.

Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, *et al.* *Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases.* J Am Acad Dermatol 2015; 72:246.

Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. *DRESS syndrome. Part I. Clinical perspectives.* J Am Acad Dermatol 2013; 68:693. e1-14.

Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. *DRESS syndrome. Part II. Management and therapeutics.* J Am Acad Dermatol 2013; 68:709.e1-9.

Jhaj R, Asati DP, Chaudhary D. *Fixed drug eruption due to levocetirizine.* J Pharmacol Pharmacother 2016; 7:109.

Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. *In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption.* Br J Dermatol 2008; 158:1230.

Ohtoshi S, Kitami Y, Sueki H, Nakada T. *Utility of patch testing for patients with drug eruption.* Clin Exp Dermatol 2014; 39(3):279-83.

Patel RM, Marfatia YS. *Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74(4):430.

Ramdial PK, Naidoo DK. *Drug-induced cutaneous pathology* J Clin Pathol 2009; 62:493-504.

Salazar JJ, León Quintero GI, Arenas R. *Dermatosis por medicamentos*. Relación de 169 casos revisados en tres años. Dermatología Rev Mex 1993; 37(4):240-2.

Seitz CS, Rose C, Kerstan A, Trautmann A. *Drug-induced exanthems: Correlation of allergy testing with histologic diagnosis*. J Am Acad Dermatol 2013; 69:721-8.

Stern RS. *Exanthematous Drug Eruptions*. N Engl J Med 2012; 366(26):2492-2501.

Tetart F, Picard D, Janela B, *et al.* *Prolonged evolution of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: clinical, virologic, and biological features.* JAMA Dermatol 2014; 150:206.

Vickers JL, Matherne RJ, Mainous EG, Kelly BC. *Acute localized exanthematous pustulosis: a cutaneous drug reaction in a dental setting*. J Am Dent Assoc 2008; 139(9):1200-3.

Zaraa I, Jones M, Trojjet S, Cheikh Rouhou R, *et al.* *Severe adverse cutaneous drug eruptions: epidemiological and clinical features*. Int J Dermatol 2011; 50(7):877-80.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 12

Eritema multiforme

Sinonimia

Eritema polimorfo, *erithema exudativum multiforme*, eritema polimorfo menor de Hebra.

Definición

Dermatosis aguda mucocutánea, autolimitada e inmunopatológica; se acompaña de fiebre y síntomas generales; las lesiones cutáneas son acrales, centrípetas, simétricas y polimorfas, constituidas por eritema, pápulas, vesículas, ampollas y placas urticariales que involucionan en 2 a 4 semanas; es posible que haya recurrencias. Puede ser de origen infeccioso, en especial viral, o depender de fármacos, neoplasias u otras causas.

Datos epidemiológicos

Es común en la consulta dermatológica; se calculan 1 a 6 casos por millón de habitantes; constituye 4.47% de las dermatosis medicamentosas; se le relaciona con fármacos en 50% de los afectados. Aparece a cualquier edad; predomina en varones, con proporción de 3:1; es más frecuente entre la segunda y cuarta décadas de la vida; 20% de los afectados está en la niñez o la adolescencia. Se han observado epidemias de origen infeccioso durante primavera y verano.

Etiopatogenia

Es un síndrome de hipersensibilidad tardía por factores múltiples: infecciones virales (herpes, hepatitis C), bacterianas (lepra, *Mycoplasma pneumoniae),* micóticas (candidosis vulvovaginal) o parasitarias; colagenopatías y vasculitis; neoplasias; factores físicos; alteraciones endocrinas; dermatitis por contacto o reacciones medicamentosas, o puede ser idiopático (50%). Se ha relacionado con HLA-DQB1* 0301. En niños y adultos el factor infeccioso es el más frecuente: virus del herpes simple (HSV) en 15 a 63%, o *M. pneumoniae.* En la patogenia intervienen inmunocomplejos circulantes que se localizan en las paredes vasculares y se relacionan con fijación del complemento; también se ha especulado acerca de la participación de las concentraciones sanguíneas aumentadas de cininas proinflamatorias. Con métodos de hibridación *in situ*, en 30 a 75% se ha encontrado DNA viral (HSV) en células epiteliales; también puede demostrarse mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En ancianos predominan las reacciones por medicamentos y neoplasias. Los principales fármacos causales son sulfamidas, penicilina, tiazidas, fenitoína, carbamazepina, paroxetina y pirazolonas; la enfermedad aparece 1 a 3 semanas después de la administración. El autor ha observado un caso de eritema multiforme simultáneo con eritema nudoso causado por inyección de lidocaína.

Cuadro clínico

Empieza de manera repentina, con pródromos como fiebre, dolor de garganta, tos y malestar general. Las lesiones cutáneas son simétricas, acrales y centrípetas; predominan en cara, tronco, codos, rodillas, palmas, plantas y dorso de las manos (figs. 12-1 y 12-2); hay eritema, pápulas, vesículas, ampollas y lesiones urticariales (figs. 12-3 y 12-4); se agrupan en placas con diferente tamaño y forma. La lesión clásica es el "herpes iris de Bateman" o "lesión en diana" (figs. 12-5 y 12-6). Ésta comienza como una mancha eritematosa circular, que evoluciona con rapidez hacia pápula y luego se transforma en una ampolla central que finalmente se deprime por una zona de necrosis; a veces se encuentran pápulas elevadas y edematosas (*erythema papulatum*). Según la gravedad se consideran una forma menor y otra mayor; algunos autores describen únicamente mucosa (síndrome de Fuchs).

En la forma menor la afección de las mucosas es mínima o nula y no existe afección sistémica; en la forma mayor

Figura 12-1. Eritema multiforme: lesiones en las palmas.

booksmedicos.org

se presenta afección de al menos una mucosa, generalmente la oral (fig. 12-7), las lesiones cutáneas son más extensas y ampollares; puede haber afección sistémica; se ha descrito que la forma mayor puede evolucionar al complejo SSJ-NET (caps. 13 y 14).

Las lesiones generan ardor y prurito leves, y evolucionan individualmente en 3 a 7 días; el cuadro se resuelve por sí solo en 2 a 4 semanas, aunque deja hiperpigmentación residual. Cuando se origina por medicamentos la evolución es más breve. Se ha señalado que el eritema multiforme

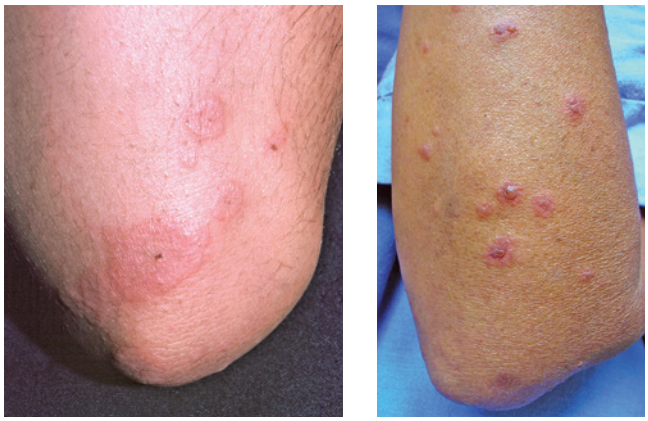


Figura 12-2. **A.** Eritema multiforme: lesiones en diana en el codo. **B.** Eritema multiforme: lesiones en diana.

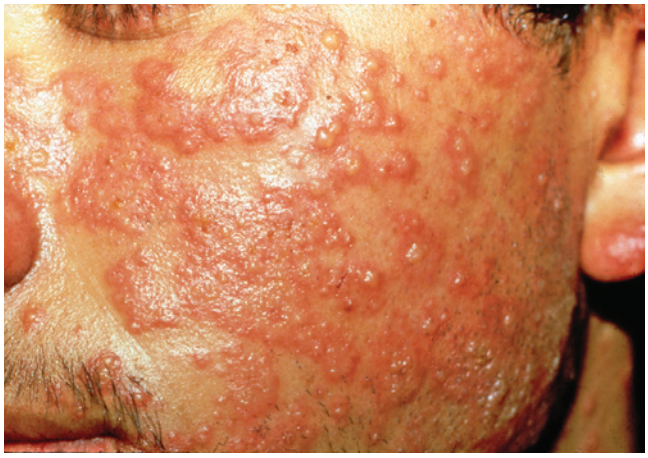


Figura 12-3. Lesiones urticariales con vesícula central.

Figura 12-4. Eritema multiforme por medicamentos.

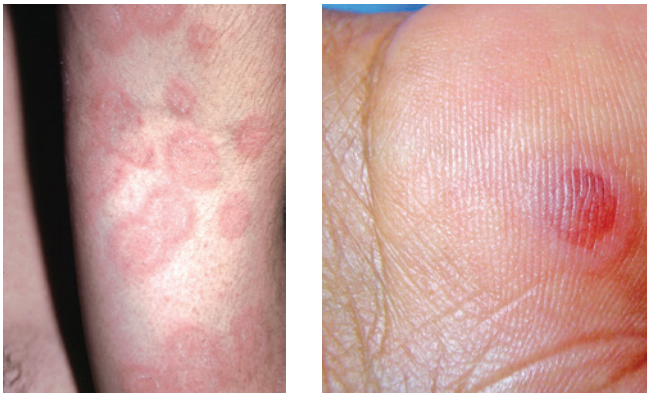


Figura 12-5. **A.** Eritema multiforme: "herpes iris". **B.** Eritema multiforme: lesión en diana característica.

Figura 12-6. **A** y **B.** Eritema multiforme: lesiones en blanco de tiro (diana).

booksmedicos.org

Figura 12-7. **A.** Eritema multiforme: lesiones orales. **B** y **C.** Eritema multiforme: lesiones en diana hemorrágicas.

relacionado con herpes predomina en las extremidades (89%) y hay lesiones en diana o pápulas (figs. 12-3, 12-5 y 12-6); en la forma relacionada con fármacos las lesiones son difusas, centrípetas, más extensas y purpúricas (fig. 12-4); se observa una variedad fotosensible que se presenta en partes expuestas a la luz que se relaciona con medicamentos. Se han identificado tres subgrupos: clásico, recurrente y persistente. Llegan a relacionarse con infección viral, en especial por HSV (70%); puede haber muchas recaídas o ser casi constante; en general no hay afección de mucosas (cuadro 12-1).

En 25 a 60% afecta las mucosas conjuntival, oral y genital; existe eritema, edema, ulceración y seudomembranas. La vinculación con lesiones de lupus eritematoso se conoce como síndrome de Rowell (cap. 32).

Datos histopatológicos

La epidermis muestra necrosis; puede haber degeneración vacuolar de las células de la capa basal; en la dermis papilar existe edema e infiltrados linfohistiocíticos perivasculares, con neutrófilos y eosinófilos; se ha señalado un infiltrado de células mononucleares más intenso. Si hay ampollas son subepidérmicas; dado que las alteraciones pueden variar desde edema y alteración mínima de la dermis hasta necrosis epidérmica, se han considerado tres modelos: dérmico puro, dermoepidérmico y epidérmico (fig. 12-8). Para algunos las variedades histológicas dependen del sitio y tiempo de evolución, aunque la necrosis parece más intensa en casos originados por fármacos.

Los linfocitos en general son CD4+, con alguna expresión de CD25. La microscopia electrónica corrobora edema intracelular de células epiteliales, y vacuolización con pérdida de desmosomas y orgánulos citoplasmáticos.

Datos de laboratorio

Leucocitosis y sedimentación eritrocítica acelerada; puede haber aumento de proteína C reactiva y resultados anorma-

Cuadro 12-1. Diferentes tipos clínicos de eritema multiforme.

Características	Clásico (no medicamentoso)	Recurrente	Persistente
Causa	HSV, *Mycoplasma* sp., posible	HSV frecuente	EBV, otros virus (?), otras causas
Distribución	Simétrica, acral, mucosas	Simétrica, acral, mucosas	Diseminada
Fototropismo	Esporádico	Frecuente	Ausente
Datos clínicos	Pápulas, lesiones en diana	Pápulas, lesiones en diana	Pápulas, lesiones necróticas
Presencia de ampollas	Posible	Posible	Frecuente
Fenómeno de Koebner	Ausente	Frecuente	Ausente
Síntomas	Ausentes o leves	Ausentes o leves	Graves
Duración	1 a 3 semanas	2 semanas	Persistente
Frecuencia de brotes	Esporádicos	Múltiples	Ininterrumpidos
Necrosis de queratinocitos	Focal	Acentuada	Ocasional
Neutrófilos y cariorrexis	Raros	Raros	Comunes
Hipocomplementemia	Muy rara	Muy rara	Común
Inmunocomplejos circulantes	Muy raros	Muy raros	Comunes

booksmedicos.org

les en las pruebas hepáticas. La inmunofluorescencia directa revela depósitos de fibrina y C3 en la unión dermoepidérmica, y de C3 e IgM alrededor de vasos.

Diagnóstico diferencial

Urticaria (fig. 20-1), eritema anular centrífugo (fig. 162-1), penfigoide (fig. 40-1), dermatitis herpetiforme (fig. 42-1), aftas (fig. 105-8), herpes simple (figs. 105-1 a 105-3), enfermedad de Behçet (figs. 164-7 y 164-8).

Tratamiento

Consta de medidas sintomáticas locales y antihistamínicos sistémicos. En pacientes graves pueden utilizarse glucocorticoides por vía oral (véase cap. 169). Si la causa son medicamentos deben interrumpirse; si el problema es infeccioso se da el tratamiento específico. El tratamiento preventivo consiste en aciclovir, 400 mg dos veces al día durante cinco días al inicio del herpes; si no se evita la presentación el eritema multiforme se administra durante seis meses. Otras opciones son valaciclovir, 500 mg tres veces al día, o famciclovir 250 mg tres veces al día; azatioprina, 100 mg/día (véase cap. 169); dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169), 100 mg/día, o talidomida, 100 a 200 mg/día (con anticoncepción estricta [véase cap. 169]; cap. 82); también se usan levamizol, colchicina (véase cap. 169), hidroxicloroquina, micofenolato de mofetilo, metotrexato (véase cap. 169), ciclosporina (véase cap. 169), sulfasalazina o pentoxifilina. En el síndrome de Rowell se utilizan corticosteroides, metotrexato (véase cap. 169) o dapsona (véase cap. 169).

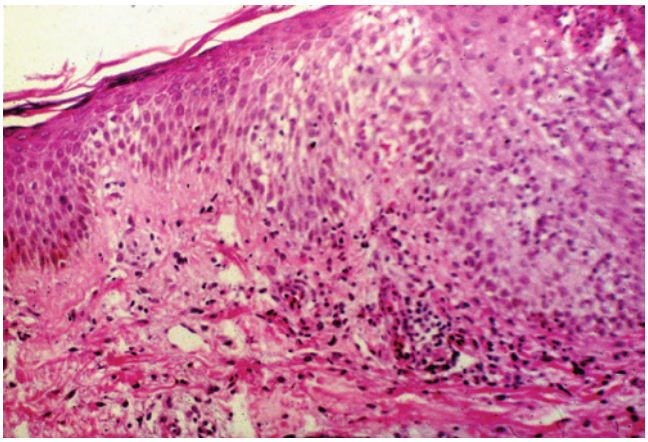


Figura 12-8. Eritema multiforme dermoepidérmico (HE, 40×).

Bibliografía

Asz-Sigall D, López-García L, Rojas-García P, Vega-Memije ME, Arenas R. *Eritema multiforme*. Dermatología CMQ 2006; 4(4):268-77.

Clark Huff J, Weston WL, Tonnesen MG. *Erythema multiforme: a critical review of characteristic, diagnostic criteria, and causes*. J Am Acad Dermatol 1983; 8(6):763-75.

de Andrés B, Tejeda V, Arrozpide L. *Mycoplasma induced mucositis: a clinical case supporting differentiation from Stevens Johnson syndrome.* Med Cutan Iber Lat Am 2017; 45 (3): 224-227.

García Fernández D, García Patos V, Castells A. *Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.* Piel 2001; 16:444-57.

Joseph TI, Vargheese G, George D, Sathyan P. *Drug induced oral erythema multiforme: A rare and less recognized variant of erythema multiforme*. J Oral Maxillofac Pathol 2012; 16:145-8.

Müller CS, Hinterberger LR, Vogt T. *Successful treatment of Rowell syndrome using oral cyclosporine A*. Int J Dermatol 2011; 50(8):1020-2.

Rodríguez-Carreón AA, Vega-Memije E, Moreno-Coutiño G, López-García L, Domínguez-Cherit J, Arenas R. *Simultaneous erythema nodosum and erythema multiforme after local lidocaine injection*. Ann Pharmacother 2008; 42(1):127-30.

Ruiz-Maldonado R. *Eritema multiforme*. Med Cután Iber Lat Am 1998; 26:173-82.

Watanabe R, Watanabe H, Sotozono C, Kokaza A, Iijima M. *Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN).* Eur J Dermatol 2011. 21(6):889-94.

Wetter DA, Davis MDP. *Recurrent erythema multiforme: Clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007.* J Am Acad Dermatol 2010; 62:45-53.

Wolf R, Lipozancic J. *Shape and con figuration of skin lesions: Targetoid lesions*. Clin Dermatol 2011; 29(5):504-8.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 13

Síndrome de Stevens-Johnson

Sinonimia

Ectodermosis erosiva *pluriorificialis*, eritema polimorfo mayor.

Definición

Dermatosis mucocutánea aguda y grave, caracterizada por malestar general, estomatitis, conjuntivitis purulenta y lesiones vesiculoampollares hemorrágicas diseminadas que afectan alrededor de 10% de la superficie corporal; se desencadena por infecciones virales o bacterianas, y fundamentalmente por medicamentos. Dentro del espectro de síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica (SSJ-NET), algunos consideran que es síndrome de Stevens-Johnson si afecta <10% de la superficie corporal, y necrólisis epidérmica tóxica si afecta >30%, y una forma transicional si afecta 10 a 30%.

Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial, afecta a todas las razas, y es más frecuente en mujeres, con una proporción de 2:1; aparece entre los 2 y 78 años de edad, con un promedio de 25. El riesgo anual es de 1.1 a 71 por millón. La mortalidad aproximada es de 5%. Puede relacionarse con infecciones en 53% de los afectados (a veces sólo se encuentra antecedente de enfermedad viral), y con un fármaco en 54%; depende de antibióticos (como sulfonamidas y betalactámicos) en 34 a 80%, antiinflamatorios no esteroideos en 33%, anticonvulsivos en 15% y antituberculosos en 13%.

Etiopatogenia

Síndrome de hipersensibilidad producido por una reacción de tipo antígeno-anticuerpo, con depósito de complejos inmunitarios que ocasiona necrosis de los epitelios cutaneomucosos. Entre las causas se señalan fármacos, pero también sustancias químicas, infecciones virales de tipo herpes simple, infecciones bacterianas como *Mycoplasma* y agentes desconocidos. La infección por *Mycoplasma pneumoniae* en niños se ha descrito con afectación principalmente en mucosas, sin que se presenten lesiones en piel, a lo que se le ha llamado síndrome de Fuchs. Entre los medicamentos que participan con mayor frecuencia están pirazolonas y sus derivados, anticonvulsivos (como fenobarbital), penicilina, alopurinol, sulfonamidas (trimetoprim-sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroideos (AINE, oxicams), nitrofurantoína, metotrexato, teofilina, quinolonas, tioacetazona, psicofármacos, antimicóticos como fluconazol y medicamentos usados en sida como nevirapina, así como aditivos de alimentos y fumigantes. En asiáticos el síndrome de Stevens-Johnson por derivados de carbamazepina se ha relacionado con el genotipo HLA-B*1502 en la población china, y con HLA-B*5801 y alopurinol en japoneses. De modo que en Estados Unidos la FDA recomienda genotipificar el HLA-B*1502 en este grupo étnico antes de tratarlos con carbamazepina. Otro estudio ha demostrado que la presencia del HLADQB1 0601 se asocia a complicaciones oculares en los pacientes con SSJ.

Cuadro clínico

El periodo de incubación varía de 1 a 28 días, en promedio siete. Empieza de manera súbita, con fiebre de 39 a 40 °C, malestar general, cefalea, dolor de garganta y articular, taquipnea, y pulso débil y acelerado. Afecta las mucosas oral, conjuntival, nasal, anal y genital.

La estomatitis se manifiesta por vesículas en labios, lengua, carrillos, velo del paladar y faringe, y deja ulceraciones hemorrágicas y seudomembranas; se observa dificultad para deglutir y salivación abundante (fig. 13-1).

La conjuntivitis es purulenta y bilateral; puede haber iritis, iridociclitis, panoftalmitis, úlceras corneales, atrofia lagrimal, atriquia y fimosis palpebral. Se observa rinitis, con formación de costras y epistaxis. La vaginitis y la balanitis son erosivas y puede haber uretritis.

En la piel aparece en poco tiempo una dermatosis-que predomina en cara, tronco, manos y pies, constituida por una erupción vesiculoampollar en ocasiones hemorrágica que origina erosiones y costras melicéricas; también hay pápulas y lesiones purpúricas y petequiales (fig. 13-2).

Llega a encontrarse paroniquia y desprendimiento de uñas, con anoniquia como secuela; en la piel cabelluda quedan placas alopécicas. Puede haber convulsiones, arritmias, pericarditis, miositis, hepatopatías y septicemia, que llevan a coma y muerte.

Complicaciones

Se observan en 24%, en especial las infecciones cutáneas (14%), septicemia por gramnegativos (6.4%) y bronconeu-

booksmedicos.org

monía (5%). Casi siempre son intrahospitalarias. La mortalidad es de 5%, y es mayor en niños y ancianos.

Datos histopatológicos

En la epidermis ocurre edema, espongiosis, y formación de vesículas y ampollas subepidérmicas que contienen fibrina, polimorfonucleares y eosinófilos (fig. 13-3); hay necrosis con extensión variable de acuerdo con el aspecto clínico. La parte superficial de la dermis muestra edema, vasodilatación e infiltrados inflamatorios perivasculares, con extravasación de eritrocitos.

Datos de laboratorio

Pueden encontrarse hematuria y datos de daño renal.

Diagnóstico diferencial

Eritema polimorfo (fig. 12-1), síndrome de Lyell (fig. 14-2), penfigoide (fig. 40-1), pénfigo (fig. 38-1).

Figura 13-1. Síndrome de Stevens-Johnson. **A.** Estomatitis. **B.** Lesiones oculares y bucales.

Figura 13-2. Síndrome de Stevens-Johnson: lesiones purpúricas en los brazos.

Tratamiento

Cuando es limitado puede dejarse a su evolución natural. De preferencia se procede a hospitalización, con técnica aséptica y control adecuado de líquidos y electrólitos, así como control de la temperatura por medios físicos.

Si existe infección agregada se administran antibióticos, y si hay prurito, antihistamínicos. Los glucocorticoides sólo deben usarse en pacientes seleccionados con dermatosis grave o que ponga en peligro la vida (véase cap. 169); se administran por vía oral, de preferencia prednisona, 40 a 60 mg/día con reducción progresiva.

En el ámbito local es necesario conservar limpias las lesiones, drenar ampollas, eliminar costras, aplicar fomentos o baños con antisépticos débiles (sulfato de cobre al 1 por 1 000) o con acetato de aluminio, seguidos por aplicación de polvos secantes estériles, como el talco. Algunos emplean membranas protectoras como los hidrocoloides.

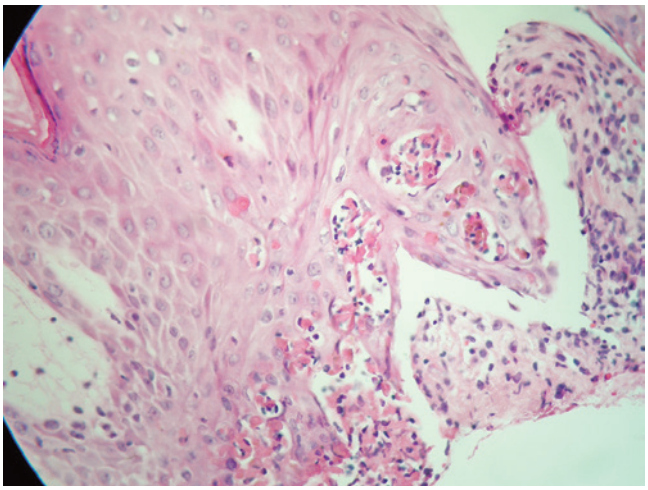


Figura 13-3. Ampolla subepidérmica, vasodilatación e infiltrados inflamatorios (HE, 10×).

booksmedicos.org

Es muy importante el cuidado ocular, que consiste en aseo con solución salina estéril, y aplicación de gotas con antibióticos y glucocorticoides (véase capítulo 169); es necesario aplicar metilcelulosa o lágrimas artificiales a fin de evitar la sequedad de mucosas y prevenir secuelas, como sinequias o, incluso, ceguera. La mucosa oral se asea con solución salina o bicarbonatada, y se efectúa desbridamiento de lesiones. En adultos se han empleado con buenos resultados inmunomoduladores como la inmunoglobulina (IgG poliespecífica de suero humano) IV, 0.5 a 0.75 g/kg/día durante cuatro días; no hay suficiente experiencia en niños.

Bibliografía

Barvavaliya M, Sanmukhani J, Patel, *et al. Drug induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis* (TEN), *and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study*. J Postgrad Med 2011; 57(2):115-9.

Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, *et al. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children*. J Popul Ther Clin Pharmacol 2011; 18:e121-33.

Ferrell PB Jr, McLeod HL. *Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations*. Pharmacogenomics 2008; 9(10):1543-6.

García-Fernández D, García-Patos V, Castells A. *Síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica*. Piel 2001; 16:444-57.

Hillebrand-Haverkort ME, Budding AE, bij de Vaate LA, van Agtmael MA. *Mycoplasma pneumoniae infection with incomplete Stevens-Johnson syndrome*. Lancet Infect Dis 2008; 8(10):586-7.

Koh MJA, Tay YK. *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:54-60.

Leenutaphong V, Sivayathorn A, Suthipinittharm P, Sunthonpalin P. *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thailand*. Int J Dermatol 1993; 32:428-31.

Martínez-Cabriales SA, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. *Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)*. Gac Med Méx. 2015; 151:777-87

Meyer Sauteur PM, Gansser-Kä Lin U, Lautenschlager S, Goetschel P. *Fuchs syndrome associated with mycoplasma pneumoniae (Stevens-Johnson syndrome without skin lesions)* Pediatric Dermatology 2011; 28:474-76.

Monastirli A, Pasmatzi E, Vryzaki E, Georgiou S, Tsambaos D. *Fluconazole-induced Stevens-Johnson syndrome in a HIV negative patient*. Acta Derm Venereol 2008; 88(5):521-2.

Tebruegge M, Ritz N, Connell T, Curtis N. *Human Immunodeficiency Virus-Infected boy with Stevens-Johnson syndrome caused by Nevirapine*. Pediatr Infect Dis J 2008; 27(11):1041-2.

booksmedicos.org

Necrólisis epidérmica tóxica

CAPÍTULO 14

Sinonimia

Síndrome de Lyell o de Brocq-Lyell, síndrome del gran quemado, necrosis aguda diseminada epidérmica de tipo 3, necrosis apoptósica tóxica.

Definición

Dermatosis grave por hipersensibilidad inducida por fármacos y rara vez por infecciones. Se manifiesta por síntomas generales y grandes desprendimientos epidérmicos por necrosis que dejan la piel denudada, producen desequilibrio de líquidos y electrólitos, y pueden llevar a la muerte si afectan más de 60% de la superficie corporal. Dentro del espectro de síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica (SSJ-NET), algunos consideran que es síndrome de Stevens-Johnson si afecta <10% de superficie corporal, síndrome intermedio, transicional, de solapamiento o de sobreposición entre 10 y 30% y necrólisis epidérmica tóxica si afecta >30%.

Datos epidemiológicos

Es poco frecuente: un caso por millón de habitantes por año; afecta a todas las razas y es más frecuente en poblaciones con mayor consumo de fármacos, como ancianos y mujeres. La necrólisis epidérmica tóxica (NET) relacionada con sulfas es más frecuente en varones seropositivos para HIV. La mortalidad de 80% ha disminuido a 30%, y es más alta en ancianos (70%).

Etiopatogenia

Puede ser idiopática, con predisposición genética relacionada con HLA, en especial con el haplotipo HLA-B12 y con genotipo de acetiladores lentos; recientemente la necrólisis epidérmica tóxica por carbamazepina se ha relacionado con el HLA-B*1502 y al alopurinol con el HLA-B en el alelo 5801 en la población asiática. A menudo es una reacción idiosincrásica a antibióticos o analgésicos (77%), no dependiente de la dosis; incluso se ha desencadenado por la acción de medicamentos tópicos y en gotas oftálmicas. El periodo de incubación varía desde 24 a 48 horas hasta 1 a 3 semanas.

La hipersensibilidad cutánea inducida por fármacos produce necrosis de la membrana basal y quizá también de los puentes de fijación, por un proceso de citotoxicidad de queratinocitos dependiente de anticuerpos, lo cual ocasiona separación extensa de la epidermis.

La presencia de una linfopenia inicial (de linfocitos T auxiliares) sugiere que la fisiopatogenia de este cuadro es similar a la reacción de injerto contra huésped. El fármaco o sus metabolitos generan el queratinocito activado (QA), que expresa antígenos como HLA-DR y una molécula de adherencia (ICAM-1) que reclutan linfocitos T citotóxicos (CDS+) y que liberan citocina lítica (perforina) contra QA. Por otro lado, hay disminución de células de Langerhans y quedan sustituidas por macrófagos productores de TNF-α, que también causa necrosis del queratinocito e induce la expresión de ICAM-1. Uno de los posibles marcadores de SSJ/NET es la granulisina (producida por las células naturales asesinas), que muestra acción citotóxica y desempeña una importante función en la defensa contra distintos patógenos, induciendo apoptosis de las células diana mediante un mecanismo que implica entre otros a las caspasas. Es la molécula citotóxica más potente en el fluido de las ampollas y en el suero de los pacientes de SSJ/NET, y quizá, el marcador más precoz de estas reacciones. Recientemente se ha señalado que, más que necrosis, se trata de un proceso de apoptosis mediado por Fas y su ligando.

Los medicamentos que participan con mayor frecuencia son: sulfonamidas (arilaminas y no arilaminas), sulfamidas de eliminación lenta, anticonvulsivos (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina), oxicams, alopurinol, antiinflamatorios no esteroideos, pirazolonas y sus derivados, aminopenicilinas, cefalosporinas, macrólidos, imidazólicos, quinolonas, hipoglucemiantes orales y diuréticos. Actualmente se han reportado casos de NET secundaria al consumo de suplementos alimenticios y herbolarios. También se han informado factores infecciosos, como virus. En el sida existe una mayor predisposición y más consumo de fármacos; la nevirapina implica un mayor riesgo relativo. El estándar de oro para comprobación diagnóstica, que sería la reintroducción o la prueba de provocación con el medicamento, no siempre es factible, adecuada ni ética.

Cuadro clínico

Se inicia con una *fase prodrómica* con malestar general, fiebre, congestión nasal y eritema difuso; luego hay síntomas francos de toxemia; horas después se generaliza el eritema (exantema morbiliforme) y adopta un color rojo intenso que se acompaña de ardor y prurito, o bien, de placas urticarianas. A continuación se produce la *necrosis explosiva* de la epidermis, que adquiere un tinte purpúrico y afecta más de 30% de la su-

booksmedicos.org

perficie corporal; dicha necrosis da lugar a la formación de grandes ampollas y pequeñas placas satélite que dejan amplias zonas de piel denudada, que dan el aspecto de gran quemado; este proceso se detiene en 2 a 3 días (fig. 14-1). En las manos, los desprendimientos son en dedo de guante. Se afectan las mucosas nasal, conjuntival, oral (90%), anogenital y en casos graves, las respiratoria y bronquial. Hay *signo de Nikolsky*: la piel se desprende con sólo frotarla con el dedo y de *Asboe Hansen* (aplicando presión sobre una ampolla intacta, se observa cómo ésta crece y se extiende hacia piel adyacente de aspecto completamente sano) (fig. 14-2A y B).

La afección de las mucosas está presente en el 90% de los pacientes y puede presentarse en los momentos iniciales, lo que haría sospechar de un mayor riesgo de progresión de un SSJ a NET. La afección de las mucosas en la región genital se presenta en 40-60% y de la mucosa ocular en 85%, y varían desde una hiperemia y una queratitis hasta la rotura corneal.

Puede decirse que la evolución es aguda y grave; si el paciente sobrevive entra en etapa de recuperación; se produce descamación exfoliativa y ocurre reepitelización en 10 a 14 días sin dejar cicatriz. Puede quedar sequedad de las mucosas oral y ocular, y en 50% de los enfermos hay lesiones corneales; en ocasiones se observan discromía residual y caída de uñas.

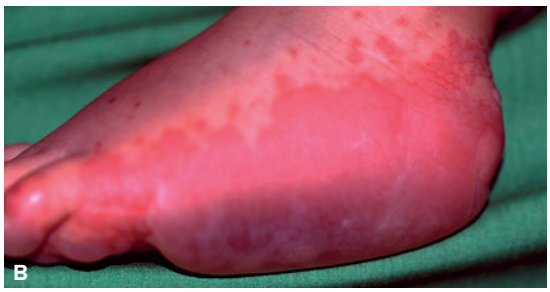


Figura 14-1. Necrólisis epidérmica tóxica, afección generalizada.

Figura 14-2. **A.** Síndrome de Lyell, con signo de Nikolsky. **B.** Desprendimiento epidérmico en el signo de Nikolsky.

Si afecta más del 60% de la superficie corporal, pone en peligro la vida por desequilibrio de líquidos y electrólitos, poiquilotermia, deshidratación, hemoconcentración, choque, infecciones agregadas, en especial pulmonares (30%) o septicemia (40%), o coagulación intravascular diseminada. Es más grave en ancianos.

Complicaciones

Se consideran a diferentes niveles: oculares, mucocutáneas, otológicas, del sistema genitourinario, pulmonares y esofágicas. Por mencionar algunas: cambios pigmentarios, distrofia ungueal, alopecia, cicatrices, xerostomía, constricción esofágica, bronquiolitis obliterativa, adenosis/endometriosis, fimosis, obstrucción y perforación ureteral, conjuntivitis seudomembranosa, queratinopatía *punctata*, fotofobia, ectropión, triquiasis, simbléfaron y ceguera (5 a 9%), deformidad del pabellón auricular con obstrucción total del canal auditivo externo.

booksmedicos.org

Datos histopatológicos

Necrosis y separación de la epidermis, con presencia de queratinocitos necróticos (apoptosis) con núcleo picnótico (células de Lyell) y papilas denudadas sin alteraciones en la dermis. (fig. 14-3). Estos cambios se demuestran también en el citodiagnóstico de Tzanck.

Datos de laboratorio

Anemia normocítica hipocrómica, hemoconcentración, leucocitosis y linfocitosis o linfopenia, desequilibrio ácido-básico, aumento de la sedimentación eritrocítica y de la deshidrogenasa láctica que se correlaciona con la evolución de la enfermedad; puede haber tendencia a uremia aguda por falla prerrenal, trombocitopenia por la coagulación intravascular, hiponatremia y disminución de hierro sérico.

Diagnóstico diferencial

Quemaduras térmicas, epidermólisis ampollar (fig. 58-1), pelagra (fig. 167-1), eritema polimorfo (fig. 12-1), síndrome de Stevens-Johnson (fig. 13-1), síndrome de la piel escaldada estafilocócica (figs. 78-1 y 78-2), pénfigo vulgar (fig. 38-1). También hay que hacer diagnóstico diferencial con las otras entidades incluidas en las denominadas SCAR; son: síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos/reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DISH-DRESS), así como pustulosis aguda generalizada exantemática (AGEP) (véase cap. 11).

Tratamiento

Hospitalización y aislamiento en servicios de terapia intensiva; es imprescindible el manejo multidisciplinario, siendo el mismo que en quemaduras extensas, con campos estériles y cama de Striker, movilización y cambios de apósitos frecuentes, y ambiente húmedo; analgésicos opioides con monitorización de la frecuencia respiratoria; en lesiones oculares, curaciones con colirios de glucocorticoides (véase cap. 169) y antibióticos, lágrimas artificiales y ungüentos; aseo de los orificios naturales con soluciones estériles o antisépticas; conservación del equilibrio de líquidos (reposición entre 5 a 7 litros/24 h, en adultos) y electrólitos; apoyo nutricional, y transfusiones de plasma. Se muestra promisoria la plasmaféresis para eliminar fármacos y metabolitos, los trajes "de astronauta", con permanencia de 3 a 6 días, elaborados con gasa/apósitos de hidrogeles de plata iónica, al igual que la oxigenación hiperbárica, que tiene propiedades antisépticas y favorece el recambio epidérmico.

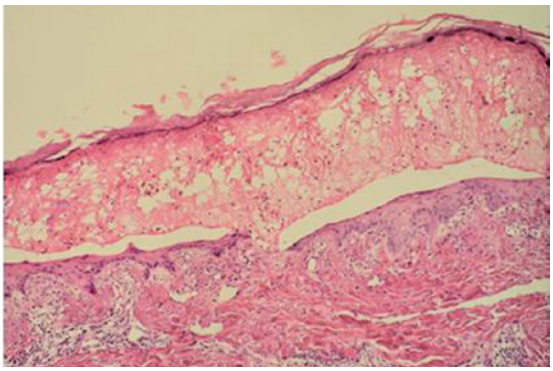


Figura 14-3. Necrosis epidérmica (HE, 40×).

En la piel, baños con polvos coloides o antisépticos débiles como sulfato de cobre al 1 por 1 000, y después polvos inertes estériles. La sulfadiazina de plata debe usarse con precaución por el riesgo de hipersensibilidad a las sulfas y argiria; algunos utilizan nitrato de plata oclusivo al 0.5% con cambios diarios, y enjuagues con solución de gluconato de clorhexidina al 10%, antibióticos como neomicina, polimixina y bacitracina al 2%, mupirocina, xenoinjertos y apósitos biológicos (véase cap. 169).

Hay controversia respecto al uso de glucocorticoides (véase cap. 169), por el riesgo de leucopenia, hemorragia gastrointestinal y sepsis, y aumento de la mortalidad (66%); con la atención adecuada son innecesarios o pueden usarse en etapas iniciales (dexametasona, metilprednisolona en pulsos). Si la atención no cubre todos los requisitos se recomiendan dosis de prednisona de 1 mg/kg de peso corporal, con disminución lenta y progresiva.

Inmunoglobulina IV (IgG poliespecífica o liofilizada de suero humano) (véase cap. 169). Se administra en dosis de 0.5 a 0.75 a 2 g/kg/día durante cuatro días; dados los efectos colaterales esperados (taquicardia, hipotensión, fiebre) se debe premedicar con hidrocortisona, paracetamol y difenhidramina IV; la solución se administra lentamente; se aumenta la rapidez de acuerdo con la evolución clínica. La inmunoglobulina bloquea la unión de Fas con su ligando, lo cual limita la apoptosis; sin embargo, los resultados siguen siendo controvertidos. En revisiones sistemáticas y metaanálisis se concluye que los glucocorticoides y la ciclosporina son los medicamentos que han mostrado reducción de la mortalidad y están por encima de la utilidad de la inmunoglobulina IV.

El uso de agentes biológicos tipo antagonistas TNF-α como el infliximab y el etanercept (véase cap. 169) se han reportado con éxito en casos aislados. Está contraindicado el uso de talidomida (véase cap. 169).

También es discutido el uso de antibióticos de amplio espectro, sobre todo como profilaxis; si se emplean se aconseja suspenderlos cuando los leucocitos vuelven a cifras normales.

Si hay datos de coagulación intravascular diseminada se administra heparina, 100 U/kg de peso corporal cada 4 a 6 h. Para calcular la mortalidad específica de la NET se ha utilizado una escala que mide el índice de gravedad al evaluar siete factores de riesgo (SCORTEN, por sus siglas en inglés): edad >40 años, presencia de enfermedad maligna, superficie corporal afectada >10%, nitrógeno ureico >28 mg/100 mL, glucosa sérica >252 mg/100 mL, bicarbonato <20 mEq/L y frecuencia cardiaca >120/min en las primeras 24 h del ingreso; esta escala no se ha validado en niños.

En etapa de reparación se aplican cremas inertes o lubricantes. Puede requerirse la corrección quirúrgica de sinequias oculares y/o genitourinarias.

booksmedicos.org

Insuficiencia cutánea aguda

La insuficiencia (falla, fracaso) cutánea aguda es la alteración de las funciones de la piel, que conlleva a múltiples trastornos sistémicos. Ocurre de manera secundaria a un extenso daño epidérmico, y se considera con más del 20% de la superficie corporal afectada. Entre las diversas dermatosis que la ocasionan están pénfigos, quemaduras, farmacodermias (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson), eritrodermias, psoriasis pustulosa, enfermedad de Mucha-Habermann, síndrome de choque tóxico y linfomas.

Las alteraciones que se presentan se deben a pérdida de agua, electrólitos y nutrientes, pérdida de calor, alteraciones metabólicas, alteraciones hemodinámicas, susceptibilidad a infecciones por pérdida de sustancias inmunológicamente activas. Como consecuencia de algunas o todas estas alteraciones hay aumento de la permeabilidad vascular, producción de trombosis, coagulación intravascular diseminada y síndrome de choque tóxico, que ocasionan la insuficiencia renal aguda, pulmonar y cardiaca.

El tratamiento implica ingreso temprano en una sala de terapia intensiva y su manejo debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario. Es preciso atender el control hemodinámico, el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, el soporte nutricional, cuidados tópicos, tratamiento del dolor y la prevención de las complicaciones, como infecciones, y, por supuesto, el tratamiento de la enfermedad que ha ocasionado la insuficiencia cutánea aguda.

Bibliografía

Avakian R, Flowers FP, Araujo OE, Ramos Caro FA. *Toxic epidermal necrolysis: a review.* J Am Acad Dermatol 1991; 25: 69-79.

Endorf FW, Cancio LC, Gibran NS. *Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines.* J Burn Care Res 2008; 29(5):706-12.

Ferrell PB Jr, McLeod HL. *Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations.* Pharmacogenomics 2008; 9(10):1543-6.

Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, Murata J, Hishina D, Mae H, *et al. Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. J Am Acad Dermatol 2011; 65:65-8.

García Fernández D, García Patos V, Castells A. *Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.* Piel 2001;16:444-57.

Guía de Referencia Rápida Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Stevens-Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica en el adulto GPC Guía de Práctica Clínica Número de Registro: IMSS-398-10.

Kirchhof MG· Miliszewski MA, Sikora S, *et al. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine.* J Am Acad Dermatol 2014;71(5):941-7.

Koh MJA, Tay YK. *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children.* J Am Acad Dermatol 2010; 62:54-60.

Lyell A. *A review of toxic epidermal necrolysis in Britain.* Br J Derm 1967; 79:662-71.

Lyell A. *Requiem for toxic epidermal necrolysis.* Br J Derm 1990; 122:837-8.

Martínez-Cabriales SA, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. *Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)*. Gac Méd Méx 2015; 151:777-87.

Ng QX, De Deyn MLZQ, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Yeo WS. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. J Inflamm Res 2018; 28;11:135-142.

Revuz J-C, Penso D, Roujeau J-C, *et al. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients.* Arch Dermatol 1987; 123:1160-5.

Roujeau J-C, Guillaume J-C, Fabre JP, *et al. Toxic epidermal necrolysis* (Lyell syndrome). Arch Dermatol 1990; 126:3742.

Ruiz Maldonado R. *Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2, and 3: study of sixty cases.* J Am Acad Dermatol 1985; 13:623-5.

Stern RS. *Exanthematous Drug Eruptions*. N Engl J Med 2012; 366:2492-501.

Suárez-Fernández R. *Dermatología en Urgencias.* Editorial Médica Panamericana, Madrid. 2012.

Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. *Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORETEN.* Arch Dermatol 2003; 139:39-43.

Tristani P, Peterson M. *Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children.* J Am Acad Dermatol 2002; 47:548-54.

Wojtkiewicz A, Wysocki M, Fortuna J, *et al. Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis.* Acta Derm Venereol 2008; 88(4):420-1.

Worswick S, Cotliar J. *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options.* Dermatol Ther 2011; 24(2):207-18.

Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, *et al. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Dermatol 2017; 153:514.

booksmedicos.org

Eritrodermias

CAPÍTULO 15

Sinonimia

Dermatitis exfoliativa generalizada.

Definición

Término descriptivo o nosológico utilizado para las manifestaciones clínicas de una variedad de enfermedades subyacentes y no de un diagnóstico. Es un síndrome inflamatorio grave, constituido por eritema y descamación generalizada, que abarca más del 90% de la superficie corporal; es de instalación aguda o crónica, puede ser congénito o adquirido, aparecer sobre piel sana o dermatosis previa (dermatitis atópica, psoriasis, eccema alérgico por contacto, otras), o como consecuencia de reacción a medicamentos, enfermedad autoinmune, linfoma, paraneoplasia o idiopático.

Datos epidemiológicos

Se calculan 1 o 2 casos por 100 000 pacientes en general, y en India 35 por 100 000; en servicios de dermatología la frecuencia anual es menor de 1%. Como riesgo significativo de morbilidad y mortalidad, representa el 1% de todas las admisiones dermatológicas al hospital. Predomina en varones (4:1) y después de los 40 a 50 años de edad. Es consecutiva a dermatosis previa en 60%, principalmente psoriasis y dermatitis atópica; a reacción a medicamentos en 16 y 48%, y a linfoma en 12.5 a 17%; en este último la edad promedio es de 70 años. Hasta un 30% de los casos son idiopáticos.

Etiopatogenia

La eritrodermia es una dermatosis ictiosiforme adquirida, cuya patogenia se atribuye a una síntesis reducida de lípidos o a una respuesta inmune anómala. El mecanismo es desconocido, existe un aumento en las moléculas de adhesión y sus ligandos que intervienen en la unión leucocito-endotelio. Esto suscita, a su vez, la expresión de quimiocinas y citocinas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor soluble (sVEGFR)-1). Consecuentemente, se desarrolla un proceso de inflamación en dermis que provoca la proliferación epidérmica y el aumento de los mediadores inflamatorios.

En adultos, las eritrodermias pueden ser complicación de una dermatosis consecutiva a la aplicación de medicamentos locales o de glucocorticoides por cualquier vía, o de infecciones. También pueden deberse a fármacos de administración sistémica, o a una afección maligna como linfomas (micosis fungoide), adenocarcinoma gástrico, glucagonoma o adenocarcinoma de páncreas, y a otros procesos linfoproliferativos como reticulolinfosarcoma o mieloma múltiple, y no linfoproliferativos como el disgerminoma de ovario, leiomiosarcoma, carcinoma de células transicionales del riñón, carcinoma hepatocelular, de mama y sarcoma de Kaposi. La eritrodermia es más evidente en psoriasis al suspender glucocorticoides, terapia biológica con imatinib o retinoides como acitretina; antes de que se retirara del mercado se describía con el efalizumab; en pacientes con SIDA suelen relacionarse con tratamiento antifímico. En niños pueden ser congénitas o adquiridas, incluso se han relacionado con la dermatitis infecciosa causada por el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) (cuadros 15-1 y 15-2).

Clasificación

Las eritrodermias se clasifican en congénitas y adquiridas; estas últimas pueden ser primarias o secundarias.

Cuadro 15-1. Causas más frecuentes de eritrodermia en adultos.

Dermatosis: psoriasis, liquen plano, pitiriasis rubra pilar, pénfigo foliáceo, sarna costrosa, dermatitis actínica crónica.
Infecciones microbianas o micóticas: *Candida albicans*, dermatofitos.
Fármacos: ácido aminosalicílico, alopurinol, barbitúricos, carbamazepina, cloroquinas, cimetidina, fenitoína, estreptomicina, fenilbutazona, fenotiazinas, griseofulvina, isoniazida, insulina, nitrofurantoínas, penicilina, pirazolonas, sales de litio y oro, paracetamol, medicinas herbales, omeprazol sulfametoxipiridazina, tiouracilo, preparados yodados, biológicos.
Medicamentos locales o glucocorticoides en: dermatitis por contacto, psoriasis, dermatitis por estasis, dermatitis atópica diseminada, eccema del pezón.
Afecciones malignas: micosis fungoide, síndrome de Sézary, leucemias, linfomas, dermatitis infecciosa por HTLV-1, reticulosis malignas, cánceres viscerales (laringe, tiroides, pulmón, esófago, vesícula, estómago, colon y próstata).
Otras: hepatitis, insuficiencia renal, infección por VIH, enfermedad injerto contra huésped, histoplasmosis, lupus, dermatomiositis, tirotoxicosis, sarcoidosis.

booksmedicos.org

Cuadro clínico

Las manifestaciones pueden aparecer en piel, mucosas y anexos, o ser sistémicas. En la piel se observan eritema y escamas, que afectan más de 90% de la superficie corporal (fig. 15-1). El eritema sobreviene de manera aguda o subaguda; puede adoptar un tinte violáceo o purpúrico; en días o semanas aparecen escamas blancas o amarillas. El prurito (>90%) es de intensidad variable, por lo que más tarde la piel muestra liquenificación e hipopigmentación (>50%) (fig. 15-2). Se presenta colonización por *S. aureus.* Hay una queratodermia palmoplantar con grandes escamas y fisuras. En casos crónicos existe dificultad para los movimientos de la cara y los dedos; el ectropión es frecuente. Los pelos y vellos son quebradizos; se observa alopecia difusa en la piel cabelluda. Hay distrofia ungueal con engrosamiento, cambio de color y estrías transversales, con bordes distales brillantes y pulidos. En 65% se presenta agrandamiento asintomático de los ganglios linfáticos cervicales, axilares e inguinales (linfadenopatía dermatopática). Se observan queilitis, conjuntivitis, blefaritis, estomatitis, glositis y vulvovaginitis. Los pacientes muestran hepatomegalia (20%), edema podálico y/o pretibial (50%) y taquicardia (40%).

El ataque al estado general suele ser muy intenso ante reacción leucemoide (síndrome de Sézary, SS) (fig. 15-3); la

Cuadro 15-2. Causas más frecuentes de eritrodermias en niños.

Dermatosis
Dermatitis atópica
Dermatitis seborreica
Ictiosis
Psoriasis
Mastocitosis cutánea difusa
Necrólisis epidérmica tóxica
Displasia ectodérmica
Infecciones
Síndrome estafilocócico de la piel escaldada
Síndrome de choque tóxico
Candidosis congénita
Sarna noruega
Escarlatina
Pustulosis estafilocócica
Medicamentosas
Vancomicina, anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos
Inmunopatías
Inmunopatías
Síndrome de Omenn (eritrodermia exfoliativa, alopecia difusa, adenopatías generalizadas, hepatomegalia y esplenomegalia, infecciones recurrentes y retraso en el desarrollo)
Hipogammaglobulinemia
Síndrome de DiGeorge
Síndrome de Wiscott Aldrich
Inmunodeficiencia combinada grave
Enfermedad de injerto contra huésped
Linfoma cutáneo de células T
Metabólicas y nutricionales
Kwashiorkor
Acrodermatitis enteropática
Deficiencia de ácidos grasos esenciales
Fibrosis quística
Enfermedad de Letterer-Siwe
Enfermedad de Leiner-Moussos
Deficiencia de carboxilasa múltiple
Congénitas
Eritrodermia ictiosiforme congénita ampollar y no ampollar

Figura 15-1. Eritrodermia psoriásica.

Figura 15-2. Eritrodermia con liquenificación, por eccema por contacto.

booksmedicos.org

Figura 15-3. Eritrodermia en micosis fungoide.

Figura 15-4. Eritrodermia en pitiriasis *rubra* pilar.

pérdida de peso es rara. Puede haber desequilibrio hidroelectrolítico porque a través de las escamas se pierde proteína a razón de 17 g/m^2 de superficie corporal/día. Se puede perder un máximo de 20 a 30 g/día. Hay falla en la capacidad de termorregulación; más frecuente hipertermia que hipotermia; ésta, se debe a vasodilatación, con sensación de frío que suele acompañarse de escalofríos (poiquilotermia). La sudoración está disminuida. Los pacientes en ocasiones emanan un olor rancio o fétido por la degradación proteínica; hay edema, por lo general circunscrito, a las extremidades inferiores. Rara vez sobrevienen hepatomegalia o esplenomegalia y ginecomastia, así como insuficiencia cardiaca, neumonía y septicemia.

Datos histopatológicos

Corresponden a una dermatitis subaguda o crónica; puede haber un patrón psoriasiforme; en la dermis hay edema entre las fibras de colágeno y vasodilatación.

El diagnóstico de la enfermedad de base sólo puede asegurarse en el pénfigo foliáceo, y no siempre en psoriasis, pitiriasis *rubra* pilar (fig. 15-4) o liquen plano. Sin embargo, hay índices de sospecha clínica de las causas más comunes: *a)* psoriasis: usualmente precedida de sus clásicas placas aunque con menor escama micácea, frecuente onicopatía y antecedente de supresión reciente de corticosteroides, metotrexato o ciclosporina A; *b)* dermatitis atópica: historia típica, con prurito y liquenificación por años, eosinofilia y elevación de IgE; *c)* toxicodermia: más común en pacientes VIH positivos, lesiones purpúricas en tobillos y pies, evolución aguda (mejoría al suspender el fármaco responsable) y sospecha por el empleo de sulfas, alopurinol, dapsone, antiepilépticos, isoniacida, minociclina y HAART. En la micosis fungoide y en el SS hay polimorfismo celular, anaplasia y microabscesos de Pautrier en la epidermis; estos últimos constan de pequeñas acumulaciones de mononucleares, rodeadas de un halo claro; en el SS estas células se encuentran en el frotis sanguíneo (más de 1 000/mm^3), la relación CD4/CD8 es >10:1 y aumento del porcentaje de células CD4 de fenotipo anormal y pérdida de CD7 o CD26. La diferenciación histológica entre SS y dermatosis inflamatorias eritrodérmicas a menudo son difíciles. Las Proteínas de Muerte Celular Programada (PD-1 por sus siglas en inglés *Programmed Death*-1) es expresada fuertemente por las células neoplásicas en las biopsias de piel de SS que sugieren potencial diagnóstico (expresión de PD-1 por >50% de células T CD4 + y expresión de CD7 por ≤20% de las células T de la infiltración). Otro recurso cuando se sospecha neoplasia es la biopsia de ganglios linfáticos. En la eritrodermia por medicamentos también puede haber exocitosis de linfocitos y confundirse con una neoplasia linfoide.

Datos de laboratorio

Entre 12 y 24%, y hasta 52% de los enfermos, presentan anemia normocrómica o hipocrómica con leucocitosis de 44% y eosinofilia de más de 10%. En pacientes atópicos se observa eosinofilia y aumento de IgE; puede haber hipoproteinemia; son frecuentes la hipocloremia, hiponatremia e hipocalcemia; no es raro observar cifras altas de nitrógeno ureico. Es posible practicar técnicas de reordenamiento de DNA para la detección temprana de linfoma.

Diagnóstico

En el cuadro 15-3 se reseñan algunos datos que orientan sobre la enfermedad primaria. La biopsia es útil en 41%. Muchas veces el diagnóstico clínico e histológico se dificulta por lo que es necesaria la toma de varias biopsias de piel. Se recomienda el seguimiento estrecho cuando el paciente ha presentado linfadenopatía dermatopática y, en particular, cuando el diagnóstico etiológico no ha sido determinado. Las adenopatías inflamatorias suelen presentar una morfología elíptica con índice L/B (longitud/anchura) superior a 2, y a diferencia de las sospechosas de infiltración tumoral, muestran buena diferenciación corticohiliar. El

booksmedicos.org

Cuadro 15-3. Diagnóstico de la enfermedad primaria en eritrodermias.

Enfermedad	Datos orientadores
Psoriasis	Alteraciones ungueales, artritis, pústulas amicrobianas (fig. 48-10).
Liquen plano	Pápulas violáceas, pigmentación reticulada (fig. 49-9).
Pitiriasis *rubra* pilar	Pápulas foliculares en el dorso de los dedos, los codos y las rodillas (figs. 15-4 y 46-2).
Pénfigo foliáceo	Ampollas superficiales frágiles (fig. 38-3).
Sarna noruega	Prurito familiar, placas escamosas acrales (fig. 88-7).
Eritrodermia microbiana	Remisión rápida con antibacterianos.
Eritrodermia por fármacos	Prurito y erupción morbiliforme o escarlatiniforme previos (fig. 11-5).
Micosis fungoide	Zonas infiltradas y otras de piel sana, prurito intenso (fig. 157-3).
Síndrome de Sézary	Infiltración difusa, edema de pliegues, pigmentación rojo-violácea, prurito intenso y uniforme, crisis inexplicables de sudoración, y células de Sézary en sangre periférica, dermis o ganglios linfáticos (fig. 15-3).
Leucemia	Datos de la biometría hemática, mielograma y biopsia ganglionar.
Ictiosis laminar	Membrana congénita que semeja colodión, decremento de la sudoración (figs. 56-2 y 56-3).
Eritrodermia ictiosiforme congénita ampollar	Piel roja, húmeda y dolorosa en el momento del nacimiento, ampollas durante la niñez (fig. 56-9).
Enfermedad de Ritter von Rittershaim	Casi exclusiva de recién nacidos y lactantes, infección estafilocócica previa, exfoliación laminar con curación espontánea en una semana (fig. 78-2).
Eritrodermia descamativa de Leiner-Moussos	Lactantes de 2 a 4 meses de edad, dermatitis seborreica generalizada, diarrea grave, emaciación.
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Dermatitis, púrpura trombocitopénica e infecciones recurrentes.

riesgo de desarrollo de procesos linfoproliferativos en pacientes eritrodérmicos, especialmente en la dermatitis atópica, será preciso diferenciarlo del linfoma Hodgkin o las adenopatías, en el contexto de un linfoma T.

Pronóstico

Casi siempre es bueno, sobre todo en reacción a medicamentos. En los casos catalogados como "idiopáticos", de hombres gerontes, que permanecen con queratoderma palmoplantar, linfadenopatía y edema periférico, la eritrodermia tiende a ser recidivante. Algunos casos son preludio de neoplasia maligna.

Las complicaciones más importantes son la neumonía e insuficiencia renal, e infección consecutiva a tratamiento inmunosupresor, que en 18 a 64% de los enfermos pueden originar la muerte. Desde un punto de vista multidisciplinario se debe considerar en los cuadros de gravedad: aumento de la tasa metabólica basal, tendencia a la hipotermia grave, infección, sepsis, pérdida de la proteína hasta el 30% manifiesta como edema, atrofia muscular, hipoalbuminemia, desequilibrio de líquidos y electrólitos, y de proteína de tubos capilares fenestrados, disregulación de la temperatura (debido a la perfusión progresivamente creciente de la piel, capilares dilatados y aumento basal de la tasa metabólica), insuficiencia cardiaca de gasto alto debido a la perfusión exacerbada; finalmente, síndrome de dificultad respiratoria aguda irreversible.

Tratamiento

Depende de la enfermedad subyacente. Lo ideal es hospitalizar al paciente y colocarlo en una habitación con condiciones óptimas de temperatura y humedad, aunque en general el tratamiento es ambulatorio. No debe usarse jabón, sino sustitutos, como syndets, almidón de avena o soya u otros. Como terapéutica local, baños de tina sulfatados al 1 por 1 000. Cuando sea necesario, un antiséptico como yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol [Vioformo®]) al 0.5 a 3%; posteriormente, linimento oleocalcáreo, *cold cream* o cualquier lubricante con ceramidas, 2 o 3 veces al día. Terapia con vendajes húmedos oclusivos (*wet-wrap*), cuya fórmula magistral consiste en una dilución al 10% de una parte de propionato de fluticasona al 0.05% crema en 9 partes de crema de petrolato al 20% con cetomacrogol. Debe extenderse en la dirección del crecimiento del pelo. Se aplica entre 15 a 30 g aproximadamente de esta fórmula por paciente por día, en relación con la superficie corporal tratada.

El siguiente paso es humedecer los vendajes tubulares en agua tibia (algodón-tubifast®) y recortarlos de modo que se adapten a los brazos, piernas y tronco. Una vez humedecidos se colocan formando así la primera capa de vendaje tubular húmedo. Posteriormente, se coloca sobre ésta la segunda capa de vendaje tubular en seco. El vendaje interno se debe humedecer cada 2-3 h mediante un nebulizador de agua tibia, retirando previamente el seco. Este procedimiento debe repetirse cada 24 horas durante 7 días.

booksmedicos.org

Las medidas generales consisten en vigilancia del equilibrio de líquidos y electrólitos y el metabolismo de proteínas; dieta hiperproteínica; albúmina humana por vía parenteral en la hipoalbuminemia; antibioticoterapia si hay complicación con infecciones, y antihistamínicos o sedantes suaves contra el prurito.

Se recomiendan los glucocorticoides sistémicos, especialmente en el pénfigo foliáceo y reacción a medicamentos (véase cap. 169). Ante sospecha de psoriasis, pueden ser útiles los retinoides por vía oral, el PUVA, el metotrexato, la ciclosporina, así como la plasmaféresis (fotoféresis) y los medicamentos biológicos (véase cap. 169). La micosis fungoide y el síndrome de Sézary se abordan en el capítulo 157. En una eritrodermia psoriásica se pueden usar inhibidores del FNT-alfa, pero en donde se sospecha micosis fungoide, no deben utilizarse medicamentos biológicos (véase cap. 169) ya que pudieran exacerbar el cuadro.

Bibliografía

Ahdout J, Mandel H, Chiu M. *Erythroderma in a patient taking acitretin for plaque psoriasis*. J Drugs Dermatol 2008; 7(4): 391-4.

Aldama A, Correa J, Mendoza G, Rivelli V. *Eritrodermia: informe de 35 casos*. Dermatología Rev Mex 1998; 42(6): 239-43.

Bruno TF, Grewal P. *Erythroderma: a dermatologic emergency*. CJEM 2009; 11(3):244-6.

Bueno-Rodriguez A, Ruiz-Villaverde R, Caba-Molina M, *et al. Linfadenopatía dermopática: ¿realizamos una correcta aproximación diagnóstica?* Actas Dermosifiliogr 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.05.018

Cetinozman F, Jansen PM, Willemze R. *Expression of programmed death-1 in skin biopsies of benign inflammatory vs. lymphoma tous erythroderma.* Br J Dermatol 2014; 171, pp 499–504.

Claus S, Terliesner N, Simon JC, Regina T. *Congenital erythroderma.* JDDG 2016; 435-37.

C. Albarrán-Planelles, D. Jiménez-Gallo, M. Linares-Barrios y A. Martínez-Rodríguez. *Vendajes húmedos: nuestra experiencia.* Actas Dermosi filiogr 2014;105(3):e18-e21.

Fernandes N, Maceira J, Dresch T, Pereira F, Cuzzi T, Araujo P. *Eritrodermia: estudio clínico laboratorial e histopatológico de 170 casos*. An Bras Dermatol 2008; 83(6):526.

Fraitag S, Bodemer C. *Neonatal erythroderma.* Curr Opin Pediatr 2010; 22(4):438-44.

Hasan T, Jansen ChT. *Erythroderma: a follow-up of fifty cases*. J Am Acad Dermatol 1983; 8:836-40.

Kotrulja L, Murat-Susić S, Husar K. *Differential diagnosis of neonatal and infantile erythroderma*. Acta Dermatovenerol Croat 2007; 15(3):178-90.

Lorenzo ME, Carter JB, Barnes JA. *Case 19-2016: A 65-Year-Old Man with End-Stage Renal Disease and a Pruritic Rash.* N Engl J Med 2016; 5:374;25.

Miyamoto D, Sotto MN, Otani CSV, Fukumori LMI, N.V. Pereira NV *et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth tor in pemphigus foliaceus patients with erythroderma.* JEADV 2017, 31, 333–336.

Orozco Topete R, Reyes E, Guzmán J, Ponce de León S. *Eritrodermia. Estudio retrospectivo de 23 casos: desarrollo de un algoritmo de estudio*. Dermatología Rev Mex 1994; 38(4): 247-57.

Pérez CL, Villarroel BJ, Reyes JA, *et al. Exfoliative erythroderma and infective dermatitis in an infant infected with human T-lymphotropic virus type I* (HTLV I). Rev Chilena Infectol 2007; 24(2):142-8.

Sarkar R, Garg VK. *Erythroderma in children.* Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010; 76(4):341-7.

Spraker MK. *Differential diagnosis of neonatal erythroderma*. En: Harper J, Oranje A, Prose N. Textbook of Pediatric Dermatology. Blackwell Science, Oxford 2000: 92-103.

Yuste Chaves M, Unamuno Pérez P. *Alertas cutáneas en malignidades sistémicas (parte 2).* Actas Dermasifilogr 2013; 104(7): 543-53.

Zattra E, Belloni Fortina A, Peserico A, Alaibac M. *Erythroderma in the era of biological therapies.* Eur J Dermatol 2012; 22(2):167-71.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 16

Corticodermias

Definición

Efectos adversos producidos en la piel por el uso terapéutico de glucocorticoides, a través de diversas vías (oral, tópica, intralesional, intramuscular). Las corticodermias pueden ser primarias (*corticodaño*) o secundarias (*corticoestropeo*), dependiendo de si existe o no una dermatosis previa.

Datos epidemiológicos

Los corticosteroides se introdujeron en 1952, y a partir de 1955 empezaron a informarse casos de corticodermias en todo el mundo; se desconoce su frecuencia real puesto que por lo general no se documentan. En México se observan en alrededor de 50% de los pacientes que se han aplicado de manera indiscriminada glucocorticoides locales.

Los corticoides sistémicos son la quinta causa de dermatosis secundarias a su administración (p. ej., acné, estrías) (fig. 16-1). Se presentan a cualquier edad, y predominan entre el segundo y tercer decenios de la vida, especialmente en mujeres. La valoración riesgo/beneficio ha llevado a posturas extremas entre usuarios, farmacéuticos y médicos, siendo los polos: "corticofóbico" (desarrollo de sentimientos y creencias negativos como miedo y rechazo respecto al uso de corticoides aplicados sobre la piel), el que priva de tratamientos benéficos y, en el caso de la "corticofilia", a una utilización excesiva. No hay un tiempo máximo de uso que se pueda preestablecer *a priori* de manera ortodoxa, porque va a depender de la intensidad del cuadro, de la localización y de la potencia del corticoide.

Figura 16-1. Estrías atróficas por glucocorticoides.

Etiopatogenia

Aparece principalmente con la administración de glucocorticoides por vía cutánea o sistémica. Las reacciones están relacionadas con sus propiedades antiinflamatorias, vasoconstrictoras, antiproliferativas e inmunosupresoras.

La adición de flúor a la molécula básica de hidrocortisona en la posición 9-α otorga mayor potencia glucocorticoide, pero también mineralocorticoide. El compuesto resultante es fluorocortisona que es, a su vez, la estructura básica de la mayor parte de los esteroides tópicos fluorados. Los más usados en aplicación tópica son los fluorados: fluocinolona, fluocortolona y fluocinonida. Actualmente, de los que más se abusa son el propionato de clobetasol y valerato de betametasona. Acorde a su clasificación, los cuadros clínicos más graves y agudos se observan por el uso de corticosteroides denominados superpotentes ("ultrapotentes", "megapotentes", *v. gr.* clobetasol, halobetasol), incluso en plazos no mayores a tres semanas. Producen muchos efectos secundarios, que van en aumento por la automedicación indiscriminada o la yatrogenia; en especial por médicos no dermatólogos; originan corticodependencia (*corticoadicción*), es decir, la negativa a renunciar al alivio sintomático que producen.

Corticorresistencia es la menor eficacia inmediata por la aplicación local repetida. Se llama *taquifilaxia* a la disminución de la eficacia por el uso continuo y la necesidad de usar otro de mayor potencia y consecuentemente aparición de efectos indeseables más graves; es decir, es una mejoría rápida, pero sólo aparente porque va seguida de reaparición de manifestaciones clínicas. El efecto terapéutico antiproliferativo benéfico e inmediato de los corticosteroides en casos como la psoriasis, conduce con mucha frecuencia a caer en este riesgo. Los efectos más aparentes son a nivel de la dermis, como resultado de inhibición de la proliferación de fibroblastos (afectando la síntesis proteica de glucosaminoglucanos y colágeno), y queratinocitos, reducción del espesor epidérmico, aplanamiento de la unión dermoepidérmica y de tolerancia al efecto vasoconstrictor (con grave depleción del volumen acuoso por incremento de la función de barrera a la permeabilidad y del agua transepidérmica) concomitante.

booksmedicos.org

Los efectos indeseables producidos por los glucocorticoides sistémicos pueden ser generales, locales o de ambos tipos; y se caracterizan por erupciones acneiformes, hipertricosis, hiperpigmentación o hipopigmentación, equimosis, estrías atróficas, obesidad, retraso de la cicatrización, y disminución de la resistencia a infecciones piógenas, virales o micóticas; las más graves son: síndrome de Cushing, cataratas, osteoporosis, osteonecrosis (*v. gr.* cabeza femoral), diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia, hipopotasemia, hipocalcemia, pancreatitis, perforación intestinal, seudotumor *cerebri*, úlcera péptica, miopatía y trastornos psíquicos.

Desarrollar el corticosteroide selectivo ideal para la piel será difícil, dado que los receptores intracelulares de los cuales depende su eficacia también son el origen de algunas reacciones adversas. Los agonistas de los glucocorticoides afectan la expresión de genes mediante dos mecanismos, y 75% de los efectos terapéuticos están mediados por transrepresión, mientras que una proporción igual de efectos adversos está mediada por transactivación. Ahora se desarrollan ligandos de receptores que demuestran una relativa disociación entre estos dos mecanismos.

Hay factores que aumentan la penetración del fármaco, siendo en particular: aplicación en grandes superficies, oclusión, inflamación dérmica, concentraciones mayores y tipo de vehículo. Este último se selecciona a través de ingredientes los que permiten diversas funciones emolientes, emulsificantes, solventes, humectantes, preservadoras, estabilizadoras químicas, adicionadoras de viscosidad, y que determinan, en buena medida, su mecanismo de acción. Habrá que plantearse si se ha escogido un corticoide de potencia suficiente, si el vehículo seleccionado es el adecuado o si hay un problema de cumplimiento por parte del paciente. Es posible que algunas manifestaciones, como irritación y resequedad, dependan del vehículo (propilenglicol); miliaria y foliculitis pueden deberse a oclusión. La elección del vehículo adecuado también es importante. Para un mismo corticoide, el ungüento siempre es más potente que la pomada y ésta que la crema. Además, se ha comprobado que los ungüentos se distribuyen de forma más uniforme que las cremas y son un excelente emoliente para la piel. Los ungüentos tienen, sin embargo, poca aceptación cosmética, sobre todo en adultos, por lo que suelen reservarse para la aplicación nocturna. En caso de eccema muy exudativo es preferible una crema o una espuma esteroidea.

Los corticosteroides tópicos pueden causar efectos sistémicos como síndrome de Cushing y supresión del eje hipófisis-hipotálamo-suprarrenal, "HPA" (cansancio, laxitud, dolores articulares y, en ocasiones, fiebre y anorexia), al absorberse por vía percutánea en cantidad suficiente, sobre todo en niños. Tal es el caso de lo que puede ocasionarse por usar corticosteroides superpotentes en el área del pañal.

Cuadro clínico

El término *corticodermia* fue acuñado en México por Latapí y las manifestaciones clínicas dependen de las variedades señaladas. Se llama *corticoestropeo* al deterioro de una dermatosis previa, con una mayor resistencia posterior, aun con tratamiento adecuado; la dermatosis original se observa con localización, forma y evolución alteradas (figs. 16-2 a 16-5). *Corticorrebote* es la exacerbación y extensión de la dermatosis durante la aplicación de los glucocorticoides o al suspenderlos.

Datos histopatológicos

Adelgazamiento o atrofia epidérmica. Infiltrados linfohistiocíticos en las partes superior y media de la dermis; en ocasiones granuloma tuberculoide. Hay vasos congestionados y dilatados, algunas veces con neoformación y tortuosidad. En el folículo puede haber dilatación del infundíbulo con presencia de esporas de *Malassezia* sp., e incluso rotura folicular.

Dermatoscopia

Puede observarse aumento de la vascularidad. En la tiña incógnita la parasitación de los vellos a la dermatoscopia se manifiesta como signo en clave morse o en bandas claras o signo parecido a clave morse (*morse-like*).

Diagnóstico diferencial

Acné (fig. 2-1), acné rosácea (fig. 3-1), dermatitis seborreica (fig. 8-7), tubercúlides de la cara (fig. 83-13), eritrodermias (fig. 15-1), sarcoidosis (fig. 83-18), lupus miliar diseminado de la cara (fig. 83-17) y foliculitis por *Malassezia* (fig. 8-8).

Pronóstico

El corticodaño cede en un promedio de tres meses después de suspender el glucocorticoide; a veces quedan lesiones clínicas residuales como atrofia y telangiectasias. El corticoestropeo puede tardar más en mejorar, pero en ausencia de corticodaño no quedan lesiones permanentes.

Figura 16-2. Dermatitis seborreica con corticoestropeo.

booksmedicos.org

Figura 16-3. **A.** Tiña inguinal con corticoestropeo. **B.** Tiña inguinal con estrías atróficas por corticoestropeo. **C.** y **D.** *Tinea corporis* corticoestropeada.

Figura 16-4. Dermatitis atópica con corticoestropeo.

Tratamiento

Se suspende bruscamente el glucocorticoide local, y el sistémico se reduce de manera progresiva (véase cap. 169). Si se sospecha, a través de prueba de función basal del eje HPA, de supresión suprarrenal, se determinará entonces el cortisol plasmático matinal después de la estimulación con ACTH; hay supresión si la cifra es menor a 5 µg/dL. Si se suspende el glucocorticoide se administra hidrocortisona hasta que aumente la concentración. Valores superiores a 18 µg/dL excluyen la supresión. Otros métodos que valoran depleción de la reserva esteroidea o exceso de cortisol endógeno son: nivel urinario de cortisol en 24 h, nivel salival de cortisol nocturno (11 pm) y test de supresión con dosis bajas de dexametasona.

Dada la amplia gama de corticoides tópicos y sus variadas potencias, excipientes y perfiles de seguridad, deben elegirse según la enfermedad, momento evolutivo, localización, tipo de piel, enfermedades relacionadas, la edad y el sexo del paciente. Siempre se evitarán los esteroides potentes y por periodos prolongados, en particular cuando se usan en la cara o se prescriben a niños; es necesario evitar su uso oclusivo en áreas de flexión, y siempre debe vigilarse la cantidad total usada por semana, así como la duración del tratamiento. Como tarea legislativa pendiente y urgente, está la regulación sanitaria de multitud de productos para "blanqueamiento" facial que contienen casi siempre un corticosteroide potente en su formulación.

El plan de rehabilitación terapéutica de quien ha presentado corticodermias particularmente faciales, contempla el uso de fomentos fríos con solución de Burow o agua de vegeto con agua destilada a partes iguales; después se aplica una crema con glicerolado neutro de almidón o linimento oleocalcáreo. Se encuentra nuevamente en boga, el uso de vendajes húmedos concomitante a la aplicación del corticoesteroide diluido. Así mismo, puede administrarse minociclina, 50 a 100 mg/día o doxiciclina 100 mg/día por varias semanas; después pueden ser útiles los inhibidores de calcineurina, como el pimecrolimus y tacrolimus.

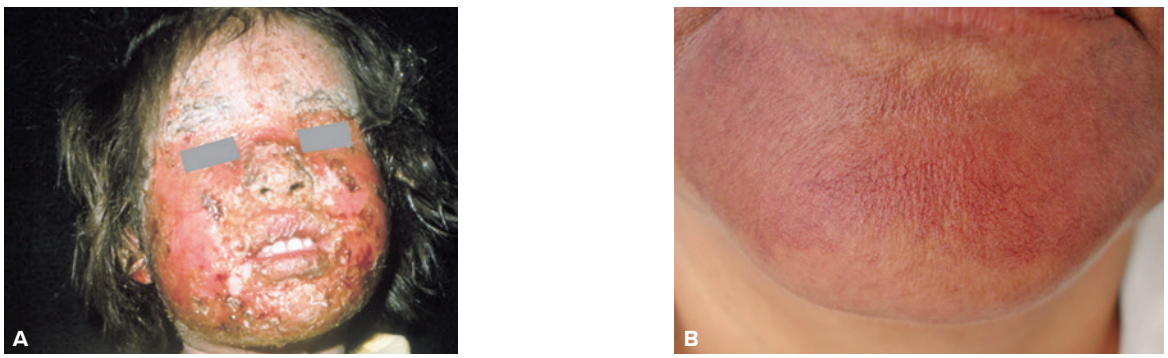


Figura 16-5. **A.** Prurigo actínico con corticoestropeo. **B.** Pigmentación y telangiectasias por abuso de corticosteroides tópicos.

booksmedicos.org

16a Dermatitis perioral (periorificial)

Erupción inflamatoria unilateral o simétrica que puede aparecer en el sitio de aplicación del medicamento o en otro (fig. 16-6); afecta regiones seborreicas, surcos nasolabiales y el mentón; en la región perioral respeta una pequeña zona inmediata al borde de los labios, a veces la frente y las mejillas. Está constituida por pápulas eritematosas o perladas; puede haber descamación fina, pústulas, vesículas y telangiectasias. En niños y mujeres jóvenes hay notoria afección perinasal y periocular. Puede afectar cuello, tronco y región perivulvar, rara vez se relaciona con blefaritis o conjuntivitis. Se han descrito lesiones infiltradas y una variedad granulomatosa con lesiones nodulares pequeñas (fig. 16-7). Esta última también se denomina dermatitis periorificial granulomatosa de la infancia o erupción afrocaribeña de la infancia (fig. 16-8); presenta lesiones monomorfas no inflamatorias, y en la biopsia hay granulomas epitelioides perifoliculares o parafoliculares, y no muestra respuesta al tratamiento.

16b Dermatitis rosaceiforme

Origina lesiones en el dorso de la nariz y las mejillas, predominando el eritema y telangiectasias (fig. 16-6); se agrava con la exposición a la luz solar. Estos cuadros también se han denominado rubeosis esteroidea, síndrome de la cara roja o cara dañada/dependiente de corticoides tópicos, y es probable que sean sólo variantes de la dermatitis perioral. Quizá este cuadro sea originado y/o exacerbado por la presencia del ácaro *Demodex* (*folliculorum* o *brevis*).

16c Acné con corticoestropeo

A las lesiones propias del acné se agregan eritema intenso y muchas pústulas (fig. 2-4). Antes que al acné, el tratamiento local inicial debe dirigirse a la corticodermia, para evitar molestias con los antiseborreicos. Al desaparecer el estropeo, la terapéutica es la propia de un cuadro de acné.

16d Dermatitis atópica con corticoestropeo

Se caracteriza por diseminación de las lesiones hacia sitios habitualmente respetados; incluso puede haber eritrodermia (fig. 16-4); el prurito es intenso; no existe tendencia a la remisión y el tratamiento es difícil.

16e Tiña inguinal con corticoestropeo

También denominada tiña incógnita o mejor tiña modificada por esteroides. Se observa mayor diseminación de las lesiones, con pérdida del borde característico; puede haber lesiones satélite, y afección del pliegue inguinal, escroto y pene. Una variante es la *tinea pseudoimbricata*, con placas escamosas concéntricas. En muchos pacientes hay estrías, foliculitis (fig. 16-3) y en la mayoría, además, candidosis. Estos casos dan estudios micológicos exuberantes: gran

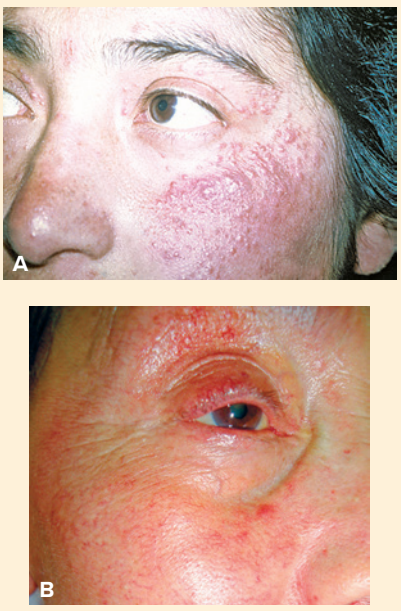


Figura 16-6. **A.** Dermatitis perioral rosaceiforme. **B.** Eritema y telangiectasias por aplicación prolongada de corticosteroides locales.

Figura 16-7. Dermatitis perioral con lesiones infiltradas.

booksmedicos.org

Figura 16-8. Dermatitis perioral de la infancia.

cantidad de filamentos en el examen directo, y aislamiento frecuente de *Trichophyton rubrum* y *Candida albicans.*

16f Dermatitis por contacto con glucocorticoides

Es rara y por lo general moderada (0.2 a 6%). Hay mejoría inicial de la inflamación y luego empeoramiento. Con alguna frecuencia el cuadro es confuso, debido a que no mejora ni empeora; la reacción alérgica puede ser al esteroide o a los componentes de la formulación: ingredientes y preservativos (parabenos, propileneglicol, sorbitan sesquioleate, formaldehído y liberadores de éste, metilcloroiso tiazolinona/methilisotiazolinona), vehículo (lanolina), antibacterianos y perfumes. Los exámenes de hipersensibilidad se pueden realizar con pruebas del parche y cotejarse con test intradérmico. Los más empleados son pivalato de tixocortol para hidrocortisona y sus derivados, y budesonida para triamcinolona y sus derivados. Si se obtiene positividad con alguna de estas dos sustancias, es preciso realizar la batería completa de corticoides. Las reacciones cruzadas más comunes son entre el grupo corticoide A (tipo hidrocortisona) y el grupo corticoesteroide D2 (compuesto por cadena larga con ésteres lábiles en C17 y posiblemente C21). Es recomendable realizar lecturas retardadas de las pruebas epicutáneas (siete días).

16g Síndrome de enrojecimiento genital corticodependiente, síndrome de escroto rojo o adicto

Es un síndrome de afección cutánea escrotal o vulvar, o ambas. Predomina en varones con afección de escroto, y en mujeres afecta la vulva y el introito, con eritema persistente y descamación con ardor, hiperestesia y prurito intensos. Se acompaña de ansiedad y desesperación por la ausencia de mejoría. Empeora con ejercicio físico, actividad sexual, calor o fricción. No debe confundirse con las dinias (cap. 50).

En la dermatitis perioral algunos han usado metronidazol en gel al 0.7% o la ivermectina tópica al 1% en crema, dos veces al día por dos meses. El corticoestropeo en dermatitis atópica y psoriasis puede mejorar con talidomida (véase cap. 169), 100 a 200 mg/día durante varias semanas, o con imipramina, 25 mg tres veces al día en adultos o con fototerapia UV-B de banda estrecha (311 nm) durante 2 o 3 meses. En la forma granulomatosa se ha usado con resultados satisfactorios la isotretinoína por vía oral. La atrofia y telangiectasias pueden ser permanentes, pero estas últimas suelen disminuir con láser de anilinas. Como conclusión, cabe señalar que los efectos adversos que en la actualidad se atribuyen a la corticoterapia se deben, en su inmensa mayoría, a errores en la prescripción o en su cumplimiento. Cuando se analiza el grado de satisfacción con el tratamiento esteroideo tópico es importante determinar los factores que incrementen la adherencia y tiendan a mejorar la calidad de vida en pacientes tan "lábiles" como los atópicos. El ungüento es el vehículo peor valorado, mientras que los mejor considerados son las espumas y las soluciones. Las cremas y el gel lipofílico tienen valoraciones superiores. Los corticoides de última generación tienen bajo riesgo de atrofia cutánea y de absorción sistémica si se emplean correctamente.

El médico no debe banalizar la fobia al corticoide. Debe conocer que existe, entenderla e intentar combatirla con empatía cimentada en buena comunicación con el paciente o sus familiares.

booksmedicos.org

Bibliografía

Andrew J, Bower AJ, Arp Z, Zhao Y, Li J, Chaney EJ. *Longitudinal in vivo tracking of adverse effects following topical steroid treatment.* Experimental Dermatology, 2016; 25, 362–367.

Aquino MA. *Corticodermias: estudio de 80 casos e intento de clasificación*. Dermatología Rev Mex 1980; XXIV:62-79.

Charman CR, Morris AD, Williams HC. *Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema.* Br J Dermatol 2000; 142:931-6.

Cheung MJ, Taher M, Lauzon GJ. *Acneiform facial eruptions. A problem for young women*. Can Fam Physician 2005.

Chi C, Kirtschig G, Aberer W, Gabbud JP, *et al.* Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. Br J Dermatol 2011; 165, pp. 943-952.

Devillers AC, Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. *Treatment of refractory atopic dermatitis using "wet-wrap" dressings and diluted corticosteroids: Results of standardized treatment in both children and adults.* Dermatology 2002; 204:50-5.

Dutta B, Rasul ES, Boro B. *Clinico-epidemiological study of tinea incognito with microbiological correlation.* Indian J Dermatol Venereol Leprol 2017; 83(3):326-331.

Estrada-Castañón RA, Estrada-Chávez G, Chávez-López G. *Corticoesteroides tópicos de alta potencia. Medicamentos en busca de una regulación.* Editorial. Dermatol Rev Mex 2017; 61:6.

Estrada-Chávez G, Estrada CR, Chávez-López G. *Misuse of topical steroids in scabies.* Comm Dermatol J 2017; 13:1-12.

Estrada-Chávez G, Estrada R, Chávez-López G, Armendaris F. *Estudio preliminar de la pres cripción indiscriminada de corticoesteroides tópicos en medicina general.* Dermatol Rev Mex 2013; 57(6):433-437.

Felten R, Laurent Messer, Moreau P, Goussot R, Mahe A. *Osteonecrosis of the Femoral Head Linked to Topical Steroids for Skin Bleaching: A Case Report.* Annals of Internal Medicine, 2014; 161:76364.

Fonseca-Capdevila E. *Fobias y filias en el tratamiento con corticoides tópicos*. Piel 2004; 19(8):405-6.

Frieden IJ, Prose NS, Fletcher Y, *et al.* *Granulomatous perioral dermatitis in children*. Arch Dermatol 1989; 125:369-73.

Gómez Moyano E, Crespo Erchiga V, Martínez Pilar L, Martinez García S. *Correlation between dermoscopy and direct microscopy of morse code hairs in tinea incognito.* J Am Acad Dermatol 2016; 74(1):e7-8.

Hafeez ZH. *Perioral dermatitis: An update*. Int J Dermatol 2003; 42:514.

Harris JR. *Male genital pain syndrome*. Dermatol Clin 1998; 16:779-82.

Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz R, Cork MJ. *Adverse effects of topical glucocorticosteroids*. J Am Acad Dermatol 2006; 54(1):1-15.

Hussain W. *Granulomatous periorificial dermatitis in an 11-year-old boy: dramatic response to tacrolimus.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21:137-139.

Katz M, Gans EH. *Topical corticosteroids, structure-activity and the glucocorticoid receptor: discovery and development– a process of 'planned serendipity.* J Pharm Sci 2008; 97:2936–7.

Kling C, Obadiah J. *Corticosteroid-dependent scrotum*. J Am Acad Derm 2005; 52(3):447.

Laguna C, Zaragoza V, de la Cuadra J. *Allergic contact dermatitis to hydrocortisone as a complication of tattoo care*. Actas Dermosifilogr 2009; 100(3):246-8.

Lahiri K, Coondoo A. *Topical steroid damaged/dependent face (TSDF): An entity of cutaneous pharmacodependence.* Indian J Dermatol 2016; 61:265–72.

Lipozencic J, Ljubojevic S. *Perioral dermatitis*. Clin Dermatol 2011; 29(2):157-61.

Maneli MH, Wiesner L, Tinguely C, Davids M. *Combinations of potent topical steroids, mercury and hydroquinone are common in internationally manufactured skin-lightening products: a spectroscopic study.* Clinical and Experimental Dermatology. 2016; 41, pp196–201

Meena S, Gupta LK, Khare AK, *et al.* *Topical Corticosteroids Abuse: A Clinical Study of Cutaneous Adverse Effects.* Indian J Dermatol 2017; 62(6):675

Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. *Topical corticosteroids in dermatology. [Review].* Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology. 2016; 82(4):371-8,

Mooney E, Rademaker M, Dailey R, Daniel BS. *Adverse effects of topical corticosteroids in pediatric eczema: Australasian consensus statement.* Australasian Journal of Dermatology. 2015; 56, 241–251.

Navarini AA, Stoeckle M, Navarini S, Mossdorf E. *Antihistamines are superior to topical steroids in managing Human Immunodeficiency Virus (HIV)-associated popular pruritic eruption.* Int Jou of Derm. 2010; 49, 83–86

Nieman LK. *Consequences of systemic absorption of topical glucocorticoids*. J Am Acad Dermatol 2011; 65(1):250-2.

Nnoruka E, Okoye O. *Topical steroid abuse: its use asa depigmenting agent.* J Nat Med Assoc 2006; 98: 934.

Palomo A, Cervigón I, Torres-Iglesias LM. *Pápulas periorales, perinasales y perioculares asintomáticas*. Actas Dermosifilogr 2009; 100:815-6.

Poletti ED, Muñoz-Sandoval R, Morales-Martínez A. *Síndrome de enrojecimiento genital y corticodependencia.* DCMQ 2012; 10(1):21-24.

Poletti, ED. García C. *Insuficiencia suprarrenal secundaria al uso inapropiado de corticosteroides tópicos potentes.* DCMQ 2007; 1(5):21-24.

Rhen T, Cidlowski JA. *Antiinflammatory Action of Glucocorticoids -New Mechanisms for Old Drugs*. N Engl J Med 2005; 353:1711-23.

Semiz S, Ergin S, Candemir M, Polat A. *Two Cases of Cushing's Syndrome Due to Overuse of Topical Steroid in the Diaper Area.* Pediatric Dermatology 2008; 25(5):544-547.

Slominski AT, Manna PR, Tuckey RC. *Cutaneous glucocorticosteroidogenesis: securing local homeostasis and the skin integrity*. Experimental Dermatology, 2014, 23, 369-374.

booksmedicos.org

Smith KW. *Peribucal (perioral) dermatitis with histopathologic features of granulomatous rosacea: successful treatment with isotretinoin*. Cutis 1990; 46(5):413-5.

Sulzberger MB, Witten VH. *Effect of topically applied compound F in selected dermatoses*. J Invest Dermatol 1952; 19:101-102.

Takeuchi S, Oba J, Esaki H, Furue M. *Non-corticosteroid adherence and itch severity influence perception of itch in atopic dermatitis.* Journal of Dermatology 2018; 45: 158–164.

Tejeda D, Martínez E, Ulban M, Arenas R. *Dermatitis perioral en la infancia: presentación de dos casos e importancia de la correlación clínico patológica*. Dermatol Perú 2012, 22(3):169-175.

Verma SB. *Sales, status, prescriptions and regulatory problems with topical steroids in India*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2014; 80:201–3.

Wells K, Brodell RT. *Topical corticosteroid "addiction": A cause of peribucal (perioral) dermatitis*. Postgrad Med 1993; (5):225-30.

booksmedicos.org

Prurigo por insectos (cimiciasis)

CAPÍTULO 17

Sinonimia

Cimiciasis, prurigo de llegada, estrófulo, prurigo apodémico, urticaria papulosa, liquen urticado.

Definición

Dermatosis reaccional a la picadura de insectos, que por lo general afecta a niños. Las lesiones son pápulas, ronchas y costras hemáticas en la región lumbar, las nalgas y las caras externas de las extremidades; es muy pruriginoso. Se origina por chinches y, con menor frecuencia, por otros ectoparásitos.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita; predomina en países tropicales durante los meses de calor y en el nivel socioeconómico bajo. En algunas consultas dermatológicas ocupa los primeros lugares, hasta con un 28% de frecuencia. Predomina en niños de 1 a 7 años de edad, y en varones, con una proporción de 3:2. En los últimos 10 años hay un resurgimiento epidémico en varios países, afectando: viviendas, transportes, albergues e industria hotelera.

Etiopatogenia

Los insectos más implicados son la chinche (*Cimex lectularius*), la pulga (*Pulex irritans*) y otros ectoparásitos, como moscos ("mosquitos"), trombidias, tunga ("nigua") y garrapatas.

Las chinches de cama o cimícidos son insectos del orden Hemíptera y se conocen cuatro géneros: *Cimex, Leptocimex, Oeciacus* y *Haematasiphon*; y 91 especies, sólo tres pican a humanos: *Cimex hemipterus*, *Cimex lectularius* y *Leptocimex boueti*. *C. lectularius,* o chinche común, habita clima templado, *Cimex hemipterus,* tropical, y *Leptocimex boueti* predomina en África occidental y en Sudamérica. Tienen un apareamiento extragenital traumático. Pasan por tres fases de desarrollo, huevo-ninfa-adulto, y se alimentan cuando el hospedero está en reposo o dormido y permanecen meses sin alimentarse.

La saliva de la picadura origina una reacción de hipersensibilidad tanto precoz como tardía. La primera se origina por IgE e histamina, que generan edema vasomotor transitorio de la dermis, y se manifiesta por una roncha; la segunda es una respuesta celular tipo IV y depende de linfocitos T, que producen un infiltrado linfohistiocítico resolutivo, y se manifiesta por pápulas. En algunos casos puede existir una combinación de manifestaciones; primero se forma la roncha y poco tiempo después las pápulas. Se cree que no todas las lesiones son un efecto directo de la picadura, sino que se producen por un fenómeno de sensibilización que origina lesiones a distancia; se han demostrado anticuerpos IgG. Se ha relacionado con la quimiocina eotaxina, que es una promotora de la inflamación.

Cuadro clínico

En la cimiciasis (por especies de *Cimex*) (fig. 17-1) las lesiones se asientan en la región lumbar, las nalgas y en las caras externas de las extremidades; a menudo son simétricas; se observan ronchas, pápulas, costras hemáticas (pápulas + prurito = prurigo), excoriaciones y a veces vesículas (seropápulas) o ampollas (figs. 17-2 a 17-4). Las ronchas son transitorias; las demás lesiones se disponen en pares (mancuerna) o hileras; son muy pruriginosas y la evolución es crónica, por brotes; en ocasiones se notan al levantarse el niño. Rara vez se observa en los adultos (fig. 17-5); se presenta en quienes llegan a un lugar donde se encuentran los insectos; a eso se debe la denominación original de "prurigo de llegada".

En la puliciasis (por *Pulex*) (fig. 17-6) las lesiones son pápulas y petequias, y están dispersas (fig. 17-7); las que están en partes cubiertas sugieren chinches o pulgas, y en partes no cubiertas, insectos voladores como mosquitos o moscas. Las complicaciones habituales son dermatitis por contacto e impétigo.

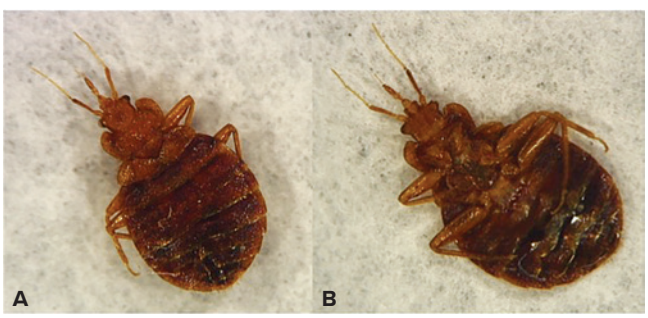


Figura 17-1. **A.** *Cimex lectularius* o chinche común. **B.** Imagen dermatoscópica

booksmedicos.org

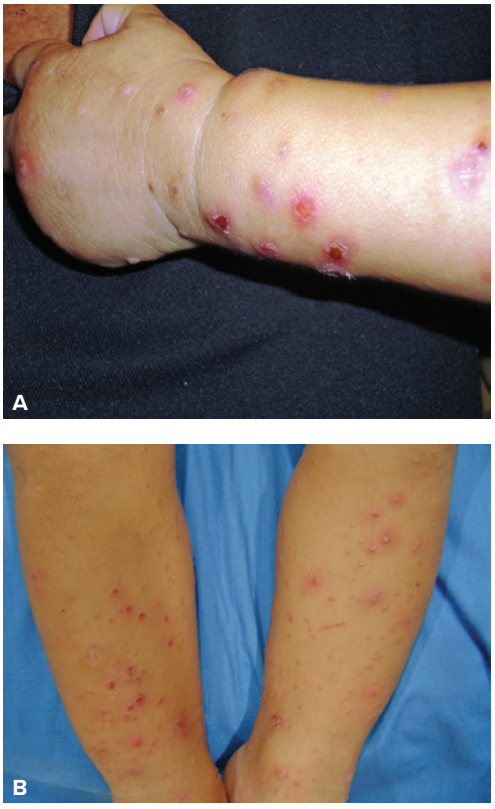


Figura 17-2. **A.** Cimiciasis: lesiones en mancuerna. **B.** Prurigo por insectos diseminado.

Diagnóstico diferencial

Escabiasis (fig. 88-5), varicela (fig. 106-1), dermatitis herpetiforme (fig. 42-1), liquen plano (figs. 49-1 y 49-3), pitiriasis liquenoide (fig. 166-2), urticaria (fig. 20-1) y exantemas virales.

Datos histopatológicos

El diagnóstico clínico por lo general es suficiente, la biopsia está indicada cuando hay dudas. La epidermis muestra espongiosis o edema intercelular; puede encontrarse necrosis epidérmica; a veces hay ampollas verdaderas. En la dermis se observa infiltrado de linfocitos, histiocitos y eosinófilos. Muchas veces los nervios pequeños están engrosados.

Figura 17-4. Cimiciasis: lesiones ampollares.

Figura 17-5. **A y B.** Prurigo en adultos.

Figura 17-3. **A.** Cimiciasis: lesiones vesiculoampollares. **B.** Prurigo por insectos con ronchas y pápulas. **C.** Prurigo ampollar.

booksmedicos.org

Figura 17-6. *Pulex irritans*, pulga.

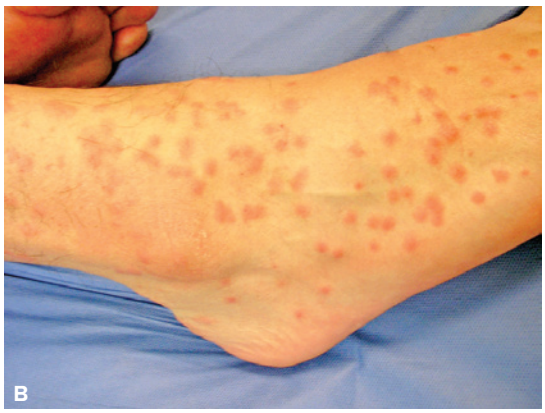


Figura 17-7. **A.** Prurigo por pulgas. **B.** Picaduras de insectos.

Tratamiento

Debe darse una explicación amplia de la naturaleza del padecimiento, aunque puede ser contraproducente, porque a veces los padres se niegan a aceptar el diagnóstico. Se usan preparados tópicos inertes, como pasta de Lassar o linimento oleocalcáreo, así como soluciones con mentol, fenol o alcanfor. Si existe infección agregada se administra un antiséptico o antibiótico tópico. En ocasiones, sobre todo en lesiones recientes, se requiere administrar un glucocorticoide de potencia baja a media (véase cap. 169), o una combinación de esteroide y antibiótico, por vía tópica. Por vía oral se dan antihistamínicos como la hidroxicina, 1 mg/kg/día en niños y 10 a 25 mg tres veces al día en adultos, o clorfeniramina, ciproheptadina u otros (cap. 1). Si la fuente son animales domésticos se deben tratar; se fomentará la protección contra insectos voladores y se eliminarán artrópodos con fumigación de la casa con cualquier insecticida; es necesario evitar el contacto directo con el producto; para uso doméstico se recomiendan los aerosoles. Uno de los repelentes de mayor eficacia es la dietiltoluamida (DEET), que se encuentra en muchos preparados comerciales. Ésta debe aplicarse sobre armaduras de camas y en huecos en las paredes, para lograr la eliminación de las chinches. Después de un ciclo de limpieza y fumigación se debe repetir a los 7-10 días, para las ninfas que recién eclosionan.

Puede afectar las telas hechas de poliéster o lycra. La permetrina, que es repelente e insecticida, se vende como repelente de pulgas; la citrosa (*Pelargonium citrosum*) además de ser un repelente biológico tiene una fragancia de aceite de *Citronella* (véase cap. 169). Como preventivos pueden usarse repelentes en aplicación cutánea, que puede ser el benzoato de bencilo al 5% en linimento oleocalcáreo, o tiamina, 200 a 600 mg/día por vía oral.

17a • Prurigo por garrapatas

Las garrapatas son arácnidos de estructura quitinosa que se adhieren firmemente (fig. 17-8) por medio de quelíceros dentados que laceran la epidermis y la abren. Pueden transmitir virus, espiroquetas y bacterias. Causan epizootias en animales, y en ocasiones afectan a humanos en el medio rural.

Generan una reacción local a cuerpo extraño y puede haber una reacción generalizada por hipersensibilidad a las sustancias que inyectan. En niños afectan la cabeza y el cuello, y en adultos el tronco y las extremidades; hay una pápula con un halo eritematoso o equimótico de más de 4 cm, y en ocasiones una ampolla o zona de necrosis. Las lesiones pueden curar en 3 a 4 semanas o persistir meses (fig. 17-9). Otras formas de estos prurigos dependen de larvas que se encuentran en el pasto.

El estudio histológico revela dilatación vascular o una reacción granulomatosa y restos del parásito.

El tratamiento consiste en extraer la garrapata y cuidar de no dejar fragmentos, lo que requiere matarla previamente con éter o cloroformo; también se puede calentar un poco la parte externa del insecto. En casos por larvas es útil el benzoato de bencilo.

booksmedicos.org

Figura 17-8. **A.** Prurigo por garrapatas; lesión inicial. **B.** Dermatoscopia.

Figura 17-9. Prurigo por garrapatas: lesión tardía en el antebrazo.

Bibliografía

Abdel-Naser MB, Lotfy RA, Al-Sherbiny MM, Sayed Ali NM. *Patients with papular urticaria have IgG antibodies to bedbug (Cimex lectularius) antigens*. Parasitol Res 2006; 98(6): 550-6.

Bazex A, Dupré A. *"Prurigo strophulus, a parasitic syndrome due to insect bites. Etiological, clinical and development modalities"*. 1965, Ann Dermatol Venereol 2000; 127(11):1021-8.

Bello-Hernández Y, García-Valdés L, Arenas R. Prurigo de llegada: caso clínico de cimiciasis y revisión de la literatura. DCMQ 2017; 15(3):168-72.

Elbattawy M, Mostafa W, Nabil N, Mahfouz S, El Aziz WA. *Eotaxin Expression in Patients with Papular Urticaria: An Immunohistochemical Study*. J Egypt Women Dermatol Soc 2010; 7:134-140.

García E, Halpert E, Rodríguez A, *et al*. *Immune and histopathologic examination of flea bite-induced papular urticaria*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92(4):446-52.

Gómez A, Sarralde M. *Repelentes de insectos*. Act Terap Dermatol 1998; 21:17-21.

Hernández RG, Cohen BA. *Insect bite-induced hypersensitivity and the SCRATCH principles: a new approach to papular urticarial*. Pediatrics 2006;118(1):e189-96.

Mroczkowski TF, Millikan LE. En Ruiz Maldonado R, Parish LCH, Beare JM. *Tratado de Dermatología Pediátrica*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1992:646-50.

Zúñiga-Carrasco IR, Caro-Lozano J. *Chinches de la cama: una ectoparasitosis intradomiciliaria subestimada*. Rev Enferm Infec Pedía 2012;26:178-184.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 18

Prurigo actínico

Sinonimia

Prurigo solar, dermatitis solar, dermatitis actínica.

Definición

Fotodermatosis idiopática de las partes expuestas a la luz del sol, de evolución crónica y pruriginosa, y aspecto polimorfo. Al principio se observa eritema, pápulas, costras hemáticas y zonas de eccema, mientras que en etapas tardías predomina la liquenificación. Se puede acompañar de queilitis y afección conjuntival o éstas pueden presentarse de manera aislada.

Datos epidemiológicos

Afecta a todas las razas; predomina en indígenas y mestizos que viven a altitudes de más de 1 500 m sobre el nivel del mar; es raro en personas de raza negra; se ha informado en Canadá, ciertos grupos en Estados Unidos, México, Centroamérica y Sudamérica, pero no en Chile ni Uruguay; es más frecuente en mujeres, con una proporción de 2:1, y durante el primer y segundo decenios de la vida. En la población asiática es común el inicio en la edad adulta, sobre todo en varones y con poca afección de mucosas. En México está entre los 10 primeros lugares de consulta dermatológica, con una frecuencia de 1.5 a 3.9%.

Etiopatogenia

No hay acuerdo respecto a si se trata de una fotodermatosis distinta o de una variante de la erupción polimorfa lumínica; cada vez más se identifica al prurigo actínico como una entidad particular, ya que los HLA en estas enfermedades son distintos. Se han propuesto al efecto factores raciales, geográficos, alimentarios, hormonales y genéticos. No se ha precisado la función de la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Estudios recientes lo han situado como una reacción de hipersensibilidad tipo IV a y b, pues se han demostrado componentes de la misma como la presencia de mastocitos, eosinófilos y producción de IgE; mientras que la apoptosis ha sido demostrada por dos vías en las que se infiere que puede desencadenarse por factores externos como son, inicialmente, la exposición solar aunado al contacto con animales domésticos o de granja y exposición al humo de leña (hidrocarburos aromáticos policíclicos).

La frecuencia familiar es de 3 a 15%; la herencia es autosómica dominante con penetrancia baja. Se ha encontrado relación con el HLA-B15, HLAA24, HLA-Cw4 y HLADR4/DRB1*0407; este último se ha encontrado en Inglaterra, Escocia, Irlanda, Colombia y México; en mexicanos también se ha documentado HLAA28, HLA-B16 y HLA-DR4.

Se cree que la exposición a radiaciones UVB y en menor grado UVA induce la síntesis de fotoproductos que podrían estimular la inmunidad celular, que se manifiesta por la aparición de lesiones en 24 a 48 h o luego de varios días. El infiltrado inflamatorio está compuesto por linfocitos T auxiliares, mezclados con algunos folículos linfoides de células B. Los linfocitos predominantes son linfocitos T CD45RO+ e interleucina 2+, en el centro del folículo por linfocitos B, CD20+. También se ha demostrado una disminución de las células de Langerhans. Por otra parte, los queratinocitos muestran inmunorreactividad respecto a calprotectina y factor de necrosis tumoral-α (TNF-α); este último es liberado por la luz UV en sujetos que tienen predisposición genética.

Clasificación

Hay tres formas clínicas: la eritematosa, que semeja lupus eritematoso y predomina en niños; la variedad de pequeñas pápulas, y la forma de grandes pápulas, que incluye una variedad de placas infiltradas. Muy rara vez se encuentra de manera aislada la queratoconjuntivitis fotoalérgica y la queilitis del prurigo actínico (70%).

Cuadro clínico

En general, comienza antes de los 10 años de edad (fig. 18-1). Está diseminado a la frente, las mejillas, el dorso de la nariz, pabellones auriculares, zona del escote, caras externas de brazos y antebrazos, dorso de las manos y (en mujeres) cara anterior de las piernas (figs. 18-2 y 18-3). No afecta los pliegues de los párpados superiores. La dermatosis está constituida por eritema, pápulas, costras hemáticas, exulceraciones y liquenificación; de modo secundario puede haber zonas de eccema, hiperpigmentación o hipopigmentación, y cicatrices residuales.

El prurito es intenso y la evolución es crónica. El rascado origina *seudoalopecia* de la cola de las cejas y del vello corporal. La submucosa labial presenta eritema, escamas, fisuras y exulceraciones, que predominan en el labio más

booksmedicos.org

Figura 18-1. Prurigo actínico infantil.

prominente (85%) (fig. 18-1). Puede haber fotofobia, congestión conjuntival (45%), pinguécula y hasta seudopterigión o conjuntivitis exuberante pigmentada (fig. 18-4).

Complicaciones

Dermatitis por contacto, impétigo, corticoestropeo.

Datos histopatológicos

La biopsia debe obtenerse de la cara o los labios. Hay hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis y engrosamiento de la lámina basal. En la dermis superficial se observa un infiltrado perivascular denso, primordialmente linfocítico. En los labios puede haber espongiosis eosinofílica, ulceración del epitelio, vacuolización de las células de la capa basal, edema del corion con vasodilatación; casi siempre se observa infiltrado linfoplasmocítico dispuesto en banda o con formación de folículos linfoides (80%) y con eosinófilos (fig. 18-5). La conjuntiva muestra hiperplasia de epitelio, vacuolización de la basal, vasodilatación, incontinencia del pigmento y melanófagos, así como infiltrado linfocítico denso, muchas veces en folículos linfoides y con eosinófilos.

Figura 18-3. Prurigo actínico de pequeñas pápulas en el antebrazo.

Diagnóstico diferencial

Dermatitis atópica con fotosensibilización (hay antecedentes de atopia y lesiones en sitios de flexión) (fig. 5-3), dermatitis por contacto y fotocontacto (pueden requerirse pruebas de fotoparche) (fig. 4-7), fotosensibilización por

Figura 18-2. Prurigo actínico en placa, conjuntivitis.

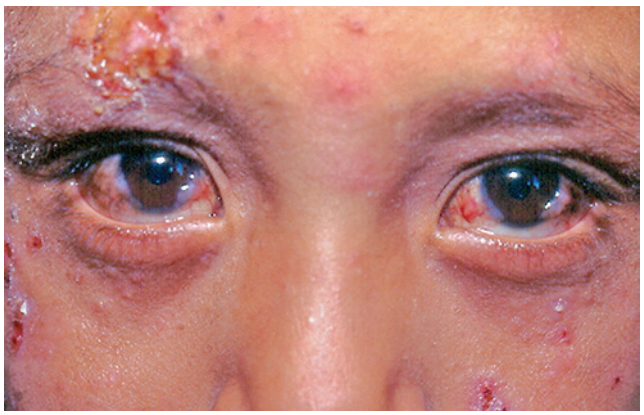


Figura 18-4. Prurigo actínico, alteraciones oculares.

booksmedicos.org

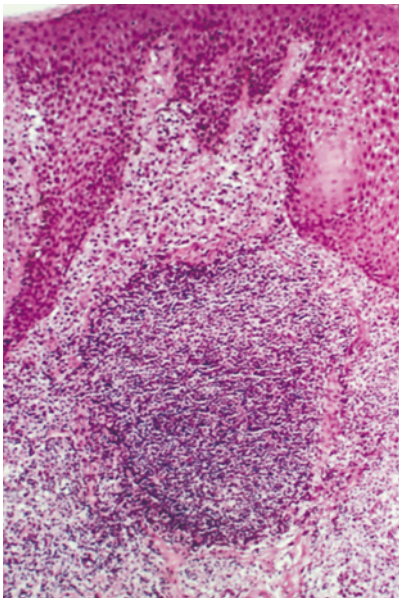


Figura 18-5. Biopsia de labio: folículos linfoides (HE, 40×).

productos locales o sistémicos (fig. 4-7), urticaria solar, pelagra (figs. 167-1 y 167-2), porfirias (figs. 120-1 a 120-5), lupus eritematoso (figs. 31-1 y 32-1), "reactor" persistente a la luz y dermatitis actínica crónica. En ojos y labios, con conjuntivitis primaveral, pterigión y queilitis actínica, traumática o a causa de fricción. En la biopsia, con lupus eritematoso, dermatitis por fotocontacto y fotosensibilidad, infiltración linfocítica de Jessner y Kanof, linfoma linfocítico y seudolinfomas.

Medidas preventivas

Protección física, como sombreros y sombrillas. Uso preferente de ropa de algodón, que impida la penetración de radiaciones electromagnéticas. Se evita la exposición a la luz artificial (fluorescente) y a la solar, sobre todo de las 9:00 a las 16:00 h. Debe limitarse el uso de jabón; no se requieren dietas especiales. En la población general se deben prohibir los baños de sol desmedidos y recomendar un filtro solar adecuado.

Tratamiento

Por vía oral, cloroquinas (como el difosfato de cloroquina), 250 mg por las mañanas durante varios meses; se ejerce vigilancia estrecha por los posibles efectos tóxicos, principalmente oftalmológicos (como retinopatía). La talidomida, 100 a 200 mg por la noche, da magníficos resultados en 15 a 60 días; en niños menores de 12 años de edad, 50 mg/día (véase cap. 169). Después se reduce la dosis de modo progresivo. No debe administrarse a mujeres en edad de concebir. Se tiene poca experiencia con los β-carotenos, la vitamina E, la pentoxifilina y tetraciclinas. No se recomiendan los psoralenos, aunque se ha llegado a usar tratamiento

18a Erupción polimorfa lumínica (EPL)

La EPL de la literatura dermatológica anglosajona es sinónimo de la erupción a la luz benigna de verano o lucitis estival benigna de los europeos. Es una fotodermatosis autoinmunitaria pleomorfa por sensibilidad tardía, sin vínculo con HLA y que se reproduce experimentalmente con UVA; parece conferir protección contra el cáncer de piel. Es de distribución mundial, rara en Latinoamérica, y más frecuente en caucásicos. Muchos autores no la consideran sinónimo de prurigo actínico, sino que este último es una variedad clínica de evolución crónica y determinada por mecanismos genéticos. Predomina en mujeres jóvenes y se caracteriza por eritema, pápulas y ronchas que aparecen por brotes en áreas expuestas y surgen horas o pocos días después de la exposición a la luz solar; duran poco, no dejan secuelas, y no se acompañan de lesiones en los labios ni en los ojos (fig. 18-6). El estudio histopatológico nunca muestra infiltrados linfocitarios formando folículos. En algunos países, por la mayor radiación lumínica, recurre en verano. Bastan medidas preventivas y la aplicación de protectores solares y administración de cloroquinas.

Figura 18-6. Erupción polimorfa solar.

booksmedicos.org

con PUVA; los glucocorticoides deben usarse con mucha cautela (véase cap. 169).

Por vía tópica pueden usarse sustancias que impiden el paso de la luz, como talco, calamina, bentonita, óxido de cinc y dióxido de titanio, pero tienen el inconveniente de dejar la piel de color blanco o rosado; como alternativa es posible usar sustancias filtro que absorben las radiaciones, como ácido paraaminobenzoico al 3 a 5% en solución alcohólica, benzofenonas, cinamatos y otros derivados, que también pueden producir dermatitis por contacto. En lesiones oculares se recomienda la ciclosporina oftálmica al 2% (véase cap. 169).

Bibliografía

Arrese JE, Domínguez Soto L, Hojyo-Tomoka MT, *et al. Effectors of inflammation in actinic prurigo.* J Am Acad Dermatol 2001; 44:957-61.

Calderón-Amador J, Flores-Langarica A, Silva-Sánchez A, *et al. Epidermal Langerhans cells in Actinic Prurigo: a comparison between lesional and non-lesional skin.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(4):438-40.

Chen M, Doherty SD, Hsu S. *Innovative uses of thalidomide.* Dermatol Clin 2010; 28(3):577-86.

Cuevas-González JC, García-Vázquez FJ, Rodríguez-Lobato E, Farfán-Morales JE, Vega-Memije ME. *Determination of apoptosis in actinic prurigo by TUNEL technique. Letter to the Editor.* Photodermatol, Photoimmunol Photomed. 2014 John Wiley & Sons Ltd doi:10.1111/phpp.12153

Cuevas-Gonzalez JC, Lievanos-Estrada Z, Vega-Memije ME, Hojyo-Tomoka MT, Dominguez-Soto L. *Correlation of serum IgE levels and clinical manifestations in patients with actinic prurigo.* An Bras Dermatol 2016; 91(1):23-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20163941

Cuevas-Gonzalez JC, Vega-Memíje ME, Borges-Yáñez AS, Rodríguez-Lobato E. *Risk Factors Associated with Actinic Prurigo: A Case Control Study.* An Bras Dermatol 2017; 92(6): 774-8.

Cuevas-González JC, Vega-Memije ME, García-Vázquez FJ, Rodríguez-Lobato E, Farfán-Morales JE. *Apoptosis and apoptotic pathway in actinic prurigo by immunohistochemistry.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2016; 21:53-8.

Díaz-Lozano M, Toussaint-Caire S, Vega-Memíje ME, Mosqueda-Taylor A, Cuevas-González JC, Rodríguez-Lobato E, Rodríguez-Carreón AA. *Patrones histopatológicos en queilitis del prurigo actínico.* Patología Rev. Latinoam 2016; 54(3):59-65.

Fusaro RM, Johnson JA. *Hereditary polymorphic light eruption of the American Indians: occurrence in non-Indians with polymorphic light eruption.* J Am Acad Dermatol 1996; 34:612-6.

Grabczynska SA, McGregor JM, Kondeatis E, *et al. Actinic prurigo and polymorphic light eruption: common pathogenesis and the importance of HLA-DRA4/DRB1*0407.* Br J Dermatol 1999; 140:232-36.

Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije ME, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L. *Diagnosis and treatment of actinic prurigo.* Dermatol Ther 2003; 16:40-4.

Jia-Ker K, Sheng-Chong W, Seng-Theng CT. *Clinical characteristics of adult-onset actinic prurigo in Asians: A case series.* 2013; 79(6):783-788.

Lane PR, Hogan DI, Martel MI, *et al. Actinic prurigo: clinical features and prognosis.* J Am Acad Dermatol 1992; 26:683-92.

Lane PR, Sheridan DP, Hogan DJ. *HLA typing in polymorphus light eruption.* J Am Acad Dermatol 1991; 24:570-3.

Mancheno-Valencia A, Bologna-Molina RE, Toussaint-Caire S, Vega-Memije ME, Cuevas-González JC. *Expression of E-cadherin, syndecan 1, Ki-67, and maintenance minichromosome 3 in tissue lesions of actinic prurigo obtained by incisional biopsy.* Indian J Pathol Microbiol 2018; 61:225-7.

Martínez-Luna E, Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Cuevas-González JC, Rodríguez-Lobato E, Martínez-Velasco MA, Vega-Memije ME. *Inmunohistochemical detection of mastocytes in tissue from patients with actinic prurigo.* J Clin Exp Dent. 2015; 7(5):e656-9.

Moncada B, Castanedo-Cázares JP, Torres-Alvarez B. *Actinic prurigo.* Int J Dermatol 2005; 44(8):700-1.

Ortiz-Castillo JV, Boto-de-los-Bueis A, De-Lucas-Laguna R, *et al. Topical cyclosporine in the treatment of ocular actinic prurigo.* Arch Soc Esp Oftalmol 2006; 81(11):661-4.

Rodríguez-Carreón AA, Rodríguez-Lobato E, Rodríguez-Gutiérrez G, Cuevas-González JC, Mancheno-Valencia A, Solís-Arias MP, Vega-Memije ME, Hojyo-Tomoka, MT, Domínguez-Soto L. *Actinic Prurigo. Review*. SKINmed 2015; 13:287-95.

Suárez A, Valbuena MC, Rey M, de Porras Quintana L. *Association of HLA subtype DRB10407 in Colombian patients with actinic prurigo.* Photodermatol Photoimmunol Photomed 2006; 22(2):55-8.

Torres-Alvarez B, Castanedo-Cázares J, Moncada B. *Epidermal Langerhans cells in actinic prurigo: a comparison between lesional and non-lesional skin.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(11):1348.

Torres-Alvarez B, Castanedo-Cázares JP, Moncada B. *Pentoxifylline in the treatment of actinic prurigo. A preliminary report of 10 patients.* Dermatology 2004; 208(3):198-201.

Vega Memije ME, Hojyo-Tomoka MT, Rodríguez Lobato E, Cuevas Gonzalez JC. *Actinic prurigo as a hypersensitivity reaction type 4.* Int J Dermatol 2017; 56(6):e135-e136.

Vega-Memije ME, Mosqueda-Taylor A, Irigoyen-Camacho ME, *et al. Actinic prurigo cheilitis: clinicopathological analysis and therapeutic results in 116 cases.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 94:83-91.

Zuloaga-Salcedo S, Castillo-Vázquez M, Vega-Memije E, *et al. Class I and class II major histocompatibility complex genes in Mexican patients with actinic prurigo.* Br J Dermatol 2007; 156(5):1074-5.

booksmedicos.org

Prurigo nodular de Hyde

CAPÍTULO 19

Sinonimia

Prurigo *nodularis*, liquen plano verrugoso, liquenificación circunscrita nodular crónica.

Definición

Dermatosis pruriginosa de causa desconocida, caracterizada por "nódulos" múltiples o solitarios que aparecen en las superficies de extensión de las extremidades, principalmente en las inferiores, con tendencia a la simetría; en ocasiones son generalizados. Predomina en mujeres. La evolución es crónica, por brotes y no existe tratamiento definitivo.

Datos epidemiológicos

Es raro; se ha informado una frecuencia de 0.17% de la consulta dermatológica. Por lo general aparece entre el tercer y el quinto decenios de la vida; predomina en mujeres, con una proporción de 9:1. Afecta a todas las razas; la mayoría de los enfermos proviene de zonas con clima tropical y cálido; se señalan empeoramientos durante el otoño.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa; algunos investigadores afirman que hay un fondo atópico (afroamericanos) y quizá un factor individual de hipersensibilidad, por lo que se ha considerado una forma nodular de liquen simple crónico. El equipo de trabajo (*task force*) de la Academia Europea de Dermatología y Venereología lo considera un subtipo del prurigo crónico. En muchos enfermos se ha comprobado el antecedente de picadura de insectos, y trastornos metabólicos o neuropsiquiátricos; el traumatismo local repetitivo por rascado persistente parece influir en la perpetuación de la enfermedad.

Se ha sugerido en la patogenia un factor de crecimiento neural, o que la proliferación neural histológica puede relacionarse con el rascado (neuroma de Pautrier). Aunque bien descrita en la literatura dermatológica, esta proliferación casi nunca se demuestra en la biopsia; se ha considerado una neuropatía subclínica porque se ha encontrado disminución de las fibras nerviosas epidérmicas. Es posible que la triptasa, interleucina 31, prostaglandinas, proteína catiónica eosinofílica y neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen que codifica para la calcitonina contribuyan al prurito intenso, dado que están altos y son desencadenantes potentes de la liberación de histamina. Hay una reducción de la densidad de las fibras nerviosas de epidermis.

Cuadro clínico

Es bilateral, con tendencia a la simetría; predomina en las superficies de extensión de las extremidades, en especial de brazos y piernas (90%); afecta con menor frecuencia el tronco o la cara; pueden observarse localizaciones aisladas (8%).

Las lesiones son áreas circunscritas de liquenificación con aspecto de nódulos, únicos o múltiples, de tamaño variable, que alcanzan 0.5 a 3 cm de diámetro en promedio.

Suelen ser semiesféricos y permanecer aislados e independientes entre sí (fig. 19-1), son de color rosado o gris-amarillento y están bien limitados; se aprecian en su superficie escamas y excoriaciones, que con el tiempo se pigmentan y adoptan un aspecto queratósico o verrugoso (fig. 19-2). En la espalda hay una zona respetada por el rascado y se conoce como "signo de la mariposa".

El *prurito* es muy intenso, intolerable y desesperante, con exacerbaciones diurnas y nocturnas; en quienes tienen trastornos psíquicos graves incluso puede inducir al suicidio; el rascado llega a producir mutilación de las lesiones. El prurito aumenta con la ansiedad, angustia, fatiga, menstruación y menopausia. En una escala de 0-10 de prurito, el score es de 8.

La evolución es crónica; no se observa tendencia a la curación espontánea; hay lesiones que persisten 15 a 25 años; cuando involucionan dejan una mancha hiperpigmentada o una cicatriz discrómica. Se pueden asociar eccema atópico, linfoma de células T, dermatitis herpetiforme y liquen plano. Se asocia a enfermedad renal (18-60%), a diabetes y a pacientes dializados.

Figura 19-1. Prurigo de Hyde.

booksmedicos.org

Figura 19-2. Prurigo nodular en la pierna.

Dermatoscopia

Se observa patrón en estallido de estrellas rodeado por costras rojo marrón, erosiones, escamas e hiperqueratosis.

Datos histopatológicos

Ocurre hiperqueratosis vertical "en bloque" y de gran espesor, con disminución de la granulosa en esos sitios, presencia de tapones córneos, y acantosis moderada e irregular; en etapas subagudas se observa espongiosis. Puede haber hiperplasia seudoepiteliomatosa y en muchos enfermos se observa exocitosis mononuclear.

En la dermis hay papilomatosis con infiltrados en focos o bandas de linfocitos, histiocitos y eosinófilos, con pocos mastocitos y plasmocitos; estos infiltrados adoptan una distribución perivascular, alrededor de anexos y perineural. Existe fibrosis del colágeno. Los vasos son tortuosos y dilatados, con endotelio turgente. Aunque no siempre se encuentran, se han descrito cambios neurales, con hiperplasia de las fibrillas y proliferación de las células de Schwann, como un neuroma verdadero. Si estas alteraciones no se visualizan con hematoxilina y eosina debe efectuarse tinción tricrómica de Masson, o mejor, técnicas de inmuno-histoquímica, como la proteína S-100.

Datos de laboratorio

Puede haber sedimentación eritrocítica acelerada y eosinofilia. Si hay relación con diabetes o nefropatía, la química sanguínea y el examen general de orina muestran las alteraciones correspondientes.

Diagnóstico diferencial

Liquen plano hipertrófico, excoriaciones neuróticas (fig. 50-2), queratoacantoma solitario (figs. 148-1 y 148-2) o múltiple, cimiciasis (fig. 17-1), prurigo actínico (fig. 18-3), verrugas vulgares (fig. 113-3), dermatitis crónica, lepra lepromatosa nodular (fig. 82-3), liquen amiloide (fig. 117-3), dermatitis atópica circunscrita (fig. 5-1), tuberculosis nodular profunda (fig. 83-9), reticulosis maligna o leucemias, colagenosis perforante reactiva, micosis fungoide (fig. 157-2).

Tratamiento

El manejo es un reto, se usan tópicos y sistémicos, tratamiento sintomático y medidas generales. Los antihistamínicos, las pastas con alquitrán de hulla, calcipotriol o ácido salicílico sólo proporcionan alivio escaso y transitorio de los síntomas. Se obtienen resultados moderados con clofazimina, 100 a 300 mg/día, pero no se encuentra disponible.

Se aconseja psicoterapia y el uso de agentes psicofarmacológicos [pimozida, antidepresivos (paroxetina, amitriptilina y mirtazepina), inhibidores de la recaptación de serotonina, gabapentina], o incluso antagonistas de receptor de opioides como la naloxona IV y la naltrexona oral. Sobre todo glucocorticoides preferentemente tópicos de alta potencia o en forma oclusiva (véase cap. 169). También capsaicina al 0.025 a 0.3% por vía tópica varias veces al día durante semanas o meses, o la combinación de quetamina y amitriptilina. Se han usado criocirugía y vendaje elástico compresivo para bloquear el círculo vicioso de prurito-rascado-prurito; así como fototerapia con luz ultravioleta A (PUVA, **p**soralenos y luz **u**ltra**v**ioleta **A**) o B (UVB), retinoides orales (véase cap. 169) y ciclosporina A (véase cap. 169). Con legrado ("*curetaje*") o extirpación quirúrgica, las lesiones reinciden en el mismo sitio. Los inhibidores de calcineurina como el tacrolimus y pimecrolimus tienen eficacia equivalente.

Se obtienen buenos resultados durante las primeras dos semanas de tratamiento con talidomida, 100 a 400 mg/día, con disminución progresiva de la dosis (véase cap. 169); no debe administrarse en mujeres en edad fértil; debido al riesgo de teratogenicidad se recomienda que el propio médico administre un anticonceptivo inyectable o usar lenalidomida, pero es neurotóxica. Se ha usado azatioprina (véase cap. 169) y metotrexato con inmunoglobulina. La radioterapia tiene eficacia limitada. En casos resistentes se ha sugerido el uso de láser excimer (308 nm) que produce pequeñas dosis de rayos UV sin daño acumulativo al DNA. Las terapias futuras estarán orientadas a IL-31, receptores de sustancia P, neuroquinina-1, antagonistas de receptores de opioides como la nalbufina o al uso de anticuerpos monoclonales como nemolizumab.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bobko S, Zeidler C, Osada N, *et al. Intraepidermal Nerve Fibre Density is Decreased in Lesional and Inter-lesional Prurigo Nodularis and Reconstitutes on Healing of Lesions.* Acta Derm Venereol 2016; 96(3):404-6.

Cervera A, Arenas R. *Prurigo nodular de Hyde tratado con talidomida*. Dermatología Rev Mex 1984; 28(1-2):85-87.

Doherty SD, Hsu S. *A case series of 48 patients treated with thalidomide*. J Drugs Dermatol 2008; 7(8):769-73.

Errichetti E, Piccirillo A, Stinco G. *Dermoscopy of prurigo nodularis.* J Dermatol 2015; 42(6):632-4.

Gencoglan G, Inanir I, Gunduz K. *Therapeutic hotline: Treatment of prurigo nodularis and lichen simplex chronicus with gabapentin*. Dermatol Ther 2010; 23(2):194-8.

Harris B, Harris K, Penneys NS. *Demonstration by S-100 protein staining of increased numbers of nerves in the papillary dermis of patients with prurigo nodularis*. J Am Acad Dermatol 1992; 26:56-58.

Lan CC, Lin CL, Wu CS, *et al. Treatment of idiopathic prurigo nodularis in Taiwanese patients with low-dose thalidomide*. J Dermatol 2007; 34(4):237-42.

Lee MR, Shumack S. *Prurigo nodularis: a review*. Australas J Dermatol 2005; 46(4):211-18.

Lim VM, Maranda EL, Patel V, *et al. A Review of the Efficacy of Thalidomide and Lenalidomide in the Treatment of Refractory Prurigo Nodularis.* Dermatol Ther (Heidelb) 2016; 6(3):397-411.

Pereira MP, Steinke S, Zeidler C,*et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32 (7):1059-65.

Saraceno R, Nistico SP, Capriotti E, *et al. Monochromatic excimer light (308 nm) in the treatment of prurigo nodularis*. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2008; 24(1):43-5.

Stander S, Luger TA. *Antipruritic effects of pimecrolimus and tacrolimus.* Hautarzt 2003; 54(5):413-7.

Schuhknecht B, Marziniak M, Wissel A, Phan NQ, *et al. Reduced intraepidermal nerve fiber density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy*. Br J Dermatol 2011; 165(1):85-91.

Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, *et al. Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review.* Acta Derm Venereol 2018; 98(2):173-79.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 20

Urticaria

Definición

Síndrome reaccional de la piel y las mucosas, que se caracteriza por ronchas o angioedema ocasionados por edema vasomotor transitorio y circunscrito de la dermis, que dura horas; puede ser recidivante y de origen inmunitario, no inmunitario o desconocido.

Datos epidemiológicos

La frecuencia en la población general varía de 1 a 2% hasta 20%. Predomina en mujeres de 40 a 50 años de edad. La frecuencia del dermografismo es de 5%. Sólo en 30% de los afectados se encuentra una causa identificable, y en dos terceras partes se autolimita; la urticaria colinérgica predomina después de los 20 años de edad, y se observa en 3.9 a 15.7% de los pacientes con urticaria en general, y en 15.7 a 22.4% de quienes presentan la forma física. En los niños la causa más frecuente son las infecciones virales y bacterianas, hasta en 80%. Coincide con angioedema en 50% y éste se presenta sólo en 11%.

Etiopatogenia

Puede originarse por fármacos, alimentos, alergenos inhalados, infecciones, factores psicológicos, enfermedades generalizadas, sustancias penetrantes y por contacto, picaduras y mordeduras de insectos y artrópodos, procesos que activan el complemento y el depósito de complejos inmunitarios, anormalidades genéticas y agentes físicos. Entre las causas más frecuentes están la ingestión e inyección de productos farmacológicos y químicos, en especial antibióticos como penicilina, analgésicos no esteroideos, laxantes, sedantes, tranquilizantes (narcóticos, relajantes musculares), anticonceptivos, medios de contraste, conservadores o colorantes de alimentos; transfusiones e infecciones bacterianas focales crónicas (*Streptococcus*, *Mycoplasma*), infecciones virales (hepatitis A, B y C, VIH) o parasitosis (*Schistosoma mansoni*, *Blastocystis hominis*, *Ancylostoma*, *Strongyloides*, filarias, *Echinococcus*, *Trichinella*, *Toxocara*, *Fasciola* y *Anisakis simple* [sushi]). Las urticarias colinérgicas se desencadenan por el ejercicio, por sobrecalentamiento pasivo (como un baño caliente) o por tensión emocional.

La roncha se origina por vasodilatación localizada, que cita aumento de la permeabilidad capilar, dependiente de sustancias como la histamina (secretada por los mastocitos o células cebadas), cininas, serotonina, prostaglandinas y acetilcolina; la desgranulación de dichas células es activada por factores del complemento, cininas, fármacos y agentes físicos que pueden actuar por reacciones dependientes de IgE o por mecanismos desconocidos. Hay atracción de eosinófilos por factores quimiotácticos que también parecen intervenir en la patogenia de los casos crónicos, lo mismo que neuropéptidos como la sustancia P. En casos crónicos ocurre aumento de linfocitos auxiliares T CD4.

La urticaria idiopática crónica puede representar un proceso autoinmunitario; en alrededor de 50% de estos casos se presentan autoanticuerpos liberadores de histamina. El angioedema sin ronchas puede ser una deficiencia de inhibidores de C1-esterasa. Urticaria y angioedema son el mismo proceso, pero que afectan a diferentes niveles los plexos vasculares dérmicos superficial y profundo. También se propone el concepto de urticaria como enfermedad sistémica con manifestaciones preferentemente cutáneas y con una diversidad de agentes etiológicos que van de infecciones, atopia, neoplasias, a enfermedades autoinmunes y metabólicas.

Clasificación

Según el cuadro clínico se clasifica en urticaria propiamente dicha, dermografismo y edema angioneurótico; por su origen, en inmunitaria y no inmunitaria, y de acuerdo con su evolución, en aguda o crónica.

Urticaria

1. Inducible
   - *a*) Urticarias físicas:
     Dermografismo sintomático (urticaria facticia)
     Urticaria por frío (por contacto con frío)
     Urticaria retardada por presión (por presión)
     Urticaria solar
     Urticaria por calor (por contacto por calor) angioedema por vibración
   - *b*) Urticarias "químicas":
     Colinérgica
     Por contacto
     Aquagénica
   - *c*) Otras

booksmedicos.org

20a Búsqueda de factores asociados a urticaria aguda

a) Medicamentos: antibióticos, AINE, opioides, o
b) Infecciones: en niños infecciones virales de vías respiratorias altas
c) Alimentos: síntomas agudos recurrentes, alergia posingesta de minutos a ocho horas, seudoalergia o hiperreactividad a alimentos ricos o liberadores de histamina
d) Emocionales

2. Espontánea
   a) aguda: aparición espontánea de ronchas, angioedema o ambos de menos de seis semanas o sin conocimiento de la causa.
   b) crónica: aparición espontánea de ronchas, angioedema o ambos de más de seis semanas o sin conocimiento de la causa.

Cuadro clínico

La urticaria puede ser circunscrita, diseminada o generalizada; las lesiones son ronchas o habones, es decir, elevaciones mal definidas, de tamaño, forma y número variables; tienen aspecto de piel de naranja, duran minutos u horas, y conllevan prurito intenso (fig. 20-1). La evolución es aguda (menos de seis semanas de duración) o crónica y recidivante. En el *dermografismo* o *urticaria facticia* (fig. 20-2) aparecen ronchas lineales o de formas caprichosas al frotar la piel; es la forma de urticaria física más frecuente, y constituye 8 a 10% de las urticarias. Hay curación espontánea en 20% de los enfermos.

El *edema angioneurótico* también se llama *angioedema*, edema de Quincke o *urticaria gigante*; suele afectar cara y extremidades; predomina en párpados y labios y a menudo se acompaña de diversos datos extracutáneos: síntomas gastrointestinales (epigastralgia, náuseas, vómito, diarrea), síntomas respiratorios (rinorrea, estornudos, disnea), síntomas causados por el edema de laringe (disnea y disfonía) y síntomas cardiovasculares por vasodilatación generalizada (taquicardia e hipotensión arterial), y ser adquirido o hereditario.

No todos los casos con habones son urticaria. Algunas enfermedades, tanto cutáneas como sistémicas, pueden presentarse con lesiones "urticariales". Tienen como característica: habones de persistencia de más de 24 h, con más ardor que prurito, muestran distribución bilateral y simétrica, resuelven con hiperpigmentación/hipopigmentación o cicatriz y, con frecuencia, coexisten con otras lesiones como pápulas, vesículas, púrpura y síntomas sistémicos (fiebre,

Figura 20-1. A. Urticaria, grandes ronchas en el abdomen. **B.** Urticaria con grandes habones.

Figura 20-2. A. B. Dermografismo.

booksmedicos.org

artralgias, dolor abdominal, síntomas neurológicos). Su ejemplo más clásico es la erupción exantemática por fármacos (toxicodermias).

Una forma menos frecuente es la *urticaria por contacto* que por lo general aparece en las manos o alrededor de la boca; suele relacionarse con látex. En la vasculitis urticariana se observan ronchas más ardorosas que pruriginosas, de larga duración (hasta 24 h) y deja pigmentación violácea; se acompaña de fiebre y artropatía, y algunos casos evolucionan a lupus eritematoso (forma hipocomplementémica). Hay una forma figurada de urticaria con lesiones gigantes, por lo general arciformes, la cual se relaciona con la ingestión de medicamentos como furoxona y albendazol, y que cura sola en 7 a 10 días (fig. 11-5). Esta forma también se conoce como urticaria anular aguda o multiforme, y es una reacción de hipersensibilidad a virus, bacterias o fármacos. A veces se observan lesiones hemorrágicas y puede haber dermografismo.

20b Cuestionario útil en urticaria

1. Tiempo de aparición de las lesiones.
2. Frecuencia y duración de las ronchas.
3. Variaciones diurnas.
4. Tamaño, forma y distribución de las ronchas.
5. Presencia de angioedema.
6. Síntomas: prurito, dolor, ardor.
7. Antecedente familiar, atopia.
8. Alergias, infecciones, enfermedades internas.
9. Inducción por agentes físicos o ejercicio.
10. Medicamentos (ácido acetilsalicílico [aspirina]), inmunizaciones, medicina alternativa.
11. Alimentos.
12. Hábito de fumar.
13. Tipo de trabajo.
14. Aficiones.
15. Relación con viajes, días de fiesta.
16. Implantes quirúrgicos.
17. Reacciones a insectos.
18. Relación con el ciclo menstrual.
19. Respuesta al tratamiento.
20. Estrés.
21. Calidad de vida relacionada con la urticaria.

Con fines didácticos puede ser útil considerar el acrónimo de las "i", que alude a: indagar infección, infestación, ingestión, inhalación, inserción, incrustación, instilación, inyección e insectos, como posibles fuentes urticariógenas.

Diagnóstico diferencial

Prurigo por insectos (fig. 17-5), eritema polimorfo (fig. 12-1), eritema anular centrífugo (fig. 162-1), urticaria pigmentaria (fig. 61-1), penfigoide ampollar (fig. 40-2), síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril y aguda) (figs. 164-5 y 164-6), exantemas virales (fig. 111-1), vasculitis urticariana, angioedema hereditario, síndrome de Schnitzler (Hiper IgM, fiebre, artritis, adenomegalias), síndrome de Gleich (angioedema recurrente, eosinofilia), síndrome de Well o dermatitis granulomatosa eosinofílica, síndromes autoinflamatorios o periódicos asociados a criopirina (CAPS).

Datos histopatológicos

Hay vasodilatación, edema e infiltrado de la dermis con linfocitos, polimorfonucleares y eosinófilos; también puede haber histiocitos; en las fases iniciales puede ser indistinguible de pénfigo y penfigoide. La vasculitis urticariana no se considera urticaria y se observa vasculitis leucocitoclástica.

Datos de laboratorio y pruebas diagnósticas

La investigación se orienta según la anamnesis y para descartar enfermedades sistémicas, inmunológicas o infecciosas. Pueden ser útiles biometría hemática, examen general de orina, coproparasitoscópico, frotis vaginal, cuantificación de criofibrinógenos. La determinación de IgE sérica sirve para relacionar la urticaria alérgica con otras manifestaciones atópicas y tiene un valor limitado. Las reacciones cutáneas (introduciendo antígenos en la dermis) no tienen fácil interpretación, ya que existen falsos positivos y falsos negativos. Dietas de eliminación, radiografías y pruebas para agentes físicos, como frotamiento de la piel (o uso de dermografómetro) o exposición a la luz, al calor o al frío (fig. 18-3). En ocasiones se requiere una batería más completa (p. ej., serología de virus de hepatitis B y C, para VIH y otros).

Tratamiento

Cuando no se encuentra la causa desencadenante es sintomático, ya que es una causa de problemas en el trabajo, la escuela o afecta la calidad de vida de los pacientes. Debe interrumpirse el consumo de ácido acetilsalicílico y alimentos o sustancias sospechosos, como colorantes y conservadores. Verificar la ingestión real (aceptada) o subrepticia de medicamentos y/o remedios. Se utilizan antihistamínicos bloqueadores de los receptores H1 y H2. Se recomiendan: difenhidramina, clemastina, clorfeniramina, ciproheptadina, cromoglicato de sodio, ebastina, epinastina, hidroxicina, ketotifeno, terbutalina, mequitazina, mizolastina, oxatomida y rupatadina. El uso de la primera generación de antagonistas H1 debe ser limitado durante las horas diurnas, debido a la sedación.

booksmedicos.org

Renglón aparte es la doxepina, que es un fármaco antidepresivo/ansiolítico tricíclico, con actividad potente de antihistamínicos H1 y H2. Es útil cuando se administra en los casos de urticaria crónica, en dosis que van de 10 a 50 mg/día. La nueva generación de antihistamínicos tiene incidencia baja de efectos adversos, se alcanzan concentraciones plasmáticas 1 h después de su administración y en general basta con una dosis diaria. Se consideran de primera línea en el manejo: loratadina, 10 mg; cetirizina, 10 mg; levocetirizina, 5 mg; fexofenadina, 180 mg, o desloratadina, 5 mg al día, y también bilastina, ebatina y rupatadina; en ocasiones se debe doblar la dosis.

La mayor parte de los efectos adversos de los antihistamínicos son consecuencia de efectos periféricos y centrales sobre los sistemas colinérgicos, histamínicos, adrenérgicos y serotonérgicos. Destacan: visión borrosa secundaria a midriasis, boca seca, aumento o disminución de la sudoración, estreñimiento y dificultad en la micción/retención urinaria (prostatismo) e íleo paralítico. En ocasiones se han informado efectos cardiotóxicos (arritmias [taquicardia ventricular helicoidal tipo *torsade des pointes*] con taquicardias de otra índole por prolongación extrema del intervalo QT) e interacciones (por alteraciones en la depuración hepática por CYP 3A4), en particular con derivados azólicos, como astemizol y terfenadina, que ya han sido retirados del mercado.

En la segunda línea se consideran los corticosteroides por tiempo breve y sólo en formas graves ordinarias o de presión retardada; en angioedema o anafilaxia, adrenalina por vía subcutánea 0.3 a 0.5 mL en solución 1:1 000 (dosis pediátrica 0.01 mL/kg). De uso reciente es la mesalazina, antiinflamatorio que inhibe la 5-lipooxigenasa, 500 mg/día, con incremento de la dosis cada semana hasta 1 g/día.

De tercera línea es la inmunoterapia y sólo en urticaria autoinmunitaria grave y resistente a tratamiento; se han usado ciclosporina A (véase cap. 169), plasmaféresis, inmunoglobulina por vía intravenosa, azatioprina (véase cap. 169), metotrexato (véase cap. 169) y micofenolato de mofetilo, anticuerpos monoclonales anti-IgE y antifactor de necrosis tumoral (TNF-α). En angioedema grave y urticaria crónica se propone omalizumab, un anticuerpo antiinmunoglobulina (Ig)-E que ha sido aprobado para el asma, a dosis de 300 mg cada cuatro semanas. Su principal mecanismo de acción es bloqueando la unión de la IgE con el receptor Fc-RI en las células receptoras, que induce secundariamente una reducción de la IgE libre plasmática, y del número de receptores Fc-RI en la superficie de mastocitos y basófilos. En algunos casos de urticaria idiopática se recomienda eliminación de focos de *Candida* spp. o de *Helicobacter pylori*.

En casos de urticaria por frío se recomienda ciproheptadina, y ante la forma colinérgica, cetirizina y mebhidrolina (cap. 1 y Apéndice II). También puede usarse cimetidina, amitriptilina o reserpina, esta última a razón de 1 a 2 mg/día. En la vasculitis urticariana se usan dapsona (diaminodifenilsulfona [DDS]) (véase capítulo 169), colchicina (véase capítulo 169), cloroquina, glucocorticoides (véase capítulo 169) o inmunosupresores. En la urticaria por presión se combinan antihistamínicos y montelukast o se usa también la dapsona (véase capítulo 169).

20c • Pruebas para el diagnóstico de urticaria

Aguda

No hacer los exámenes ordinarios.

Crónica

BH* con diferencial, exudado faríngeo, antiestreptolisinas, GO, urocultivo, SE, suspensión de medicamentos, prueba para *Helicobacter* sp., CP, IgE específica, ANA, hormonas tiroideas, dieta libre de seudoalergenos durante tres semanas.

Física

Dermografismo:
BH con diferencial, SE.*
Por presión retardada:
Prueba de presión.
Al frío:
Desencadenamiento con agua fría o cubo de hielo (fig. 20-3), ventilador, CG.*
Por calor:
Baño caliente de un brazo.
Solar:
Luz UV* y visible de diferente longitud de onda.
Colinérgica:
Ejercicio, baño caliente.
Vasculitis urticariana:
Biopsia, BH con diferencial, SE, QS, GO, ANA.*

Figura 20-3. Urticaria desencadenada por frío.

* ANA, anticuerpos antinucleares; BH, biometría hemática; CG, crioglobulinas; CP, coproparasitoscópico; GO, general de orina; QS, química sanguínea; SE, sedimentación eritrocítica; UV, ultravioleta.

booksmedicos.org

Bibliografía

Barlow RJ, Warburton F, Watson K, *et al. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria*. J Am Acad Dermatol 1993; 29:954-8.

Darlenski R, Kazandjieva J, Zuberbier T, Tsankov N. *Chronic urticaria as a systemic disease*. Clin Dermatol 2014; 32(3):420-3.

Dastgheib L, Jowkar F, Abdollahee A, Namazi MR. *Mesalazine as a new therapeutic option for chronic idiopathic urticaria*. J Dermatol Treat (Jul 2011).

Dibbern Jr DA. *Urticaria: Selected highlights and recent advances*. Med Clin N Am 2006; 90:187-209.

Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. *Chronic urticaria*. J Am Acad Dermatol 2002; 46:645-57.

Grundmann SA, Kiefer S, Luger TA, Brehler R. *Delayed pressure urticaria-Dapsone heading for first-line therapy?* Jr Dtsch Dermatol Ges 2011; 9(11):908-12.

Guía Mexicana para el Diagnóstico y el tratamiento de la Urticaria. Revista Alergia. México 2014;61 (Supl 2) S117-S193.

Khan DA. *Chronic urticaria: diagnosis and management*. Allergy Asthma Proc 2008; 29(5):439-46.

Marcano-Lozada NJ, Urrestarazu MI, Serrano-Marín S. *Respuesta clínica de la urticaria crónica idiopática a la erradicación de la infección por* Helicobacter pylori. Med Cut Iber Lat Am 2007; 35(3):130-35.

Metz M, Tatevik Ohanyan T, Martin K, Church MK, Maurer M. *Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis*. J Dermatol Science 2014; 73:57-62.

Ozturk AB, Kocaturk E. *Omalizumab in recurring larynx angioedema: a case report*. Asia Pac Allergy 2014; 4(2):129-30.

Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. *Urticarial lesions: If not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria. Part I. Cutaneous diseases.* J Am Acad Dermatol. 2010; 62: 541-55.

Rodríguez-Serna M, SauquilloSalvador A. *El habón, la urticaria y otros síndromes urticariales*. Piel 2014; 29(6);359-367.

Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. *Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10:362.

Sheikh J. *Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they?* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5:403.

Toledo-Alberola F, Betlloch-Mas I. *Eritemas anulares en la infancia*. Actas Dermosifilogr 2010; 101(6):473-84.

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, *et al. The EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update*. Allergy 2014; 69(7):868-87.

Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, *et al. Management of urticaria: a consensus report*. J Invest Dermatol Symp Proceed 2001; 6:128-31.

Zuberbier T. *Urticaria*. Allergy 2003; 58:1224-1234.

booksmedicos.org

SECCIÓN III

Discromías

Contenido

Capítulo 21. Vitiligo
Capítulo 22. Albinismo universal
Capítulo 23. Piebaldismo
Capítulo 24. Pitiriasis alba
Capítulo 25. Discromía por hidroquinona
Capítulo 26. Melasma
Capítulo 27. Dermatosis cenicienta
Capítulo 28. Enfermedad de Addison
Capítulo 29. Argiria
Capítulo 30. Mal del pinto

CAPÍTULO 21

Vitiligo

Sinonimia

Leucodermia adquirida idiopática.

Definición

Del latín *vituli, vitelius* (manchas blancas en la piel de los terneros). El vitiligo es una enfermedad pigmentaria adquirida, por destrucción selectiva parcial o completa de melanocitos, que afecta piel y mucosas, caracterizada por manchas hipocrómicas y acrómicas, asintomáticas, de curso crónico e impredecible. Se desconoce la causa; actualmente se considera parte de un proceso autoinmune sistémico relacionado a una predisposición genética (40% patrón poligénico). También intervienen factores neurológicos, citotóxicos y psicológicos. La despigmentación altera la calidad de vida del paciente y la respuesta al tratamiento es muy variable.

Datos epidemiológicos

Es muy frecuente; tiene distribución mundial y afecta a todas las razas; parece predominar en climas cálidos. Se observa como prevalencia en el 0.5-1 a 2% de la población mundial, y en la raza blanca hasta en 8.8%, al igual que en algunas poblaciones de India. Se observa en todas las edades; es más prevalente en mujeres jóvenes aunque se presenta en ambos géneros por igual; en 50% de los casos empieza antes de los 20 años y se ha reportado desde las seis semanas de edad; si inicia a edad avanzada se debe relacionar con enfermedad tiroidea, artritis reumatoide, diabetes mellitus y alopecia areata. En México figura entre los cinco primeros lugares de consulta dermatológica, con un porcentaje cercano a cinco.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa: al parecer un solo mecanismo no es suficiente para explicar su patogénesis; hoy tiende a considerarse un grupo de trastornos fisiopatológicos heterogéneos con fenotipo similar y susceptibilidad genética.

Casi todos los casos son esporádicos, pero se han determinado *factores genéticos*, quizá con herencia autosómica dominante y patrón poligénico con expresividad variable y penetrancia incompleta, en *locus* de susceptibilidad múltiple; en 30 a 40% hay antecedentes familiares. También se ha relacionado con un defecto hereditario y un patrón especial en los dermatoglifos. El regulador NALP1, que codifica para la proteína 1 de repetición rica en leucina NATCH, se ha encontrado en poblaciones europeas con vitiligo generalizado y otras enfermedades autoinmunes. Hay diferentes haplotipos de HLA asociados, de acuerdo con las asociaciones autoinmunes de cada paciente. Los más frecuentes son HLA-A2, HLA-DR4, HLADR7, HLA-DQB1*0303, HLA-DDR1, XBP1 y NLRP1. Por otra parte, se ha encontrado correlación significativa entre la presencia de HLA-B13 y la

booksmedicos.org

presentación de vitiligo, con anticuerpos antitiroideos. No está clara la relación inmunitaria con melanoma.

Se han demostrado *alteraciones de la inmunidad* tanto humoral como celular y una importante relación entre el vitiligo y padecimientos autoinmunitarios como diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, alopecia areata, psoriasis, artritis reumatoide y trastornos tiroideos. En casos de vitiligo muy diseminado se ha informado la presencia de autoanticuerpos contra antígenos de superficie de melanocitos, intracelulares y contra células no melanocíticas. Con menos frecuencia se han encontrado anticuerpos contra TRP-1 y TRP-2 (proteínas relacionadas con tirosinasa) y contra la tirosinasa misma. Las alteraciones en la inmunidad celular quizá estén condicionadas parcialmente por aberraciones de la vigilancia inmunitaria. Con cifras séricas bajas de factor de crecimiento transformante (TGF)-β se produce una respuesta linfocítica predominantemente de CD8+ en el infiltrado inflamatorio perilesional; estas células T citotóxicas producen destrucción progresiva de melanocitos seguida de liberación de un antígeno y, en consecuencia, de autoinmunización. También son frecuentes células T CD8+ específicas para Melan-A, circulantes en sangre periférica. Las enfermedades autoinmunes son más prevalentes en familiares de pacientes con vitiligo, en primer grado.

La teoría de la autocitotoxicidad se relaciona con meolitos intracelulares premelanogénesis y postula una disminución de las enzimas catalasa y superóxido dismutasa, que origina aumento de la concentración de peróxido de hidrógeno, lo que causa lisis celular e inhibición de la tirosinasa. También contribuye a la citotoxicidad una regulación alterada en las vías de la biopterina, que convierte fenilalanina en tirosina.

Se han postulado factores neurológicos por la localización a menudo segmentaria del vitiligo, que parece obedecer a un patrón neural o de dermatomas, así como por la íntima relación entre el sistema nervioso y el pigmentario, que va desde el origen común del melanocito y la célula neural hasta la intervención de la hipófisis en la regulación de la melanogénesis mediante la hormona estimulante de los melanocitos. Se cree que las terminaciones nerviosas secretan sustancias citotóxicas, como el neuropéptido Y, que destruyen los melanocitos. También aumenta la concentración de noradrenalina y disminuye la acetilcolinesterasa, lo que también produce citotoxicidad.

Otra teoría emergente del vitiligo explica la corta supervivencia de los melanocitos debido a señales alteradas de supervivencia celular provenientes de los queratinocitos. Por microscopia electrónica se encuentran cambios degenerativos en melanocitos y queratinocitos, y pueden ser inducidos o exacerbados por algunos medicamentos como el imiquimod.

La teoría de la melanocitorragia, que explica el fenómeno de Koebner, propone que con los traumatismos, la tenascina, que está alta e inhibe la adhesión de los melanocitos a la fibronectina, condiciona que los melanocitos migren hacia la superficie y se pierdan.

En *estudios psicológicos* se han observado problemas de inhibición psicosexual, histeria, hostilidad, neurosis de angustia, dificultad para establecer buenas relaciones familiares e introversión. Se cree que dichos factores se relacionan con esta dermatosis que ocasiona alteración de la imagen corporal, lo que necesariamente tiene a su vez repercusiones sobre el aspecto psíquico, por problemas de aceptación laboral o social y que alteran la calidad de vida. Muchas veces los factores desencadenantes son trastornos emocionales o estrés, incluso el estrés físico.

Clasificación

1. Segmentario.
2. No segmentario.
3. Localizado, generalizado, universal.

Cuadro clínico

El reconocimiento de los diversos subtipos de vitiligo y sus patrones de lesión es importante porque éstos influyen en el pronóstico a través de la actividad de la enfermedad, progresión y respuestas de tratamiento. Las lesiones tienden a la bilateralidad y simetría; predominan en el dorso de las manos, muñecas, antebrazos, contorno de ojos y boca, piel cabelluda, cuello, puntas de los dedos, zonas genitales y pliegues de flexión (figs. 21-1 a 21-3).

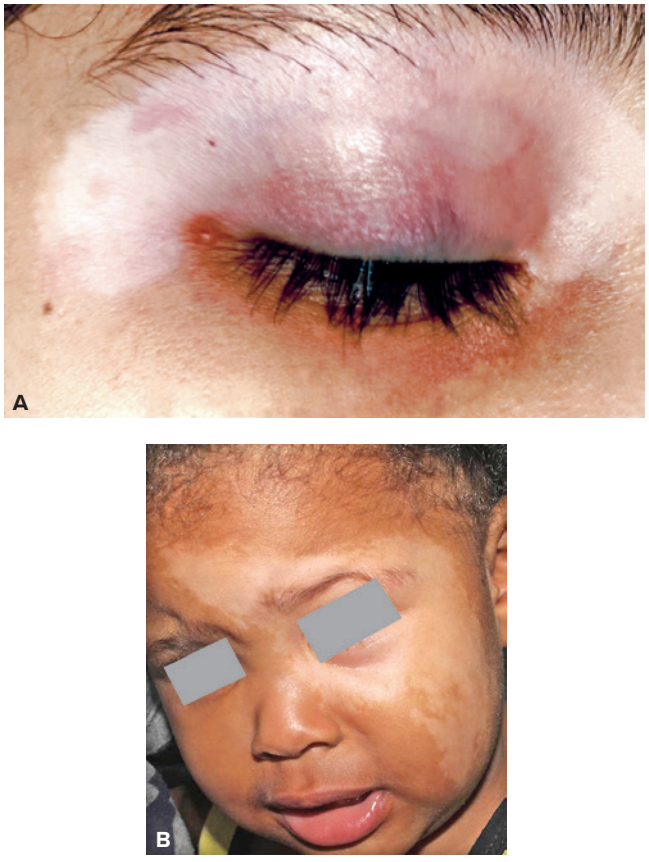


Figura 21-1. **A.** Vitiligo palpebral. **B.** Vitiligo facial.

booksmedicos.org

Figura 21-2. Vitiligo diseminado con poliosis.

Las lesiones pueden ser localizadas (focales si afectan un área circunscrita, o segmentarias, si se restringen parcial o totalmente a un dermatoma), diseminadas, generalizadas a toda la superficie cutánea o a más de 50% de superficie corporal, o incluso universales, si afectan más de 80% de la superficie corporal. El tipo generalizado es el más frecuente y puede ser acrofacial, vulgar o mixto. El tipo segmentario es la forma más estable y tiene distribución dermatomal. Las manchas suelen aparecer en zonas de roce, presión o fricción, lo que refleja fenómeno de Koebner.

Se presentan manchas hipocrómicas o acrómicas de tonalidad blanco mate uniforme, con límites netos; pueden ser curvilíneas. El tamaño varía desde puntiformes hasta abarcar segmentos completos (fig. 21-4). Pueden ser confluentes y formar figuras irregulares, dejando islotes de piel

Figura 21-3. **A** y **B.** Vitiligo de las extremidades.

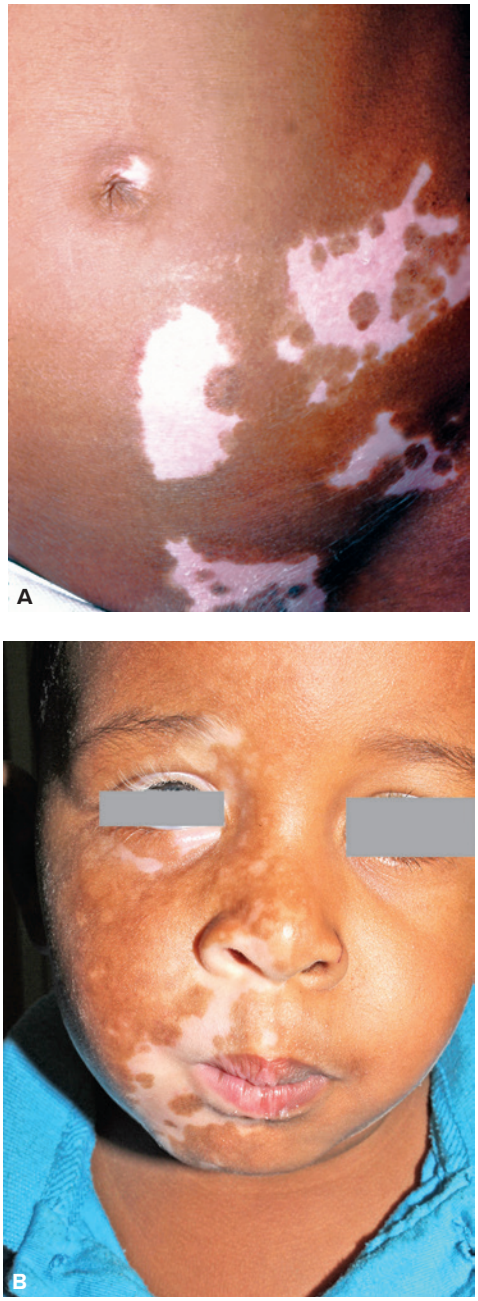


Figura 21-4. **A** y **B**. Vitiligo segmentario.

booksmedicos.org

Figura 21-5. **A** y **B**. Vitiligo genital.

sana o manchas efelideformes. Algunas están rodeadas de un halo hipercrómico; rara vez hay un borde inflamatorio (vitiligo inflamatorio). Se han descrito formas tricrómicas, cuatricrómicas y pentacrómicas y el vitiligo azul, por las tonalidades que adquieren las manchas.

Puede afectar la mucosa oral o genital (fig. 21-5). Hay leucotriquia o poliosis en algunas zonas de piel cabelluda, cejas, pestañas y vello corporal (fig. 21-2).

La evolución es crónica, asintomática e imposible de predecir. Algunos pacientes refieren prurito discreto antes de la aparición de las manchas, que puede ser brusca o lenta e insidiosa. Se ha hablado del previtiligo invisible el cual sólo se demuestra con luz de Wood, o de un eritema que precede a las manchas.

La extensión del padecimiento puede ser rápida, lenta o intermitente; a veces las lesiones permanecen estacionarias o estables, cuando persisten sin cambios por más de seis meses. Puede haber repigmentación espontánea en 8 a 30%, aunque casi siempre es parcial y limitada; se ha documentado regresión espontánea en 1.3%.

Una variedad poco frecuente es la *leucopatía punctata et reticularis* simétrica o enfermedad de Safú, variedad reticulada diseminada y simétrica que predomina en las islas de Japón.

Pueden relacionarse con el vitiligo hipoacusia y anormalidades oculares (iritis). En áreas amelánicas aumenta el riesgo de quemadura solar y teóricamente de cáncer de piel. El vitiligo en pacientes con melanoma metastásico puede representar un signo de buen pronóstico. Análisis anatomopatológicos han descrito melanoma en regresión con metástasis linfáticas años antes de desarrollar vitiligo. Ese contexto de leucoderma/melanoma puede ser el resultado de una respuesta inmunológica contra los melanocitos (respuesta inmune inductora y efectora). Se ha observado que, tanto la inmunidad humoral como celular, tienen un papel inmunorregulador en la citotoxicidad contra el tumor y contra las células melanocíticas. Aunque varias enfermedades autoinmunes en embarazadas se han vinculado con abortos recurrentes, bajo crecimiento intrauterino y preeclampsia, esta asociación no se ha encontrado en embarazadas con vitiligo.

El diagnóstico es clínico y para llegar a éste es fundamental la exploración física integral con luz de Wood. La biopsia de piel no es necesaria para el diagnóstico y se realiza para excluir otras enfermedades hipocromiantes. Es aconsejable la interconsulta a oftalmología y a revisión audiométrica tonal. Debe investigarse enfermedad tiroidea autoinmune que puede preceder al vitiligo, coincidir con éste, o seguirlo, principalmente en la población pediátrica en la cual la prevalencia es de 24%. Otros exámenes deberán realizarse de acuerdo con las asociaciones que se sospechen.

El SAVES (*Self Assessment Vitiligo Extent Score*) es un instrumento de evaluación clínica, factible, rápido y fácil de usar. Muestra buena correlación con el puntaje emitido por el especialista sobre la extensión de la enfermedad. Además, puede ser utilizado para establecer, epidemiológicamente, patrones de vitiligo en diferentes instituciones y regiones del mundo.

Datos histopatológicos

En la etapa inflamatoria puede haber daño de la unión dermoepidérmica, con una dermatitis de interfaz liquenoide, o en la dermis superficial un infiltrado linfocítico. En etapas tempranas hay pocos melanocitos dopa-positivos y algunos gránulos de melanina en la capa basal.

En lesiones establecidas puede haber melanocitos, pero no son funcionales; llegan a estar reducidos en número o faltar por completo (tinción de Fontana-Masson). Los melanocitos afectados tienen núcleo dentado, citoplasma alargado, con dendritas y gránulos de melanina abundantes; algunos autores suponen que quedan reemplazados de manera gradual por células claras que se supone son células de Langerhans, pero otros opinan que el número de estas células no guarda relación con la acromía. Por estudio inmunohistoquímico se pueden detectar melanocitos activos o latentes: DOPA, HMB45, Mel-5 y NKI/beteb.

booksmedicos.org

Exámenes de laboratorio

En algunos casos es necesaria una glucemia o un perfil tiroideo.

Diagnóstico diferencial

Nevo de Sutton (fig. 131-1) y otros nevos acrómicos (fig. 23-3), casos indeterminados de lepra (fig. 82-10), discromía por hidroquinona (figs. 25-1 a 25-3) y otros fenoles, mal del pinto (figs. 30-3 y 30-4), pitiriasis versicolor (figs. 95-1 y 95-2), pitiriasis alba (fig. 24-1), leucodermias residuales, albinismo (fig. 22-1), piebaldismo (figs. 23-1 y 23-2), liquen escleroso (fig. 49-20), lupus eritematoso discoide (fig. 31-5), hipomelanosis *guttata* idiopática, hipomelanosis de Ito (fig. 60-4), esclerosis tuberosa con manchas de "hojas de maple" (fig. 55-4), síndromes de Alezzandrini, Vogt-Koyanagi-Harada, de Waardenburg y de Chédiak-Higashi.

Tratamiento

No hay uno por completo eficaz, muchas veces es necesario combinarlos o usarlos en forma cíclica. Independientemente del tratamiento, en algunos pacientes (sobre todo niños) existe repigmentación total o parcial; en otros la dermatosis persiste de por vida.

Es una enfermedad psicológicamente devastadora, especialmente en personas de piel oscura y cuando aparece en partes expuestas. En algunos sitios se aplican pruebas para medir las repercusiones sobre la calidad de vida (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) y prueba estandarizada PHQ-10 altamente específico, para indagar depresión e ideación suicida en pacientes dermatológicos.

Es necesario informar a los pacientes que no hay cura para el vitiligo, que no se trata de mal del pinto ni de enfermedad contagiosa o hereditaria; muchas veces basta la psicoterapia para ayudar al paciente a adaptarse a las manchas e incluso parece ayudar a disminuir la progresión de la enfermedad; se ha hablado de que puede modificar su progresión; las repercusiones son más importantes si la piel es morena o negra; en los pacientes seleccionados pueden usarse sedantes o antidepresivos según el caso; es importante no alarmar al enfermo o la familia, protegerlo de los charlatanes y señalar que la respuesta es diferente, si es localizado, si la evolución es corta y si es segmentario o no segmentario.

El tratamiento puede ser tópico o sistémico, y médico o quirúrgico, e individualizarse a cada paciente. Las lesiones acrales son resistentes a los tratamientos.

Se han recomendado aplicaciones diarias de una solución de éter sulfúrico con ácido acético glacial al 3%. También se usan soluciones alcohólicas con esencia de lima o bergamota al 30%, con el riesgo de ocasionar hiperpigmentación perilesional y quemaduras. En caso de intolerancia o fracaso de los tratamientos de primera línea, se tiene como alternativa la fototerapia. La meladinina y los psoralenos sintéticos locales o sistémicos se combinan con exposición a luz solar (PUVA-SOL) o artificial; deben usarse con precaución por su potente efecto fotoirritante que suele suscitar grandes quemaduras, y siempre con fotoprotección. La luz ultravioleta tiene acción inmunosupresora y estimula la proliferación y migración de los melanocitos; el tratamiento con PUVA se reserva para pacientes con lesiones extensas y diseminadas o generalizadas. Los psoralenos indicados son 5-metoxipsoraleno y 8-metoxipsoraleno (metoxaleno); no deben administrarse ante una enfermedad hepática o renal, fotosensibilidad, cáncer de piel, embarazo o lactancia; se recomienda utilizar siempre protección ocular, por el riesgo de catarata. Otros psoralenos de uso tópico o sistémico junto con UVA son la kelina (KUVA) y la fenilalanina tópica u oral (PAPUVA).

El tratamiento con NB-UVB (radiación ultravioleta B de banda angosta) de 311 nm es ahora de primera elección y comparativamente produce mejor repigmentación que PUVA, así como menor vinculación con cáncer de piel a largo plazo; carece de efectos secundarios sistémicos y se puede utilizar en embarazo y lactancia, aunque deben protegerse los ojos. No hay consenso en cuanto a la duración del tratamiento, por lo general se deben observar resultados en 3 a 6 meses.

Pueden presentarse ampollas asintomáticas localizadas fundamentalmente en los miembros inferiores, que se resuelven sin necesidad de tratamiento. El diagnóstico diferencial debe plantearse con una reacción fototóxica, con la seudoporfiria y con el penfigoide ampolloso inducido por PUVA. Otros efectos secundarios son: las reacciones fototóxicas, la hiperpigmentación cutánea, aparición de signos de daño actínico, como lentigos o queratosis actínicas. Está cobrando un lugar importante la fototerapia casera con NB-UVB (*home phototherapy*). Además, se ha intentado la adición de psoralenos con NB-UVB, obteniéndose mayor porcentaje de reducción en los puntajes VASI y requiriendo una menor dosis acumulativa de radiación, así como una respuesta más temprana. Se requieren estudios con periodos de tratamiento más largos y seguimiento para determinar la eficacia y seguridad a largo plazo.

Se deberá encontrar la ruta médico-legal más adecuada para que al paciente y sus familiares se les entrene y se realice la supervisión periódica para comprobar que se cumplan las instrucciones del especialista, considerando que la dosis de radiación (potencia) son modificadas periódicamente según la respuesta en la piel de cada paciente.

El láser excimer de luz monocromática de 308 nm (MEL) y el láser bioskin de 311 nm están aprobados por la FDA y son prácticos y útiles para lesiones localizadas. Se ha usado también el láser HeNe (Helio Neón de 632.8 nm) y el láser fraccionado de 10 600 nm para vitiligo segmentario. Tienen efecto inmunosupresor y estimulante de los melanocitos. Se indican 2 a 3 sesiones por semana, con repigmentación: 2 a 3 meses en promedio. La repigmentación es de 50 al 100% de la superficie comprometida en más del 60% de los pacientes, y es de forma homogénea y centrípeta, con islotes perifoliculares oscuros.

Se han usado antioxidantes como los inhibidores de la reductasa de tiorredoxina, y la combinación de superóxido dismutasa y catalasa (Extramel). Logran efecto antioxidante,

booksmedicos.org

con dos aplicaciones por día, y con aparición de repigmentación entre 2 a 3 meses en promedio; pueden combinarse con PUVA y NB-UVB y como monoterapia han mostrado eficacia similar a la de la betametasona al 0.05% por vía tópica.

Polipodium leucotomos es un helecho con propiedades inmunomoduladoras, antioxidantes y de fotoprotección; se administra por vía tópica o sistémica. Se dosifica a razón de 7.5 a 10 mg por kg/día por un tiempo no menor a 18 meses.

Se recomiendan los glucocorticoides (véase cap. 169), que modulan la respuesta inmunitaria, en pacientes con vitiligo poco extenso, de corta evolución, de preferencia por vía tópica; sus efectos secundarios limitan el tiempo de tratamiento. Los sistémicos pueden producir mejoría o al menos detención de la progresión, pero tiene que evaluarse el riesgo-beneficio debido a sus efectos secundarios y a que al suspenderlos la enfermedad se reactiva. En caso de optar por los corticosteroides se recomiendan los potentes en general, los de baja potencia en cara y pliegues, y los de mediana potencia en menores de 12 años de edad (cap. 1); tienen poca repercusión sistémica el furoato de mometasona y aceponato de metilprednisolona. Falta aún determinar la eficacia, seguridad y dosis óptimas de los esteroides sistémicos. Algunos autores recomiendan minipulsos orales semanales o mensuales.

Los inhibidores de la calcineurina tópicos, tacrolimus y pimecrolimus, producen resultados similares o bien ligeramente inferiores a los de los corticosteroides tópicos, aunque carecen de sus efectos secundarios; se recomiendan para periodos cortos o largos intermitentes. Su utilidad se manifiesta después de 3 a 6 meses de aplicación y en la cabeza y cuello principalmente. Pueden usarse solos o en combinación con fototerapia. El tacrolimus al 0.03 o 0.1% en ungüento no está aprobado en menores de dos años, en quienes puede aplicarse el pimecrolimus en crema al 1%. Los análogos de la vitamina D_3 (tacalcitol, calcitriol, calcipotriol, o calcipotrieno) (véase cap. 169), pueden ser útiles en combinación con corticosteroides tópicos y/o con fototerapia; como monoterapia, dos veces al día, son menos eficaces que éstos. Son seguros en niños y adultos. Las precauciones de aplicación en psoriasis los limitan a menos de 30% de la superficie corporal y no más de 100 g por semana.

En el vitiligo segmentario o localizado y estable y resistente a tratamiento no quirúrgico, se utilizan a veces miniinjertos autólogos de piel obtenidos de preferencia por sacabocados; se llega a dar tratamiento coadyuvante con PUVA o NB-UVB; puede producirse fenómeno de Koebner. También se han utilizado los injertos de espesor parcial y se ha recurrido a trasplantes de melanocitos autólogos obtenidos a partir de ampollas generadas por aspiración o por nitrógeno líquido, y cultivos de melanocitos *in vitro*. En la actualidad se ha utilizado trasplante autólogo de unidades foliculares. como el éter monobencílico de hidroquinona al 5 a 20%. Se han usado los láseres de rubí y de alexandrita para este fin. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, que induce muerte de los melanocitos e inhibe la diferenciación melanocítica, no están aprobados para el tratamiento de repigmentación, pero ésta se ha conseguido cuando se han aplicado para otras enfermedades concurrentes con vitiligo, como espondilitis anquilosante o psoriasis. También se ha mostrado detención en la progresión del vitiligo con minociclina; con otros inmunosupresores sistémicos, como la ciclosporina (véase cap. 169), la azatioprina (véase cap. 169) y la ciclofosfamida (véase cap. 169) se ha conseguido repigmentación mínima a moderada. Hay resultados prometedores con los inhibidores JAK (tofacitinib, ruxolitinib) solos o combinados con NB-UVB y las estatinas (simvastatina).

No se obtienen resultados definitivos con otros extractos de plantas, como el difur, el ácido fólico, ácido ascórbico, vitamina E o vitamina B, ácido alfalipoico, suplemento C con antioxidantes orales y *ginkgo biloba.* Se ha suspendido la vibropuntura y la administración de l-dopa. Tampoco hay pruebas de la eficacia real del extracto de placenta humana (melagenina) en vehículo hidroalcohólico al 5% ni de los inhibidores de prostaglandina o la prostaglandina E2. Es prometedor el desarrollo de precursores de melanocitos, células madre o células cutáneas reprogramadas.

El afamelanotide ha mostrado beneficio en su formulación de liberación lenta con polímeros mejor que en solución salina, se administra por vía subcutánea. Es el primer análogo de la hormona estimulante de los melanocitos-α; se une al receptor de la melanocortina-1 (MC1R) que señaliza para incrementar la síntesis de melanina, promover los procesos de reparación de ADN, modular la inflamación y actuar como antioxidante. Su efecto es mayor si se combina con NB-UVB. Aún no disponible.

La despigmentación es una opción para el paciente cuando la extensión del vitiligo supera el 80% de la superficie corporal, aunque las guías de tratamiento proponen la despigmentación definitiva con una extensión del 50% de la superficie corporal total. Se emplea la hidroquinona o éter monobencílico en altas concentraciones en formulaciones, del 8 al 20%.

A veces el mejor tratamiento es el camuflaje. Puede usarse micropigmentación dérmica permanente (tatuajes) ante vitiligos estables, y en zonas específicas como labios, areolas y pezones. Son útiles los maquillajes opacos, autobronceadores cosméticos con dihidroxiacetona en concentración de hasta 5% y que duran hasta 10 días, y otros de tipo comercial (Cover Mark®, Dermacrome®, Dermablend® y Clinique Bronze Gel®), que son fáciles de aplicar, de aspecto natural, resistentes al agua (aunque se eliminan con el sudor) y en algunos casos contienen protectores contra la luz solar.

Pronóstico

Son indicadores de mal pronóstico: historia familiar, participación de mucosas, koebnerización, subtipos tri hasta pentacrómico, despigmentación "en confetti" y enfermedad no segmentaria.

Son indicadores de buen pronóstico: pacientes jóvenes, inicio reciente, lesiones en regiones facial, cervical y tronco y presencia de repigmentación folicular.

booksmedicos.org

Diversos procederes terapéuticos que intentan ayudar a los pacientes, implican esfuerzos ilimitados y el resultado final es poco. El vitiligo es un modelo médico frecuente de esta reflexión, ya que algunos de los enfermos, aún mejorando en su estado anímico muestran, después de un tiempo considerable, el limitado beneficio de numerosos y variados tipos de tratamientos.

Bibliografía

Akay BN, Bozkir M, Anadolu Y, Gullu S. *Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24(10):1144-50.

Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. *Vitiligo: A comprehensive overview. Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up*. J Am Acad Dermatol 2011; 65:473-91.

Anbar TS, El-Sawy AE, Attia SK, Barakat MT, Moftah NH, El Ammawy TS, *et al. Effect of PUVA therapy on melanocytes and keratinocytes in non-segmental vitiligo: histopathological, immuno-histochemical and ultrastructural study.* Photodermatol Photoimmunol Photomed 2012; 28:17-25.

Anderson KL, Huang KE, Huang WW, Feldman SR. *Training for prescribing in-office and home pho totherapy.* Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2015; 31:325-332.

Bansal S, Sahoo B, Vijay Garg V. *Psoralen–narrow band UVB phototherapy for the treatment of vitiligo in comparison to narrow band UVB alone.* Photodermatol Photoimmunol Photomed 2013; 29: 311–317.

Bishnoi A, Parsad D. *Clinical and Molecular Aspects of Vitiligo Treatments.* Int J Mol Sci 2018; 19(5):E1509.

Bishnoi A, Parsad D. *Clinical and Molecular Aspects of Vitiligo Treatments*. Int J Mol Sci. 2018; 18;19 (5):1-15.

Castanedo-Cazares JP, Cortes-Garcıa JD, Fuentes-Ahumada C, Martinez-Rosales K, Torres-Alvarez B. *Repigmentation patterns induced by NB-UVB and their relationship with melanocytic migration and proliferation in vitiligo.* Photodermatol Photoimmunol Photomed 2016; 32: 269-275.

Dahir AM, Thomsen SF. *Comorbidities in vitiligo: comprehensive review.* Int J Dermatol. 2018; 57(10):11-57-64.

Donaparthi N, Chopra A. *Comparative study of efficacy of epidermal melanocyte transfer versus hair follicular melanocyte transfer in stable vitiligo.* Indian J Dermatol 2016; 61: 640–644.

Falabella R, Escobar C, Borrero I. *Treatment of refractary and stable vitiligo by transplantation of in vitro cultured epidermal autografts bearing melanocytes*. J Am Acad Dermatol 1992; 26:230-6.

Felsten L, Alikhan A, Petronic-Rosic V. *Vitiligo: A comprehensive overview. Part II: Treatment options and approach to treatment*. J Am Acad Dermatol 2011; 65:493-514.

Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, *et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo*. Br J Dermatol 2008; 159:1051-1076.

Kim SR, Heaton H, Liu LY, King BA. *Rapid Repigmentation of Vitiligo Using Tofacitinib Plus Low-Dose, Narrowband UV-B Phototherapy.* JAMA Dermatology; 2018: 154;3:370-371.

Kohli L, Veenstra J, Hamzavi I. *Vitiligo assessment methods -Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment.* Br J Dermatol 2015; 172(2):318-319.

Laila Benzekri, PhD, Yvon Gauthier. *Clinical markers of vitiligo activity*. J Am Acad Dermatol 2017; 76:856-62.

Lim H, Grimes PE, Agbai O, *et al. Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy For the Treat ment of Vitiligo. A Randomized Multicenter Trial*. JAMA Dermatol. 2015;151(1):42-50.

Majid I, Mysore V, Salim T, *et al. Is lesional stability in vitiligo more important than disease stability for performing surgical interventions? Results from a multicen tric study.* J Cutan Aesthetic Surgery. 2016; 9(1):13-19.

McDonald K, Shelley A, Jafferany M. *The PHQ-2 in Dermatology—Standardized Screening for Depression and Suicidal Ideation.* JAMA Dermatol 2018; 154(2):139-141.

Minder EI, Barman-Aksoezen J, Schneider-Yin X. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afamelanotide and its Clinical Use in Treating Dermatologic Disorders.* Clin Pharmacokinet 2017; 56 (8):815-23.

Nanja van Geel N, Lommerts JE, Bekkenk MW, Cecilia AC, Prinsen CAC *et al. Development and validation of a patientreported outcome measure in vitiligo: The Self Assessment Vitili go Extent Score (SA-VES).* J Am Acad Dermatol 2017; 76:464-71.

Ortega-Rojo AT, García-Romero MT, Lacy-Niebla RM. *El vitiligo y su repigmentación.* DCMQ 2009; 7(4):270-279.

Parsad D, Gupta S. *IADVL Dermatosurgery Task Force. Standard guidelines of care for vitiligo surgery*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74 Suppl:S37-45.

Patel P, Sanghvi S, Patel P, *The Vedic Viewof Vitiligo.* JAMA Dermatology 2018;154;4:434.

Poletti ED, Muñoz-Sandoval R. *Victoria ¿"pírrico-terapéutica"?*. Med Int Mex 2010; 26(5):492-497.

Poletti ED, Muñoz-Sandoval R, Escobedo Terrones E, Alcalá E.I. *PUVASOL: ¿la fuerza de la costumbre? Reflexiones y propuestas en consideración a tres casos iatrógenos*. Dermatología Rev Méx 2010; 54(4):222-227.

Redondo P, Del Olmo J. *Vitiligo and Cutaneous Melanoma.* N Eng J Med 2008; 359; 3.

Rodrigues M. *Skin cancer risk (nonmelanoma skin cancers/melanoma) in vitiligo patients*. Dermatol Clin 2017; 35:129-134.

Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG. *Current and emerging treatments for vitiligo.* J Am Acad Dermatol 2017; 77:17-29.

Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG *et al. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo*. J Am Acad Dermatol 2017; 77:1-13.

booksmedicos.org

Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, *et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibtor ruxolitinib*. J Am Acad Dermatol 2017; 76:1054-1060.

Rzepecki AK, McLellan BN, Elbuluk N. *Beyond Traditional Treatment: The Importance of Psychosocial Therapy in Vitiligo*. J Drugs Dermatol. 2018,1; 17(6):688-691.

Sahu P, Jain VK, Aggarwal K, Kaur S. *Tacalcitol: a useful adjunct to narrow-band ultraviolet-B photo therapy in vitiligo.* Photodermatol Photoimmunol Photomed 2016; 32:262-268.

Sosa JJ, Currimbhoy SD, Ukoha U, *et al. Confetti-like depigmentation: a potential sign of rapidly progressing vitiligo.* J Am Acad Dermatol 2015; 73:272-275.

Taghoobi R, Omidian M, Bagherani N. *Vitiligo: a review of the published work*. J Dermatol 2011; 38(5):419-31.

Taieb A, Alomar A, Bo M, *et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus.* Br J Dermatol 2013; 168:5-19.

Mohammad TF, Silpa Archa N, Griffith JL, Lim HW, Hamzavi IH. *Home phototherapy in vitiligo*. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2017;1-12.

Whitton ME, Ashcroft DM, González U. *Therapeutic interventions for vitiligo*. J Am Acad Dermatol 2008; 59(4):713-7.

booksmedicos.org

Albinismo universal

CAPÍTULO 22

Sinonimia

Albinismo oculocutáneo.

Definición

Genodermatosis autosómica recesiva por defecto o falta de la enzima tirosinasa necesaria en la melanogénesis. Se caracteriza por falta de pigmentación en piel, pelo y ojos; los dos primeros son de color blanco, y el iris es translúcido, con pupila de color rojo y nistagmo; puede ser exclusivamente ocular.

Datos epidemiológicos

Afecta a todas las razas y a ambos sexos. Ocurre en 1 de cada 5 000 a 25 000 nacimientos. El albinismo de tipo I tirosinasa-negativo es el más frecuente, los tipos II, III y IV son raros. En la isla de San Blas, en Panamá, ocurre en 1 a 7%; es una región donde se han observado muchos casos; se les llama "hijos de la luna". El síndrome de Hermansky-Pudlak tiene una frecuencia alta en Puerto Rico. Los tipos II y III se observan en Sudáfrica y afroamericanos, y el tipo IV en asiáticos.

Como resultado de la consanguinidad es común en África subsahariana, y se relaciona con estigma y superstición. Se cree que un blanco preñó a la madre o es el espíritu de un colonizador. En Tanzania y Burundi las partes del cuerpo se consideran de buena suerte y con poderes mágicos, por lo que se han incrementado los raptos de estos casos.

Etiopatogenia

Fue descrito por Garrod como uno de los errores congénitos del metabolismo; hoy se considera una enfermedad genética heterogénea causada por mutaciones en genes diversos, que pueden ser sindrómicos (TYR, OCA2, TYRP1 y SLC45A2) o no sindrómicos (HPS1, LYST, MYO5A, entre otros). La herencia es autosómica recesiva. Hay una alteración del gen que codifica para tirosinasa y, por ello, una falla en la conversión de tirosina en melanina. El número de melanocitos es normal, pero el contenido de melanina está reducido, se presenta alteración de enzimas en los melanosomas, de los organelos que producen melanina, de la maduración de melanosomas o de la distribución de melanocitos.

En el tipo IA o tirosinasa-negativo (OCA1), la alteración se encuentra en el cromosoma 11 (11q14-q21); el número de melanocitos es normal, pero nunca se forma melanina por falta completa de actividad de tirosinasa como consecuencia de mutación del gen *TYR*. En el tipo IB (OCA1B) o forma mutante amarilla, hay tirosinasa, pero con actividad reducida; ocurre acumulación lenta de pigmento del tipo feomelanina, y no se forma eumelanina. El tipo I-TS o sensible a temperatura es análogo desde los puntos de vista genético y clínico al gato siamés, y la mutación condiciona albinismo en áreas calientes y pigmentación en áreas frías del cuerpo. En el tipo II (OCA2) o tirosinasa positivo, la alteración está en el cromosoma 15q11.2-q12; se observan genes normales para tirosinasa, la mutación ocurre en el gen *P* y los melanocitos no están alterados; no hay eumelanina al nacer. El tipo III depende de mutación en el gen *TYRP1* y el tipo 4, en el *MATP*.

Clasificación

Albinismo oculocutáneo tipos I a IV (OCA1A, OCA1B o mutante amarilla, OCA2, OCA3 y OCA4) y OCA1-TS. La variante OCA1 es la más grave.

Cuadro clínico

Se manifiesta por falta congénita total de pigmento; ello hace que la piel tenga color blanco nacarado, sea pálida o ligeramente rosada y seca, muy susceptible a las radiaciones solares, por lo que suele haber eritema e hiperqueratosis (figs. 22-1 a 22-3). El pelo es de color blanco o amarillo. El iris es transparente; la pupila se ve de color rosado o rojo durante la niñez, y gris-azulada en adultos; puede haber fotofobia, nistagmo, blefaroconjuntivitis, disminución de la agudeza visual, estrabismo, disminución de la visión estereoscópica e hipoplasia macular.

Las personas muy jóvenes pueden presentar elastosis solar, lesiones precancerosas o carcinomas, por la exposición al sol. En algunos pacientes hay sordera, retraso mental, cataratas, infecciones y seudohemofilia. La esperanza de vida es corta.

En el tipo *tirosinasa-negativo* nunca hay pigmentación y en el *tirosinasa-positivo* puede haber pigmentación melánica en forma de efélides en áreas expuestas a la luz; con el tiempo puede adquirirse una capacidad leve de pigmentación en la piel, el pelo y los ojos; las alteraciones son menos gra-

booksmedicos.org

Figura 22-1. Albinismo universal.

Figura 22-2. Albinismo, piel con hiperqueratosis y elastosis solar.

ves (fig. 22-3). El *albino amarillo* pierde pigmento detectable a partir del momento del nacimiento, y aparece un color rojo amarillento en la piel, el pelo y los ojos. El tipo *sensible a temperatura* tiene al nacer piel y pelo blancos, y ojos azules; a partir del momento de la pubertad aparece pelo oscuro en zonas frías (extremidades), pero permanece blanco en las calientes, como la cabeza y las axilas.

El *síndrome de Hermansky-Pudlak* es autosómico recesivo, con alteración del gen *HPS1*, que se localiza en el cromosoma 10q23. Se caracteriza por la tríada de albinismo oculocutáneo, hemorragia por defectos de la agregación plaquetaria, complicaciones sistémicas relacionadas con depósitos de lipofucsina en el sistema reticuloendotelial, y enterocolitis granulomatosa.

El *albinismo ocular* presenta las mismas características oftalmológicas que el albinismo oculocutáneo, sin trastornos pigmentarios de la piel; la herencia es ligada al sexo.

Figura 22-3. Albinismo, rasgos característicos.

22a Albinoidismo

Es la forma incompleta del albinismo universal; la piel es un poco más oscura, el pelo más áspero y no existe fotofobia ni nistagmo.

22b Síndrome de Chédiak-Higashi

La herencia es autosómica recesiva, la alteración se localiza en el gen *LYST* en el cromosoma 1q42; sobrevienen lesiones similares a las del albinoidismo, con pelos plateados, iris transparente, fotofobia, nistagmo y gran susceptibilidad a infecciones bacterianas, en ocasiones con pancitopenia, linfadenopatía y esplenomegalia.

Una forma pigmentada es excepcional. Lo más característico es la presencia de gránulos gigantes en granulocitos y monocitos en sangre periférica, así como en epidermis, dermis y pelo si se utilizan tinciones argénticas. Estos pacientes mueren por lo regular antes de cumplir los 10 años de edad sin un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

booksmedicos.org

22c Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Trastorno multisistémico el cual se manifiesta por uveítis, meningitis aséptica, afección acústica (hipoacusia neurosensorial o sordera), poliosis y áreas acrómicas en piel cabelluda, cara y cuello.

Se sugiere que las células Th17 tienen una función importante en el inicio y mantenimiento de la enfermedad.

Existe la hipótesis de una respuesta autoinmune que destruye o inactiva los melanocitos presentes en las leptomeninges, la cóclea y el epitelio del aparato uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides).

En el examen histopatológico se observan infiltrados mononucleares de linfocitos CD4.

Los glucocorticoides sistémicos constituyen el principal régimen terapéutico, y hay resultados alentadores con fármacos como ciclosporina, ciclofosfamida, clorambucilo y azatioprina.

Datos histopatológicos

Los melanocitos son normales en número y forma, con disminución total o parcial del pigmento melánico. En el tipo tirosinasa-positivo la incubación de epidermis con DOPA o tirosina forma pigmento. En el albinismo ocular y en niñas portadoras, la microscopia electrónica muestra macromelanosomas en piel y ojos.

Diagnóstico diferencial

Vitiligo (fig. 21-3). El síndrome de Chédiak-Higashi con el de Elejalde y Griscelli. El diagnóstico diferencial incluye los síndromes mencionados con anterioridad y se basa fundamentalmente en alteraciones de la piel, el pelo y los ojos. Se puede practicar diagnóstico molecular para establecer el defecto genético.

Tratamiento

El manejo es multidisciplinario: dermatológico, oftalmológico y oncológico. Por el riesgo de carcinogénesis y daño ocular se recomienda protección contra la luz solar, de preferencia con medios físicos (ropa adecuada y lentes oscuros o fotocrómicos). Es aconsejable la psicoterapia familiar y propiciar la integración social, pues su desarrollo, inteligencia y fertilidad son normales. A este respecto se ofrece información muy útil en: http://www.cbc.umn.edu/tad

Se debe educar para evitar la discriminación, y en sitios donde hay creencias erróneas dar soporte gubernamental para evitar su persecución.

Bibliografía

Bolognia J, Orlow S. (Cap. 65) *Biología del melanocito*. En: Bolognia J, Jorizzo J, Rappini J. Dermatología 1a. ed. Madrid. Elsevier 2004: 935-945.

Cruz-Inigo AE, Ladizinski B, Sethi A. *Albinism in Africa: stigma, slaughter and awareness campaigns*. Dermatol Clin 2011; 29(1):79-87.

Echenique I, García González JM, Echenique IA, *et al*. *Hermansky Pudlak syndrome: an unusual form of proctocolitis*. Bol Asoc Med P R 2008; 100(1):76-9.

Fang W, Yang P. Mini Review. *Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome.* Curr Eye Res 2008; 33:517-523.

Grønskov K, Ek J, Brondum-Nielsen K. *Oculocutaneous albinism*. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:43.

Halaban R, Moellmann G. *White mutants in mice shedding light on humans.* J Invest Dermatol 1993; 100(Suppl 2):S176S-85.

Hutton SM, Spritz RA. *Comprehensive analysis of oculocutaneous albinism among non-Hispanic caucasians shows that OCA1 is the most prevalent OCA type*. J Invest Dermatol 2008; 128(10):2442-50.

Kamaraj B, Purohit R. *Mutational analysis of oculocutaneous albinism: a compact review.* Biomed Res Int 2014; 905472.

Manga P, Kerr R, Ramsay M, Kromberg JG. *Biology and genetics of oculocutaneous albinism and vitiligo - common pigmentation disorders in southern Africa*. S Afr Med J 2013 Jul 29; 103(12 Suppl 1):984-8.

Russell-Eggitt I. *Albinism*. Ophthalmol Clin North Am 2001; 14(3):533-46.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders.* 2a. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005: 56-66.

Tomita Y. *The molecular genetics of albinism and piebaldism.* Arch Dermatol 1994; 130(3):355-8.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 23

Piebaldismo

Sinonimia

Albinismo parcial, leucodermia en golpe.

Definición

Genodermatosis autosómica dominante, con falta o deficiencia de melanocitos, que se caracteriza por una mancha acrómica que suele afectar la frente y un mechón triangular del pelo. No tiene tratamiento.

Datos epidemiológicos

Es poco frecuente. Ocurre en todas las razas y en ambos sexos. Se presenta en menos de 1 por 20 000 recién nacidos vivos.

Etiopatogenia

La herencia es autosómica dominante; es causado por mutaciones en el protooncogén c-KIT, ubicado en el brazo largo del cromosoma 4 (4q11-q12), que afecta en la vida embrionaria, la diferenciación y migración de melanoblastos a partir de la cresta neural y que codifica para un receptor de superficie tipo tirosina-cinasa, cuyos ligandos son factores de crecimiento para células progenitoras y mastocitos, necesarios para la proliferación de melanocitos. El fenotipo parece relacionarse con el sitio de la mutación. Existe falta o deficiencia de melanocitos, que pueden quedar reemplazados por células de Langerhans; también se observa falta de mastocitos, que se relaciona con la función pleiotrópica del grupo durante la embriogenia y la vida posnatal.

Cuadro clínico

Es congénito y persiste sin cambios toda la vida; en 80 a 95% hay una zona triangular despigmentada en la parte central de la frente (en forma de diamante), que se extiende en ocasiones al tercio interno de cejas, raíz nasal y mentón, incluso el pelo, aunque puede ser bilateral y simétrica (fig. 23-1), se pueden afectar las cejas y pestañas. Puede haber manchas acrómicas con tendencia a la simetría en la parte ventral de tórax y abdomen, en las regiones proximales de las extremidades, y rara vez en otros sitios (esquema 23-1). Dentro de estas zonas acrómicas rectangulares o romboidales y cerca de los bordes se pueden observar islas (de 1 a 5 cm de diámetro) de hiperpigmentación o de pigmentación normal (fig. 23-2). Las manifestaciones extracutáneas son raras.

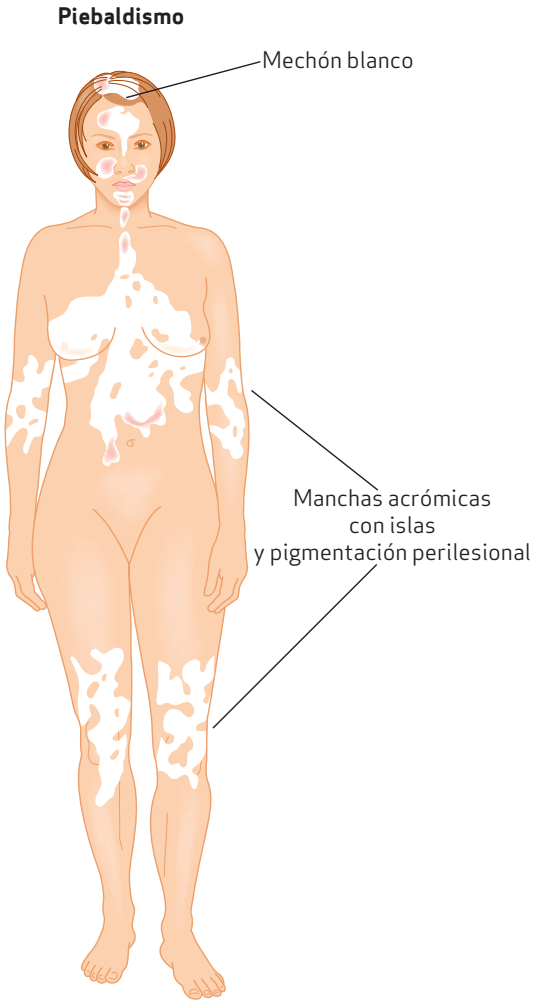
La asociación con sordera se conoce como síndrome de Wolff, que es autosómico recesivo. Se han descrito vinculaciones con otros síndromes genéticos como la neurofibromatosis 1 y hay cuatro asociaciones con síndromes clínicos y genéticos asociados con lesiones similares a piebaldismo, pero sin alteraciones en el gen c-KIT. El tipo 1 se considera la forma clásica de Waardenburg, con herencia autosómica dominante, desplazamiento lateral del canto interno de los ojos, raíz nasal ancha, heterocromía parcial o total del iris, sordera neurosensorial congénita unilateral o bilateral; en el tipo 2 no existe aumento de la distancia entre ambos cantos internos (distopia *cantorum*); el tipo 3 o *síndrome de Klein-Waardenburg*, es similar al tipo 1 con anomalía de las extremidades; el 4 es el fenotipo más gravemente afectado y puede relacionarse con enfermedad de Hirschsprung.

Datos histopatológicos

En la piel despigmentada están reducidos o no se observan melanocitos ni melanina en la capa basal, con reacción negativa respecto a DOPA; las células de Langerhans son normales.

Figura 23-1. Piebaldismo: acromía triangular frontal.

booksmedicos.org



Esquema 23-1. Representación esquemática del piebaldismo.

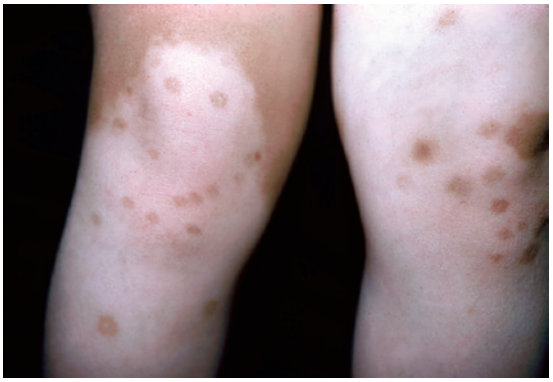


Figura 23-2. Piebaldismo: acromía de extremidades.

Diagnóstico diferencial

Vitiligo (figs. 21-1 y 21-2), albinoidismo, nevo acrómico o despigmentoso y nevo anémico (fig. 23-3). Para descartar los síndromes genéticos asociados con lesiones parecidas al piebaldismo son indispensables las valoraciones oftalmológica, neurológica, otorrinolaringológica y genética.

Tratamiento

La acromía en el piebaldismo no muestra respuesta a tratamientos médicos ni a fototerapia o láser. Se han propuesto varias técnicas quirúrgicas, que son poco factibles para el tratamiento de las grandes áreas, pues se requieren varias áreas donadoras y pueden dar por resultado cicatrices. Modalidades alternativas incluyen los autobronceadores o el camuflaje con maquillajes. Se debe extremar la fotoprotección y usar cremas antisolares para prevenir el cáncer de la piel.

23a • Nevo acrómico o despigmentoso

Es una mancha congénita o de inicio temprano hipomelanótica con límites menos netos que en el vitiligo, o incluso aserrados; sin cambios en su distribución, ausencia de borde hiperpigmentado. Afecta a ambos sexos por igual. Generalmene es localizada y no cruza la línea media, pero puede ser segmentaria siguiendo las líneas de Blaschko (cap. 60), o sistematizada. Puede tener forma circular o rectangular (fig. 23-3). El número de melanocitos es normal y la melanina está disminuida. Parece deberse a un defecto funcional de la transferencia de melanosomas a queratinocitos. Al frotar la lesión toma un aspecto eritematoso. Puede asociarse con poliosis, alteraciones neurológicas, oculares, musculoesqueléticas u órganos internos. Se ha intentado láser excimer de 308 nm, injertos cutáneos o con ampollas de succión.

Figura 23-3. Nevo acrómico.

booksmedicos.org

23b Nevo anémico

Es congénito y en ocasiones familiar. Se manifiesta por una mancha acrómica de límites irregulares. Predomina en el tronco, especialmente en el pecho. Al frotar el borde de la lesión la piel normal se enrojece, mientras que el nevo permanece inalterado. En el estudio histopatológico el número y tamaño de los melanocitos epidérmicos y los vasos dérmicos son normales; al parecer es una hipersensibilidad a catecolaminas que conduce a vasoconstricción. Se puede asociar a NF-1, esclerosis tuberosa y facomatosis pigmento vascular tipos II a IV.

Bibliografía

Jha AK, Sinha R, Prasad S. *Nevus depigmentosus with unilateral bluish sclera, a rare entity.* Indian Dermatol Online J 2015; 6(5):358-9.

Agarwal S, Ojha A. *Piebaldism: A brief report and review of the literature.* Indian Dermatol Online J 2012; 3(2):144-7.

Barnhill RL. *Textbook of Dermatopathology*. New York: McGraw-Hill, 1977:309-10.

Duarte AF, Mota A, Baudrier T, Morais P, Santos A, Cerqueira R, *et al. Piebaldism and neurofibromatosis type 1: family report.* Dermatol Online J 2010; 16:11.

Hazan C. *Piebaldism*. Dermatol Online J 2005; 30:11-18.

Kolb L, Krishnamurthy K. *Nevus anemicus.* StatPearsl[Internet]. Treasure Island (Fl): StatPearls Publishing; 2018 Jan-2017.

Janjua SA, Khachemoune A, Guldbakke KK. *Piebaldism: a case report and a concise review of the literature*. Cutis 2007; 80(5):411-4.

Lim KH, Pardanani A, Tefferi A. *KIT and mastocytosis*. Acta Haematol 2008; 119(4):194-8.

Thomas I, Kihiczak GG, Fox MD, Janniger CK, Schwartz RA. *Piebaldism: an update*. Int J Dermatol 2004; 43(10):716-9.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2a. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005:66-67.

Ward KA, Moss C, Sanders DSA. *Human piebaldism: relationship between phenotype and site of kit gene mutation*. Br J Dermatol 1995; 132:929-35.

booksmedicos.org

Pitiriasis alba*

CAPÍTULO 24

Sinonimia

Impétigo seco de Sabouraud, pitiriasis simple de Darier, dartos volante, jiotes.

Definición

Pitiriasis alba* es una dermatosis de evolución crónica y asintomática, frecuente en escolares, y caracterizada por manchas hipocrómicas cubiertas de descamación fina, que se localizan principalmente en cara, y en zonas expuestas a la luz solar. Hay algunas variantes clínicas.

Datos epidemiológicos

Es muy frecuente, se observa en 1 a 5% en la población general y en 32 a 34% de los pacientes atópicos y en 90% en menores de 12 años; figura entre los primeros cinco lugares de la consulta dermatológica de niños. Afecta a todas las razas, principalmente a las personas de piel oscura, y a ambos sexos, desde recién nacidos hasta adolescentes, con franco predominio en escolares. La frecuencia es mayor en primavera y verano, sobre todo en personas de niveles socioeconómicos bajos y más evidente en fototipos oscuros.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa; no está clara la relación con *Staphylococcus aureus* positivo para coagulasa, y con *Streptococcus viridans*; se relaciona con piel seca y podría incluirse en el grupo de las eccemátides. Se ha relacionado con piel seca, mala higiene corporal, falta de limpieza nasal, hidratación deficiente, exposición excesiva a la luz solar y terreno seborreico. Para algunos estas manifestaciones clínicas son sólo un estigma de atopia, o una hipopigmentación secundaria a una dermatitis no específica. Un estudio en Irak mostró asociación con vitiligo.

En la capa córnea se han demostrado alteraciones morfológicas y funcionales relacionadas con la humedad del ambiente y la capacidad de retención de agua. La hipocromía se ha atribuido a cambios posinflamatorios, disminución del tamaño de los melanosomas y el número de los mismos, menos melanocitos activos, baja capacidad de las células epidérmicas de captar gránulos de melanina o probable efecto de pantalla de una epidermis hiperqueratósica y paraqueratósica. En estudios ultraestructurales se han encontrado melanocitos degenerados y reducción del número de melanosomas.

La *forma pigmentada* se ha relacionado con melanodermatitis liquenoide; se atribuye a la presencia de melanina en la dermis superficial, y se observa infiltrado de linfocitos T que sugiere una reacción de hipersensibilidad de tipo IV; en estos casos algunos han encontrado una dermatofitosis independiente de la lesión.

Algunos estudios han mostrado atrofia de glándulas sebáceas, anemia por deficiencia de hierro y bajos niveles de cobre en sangre. Es falsa la relación popular con parasitosis intestinal, anemia, desnutrición y avitaminosis.

Cuadro clínico

Se localiza en cara, mejillas, región maseterina, frente, periferia de los orificios nasales, boca y conducto auditivo externo; también en caras externas de antebrazos, sobre todo el derecho en los niños, por la costumbre de limpiarse la nariz con éste. Se caracteriza por manchas hipocrómicas de 1 a 5 cm de diámetro, rodeadas de *hiperpigmentación perilesional* u ovales, mal delimitadas, cubiertas de escamas finas que se desprenden con facilidad; pueden ser únicas, pero casi siempre son múltiples (fig. 24-1).

Rara vez se presenta eritema inicial, pero muchas veces se observa; en adolescentes y jóvenes puede haber formas diseminadas, que afectan el tronco, las nalgas y las extremidades; es una dermatosis que también se relaciona con la piel reseca de pacientes atópicos. Se ha descrito una *forma pigmentada*, constituida por manchas de color azulado, rodeadas por hipocromía perilesional.

Figura 24-1. Pitiriasis alba.

* La pitiriasis alba (PA) o impétigo seco se ha separado aquí de la dermatitis solar hipocromiante; estos cuadros clínicos son difíciles de diferenciar, y en ocasiones se superponen. Algunos autores consideran que no existen criterios para el diagnóstico de la dermatitis solar hipocromiante.

booksmedicos.org

La evolución es crónica y asintomática; la fase eritematosa inicial, casi siempre pasa inadvertida. La enfermedad puede persistir meses o años, pero casi siempre cura sola después de la pubertad. Las lesiones son más evidentes si se examinan bajo la lámpara de Wood.

Datos histopatológicos

La biopsia se realiza sólo con fines académicos. La epidermis muestra hiperqueratosis y paraqueratosis; hay acantosis y espongiosis leves. Pueden observarse disminución de la pigmentación melánica de la capa basal, tapones foliculares y atrofia de las glándulas sebáceas. En la dermis papilar existe vasodilatación e infiltrados mononucleares perivasculares leves. En ocasiones se observa incontinencia del pigmento. En lesiones persistentes, el estudio inmunohistoquímico para linfocitos CD8 (citotóxicos) excluye linfoma cutáneo variedad hipocromiante.

Diagnóstico diferencial

Dermatitis solar hipocromiante (figs. 24-2 y 24-3), pitiriasis versicolor (figs. 95-1 y 95-2), eccemátides (fig. 10-1), nevos acrómicos, vitiligo (fig. 21-1), casos indeterminados de lepra (fig. 82-10), hipocromías poslesionales, liquen plano pigmentado, liquen trópico solar (fig. 49-19), y la hipomelanosis macular progresiva o *cutis trunci variata* que se observa en jóvenes, especialmente mujeres, que presentan en el tronco, sobre todo en región sacra, máculas numulares sin escamas.

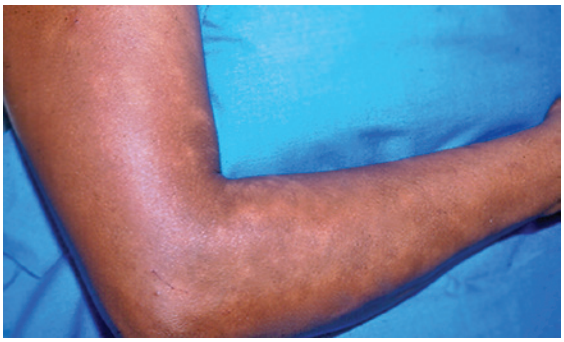


Figura 24-2. Dermatitis solar hipocromiante.

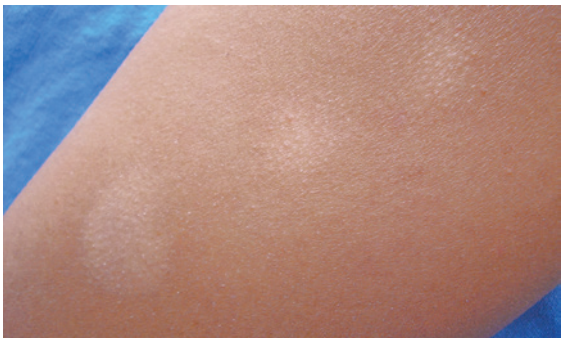


Figura 24-3. Dermatitis solar hipocromiante (pitiriasis alba).

24a Dermatitis solar hipocromiante

Sinonimia

Hipocromía actínica macular.

Definición

Es una variante de la pitiriasis alba que afecta la cara y zonas expuestas de brazos y antebrazos, constituida de inicio por grupos de pápulas foliculares algo pruriginosas que dejan placas hipocrómicas y escamosas asintomáticas; es frecuente en mujeres y niños.

Datos epidemiológicos

Se observa en países tropicales en costas y altiplanos. Es una de las dermatosis más frecuentes en estos sitios, pero no todos los pacientes acuden a consulta; predomina en mestizos. En encuestas dermatológicas en el medio rural mexicano se llega a diagnosticar en 85% de los jóvenes y niños; predomina en mujeres con una proporción de 3:1.

Etiopatogenia

Es evidente la participación de las radiaciones solares de 290 a 320 nm o de la luz visible. En 10% se señalan antecedentes de atopia. Se postula también que la luz solar broncea las zonas hipopigmentadas.

Cuadro clínico

Casi siempre aparece de manera súbita después de exposición intensa al sol; por lo general está diseminada en las mejillas, las caras externas de los brazos, y menos en el cuello y la cara posterior de los antebrazos. Si la exposición a la luz solar es más intensa de un lado, como en los conductores de automóviles, las lesiones predominan en este sitio (figs. 24-2 y 24-3). Excepcionalmente afecta al tronco o las extremidades inferiores.

La dermatosis está constituida inicialmente por eritema y pápulas foliculares poco pruriginosas, que se aplanan en el transcurso de 4 a 6 semanas. Se agrupan en placas asintomáticas de 1 a 4 cm, aisladas o confluentes; después quedan manchas hipocrómicas cubiertas de descamación fina, y de límites más o menos precisos; puede haber pigmentación central o periférica leve. La evolución es crónica y rara vez se complica por dermatitis por contacto.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis ortoqueratósica con formación de tapones córneos. Pueden observarse falta de pigmento melánico y

booksmedicos.org

acantosis leve. En la dermis hay infiltrados linfocíticos perivasculares leves a moderados. A veces se observa espongiosis, aumento de fibras elásticas o piel normal.

Datos de laboratorio

No se requieren análisis clínicos. La inmunofluorescencia directa ha mostrado en 10% depósitos de IgM en la unión dermoepidérmica.

Diagnóstico diferencial

Queratosis pilar (fig. 10-4), discromía en confeti (fig. 25-1); véase también el diagnóstico diferencial de pitiriasis alba.

Tratamiento

Se evita la exposición a la luz solar; se utilizan pantallas físicas como sombrero, sombrilla y prendas de manga larga. Algunos recomiendan pantallas solares con calamina y antipirina con óxido de cinc como vehículo, o filtros solares (cap. 1) o inhibidores de calcineurina como tacrolimus y pimecrolimus. En ocasiones se utilizan antipalúdicos por vía oral (véase cap. 169), como las cloroquinas, 100 a 200 mg/día, durante 4 a 6 semanas. También se recurre a pomadas saliciladas al 1 o 2%, pero en general son innecesarias. El tratamiento es difícil y las recidivas frecuentes, aunque el padecimiento carece de importancia como dermatosis.

Tratamiento

No es fácil; ninguno es específico, es una enfermedad autorresolutiva que desaparece en promedio en un año. Lavado con agua y jabón; aplicación de un protector solar y cremas emolientes. Si hay una infección superficial crema de yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol [Vioformo®]) al 1 o 3%, o una pomada queratolítica con ácido salicílico al 0.5 o 3% (véase Apéndice I); puede bastar una crema emoliente; algunos utilizan una crema con hidrocortisona durante periodos breves o con pimecrolimus al 2% o tacrolimus al 0.1% o vitamina D tópica. Si se presentan infecciones agregadas se tratan con antibióticos por vía sistémica. En pocos casos se necesita fotoquimioterapia (PUVA) o fototerapia con láser excimer de 308 nm.

Bibliografía

Aguilar-Urías PV, Boungermini-Goltz A, Valencia-Herrera AM *et al. Pitiriasis alba en la infancia: un enfoque clínico y terapéutico.* DCMQ 2011; 9(4):286-91.

Blessmann Weber M, Sponchiado de Ávila LG, Albaneze R, *et al. Pityriasis alba: a study of pathogenic factors.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16(5):463-8.

Fujita WH, McCormick CL, Parneix-Spake A. *An exploratory study to evaluate the efficacy of pimecrolimus cream 1% for the treatment of pityriasis alba.* Int J Dermatol 2007;46(7):700-5.

In SI, Yi SW, Kang HY, *et al. Clinical and histopathological characteristics of pityriasis alba.* Clin Exp Dermatol 2009; 34(5):591-7.

Jadotte YT, Janniger CK. *Pityriasis alba revisited: perspectives on an enigmatic disorder of childhood.* Cutis 2011; 87(2):66-72.

Laczynski CM, Cestari Sda C. *Prevalence of dermatosis in schoolars in the region of ABC paulista.* An Bras Dermatol 2011; 86(3):469-76.

Lin RL, Janniger CK. *Pityriasis alba.* Cutis 2005; 76(1):21-4.

Magaña M, Cazarín J, Magaña-Lozano M. *Pitiriasis alba versus dermatitis solar hipocromiante. Ejemplo de la mitología en la dermatología.* Actas Derm & Dermatopat 2003; 3(1-2):11-4.

Prasad S, Kumarasinghe W, Hoon-Tan S, *et al. Progressive macular hypomelanosis in Singapore: a clinic-pathological study.* Int J Dermatol 2006; 46:737-42.

Rigopoulos D, Gregoriou S, Charissi C, *et al. Tacrolimus ointment 0.1% in pityriasis alba: an open-label, randomized, placebo-controlled study.* Br J Dermatol 2006; 155(1):152-5.

Ruiz-Maldonado R. *Hypomelanotic conditions of the newborn and infant.* Dermatol Clin 2007; 25(3):373-82.

Sharquie KE, Noaimi AA, Salmo HM. *Pityriasis alba versus vitiligo.* J Saudi Society Dermatol & Dermatol Surg 2013;17 (2):51-54.

Toit M, Jordaan HF. *Pigmentary pityriasis alba.* Pediatr Dermatol 1993; 10(1):1-5.

Urano-Suehisa S, Tagami H. *Functional and morphological analysis of the horny layer of pityriasis alba.* Acta Dermatol Venereol 1985; 65(2):164-7.

Vargas Ocampo F. *Pityriasis alba: a histologic study.* Int J Dermatol 1993; 32(12):870-3.

Givler DN, Givler A. *Pityriasis alba.* StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls 2017-2017 May 14.

Miazek N, Michalek I, Pawlowska-Kisiel M, Olszewska M, Rudnicka L. *Pityriasis Alba–Common Disease, Enigmatic Entity: Up-to-Date Review of the Literature.* Pediatr Dermatol 2015;32(6):786-91.

Moreno-Cruz B, Torres-Álvarez B, Hernández-Blanco D, Castanedo-Cazares JP. *Double-blind, placebo-controlled, randomized study comparing 0.0003% calcitriol with 0.1% tacrolimus ointments for the treatment of endemic pityriasis alba.* Dermatol Res Pract 2012:303275.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 25

Discromía por hidroquinona

Sinonimia

Discromía en confeti de Latapí, leucomelanodermia areata.

Definición

Leucodermia que afecta cualquier parte de la piel; predomina en cara, manos y pies: está constituida por manchas acrómicas lenticulares o en forma irregular, de tamaño variable, a menudo permanentes, que aparecen en el sitio o a distancia de la aplicación de la hidroquinona o sus derivados.

Datos epidemiológicos

Afecta ambos sexos y aparece a cualquier edad, con predominio entre los 20 y 30 años. Se observa más en la piel oscura, quizá por susceptibilidad racial de tipo genético. Es más frecuente en asiáticos y latinoamericanos. Es una enfermedad yatrógena u ocupacional que llegó a representar hasta 0.5% de la consulta dermatológica, pero hoy es poco frecuente debido a las bajas concentraciones en productos dermatológicos. También se ha descrito la ocronosis exógena en pacientes de piel oscura y asiáticos.

Etiopatogenia

Es una leucodermia que se adquiere por contacto con productos fenólicos derivados del benceno, como la hidroquinona, un compuesto hidrosoluble muy inestable, pero principalmente con su éter monobencílico (monofenona), que genera despigmentación irreversible. Estas sustancias se usan en la preparación de guantes de caucho, sandalias y botas de hule, ligas, preservativos, ropa interior como fajas y sostenes, productos para revelado fotográfico, tintas de imprenta, uñas artificiales y cosméticos para manchas cutáneas. En ciertos países de Europa y Estados Unidos se han restringido los cosméticos con esta sustancia, por probabilidad de alteraciones hematológicas malignas. Otras sustancias fenólicas y catecoles se encuentran en detergentes, desinfectantes, insecticidas, aceites y resinas.

Al principio se produce una reacción aguda de tipo dermatitis por sensibilizantes, después de lo cual sobrevienen discromía local e ides (autoeccematización). Los productos populares con concentración al 4% tienen posibilidades de generar reacciones a hidroquinona.

Las sustancias actúan sobre el melanocito al interferir con la melanogénesis e impedir el efecto de la tirosinasa para que la tirosina se convierta en DOPA (cap. 1); también actúan en la oxidación; pueden producir destrucción de microscopia electrónica, lo cual revela falta de melanocitos y melanosomas.

La ocronosis secundaria a hidroquinona se manifiesta en las dermis superficial y media por gránulos finos de color café-amarillento entre los haces de colágeno y elastina, glándulas sudoríparas y macrófagos, o por fibras gruesas y bien definidas, de color ocre, semicirculares, alargadas o vermiformes, con aspecto de "bananos" en la biopsia (fig. 26-5).

Cuadro clínico

La distribución depende del sitio de contacto con la sustancia; existen manchas acrómicas pequeñas o grandes que adoptan aspecto vitiligoide. En la cara es típica la despigmentación reticular en manchas lenticulares de 2 a 3 mm, denominada "en confeti" o "en panal de abeja" (fig. 25-1). Casi siempre hay antecedentes de melasma y de uso de una crema blanqueadora (fig. 25-2). En manos, antebrazos, pies, pene u otras regiones, las manchas son de mayor tamaño, de forma irregular, y casi siempre tienen la forma del objeto que las originó: tiras de las sandalias o forma de bota o de calzón; por tanto, tienden a ser bilaterales y simétricas.

Figura 25-1. Discromía en confeti.

booksmedicos.org

Figura 25-2. Discromía por hidroquinona, pomada popular con hidroquinona.

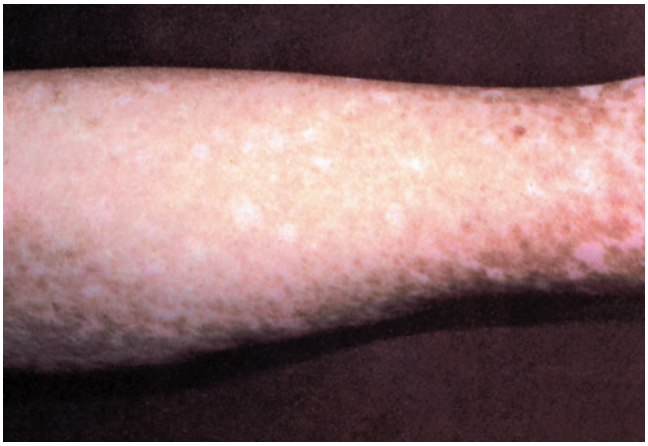


Figura 25-3. Ides discromiantes hidroquinónicas en los antebrazos.

En 20% de los enfermos se producen lesiones a distancia; se llaman ides discromiantes hidroquinónicas (hidroquinónides); predominan en manos y son manchas hipocrómicas o acrómicas (fig. 25-3).

La evolución es crónica y la despigmentación suele ser permanente, o puede ocurrir repigmentación en meses o años. En ocasiones es posible observar la etapa inicial, caracterizada por dermatitis aguda con eritema y descamación; si se continúa el uso de la sustancia causal o se usan otras, se presentan lesiones de tipo eccema o de dermatitis crónica con hiperqueratosis y liquenificación. Es rara la ocronosis exógena causada por estos derivados; se manifiesta por lesiones hipercrómicas reticuladas de color azulado, en ocasiones con aspecto de "pimienta o caviar" (fig. 26-4). En la dermoscopia se observan glóbulos café-grisáceos anulares o arciformes, y en la microscopia confocal, estructuras en banana no retráctiles.

Datos histopatológicos

Se observa la imagen de una dermatitis aguda o en regresión, con desaparición del pigmento de las células basales en unas zonas y aumento en otras; no hay melanocitos identificables, y la reacción de DOPA resulta negativa. La microscopia electrónica revela falta de melanocitos y melanosomas. La ocronosis secundaria a hidroquinona se manifiesta en las dermis superficial y media por gránulos finos de color café-amarillento entre los haces de colágeno y elastina, glándulas sudoríparas y macrófagos, o por fibras gruesas y bien definidas, de color ocre, semicirculares, alargadas o vermiformes, con aspecto de "bananos" (fig. 26-5).

Diagnóstico diferencial

Vitiligo (figs. 21-1 y 21-2), pitiriasis alba y dermatitis solar hipocromiante (figs. 24-1 a 24-3), nevos acrómicos (fig. 21-6), pitiriasis versicolor (figs. 95-1 y 95-2), casos indeterminados de lepra (fig. 82-10), hipomelanosis guttata idiopática de Matsumoto.

Tratamiento

Se retira la sustancia nociva; se evitan la exposición a la luz solar y el uso de jabón. Al principio puede aplicarse una pasta inerte, linimento oleocalcáreo, o una crema emoliente; después sustancias irritantes como las usadas en el vitiligo. Siempre deberá advertirse al paciente la posibilidad de que haya manchas irreversibles. La hidroquinona está contraindicada en el embarazo. En ocronosis exógena se puede usar el láser Q-switched Nd:YAG, 1064 nm.

Bibliografía

Andersen FA, Bergfeld WF, Belsito DV, *et al. Final amended safety assessment of hydroquinone as used in cosmetics*. Int J Toxicol 2010; 29(6 Suppl):274S-87.

Bolognia JL, Sodi SA, Osber MP, Pawelek JM. *Enhancement of the depigmenting effect of hydroquinone by cystamine and buthionine sulfoxine*. Br J Dermatol 1995; 133:349-57.

Chang P, Rodríguez-Pellecer R. *Ocronosis exógena; informe de un caso.* Dermatología CMQ 2014;12(3):199-202.

Chen Y, Chen J, Yun L, *et al. Hydroquinone-induced malignant transformation of TK6 cells by facilitating SIRT1-mediated p53 degradation and up-regulating KRAS.* Toxico let 2016; 259:133-142.

booksmedicos.org

Chen YJ, Liu WH, Chang LS. *Hydroquinone-induced FOXP3-ADAM17-Lyn-Akt-p21 signaling axis promotes malignant progression of human leukemia U937 cells.* Arch Toxicol 2017; 91(2):983-997.

Connor T, Braunstein B. *Hyperpigmentation following the use of bleaching creams: localized exogenous ochronosis*. Arch Dermatol 1987; 123:105-6.

Córdova ME, Pérez-Rojas DO, López-Marquet AD, Arenas R. *Ocronosis exógena en melasma facial.* Actas Dermo-Sifiliográficas, 2017; 108(4):381-383.

Gil I, Segura S, Martínez-Escala E, *et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopic features of exogenous ochronosis*. Arch Dermatol 2010; 146(9):1021-5.

Grojean MF, Thivolet J, Perrot H. *Leucomélanodermies accidentelles provoquées par les topiques dépigmentants*. Ann Dermatol Venereol 1982; 109:641-7.

Howard KL, Furner BB. *Exogenous ochronosis in a Mexican-American woman*. Cutis 1990; 45(3):180-2.

Latapí F. *Hidroquinona: su papel patógeno en dermatología*. Gac Méd Méx 1961; XCL(3):161-72.

Morand JJ, Ly F, Ligtburn E, Mahé A. *Complications of cosmetic skin bleaching in Africa*. Med Trop 2007; 67(6):627-34.

Nath AK, Thappa DM. *Kumkum-induced dermatitis: an analysis of 46 cases.* Clin Exp Dermatol 2007; 32(4):385-7.

Nishimaki-Mogami T. *Leukoderma caused by chemicals: mechanisms underlying 4-alkyl/aryl-substituted phenols- and rhododendrol-induced melanocyte loss.* Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku 2015;(133):13-20.

Regev L, Wu M, Zlotolow R, Brautbar N. *Hydroquinone, a benzene metabolite, and leukemia: A case report and review of the literature*. Toxicol Ind Health 2012; 28(1):64-73.

Ribas J, Schettini AP, Cavalcante M de S. *Exogenous ochronosis hydroquinone induced: a report of four cases.* An Bras Dermatol 2010; 85(5):699-703.

Tan SK. *Exogenous ochronosis. A diagnostic challenge*. J Cosmet Dermatol 2010; 9(4):313-7.

Tan SK. *Exogenous ochronosis in ethnic Chinese Asians: a clini- copathological study, diagnosis and treatment*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25(7):842-50.

Tan SK. *Exogenous ochronosis - successful outcome after treatment with Q-switched Nd:YAG laser.* J Cosmet Laser Ther 2013; 15(5):274-8.

Simmons BJ, Griffith RD, Bray FN, *et al. Exogenous ochronosis: a comprehensive review of the diagnosis, epidemiology, causes, and treatments.* Am J Clin Dermatol 2015;16(3):205-12.

Vargas F, Valdés P, Arenas R. *Ocronosis exógena. ¿Qué tanto la diagnosticamos o la diferenciamos del melasma?* DCMQ 2012; 10(2):143-47.

booksmedicos.org

Melasma

CAPÍTULO 26

Sinonimia

Cloasma, paño, máscara gravídica.

Definición

La palabra melasma proviene del griego *melas*, que significa oscuro. Es una melanosis adquirida de evolución crónica, con importante impacto en la calidad de vida, circunscrita a la cara, de origen desconocido y predisposición genética; que predomina en fototipos oscuros (III a V) y se exacerba con la exposición a la luz solar, embarazo, el uso de ciertos cosméticos y fármacos diversos, como anticonceptivos y de remplazo hormonal.

Datos epidemiológicos

Afecta a todas las razas, pero se observa con mayor frecuencia en zonas tropicales; predomina en países latinoamericanos y del sudeste de Asia, con prevalencia de 8.8 y 40%, respectivamente. En Estados Unidos afecta a cinco millones de personas. Muestra predilección por mujeres de mediana edad (proporción 9:1 en relación al sexo masculino), principalmente de tez morena (fototipos cutáneos III a V). Ocurre en 66% de las embarazadas y disminuye después del parto; en 33% persiste por tiempo indefinido. También se observa en las mujeres menopáusicas, varones y niños. La frecuencia es del 2% en los servicios de dermatología y del 6% en la consulta privada.

Etiopatogenia

Se considera una hiperpigmentación secundaria a la hiperfunción de clonas de melanocitos biológicamente activados principalmente por radiación ultravioleta (UV) y luz visible, con aumento de la melanina y transferencia de melanosomas a los queratinocitos. Hay predisposición personal y hereditaria a padecer esta enfermedad Se menciona la interacción de factores raciales, genéticos (predisposición en mestizos), hormonales, nutricionales, estéticos, radiaciones solares y fármacos; también puede considerarse idiopático.

Como factores *hormonales* se señalan los estrógenos y la progesterona, su mayor frecuencia de presentación durante embarazo o el uso de hormonales (contracepción, remplazo); sin embargo, en esas pacientes no se han observado alteraciones séricas de dichas hormonas ni de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH, melanóforos). Se ha sugerido una disfunción ovárica subclínica, con base en concentraciones bajas de gonadotropinas y altas de estrógenos en el transcurso de la fase folicular, así como bajas de progesterona en el de la fase luteínica.

No se ha dilucidado la participación de los factores *nutricionales.* Pueden influir en la pigmentación ingredientes de ciertos *cosméticos* como ácidos grasos, contaminantes fotoactivos de aceites minerales, petrolato, cera de abeja, colorantes como Sudán III, la parafenilendiamina e ingredientes de perfumes. Se conoce bien la exacerbación del melasma por exposición a *radiaciones solares* (rayos UV y luz visible), debido al estímulo de la melanogénesis a través de la liberación de citocinas. Muchos *fármacos* producen hiperpigmentación por depósito de sustancias en el corion, o estimulación de la melanogénesis por una sobreexpresión de hormona estimulante de los melanocitos en la piel afectada; se señalan metales como arsénico, hierro, cobre, bismuto, plata y oro, y compuestos como quinacrina, fenitoína (difenilhidantoína), mesantina y mefentoína. Existe cierta vinculación entre melasma y un riesgo cuatro veces mayor de presentar alteraciones tiroideas, principalmente en mujeres embarazadas o que toman anticonceptivos. En la actualidad se habla de nuevas teorías patogénicas como un factor de células madre que incrementa el número, tamaño y actividad de los melanocitos, así como de un componente neural y otro vascular.

Clasificación

Hoy día, en la práctica clínica habitual se consigue subclasificar el melasma gracias al empleo de luz de Wood y dermatoscopia. Por su distribución: centro facial, malar y mandibular. Por la localización del pigmento: epidérmico, dérmico y mixto.

Cuadro clínico

Suele localizarse de manera simétrica en frente, mejillas, dorso de la nariz, labio superior y a veces cuello. Se presentan manchas hipercrómicas de color marrón o café, de diferente intensidad, con distribución regular o irregular del pigmento, a veces confluentes y con límites poco precisos (fig. 26-1). El patrón *centrofacial* con lesiones en frente, mejillas, nariz, labio superior y mentón es el más común. En el patrón *mandibular* hay lesiones en la rama mandibular y pue-

booksmedicos.org

Figura 26-1. Melasma.

Figura 26-3. Melasma extenso y grave.

de ser de aspecto poiquilodérmico especialmente en las menopáusicas. Casi siempre se observa un patrón *mixto*. El tipo *epidérmico* es de color marrón o café claro; el *dérmico*, gris o azul cenizo, y el *mixto*, marrón oscuro, que es la variedad más frecuente (fig. 26-2). La evolución es crónica y asintomática; suele haber regresión espontánea (8%). Se puede clasificar en leve, moderado e intenso, dependiendo de la extensión, color y tiempo de evolución (fig. 26-3). El uso muy prolongado de hidroquinona o la concentración alta de ésta puede ocasionar ocronosis exógena (fig. 26-4), con pigmentación reticulada o de color azulado y con aspecto de pimienta, o discromía en confeti con manchas acrómicas lenticulares permanentes e irreversibles (figs. 25-1 y 25-2).

Melasma extrafacial: aunque aún no existe un consenso mundial que acepte esa terminología es una manifestación dermatológica con características especiales, en relación a su etiología y aspectos clínicos, ya que pocos estudios han intentado abordar este trastorno pigmentario. Probablemente se origina porque hay un grupo de melanocitos sensibles a estrógenos, ubicados en la cara externa de los antebrazos, que maduran más tarde que aquellos de la región facial. El trastorno podría considerarse un "nuevo signo" debido al creciente número de mujeres mayores en terapia de remplazo hormonal. Se denomina "ABCD" a la discromatosis braquio-cutánea adquirida (*Acquired Brachial Cutaneous Discromatosis)*. Se ha relacionado con alteraciones de la piel en la edad media, y en mujeres menopáusicas, tratadas por hipertensión con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La biopsia de piel de estas pacientes es similar a la de melasma, incluso empleando tinciones de Fontana-Mason y Melan-A. Más de la mitad de esos pacientes han presentado historia de melasma facial y de poiquiloderma de Civatte en cuello. No hay diferencias en cuanto a comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipotiroidismo u obesidad.

Figura 26-2. Melasma con pigmentación marrón.

Figura 26-4. Ocronosis exógena.

booksmedicos.org

Datos de laboratorio y gabinete

La luz de Wood revela aumento de contraste del color en el tipo epidérmico, no así en el dérmico; en el mixto pueden observarse ambos resultados. En personas de piel oscura se ha descrito un cuarto tipo, observable a la luz visible, que desaparece bajo la luz de Wood, aunque podría tratarse simplemente del tipo dérmico; la correlación con los resultados del estudio histopatológico no siempre es fidedigna. La dermatoscopia es un método indiscutible que permite tipificar el tipo de melasma, así como diferenciarlo de otras causas de hiperpigmentación (ver liquen plano pigmentado). En efecto, puede ser útil para detectar pigmentación difusa, acentuación del patrón de seudorretículo, marrón claro a oscuro homogéneo; en casos profundos (melasma dérmico) pueden observarse tonalidades marrón-grisáceo, telangiectasias y ausencia de obliteración de las aberturas foliculares. Si se presenta ocronosis exógena, la dermoscopia muestra glóbulos café-grisáceos anulares o arciformes; en la microscopia confocal se observan estructuras "en banana" no retráctiles.

La hipermelanosis se puede cuantificar mediante una escala de intensidad que se conoce como MASI (*Melasma Area and Severity Index*). En esta evaluación se consideran cuatro áreas: frente 30%, cada región malar 30% y mentón 10%; el total del área afectada se califica de 0 (no afección) a 6 (90-100% de afección); la intensidad de la pigmentación y homogeneidad de la misma se miden de 0, del color de la piel; 1, mínima; 2, moderada y 3, marcadamente oscura. También se puede utilizar espectrofotometría con reflectancia de banda angosta, análisis de imagen con videograbadora de reflexión de luz ultravioleta (método ULEV [*ultraviolet light-enhanced visualization*]) y fotodensitometría de la corneomelametría, o se puede usar un mexámetro o un cromatetro, ambos instrumentos miden cambios en color de la piel.

Al paso de los años se han desarrollado instrumentos más específicos para evaluar la calidad de vida de los enfermos con melasma: dichos recursos son ahora más específicos, tienen características multidimensionales y están validados con el rendimiento psicométrico apropiado para cada caso. La escala de MELAS QoL (Balkrishnan 2003) va dirigida específicamente a la validación apreciativa de la calidad de vida en mujeres con melasma y al impacto de las diversas terapéuticas que logran su mejoría. Es un instrumento que logra buena aproximación a conocer la satisfacción y la adecuada adherencia (apego) de los pacientes a sus regímenes de protección solar y demás medidas preventivas que evitan las recaídas de su pigmentación facial.

Datos histopatológicos

La localización del pigmento está en relación con los tipos clínicos, aunque muchas veces no correlacionan. En la forma epidérmica hay aumento de melanina en las capas basal y suprabasal, y a veces en el estrato córneo; los queratinocitos basales tienen forma nuclear alterada y cromatina modificada; los melanocitos, hipertrofiados y de aspecto más dendríticos. En la forma dérmica en las dermis superficial y profunda se observan melanófagos con poca pigmentación epidérmica. Hay mayor expresión de mediadores inflamatorios. La mayor parte de los casos son mixtos. Se pueden encontrar elastosis solar y fragmentación de fibras elásticas. En la ocronosis, la dermis superficial muestra unos gránulos amarillo-marrón muy característicos, o fibras gruesas vermiformes de color ocre o ambos (fig. 26-5). Se aconseja utilizar tinciones de Fontana-Masson.

Diagnóstico diferencial

Efélides, eritrosis perioral de Brocq, melanosis de Riehl, melanodermia por hidrocarburos, nevo de Hori, xeroderma pigmentoso (fig. 71-1), poiquilodermia de Civatte, dermatosis cenicienta (figs. 27-1 y 27-2), enfermedad de Addison (fig. 28-1), melanosis calórica (fig. 27-4), melanosis facial de las colagenopatías (figs. 34-1 y 37-1), liquen plano pigmentado (figs. 49-14 y 49-15), melanosis por fricción (fig. 117-6) y acantosis nigricans facial.

Tratamiento

No hay uno altamente eficaz; los productos usuales brindan mejoría, pero la recidiva es la regla; esta melanosis, al igual que otros trastornos de la pigmentación, tiene repercusiones negativas sobre la calidad de vida. La principal recomendación es la protección física contra la luz solar mediante el uso de sombrero o sombrilla. Deben evitarse los cosméticos y los anticonceptivos hormonales si se observa relación con éstos. Se recomiendan filtros solares, como benzofenonas, antipirina y parsol. Los preparados mercuriales pueden ayudar, pero son muy sensibilizantes y ocasionan dermatitis por contacto.

El aclaramiento de la piel pretende los siguientes objetivos: *a*) la transcripción y la actividad de la tirosinasa, *b*) captación y distribución de melanosomas en los receptores queratinocíticos, *c*) degradación mesurada de melanina en los melanosomas y renovación de queratinocitos pigmentados y *d*) mejoría del endotelio vascular de las zonas fotodañadas. *Polypodium leucotomos* por vía oral es el extracto de un

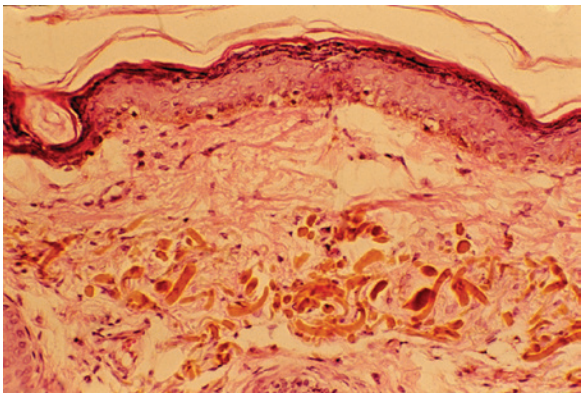


Figura 26-5. Ocronosis: gránulos amarillo-marrón (HE, 40×).

booksmedicos.org

helecho centroamericano, con acciones antioxidantes, inmunológicas y sobre el DNA. Se compone esencialmente de polifenoles, flavonoides y monosacáridos. Inhibe aniones superóxido, oxígeno singlete y peroxidación lipídica. A su vez, inhibe la formación de dímeros de timina y lesiones relacionadas a la mutación celular. Está probado como "protector" de las células de Langerhans, reduciendo su número en las quemaduras solares expuestas a UV e incrementa la DME (dosis media eritematógena). Con estas propiedades tiene una indicación para los pacientes con melasma. Se dosifica a razón de 7.5 a 10 mg/kg/día, en una sola toma matinal. Se aconseja emplearlo cuando menos 18 meses.

Está muy difundido el uso de cremas o soluciones hidroalcohólicas con hidroquinona químicamente pura al 2 o 4%, solas o con dexametasona o acetónido de fluocinolona al 0.1% y ácido retinoico al 0.025, 0.05 o 0.1%, fórmula de Kligman (véase cap. 169), tretinoína o adapaleno, alfa-hidroxiácidos, vitamina C y dióxido de titanio. Se obtienen mejorías después de tres meses de tratamiento, pero cuando se usa el éter monobencílico, existe riesgo alto de dermatitis por contacto, discromía en confeti, ides vitiligoides e incluso hiperpigmentación por ocronosis. Otro riesgo de la triple formulación que contiene un esteroide (fluocinolona, dexametasona), es que frecuentemente el paciente la automedica, sin juzgar la conveniencia de volver a consultar a quien la prescribió y acudiendo meses después por los efectos esteroideos adversos. El ácido retinoico (véase cap. 169), como monoterapia durante periodos de seis meses a un año, puede producir algo de mejoría, pero se acompaña de cierto grado de irritación, eritema y descamación. Como tratamientos tópicos de segunda línea se utilizan cremas con ácido azelaico (al 10 o 20%), *Arctostaphylos uva-ursi*, ácido kójico, vitamina C, alfa-hidroxiácidos, resveratrol, *N*-acetil glucosamina, arbutina, extracto de soya y undecinoil fenilalanina.

Una formulación activa sinergizada, que se pregona actualmente con un retinoide que implementa penetración tópica, incrementa degradación y estímulo del recambio de pigmento hacia queratinocitos, un antiinflamatorio no esteroideo que disminuya mediadores inflamatorios, un agente antitirosinasa que estimule tolerancia y un protector para UV de viscosidad modificada (tazaroteno 0.75%, tacrolimus 0.1%, ácido azelaico 20%, óxido de cinc microfino 10% ultrafino), es esperanzador, pero aún faltan más estudios que validen su eficacia a largo plazo.

Se ensayan el ácido elágico, gel de pidobenzona al 4%, metimazol al 5%, sulfato de cinc al 10%, extracto de regaliz, rucinol, ácido tranexámico, betacarotenos y furanonas.

El principal obstáculo en el manejo es la falta de apego al tratamiento; mucho depende de la educación y de la modificación de hábitos. Se recomienda un tratamiento intensivo diario por tres meses y uno de mantenimiento intermitente dos veces por semana, aunque hay recaídas frecuentes.

El ácido tranexámico inhibe al melanocito epidérmico al bloquear la actividad de la tirosinasa (es antagonista enzimático competitivo por similitud químico-estructural), en la interacción del melanocito y el queratinocito, vía la inhibición del sistema plasminógeno/plasmina. La inhibición del acúmulo del plasminógeno al queratinocito disminuye a su vez la producción de mediadores inflamatorios (ácido araquidónico y prostaglandina) que a su vez son estimuladores del melanocito. El ácido tranexámico también previene actividad de plasmina inducida por luz UV, disminuye la actividad de mastocitos e inhibe el factor de crecimiento del fibroblasto ocasionando depleción de la vascularización y del número de mastocitos en la dermis. Sus presentaciones son múltiples: tópica (en crema como formulación magistral, para aplicación como mesoterapia *dermaroller*), intradérmico y para uso sistémico por vía oral. Sus contraindicaciones son: disfunción renal, malignidad, enfermedad cardiovascular o respiratorias avanzadas, terapia anticoagulante actual, e historia de enfermedad tromboembólica, incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis arterial, accidente cerebrovascular y hemorragia subaracnoidea. Otros factores de riesgo para su empleo es historia de tromboembolismo en el embarazo, uso concomitante de hormonales contraceptivos o como terapia de remplazo, fumar y viaje próximo de larga distancia. Su dosis es de 500 mg hasta 1.5 g para un periodo de 8 a 12 meses. Al suspender se observa recurrencia de la hiperpigmentación entre 9 al 25% de los casos. Los estudios reportados han sido predominantemente realizados en pacientes asiáticos. Se considera que el médico debe considerarlo como segunda opción luego de que el paciente ha sido refractario a medicación tópica por un mínimo de cuatro meses.

La terapia ablativa, con dermoexfoliación química (*peelings*), y microdermabrasión, es de segunda línea. La microdermabrasión puede acompañarse de biomodulación, usando fotones pulsados de baja energía (940 nm). Se usan *peelings* de alfahidroxiácidos como ácido glicólico (hasta 70%), ácido láctico 92%, ácido pirúvico 40%, ácido mandélico (40%) y salicílico (30%). La solución de Jessner modificada, a pH 1.7, contiene ácido salicílico 17%, ácido láctico 17%, ácido racémico 17% y ácido cítrico 8% (estabilizador de esta fórmula) y etanol q.s.p. Debe usarse con precaución el ácido tricloroacético hasta 35% y el ácido retinoico a 5% solo o combinado con Laser Q *Switched* de 1064 nm. Como tercera línea de tratamiento se utiliza luz intensa pulsada (*Intense Pulsed Light* [IPL]), la fototermólisis fraccionada (CO_2) y el láser de bromuro de cobre (*copper bromide*) con resultados variables y temporales.

El camino terapéutico con láser continúa avanzando ya que se han mejorado láseres como. Q-switched, el de rubí (QSRL), diodo láser 1 927 nm o de neodimio: itrio-aluminio-granate (Nd-YAG) de doble frecuencia, de 532 o 1 064 nm. La esperanza se centra ahora en el láser fraccionado de picosegundos (billonésimas de segundo), que utiliza la tecnología de difracción holográfica que lo divide para crear dos grupos de descomposición óptica que pueden centrar en la epidermis una longitud de onda de 532 nm o en la dermis papilar una superior a 1 064 nm. Todos los láseres pueden complicar el melasma por lo que deben usarse con precaución.

Las características vasculares dermatoscópicas son importantes a tener en cuenta, ya que se relacionan con el tipo de melasma observado clínicamente y su posible respuesta a la terapéutica dirigida a mejorar al paciente.

booksmedicos.org

Bibliografía

Abdel-Meguid AM, Taha EA, Ismail SA. *Combined Jessner Solution and Trichloroacetic Acid Versus Trichloroacetic Acid Alone in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients.* Dermatol Surg. 2017 May;43(5):651-656.

Ahmed AM, Lopez I, Perese F, *et al. A randomized, double blinded, placebo-controlled trial of oral Polypodium leucotomos extract as an adjunct to sunscreen in the treatment of melasma.* JAMA Dermatol. 2013;149:981-983.

Arellano-Mendoza I, Arias-Gómez I, Barba-Gómez JF, *et al. Melasma. Consenso del Grupo Mexicano para el estudio de los Trastornos Pigmentarios*. Dermatología CMQ 2007;5(2):112-122.

Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. *Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review.* Dermatol Surg 2018;44:814-825.

Balkrishnan R, *et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma* Br J Dermatol. 2003 Sep;149(3):572-7.

Calzavara-Pinton PG, Rossi MT, Zanca A, Arisi M, Gonzalez S, Venturini M. Oral *Polypodium leucotomos increases the anti-inflammatory and melanogenic responses of the skin to different modalities of sun exposures: a pilot study.* Photodermatol Photoimmunol Photomed 2016; 32: 22–27.

Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, *et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma*. Br J Dermatol 2008; 159(3):697-703.

Choi MJ, Byun JY, Choi HY, Choi YW. *Acquired Brachial Cutaneous Dyschromatosis in a Middle-Aged Male.* Ann Dermatol. 2018 Jun;30(3):342-344.

Choudhry SZ, Bhatia N, Ceilley R, *et al. Role of oral Polypodium leucotomos extract in dermatologic diseases: a review of the literature*. J Drugs Dermatol. 2014;13:148-153.

Cohen PR. *Melasma treatment: a novel approach using a topical agent that contains an anti-estrogen and a vascular endothelial growth factor inhibitor.* Med Hypotheses 2017; 101:1-5.

Cohen PR. *Systemic treatments for melasma: adjuvant therapy with a novel topical agent.* Int J Dermatol 2018; 57, e16-e29.

Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata Jr. L, Hernández K, Tovar-Garza A, Rodríguez M, *et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate to severe melasma.* J Am Acad Dermatol 2017; 9622: 32458-1.

Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L, Hernandez K, Tovar-Garza A. *Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of Moderate-to-severe melasma.* J Am Acad Dermatol 2018; 78:363-9

Dogramaci AC, Havlucu DY, Inandi T, Balkrishnan R. *Validation of a melasma quality of life questionnaire for the Turkish language: The MelasQoL-TR study*. J Dermatolog Treat 2008; 7:1-5.

Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. *Melasma in Latina patients: Cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language*. J Am Acad Dermatol 2006;55:59-66.

Domínguez-Soto L, Hojyo-Tomoka T, Vega-Memije E, Arenas R, Cortés-Franco R. *Pigmentary problems in the tropics*. En: Parish LCH, Milikan LE: *Dermatologic Clinics.* Philadelphia: Saunders, 1994; 12(84):777-84.

Draelos ZD, Raab S, Yatskayer M, Chen N, Krol Y, Oresajo C. *A method for maintaining the clinical results of 4% hydroquinone and 0.025% tretinoin with a cosmeceutical formulation.* J Drugs Dermatol. 2015;14(4):386-90.

Ertam I, Mutlu B, Unal I, Alper S, Kivçak B, Ozer O. *Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study*. J Dermatol 2008; 35(9):570-4.

Fernandes-Pollo C, Miot BD, Meneguin S, Miot HA. *Development and validation of a multidimensional questionnaire for evaluating quality of life in melasma (HRQ-melasma).* An Bras Dermatol. 2018;93(3): 391-6.

Gil I, Segura S, Martínez-Escala E *et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopic features of exogenous ochronosis*. Arch Dermatol 2010; 146(9):1021-5.

Goh CL, Chuah SY, Tien S, Thng G, Vitale MA, Delgado-Rubin. *A Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of Polypodium Leucotomos Extract in the Treatment of Melasma in Asian Skin: A Pilot Study*. J Clin Aesthet Dermatol. 2018 Mar;11(3):14-19.

Grimes PE, Bhawan J, Guevara IL, *et al. Continuous therapy followed by a maintenance therapy regimen with a triple combination cream for melasma*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:962-67.

Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. *Light microscopic, immune histochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma*. Am J Dermatopathol. 2005;27(2):96-101.

Guevara IL, Pandya AG. *Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma*. Int J Dermatol 2003; 42(12):966-72.

Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LD, Miot HA. *Risk factors for facial melasma in women: a case-control study.* Br J Dermatol 2014; 171(3):588-94.

J. Jiang, O. Akinseye, A. Tovar-Garza, A.G. Pandya, *The effect of melasma on self-esteem: A pilot study.* International Journal of Women's Dermatology 2018;4: 38-42.

Kasraee B, Safaee Ardekani GH, Parhizgar A, *et al. Safety of topical methimazole for the treatment of melasma. Transdermal absorption, the effect on thyroid function and cutaneous adverse effects*. Skin Pharmacol Physiol 2008; 21(6):300-5.

Kodali S, Guevara Il, Carrigan C, *et al. A prospective, randomized, split-face, controlled trial of salicylic acid peels in the treatment of melasma in Latin American women*. J Am Acad Dermatol 2010; 63:1030-5.

Liu Q, Kim C, Jo YH, Kim SB, Hwang BY, Lee MK. *Synthesis and biological evaluation of resveratrol derivatives as melanogenesis inhibitors.* Molecules. 2015;17;20(9):16933-45.

Madke B, Kar S, Yadav N, Bonde P. *Extrafacial melasma over forearms.* Indian Dermatol Online J. 2016 Jul-Aug;7(4):344-5.

Maranzatto CF, Miot HA, Miot LD, Meneguin S. *Psychometric analysis and dimensional structure of the Brazilian version of melasma quality of life scale (MELASQoL-BP).* An Bras Dermatol. 2016;91:422-8.

booksmedicos.org

Padhi T, Pradhan S. *Oral tranexamic acid with fluocinolone based triple combination cream versus fluocinolone-based triple combination cream alone in melasma: an open labeled randomized comparative trial*. Indian J Dermatol 2015; 60:520.

Teo WL, Gan E, Jinghan A, *et al*. *Double blind placebo controlled trial to evaluate the effectiveness of a dietary supplement rich in carotenoids as adjunct to topical lightening cream for the treatment of melasma: a pilot study*. J Pigment Disorder 2015; 2: 164.

Varma S, Roberts DL. *Melasma of the arms associated with hormone replacement therapy*. Br J Dermatol. 1999; 141(3):592.

Wirya SA, Maymone MB, Widjajahakim R, Vashi NA. *Subclinical melasma: Determining disease extent*. J Am Acad Dermatol 2017;77:e41-2.

Zhou LL, Baiberger A. *Melasma: systematic review of the systemic treatments*. Int J Dermatol 2017; 56: 902–908.

booksmedicos.org

Dermatosis cenicienta

CAPÍTULO 27

Sinonimia

Eritema discrómico *perstans*, enfermedad de Oswaldo Ramírez, eritema figurado crónico con melanodermia.

Definición

Dermatosis pigmentaria, circunscrita y adquirida, caracterizada por manchas asintomáticas de color azul-grisáceo con eritema marginal, de evolución crónica y más frecuente en mestizos. Es idiopática y quizá esté influida por factores genéticos, inflamatorios, hormonales o ambientales. No hay un tratamiento específico.

Datos epidemiológicos

La distribución es mundial; existe en América, Europa y Asia, siguiendo una franja limitada al norte por Finlandia y al sur por Ecuador; predomina en Latinoamérica. Se observa en personas de piel morena (tipo IV); prácticamente no afecta a sujetos caucásicos, en los cuales sólo se han descrito 39 casos. Ocurre en ambos sexos, pero predomina en mujeres. Se presenta a cualquier edad, principalmente durante el segundo decenio de la vida; es excepcional en niños.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa; se cree que hay un patrón de respuesta a causas múltiples, determinado genéticamente. La hipersensibilidad celular puede tener importancia en la patogenia; se ha demostrado acumulación selectiva de linfocitos T citotóxicos, que interactúan con melanocitos, lo que origina degeneración vacuolar de la unión dermoepidérmica y, por ende, incontinencia del pigmento. En mestizos mexicanos se ha demostrado una susceptibilidad genética relacionada con el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DR4 (DRB1*0407).

En ocasiones se clasifica de modo erróneo como liquen plano pigmentado; sin embargo, algunos la consideran una variedad de liquen plano, por los datos inmunopatológicos semejantes y por la presencia del fenómeno de apoptosis o muerte celular programada, representado por los cuerpos de Civatte. También genera confusión su inclusión en las dermatosis con modelo histológico liquenoide. No se conoce bien la influencia de algunos factores como luz solar, clima, contaminantes ambientales, alimentación, ocupación, hormonas tiroideas, inflamación, parasitosis e infecciones, como hepatitis C; se cuestiona la relación con medicamentos como etambutol, penicilina, benzodiacepinas y omeprazol.

Clasificación

Dermatosis cenicienta, eritema discrómico *perstans* y simuladores.

Cuadro clínico

Aparece de manera súbita y por lo general se presenta como una dermatosis diseminada en cara, cuello, tronco y la parte proximal de las extremidades. Si bien puede presentarse en todo el cuerpo, respeta la piel cabelluda, las palmas de las manos y las plantas de los pies; a veces es unilateral. Es rara en las mucosas, se ha descrito en lengua y mucosa yugal. Está constituida por manchas de color azul grisáceo o cenizo (fig. 27-1), más claras en el centro, rodeadas al principio por un borde eritematoso circinado (17.6%) (fig. 27-2) que tiende a desaparecer con el tiempo y deja un halo hipocrómico. De acuerdo con la clasificación mencionada se ha propuesto al eritema discrómico como la fase activa, y a la dermatosis cenicienta como la etapa de manchas grisáceas; los simuladores incluyen dermatosis parecidas, como las manchas por medicamentos. El tamaño de las manchas varía de 0.5 a varios centímetros. Tienen forma elíptica, en banda o irregular. No se observan síntomas; si acaso, prurito leve al principio. No afecta el estado general. Muchas veces hay dermografismo. Entre los simuladores estarían los casos por medicamentos similares a esta dermatosis.

Dermatoscopia

Se observan pequeños puntos gris azulados sobre fondo azul, que corresponden a melanófagos y depósitos de melanina en dermis profunda.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis ortoqueratósica con cierto predominio folicular, vacuolización focal de la basal e incontinencia del pigmento, con acumulaciones de material eosinófilo denominadas cuerpos coloides o de Civatte. En la dermis su-

booksmedicos.org

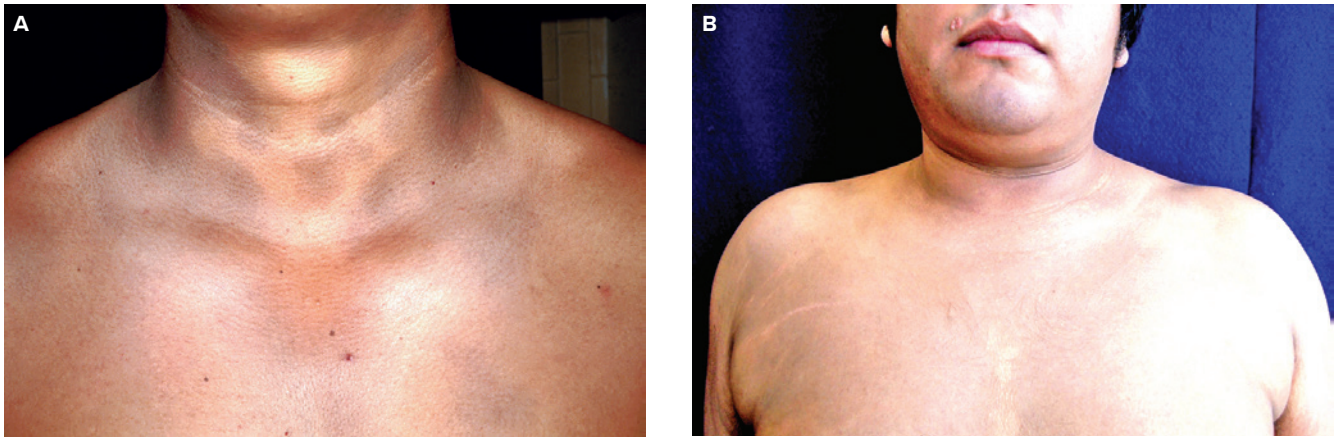


Figura 27-1. **A.** Dermatosis cenicienta, lesiones grisáceas. **B.** Dermatosis cenicienta, cerulodermia.

perficial hay infiltrado linfohistiocitario perivascular leve y abundantes melanófagos (fig. 27-3); durante las fases iniciales eritematosas se observan vasodilatación y congestión vascular.

Datos de laboratorio

Los análisis clínicos usuales resultan negativos o normales. La inmunofluorescencia directa en el borde activo de las lesiones puede mostrar IgM, IgG y C4, así como fibrinógeno. Estudios inmunopatológicos con anticuerpos monoclonales muestran expresión de antígenos Ia, CD4 y CD6 en epidermis, y CD4 y CD8 en infiltrados dérmicos.

Diagnóstico diferencial

Eritema pigmentado fijo (figs. 11-2 a 11-4), liquen plano pigmentado (figs. 49-14 y 49-15), argiria (fig. 29-1), enfermedad de Addison (fig. 28-1), melasma (fig. 26-1), urticaria pigmentaria (fig. 61-1), dermatitis calórica (fig. 27-4), amiloidosis macular (fig. 117-1), erupción macular eruptiva idiopática, ocronosis y otras dermatosis medicamentosas, mal del pinto (fig. 30-5).

Tratamiento

Ninguno es eficaz. Se han usado antihistamínicos, vitaminas, glucocorticoides (véase cap. 169), antibióticos, dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169), isoniazida, griseofulvina, cloroquinas, estrógenos, *Fumaria officinalis* e inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus. El que brinda mejores resultados consiste en clofazimina, 50 a 100 mg, 2 a 3 veces por semana, durante 3 a 5 meses; la mejoría es más rápida en lesiones tempranas; este medicamento se ha propuesto por su acción inmunomoduladora más que de camuflaje (como efecto secundario da una pigmentación con aspecto de bronceado). Es útil la luz UVB de banda estrecha, o la combinación de tacrolimus y Láser Erbium fraccionado de 1 550 nm; una posibilidad es el uso de láseres *Q-switched.*

Figura 27-2. Dermatosis cenicienta: lesiones circinadas iniciales.

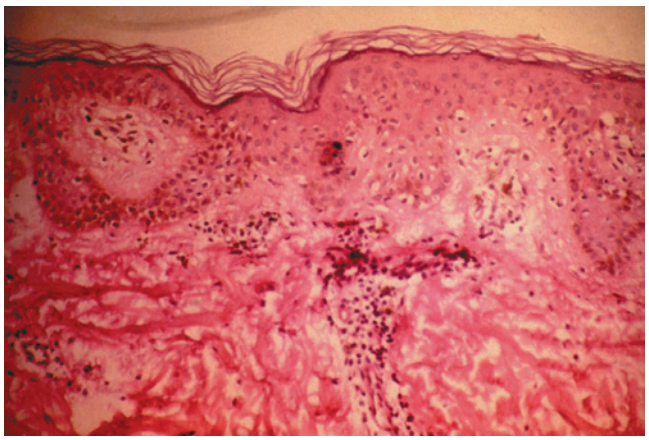


Figura 27-3. Biopsia de dermatosis cenicienta (HE, 20×).

booksmedicos.org

27a Dermatitis calórica

Sinonimia

Dermatitis de las tortilleras, melanosis calórica.

Definición

Dermatosis más frecuente en mujeres, caracterizada por pigmentación reticular difusa que predomina en las zonas expuestas a calor radiante.

Datos epidemiológicos

Es más frecuente en mujeres. En México era muy común en tortilleras o amas de casa que utilizaban fogón, sobre todo en el medio rural. Con el advenimiento de las máquinas tortilladoras eléctricas, la dermatosis casi ha desaparecido. En algunos casos hay el antecedente de aplicación de bolsas de hule con agua caliente.

Etiopatogenia

La causa es el calor radiante que generan hornos, estufas, calentadores y fogones.

Cuadro clínico

Es una dermatosis que afecta las zonas expuestas al calor, por lo que la topografía es variada; predomina en la cara, el cuello y las caras internas de las extremidades superiores y de los muslos; consta de pigmentación difusa, café oscura o casi negra, de aspecto reticulado, poco o nada pruriginosa.

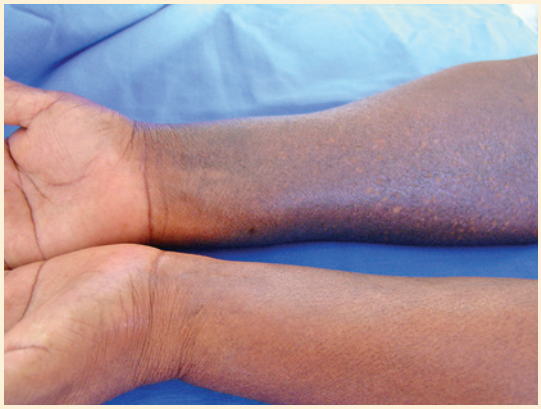


Figura 27-4. Dermatitis calórica.

Diagnóstico diferencial

Dermatosis cenicienta (figs. 27-1 y 27-2), enfermedad de Addison (fig. 28-1), melasma (fig. 26-1), amiloidosis macular (fig. 117-1), *acantosis nigricans* (fig. 116-1).

Tratamiento

Evitación de cualquier tipo de fuente calórica; se deben aplicar pastas inertes en las zonas afectadas. También se usan estrógenos, *Fumaria officinalis* o placebo. El tratamiento que brinda los mejores resultados consiste en clofazimina, 50 a 100 mg 2 a 3 veces por semana, durante 3 a 5 meses; la mejoría es más rápida en las lesiones tempranas; al igual que en la dermatitis cenicienta, este medicamento se ha propuesto por su acción inmunomoduladora más que de camuflaje.

Bibliografía

Arenas R, Bautista M. *Dermatosis cenicienta. Estudio de 8 pacientes tratados con clofazimina*. Rev Soc Colombiana Dermatología 1992; 1(3):103-5.

Bukic Mokos Z, Lipozancic J, Ceovic R, *et al. Laser therapy of pigmented lesions: pro and contra*. Acta Dermatovenerol Croat 2010; 18(3):185-9.

Chandran V, Kumarasinghe SP. Ashy dermatosis or ashy dermatosis-like pigmentation caused by omeprazole? Int J Dermatol 2017; 56(2):e29-e30.

Chang SE, Kim HW, Shin JM, *et al. Clinical and histological aspect of erythema dyschromicum perstans in Korea: a review of 68 cases.* J Dermatol 2015;42(11):1053-7.

Convit J, Piquero-Martín J, Pérez RM. *Erythema Dyschromicum Perstans*. Int J Dermatol 1989; 28(3):168-9.

Correa MC, Memije EV, Vargas-Alarcón G, Guzmán RA, Rosetti F, Acuña-Alonzo V, Martínez-Rodríguez N, Granados J. *A-DR association with the genetic susceptibility to develop ashy dermatosis in Mexican Mestizo patients*. J Am Acad Dermatol 2007; 56(4):617-20.

Errichetti E, Angione V, Stinco G. *Dermoscopy in assisting the recognition of ashy dermatosis.* JAAD Case Rep 2017;3(6):482-484.

Goihman-Yahr M. *Letter: Erythema dyschromicum perstans revisited*. Dermatol Online J 2011; 17(1):14.

Imanishi H, Tsuruta D, Kobayashi H, *et al. Two Cases of Unilateral Ashy Dermatosis.* Case Rep Dermatol 2011; 3(1):1-4.

Kontochristopoulos GJ, Kyriaki A, Anagnostopoulos G, *et al. Erythema dyschromicum perstans and hepatitis C virus infection*. Int J Dermatol 2001; 40:243-8.

booksmedicos.org

Kroon MW, Wind BS, Meesters AA, *et al*. *Non-ablative 1550 nm fractional laser therapy not effective for erythema dyschromicum perstans and post inflammatory hyperpigmentation: a pilot study*. J Dermatolog Treat 2012; 23(5):339-44.

Latapí F. *Comunicación personal*. México. 1986.

Lee SJ, Cheng KY. *Erythema dyschromicum perstans in early childhood*. J Dermatol 1999; 26:119-21.

López-Bárcenas A, Contreras-Ruiz J, Carrillo-Correa M, *et. al. Dermatosis cenicienta (Eritema discrómico perstans).* Med Cutan Iber Lat Am 2005; 3383:97-102.

Mahajan VK, Chauhan PS, Mehta KS, Sharma AL. *Erythema Dyschromicum Perstans: Response to Topical Tacrolimus.* Indian J Dermatol 2015;60(5):525.

Muñoz C, Chang AL. *A case of Cinderella: erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis or dermatosis cenicienta)*. Skinmed 2011; 9(1):63-4.

Numata T, Harada K, Tsuboi R, Mitsuhashi Y. Erythema Dyschromicum Perstans: Identical to Ashy Dermatosis or Not? Case Rep Dermatol 2015;7(2):146-50.

Piquero Martín J, Pérez Alfonzo R, Abrusci V, *et al*. *Clinical trial with clofazimine for treating erythema dyschromicum perstans*. Int J Dermatol 1989; 28(3):198-200.

Polder KD, Landau JM, Vergilis-Kalner IJ, *et al*. *Laser eradication of pigmented lesions: a review*. Dermatol Surg 2011; 37(5):572-95.

Ramírez O. *The ashy dermatosis*. Cutis 1967; 3:244-7.

Rato M, Monteiro AF, Aranha J, Tavares E. Ashy dermatosis with involvement of mucous membranes. An Bras Dermatol 2017;92(5 Suppl 1):17-20.

Tlougan BE, González ME, Mandal RV, *et al*. *Erythema dyschromicum perstans*. Dermatol Online J 2010; 16(11):17.

Torrelo A, Zaballos P, Colmenero I, *et al*. *Erythema dyschromicum perstans in children: a report of 14 cases*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19(4):422-6.

Vega ME, Waxtein L, Arenas R, Hojyo MT, Domínguez Soto L. *Ashy dermatosis and lichen planus pigmentosus: a clinicopathologic study of 31 cases*. Int J Dermatol 1992; 31(2):90-4.

Wolfshohl JA, Geddes ER, Stout AB, Friedman PM. *Improvement of erythema dyschromicum perstans using a combination of the 1,550-nm erbium-doped fractionated laser and topical tacrolimus ointment.* Lasers Surg Med 2017;49(1):60-62

Zaynoun Z, Rubeiz N, Kibbi AG. *Ashy dermatoses: a critical review of the literature and a proposed simplified clinical classification*. Int J Dermatol 2008; 47:542-544.

booksmedicos.org

Enfermedad de Addison

CAPÍTULO 28

Sinonimia

Insuficiencia suprarrenal crónica primaria.

Definición

Insuficiencia suprarrenal crónica primaria de origen autoinmunitario o infeccioso. Se manifiesta en piel, mucosas y en anexos por hiperpigmentación café (marrón) oscura, acompañada de astenia, pérdida de peso, hipotensión arterial, hiponatremia, concentración baja de cortisol en el plasma y 17-hidroxicorticosteroides (17-OH) urinarios. Puede haber hiperpotasemia e hipercalcemia. Ante sospecha, la presencia de autoanticuerpos (21-hidroxilasa), niveles bajos de cortisol plasmático y una prueba de estimulación de corticotropina suelen confirmar el diagnóstico. El tratamiento es el reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides.

Datos epidemiológicos

Se presenta en cualquier raza y en ambos sexos. La incidencia se estima en 10 a 40 y hasta 120 casos por millón. En Estados Unidos y Europa la prevalencia es de un caso en 20 000. Predomina en adultos de 40 a 50 años de edad. En niños representa el 15% de la insuficiencia suprarrenal primaria. Su frecuencia en la consulta dermatológica es muy baja. La *National Adrenal Disease Foundation* ha informado que 60% de los pacientes consulta al menos a 2 o 3 médicos antes del diagnóstico, lo que aumenta la morbilidad y mortalidad.

Etiopatogenia

Es una insuficiencia suprarrenal crónica primaria de origen autoinmunitario (70 a 90% en Estados Unidos) o fímico (75% en México, 7 a 20% en Estados Unidos). El daño ocasiona destrucción de la corteza suprarrenal que da lugar a deficiencia de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales. Por tal motivo los valores de cortisol bajan y la hormona adrenocorticotrópica aumenta.

Puede presentarse como una condición aislada o formar parte de los síndromes poliglandulares autoinmunes (tipos 1 y 2). La etiología autoinmune es multifactorial involucrando genes y factores ambientales.

La destrucción glandular también puede depender de otras micobacterias, carcinomas metastásicos, infartos o hemorragia suprarrenal (por anticoagulantes, intervención quirúrgica cardiotorácica o traumatismos mayores), amiloidosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis o criptococosis, hemocromatosis, trombosis venosa o embolia de las arterias suprarrenales, citomegalovirus en infección por VIH, linfomas, esclerosis sistémica, así como el uso de esteroides, ketoconazol, rifampicina, fenitoína (difenilhidantoína), megestrol y opiáceos, o es idiopática.

Una infección bacteriana aguda como el meningococo puede causar infarto suprarrenal bilateral debido a hemorragia, y esto se conoce como síndrome de Waterhouse-Friderichsen.

La hiperpigmentación depende de aumento de la actividad de los melanocitos, debido a cifras circulantes altas de la hormona estimulante de los melanocitos y de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), lo cual se produce por la activación compensatoria del eje hipotálamo-hipofisario. En raros casos, un defecto de la respuesta de melanocitos puede ocasionar falta de pigmentación.

Cuadro clínico

Hay *hiperpigmentación* cutánea generalizada y difusa de color café oscuro o bronceado, más ostensible en regiones expuestas a la luz (cara, cuello y manos), sitios de presión, pliegues cutáneos, genitales, pezones y cicatrices recientes (figs. 28-1 y 28-2). Se presenta pigmentación circunscrita —azul oscuro o negro— de las mucosas, en particular la oral y la vaginal, predomina en lengua, borde bermellón inferior y mucosa gingival y bucal. Las uñas presentan estrías verticales hiperpigmentadas. El pelo es más oscuro, y en la mujer el vello axilar o púbico puede faltar o estar disminuido. Suele haber oscurecimiento de nevos.

Se observa astenia intensa con predominio vespertino, pérdida de peso, hipotensión arterial de 80 a 90/60, dolor muscular y articular, anorexia, mareos, disminución de la actividad mental y síntomas gastrointestinales como apetito por sal, náuseas, vómito persistente, dolor abdominal y diarrea.

En 6 a 15% de los enfermos se acompaña de vitiligo y en varones puede haber calcificación del cartílago de las orejas. Puede imitar una enfermedad gastrointestinal o psiquiátrica, en especial depresión. Puede causar hipoglucemia, poco aumento de peso durante la niñez o pérdida de peso y anorexia en adultos, así como deshidratación isotónica o hiponatrémica, hiperpotasemia e hipotensión postural.

booksmedicos.org

Figura 28-1. **A.** Enfermedad de Addison: lesiones en mucosas. **B.** Enfermedad de Addison, pigmentación facial y de encías.

Figura 28-2. Enfermedad de Addison.

Datos histopatológicos

No son diagnósticos. Se encuentra hiperpigmentación de la basal, e incluso de la capa espinosa. En la dermis superficial hay melanina y melanófagos.

Datos de laboratorio y gabinete

Anemia normocítica, eosinofilia y linfocitosis (relativas); hipoglucemia y aumento de la urea en sangre; disminución del bicarbonato sérico, hiponatremia (por pérdida urinaria incrementada por deficiencia de aldosterona y redistribución al compartimiento intracelular), hipocloremia, hiperpotasemia e hipercalcemia. El electroencefalograma puede mostrar lentificación de las ondas cerebrales.

Ante la sospecha es necesario tomar concentraciones basales bajas de cortisol plasmático (cifra en ayunas ≤70 mg/dL, en dos ocasiones) o 17-OH urinarios. Respuesta anormal a la prueba de estimulación con 250 µg de cosintropina por vía IM o IV; es decir, después de estimulación con ACTH durante tres días, en la forma primaria no hay aumento de las cifras de 17-OH, o es mínimo, y en la secundaria, muestran aumento progresivo. Otra opción, si está disponible, es determinar los autoanticuerpos (21-hidroxilasa).

Cuando es posible cuantificar la ACTH es conveniente tener en cuenta que en la insuficiencia primaria el cortisol es bajo y la ACTH alta, y en la secundaria tanto el cortisol como la ACTH están bajos. También es posible diferenciar entre una enfermedad primaria o secundaria mediante la concentración de aldosterona. Deben buscarse bacilos acidorresistentes (BAAR) y anticuerpos contra las suprarrenales. En presencia de síntomas y signos sugestivos y datos de laboratorio indicativos, pueden ser útiles algunos estudios de imagen, como las radiografías de tórax y abdomen; en la tomografía computarizada se encuentra aumento bilateral del tamaño de las suprarrenales (91%), y en la fase tardía calcificación focal o difusa (50%); también son de utilidad la resonancia magnética y la ecografía.

Diagnóstico diferencial

Hemocromatosis, dermatomiositis (fig. 34-1), esclerosis sistémica progresiva (fig. 36-1), *acantosis nigricans* (fig. 116-1), dermatitis calórica (fig. 27-4), mal del pinto (fig. 30-5), argiria (fig. 29-1), eritema pigmentado fijo (figs. 11-3 y 11-4), pigmentación por fármacos como amiodarona, minociclina y antipalúdicos.

Tratamiento

Debe efectuarlo un internista o endocrinólogo. Consiste en terapia de remplazo de por vida con glucocorticoides (véase cap. 169) y mineralocorticoides. Se administra prednisona por vía oral, 5 mg por la mañana y 2.5 mg a mediodía; en caso de estrés, como una cirugía mayor o menor, se duplica la dosis antes de la intervención y varios días después de

booksmedicos.org

ésta; puede presentarse insomnio o irritabilidad. Cuando no se logra controlar la presión arterial u otros datos clínicos o de laboratorio, se puede emplear fluorohidrocortisona, 50 a 150 µg/día (0.05 a 0.1 mg) por vía oral por tiempo indefinido para reponer las cifras de mineralocorticoides; al mismo tiempo se aconseja una ingestión de 3 a 4 g de sodio al día.

Para evaluar la adecuada restitución de la concentración de mineralocorticoides se realizarán exámenes de laboratorio periódicos de electrólitos, BUN y creatinina, así como medición periódica de la presión arterial y de la renina, en caso de contar con este análisis.

Otra opción es la aplicación de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) cada 2 o 3 semanas por vía intramuscular, pero es difícil regular el tratamiento y no es muy eficaz. En caso de conseguir hidrocortisona por vía oral puede administrarse de primera intención a razón de 20 a 30 mg/día (hasta un total de 375 mg), divididos en dos dosis, una al levantarse (se aconseja tomarla con leche o antiácidos) y la otra entre las 5:00 y las 6:00 de la tarde.

En pacientes hipertensos o diabéticos se requieren dosis menores para evitar su descontrol.

Se vigilan los líquidos y electrólitos. Si hay tuberculosis suprarrenal activa se agregan antifímicos primarios en las dosis habituales para tratarla o para prevenir su diseminación por la inmunosupresión que originan los glucocorticoides (véase cap. 169).

Durante periodos de estrés, como cirugías o enfermedades intercurrentes, es preciso aumentar los glucocorticoides para prevenir una adecuada respuesta fisiológica (véase cap. 169). Es necesario vigilar la presencia de enfermedades autoinmunes concomitantes ya que alrededor de la mitad de los pacientes pueden desarrollar otro padecimiento. Con un buen tratamiento se controlan los signos y síntomas, disminuye la pigmentación y se reducen las manifestaciones del síndrome de Addison.

Muchos pacientes llevan una vida normal, aun con cierto esfuerzo físico; en hipertensos de más de 50 años puede interrumpirse la fluorohidrocortisona. Para evitar muertes por crisis de Addison es conveniente dar instrucciones verbales y por escrito de cómo incrementar las dosis de hidrocortisona ante situaciones de estrés físico o emocional, y tener disponible un asesor endocrinólogo las 24 horas.

Bibliografía

Betterle C, Morlin L. *Autoimmune Addison's disease*. Endocr Dev 2011; 20:161-72.

Brandão-Neto RA, de Carvalho JF. *Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis)*. Autoimmun Rev 2014; 13(4-5):408-11.

García MT, Arenas R, Arellano RH, Rull JA. *Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis suprarrenal. Un caso con hiperpigmentación, cutánea, ungueal y de mucosas*. Med Int Mex 2010; 26(3):281-85.

Hellesen A, Bratland E, Husebye ES. *Autoimmune Addison's disease an update on pathogenesis*. Ann Endocrinol (Paris). 2018; 79(3):157-163.

Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhoop K, *et al*. *Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency*. J Intern Med 2014; 275(2): 104-15.

Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, *et al*. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 16a. Ed. McGraw-Hill 2004:2179.

Kumar R, Kumari S, Ranabijuli PK. *Generalized pigmentation due to Addison disease*. Dermatol Online J 2008; 14(2):13.

Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. *Dermatologic manifestations of endocrine disorders.* Transl Pediatr 2017;6(4): 300-312.

Michels A, Michels N. *Addison disease: early detection and treatment principles*. Am Fam Physician 2014; 89(7):563-8.

O'Connell S, Siafarikas A. *Addison disease-diagnosis and initial management*. Aust Fam Physician 2010; 39(11):834-7.

Sánchez Laparade JR, Posadas Romero C. *Enfermedad de Addison: estudio de tres casos*. Dermatología Rev Mex 1974; 18(2-3):116-23.

Ten S, New M, MacLare N. *Addison's Disease 2001*. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(7):2909-22.

Tierney L, McPhee S, Papadakis M. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*. 41a. Ed. Manual Moderno. México 2006:1015-1018.

Wilson C. *Autoimmunity: Autoimmune Addison disease and premature ovarian failure*. Nat Rev Endocri 2011; 7(9):498.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 29

Argiria

Sinonimia

Argirosis.

Definición

Cambios pigmentarios producidos por exposición a sales de plata o a la proteína coloidal de este metal; se caracteriza por manchas de color gris-azulado en piel, mucosas y anexos; la forma sistémica afecta cualquier órgano.

Datos epidemiológicos

La distribución es mundial, sin predilección por sexo o edad. Predomina en quienes emplean plata en labores industriales sin equipo de protección adecuado; por tanto, es una enfermedad ocupacional que se presenta sobre todo en plateros, orfebres y fotógrafos; la intoxicación puede ser terapéutica, accidental o ambiental.

Etiopatogenia

Se debe al contacto directo con sales de plata o su proteína coloidal, mediante exposición de tipo médico o industrial; puede ser por ingestión a largo plazo de soluciones de partículas ionizadas o aerotransportadas. Penetra por vías cutánea, digestiva o respiratoria. La plata se encuentra en antisépticos locales como nitrato y sulfadiazina de plata, gotas nasales, material odontológico y fotográfico, suturas absorbibles, polvos usados en orfebrería, agujas de acupuntura, fragmentos de espejo y otros; existen formas ungueales y generalizadas, ocasionadas por complementos alimenticios con proteína coloidal de plata que se usan en medicina alternativa. Sin regulaciones claras se emplean desde hace 100 años como partículas biocidas en filtros de agua, aditivos y alguicidas.

Para que exista argiria se requiere una dosis total de 6 g por vía oral o 6.3 g por vía intravenosa, aunque se ha observado con dosis menores. Puede ocurrir argiria sistémica con dosis totales de 25 a 30 g en un lapso de seis meses, ocurre cuando se sobrepasan las capacidades de la excreción renal y hepática, y se acumula en gránulos en la piel, mucosas u órganos internos. La forma local, o tatuaje, se produce por introducción accidental en la dermis con el uso de pendientes, piercings, agujas de acupuntura o instrumental de endodoncia. Aun en las formas circunscritas causadas por sustancias tópicas se ha detectado plata en la orina y en el suero.

Está en discusión si la hiperpigmentación azul-gris se debe sólo a oscurecimiento del metal depositado, disminución de grupos sulfhidrilo o a pérdida de la inhibición normal de la melanogénesis con aumento de la tirosinasa y síntesis de melanina, o a una reacción química o exacerbación fotomediada.

Clasificación

Mucocutánea y sistémica.

Cuadro clínico

La forma mucocutánea afecta por lo regular cara, cuello, antebrazos y manos; hay pigmentación azul-grisácea uniforme que da la impresión de un "resucitado" (fig. 29-1); es más notable en partes expuestas a la luz solar, que la intensifica. La pigmentación es indeleble, lo que explica el nombre coloquial de "persona azul". El pronóstico es mejor en niños, por la mayor superficie de distribución del pigmento con el crecimiento.

Pueden *pigmentarse* las uñas en las lúnulas y los pelos adoptan aspecto metálico. En las encías aparece el ribete de Douget y en las conjuntivas se observa pigmentación gris azulada o café oscuro; también afecta los párpados, la carúncula, el pliegue semilunar, córnea, cristalino, humor vítreo, retina y disco óptico; no está claro si puede producir glaucoma. Hay formas muy localizadas, como los tatuajes por amalgamas y a veces simulan nevo azul.

La *forma sistémica* afecta órganos internos, y el metal puede detectarse en sangre y orina; los depósitos viscerales son asintomáticos y puede haber insuficiencia renal.

Dermatoscopia

La dermatoscopia muestra puntos grises. La microscopia confocal y la tomografía óptica de alta definición muestran

Figura 29-1. Argiria.

booksmedicos.org

pequeñas partículas hiperreflexivas en dermis papilar en acúmulos o formando una red.

Datos histopatológicos

En la epidermis hay pigmentación de la basal. No existe respuesta inflamatoria; en las papilas se forman complejos de plata-melanina, y se observan melanófagos cargados de pigmento, y gránulos de color café-grisáceo. En la microscopia de campo oscuro y de contraste de fase, la brillantez simula la Vía Láctea, lo que también se observa en músculos, anexos, arteriolas y zona perineural, así como fibras elásticas y anillos de glándulas ecrinas. Los gránulos de plata entre los haces de colágeno seguramente dan lugar a su homogeneización y al aspecto de seudoocronosis.

Datos de laboratorio y gabinete

La microscopia electrónica (ME) de barrido permite seguir la distribución de la plata en el organismo; se observa su fijación a elementos fibrilares del tejido conjuntival. Hay gránulos electrodensos en lisosomas de macrófagos y son extracelulares en lesiones antiguas. La ME con espectroscopia de energía dispersa evalúa elementos químicos en biopsias de piel.

La composición química puede determinarse por: microscopia de campo oscuro, estudio inmunohistoquímico, activación de neutrones, espectrofotometría y análisis con rayos X de energía dispersiva.

En cuanto a la córnea son muy útiles el microscopio confocal y el especular.

Diagnóstico diferencial

Pigmentación por sustancias químicas o medicamentos como arsénico, mercurio, oro (cririasis), antipalúdicos, amiodarona, minociclina, fenotiazinas (clorpromazina) o quinacrina; enfermedad de Addison (fig. 28-1), ocronosis (fig. 26-4), hemocromatosis, metahemoglobinemia, tatuajes (fig. 1-6), nevo azul (fig. 128-1) y otras melanodermias (fig. 27-4).

Tratamiento

Ninguno es eficaz. Se ha intentado la d-penicilamina, sin mayor éxito. Se recomienda el uso de protectores solares como una medida paliativa. Se ha empleado el láser de neodimio: itrio-aluminio-granate de pulso ultra-corto (Nd: YAG Q switched, 1 064 nm), o los láseres de picosegundos. El mejor tratamiento es la profilaxis.

Bibliografía

Arenas MP, Arenas R. *Argiria. Presentación de un caso y revisión del tema*. Dermatología Rev Mex 1986; 30(1-3):24-35.

Beutler BD, Lee RA, Cohen PR. *Localized cutaneous argyria: Report of two patients and literature review.* Dermatol Online J 2016; 22(11). pii: 13030/qt4wm1j7pt.

Bowden LP, Royer MC, Hallman JR, *et al. Rapid onset of argyria induced by a silver-containing dietary supplement*. J Cutan Pathol 2011; 38(10):832-5.

Brandt D, Park B, Hoang M, Jacobe HT. *Argyria secondary to ingestion of homemade silver solution*. J Am Acad Dermatol 2005; 53(2 Suppl 1):S105-7.

Chaby G, Viseux V, Poulain JF, *et al. Topical silver sulfadiazine-induced acute renal failure*. Ann Dermatol Venereol 2005; 132(11 Pt 1):891-3.

Chang AL, Khosravi V, Egbert B. *A case of argyria after colloidal silver ingestion*. J Cutan Pathol 2006; 33(12):809-11.

Cinotti E, Labeille B, Douchet C, *et al. Dermoscopy, reflectance confocal microscopy, and high-definition optical coherence tomography in the diagnosis of generalized argyria*. J Am Acad Dermatol 2017; 76(2S1):S66-S68.

Dereure O. *Drug induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment*. Am J Clin Dermatol. 2011; 2:253-262.

DiGiorgio CM, Wu DC, Goldman MP. *Successful Treatment of Argyria Using the Picosecond Alexandrite Laser.* Dermatol Surg. 2016r; 42(3):431-3

Flohr C, Heague J, Leach I, English J. *Topical silver sulfadiazine-induced systemic argyria in a patient with severe generalized dystrophic epidermolysis bullosa*. Br J Dermatol 2008; 159(3): 740-1.

Griffith RD, Simmons BJ, Bray FN, *et al. 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of Argyria: a systematic review*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29(11):2100-3.

Han TY, Chang HS, Lee HK, Son SJ. *Successful treatment of argyria using a low-fluence Q-switched 1064-nm Nd:YAG laser*. Int J Dermatol 2011; 50(6):751-3.

Hristov AC, High WA, Golitz LE. *Localized cutaneous argyria.* J Am Acad Dermatol 2011; 65(3):660-1.

Lencastre A, Lobo M, João A. *Argiria. Relato de caso*. An Bras Dermatol 2013; 88(3):413-416.

Nowack B, Krug HF, Height M. *120 Years of Nano silver History: Implications for Policy Makers*. Environ Sci Technol. En prensa.

Rackoff EM, Benbenisty KM, Maize JC, Maize JC Jr. *Localized cutaneous argyria from an acupuncture needle clinically concerning for metastatic melanoma*. Cutis 2007; 80(5):423-6.

Saager RB, Hassan KM, Kondru C. *Quantitative Near Infrared Spectroscopic Analysis of Q-switched Nd: YAG Treatment of Generalized Argyria*. Lasers Surg Med. Jan 2013; 45(1): 15-21.

Sánchez Huerta V, De Wit Carter G, Hernández Quintela E, *et al. Occupational corneal argyrosis in art silver solderers*. Cornea 2003; 22(7):604-11.

White JM, Powell AM, Brady K, Russell-Jones R. *Severe generalized argyria secondary to ingestion of colloidal silver protein*. Clin Exp Dermatol 2003; 28(3):254-6.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 30

Mal del pinto

Sinonimia

Pinto, pinta, carate.

Definición

Es una enfermedad transmisible, con manifestaciones puramente cutáneas, de evolución crónica y benigna; en su fase temprana genera placas eritematoescamosas, y en la tardía, lesiones discrómicas e hiperpigmentadas en partes expuestas y leucomelanodérmicas en regiones salientes. Es contagiosa, no venérea, y la produce *Treponema herrejoni* (*carateum*). La OMS la considera entre las enfermedades olvidadas, autóctona de Latinoamérica y descrita en México, actualmente casi desaparecida.

Datos epidemiológicos

No existe predilección racial; afecta a personas de uno u otro sexo y de cualquier edad, pero la mayor parte de los casos se ha observado en los adultos. Era endémica en 15 países en regiones intertropicales de Latinoamérica: México, Centroamérica, Panamá, Colombia, Venezuela, Perú, Ecuador, Brasil, Bolivia, las Guayanas y las Antillas. En México se encontraba en márgenes de los ríos Balsas, Grijalva y Usumacinta, sobre todo en estados que siguen las costas del Pacífico, como Guerrero, Michoacán, Oaxaca y Chiapas, aunque se reconocía en 15 estados. Las condiciones climatológicas más favorables son temperatura media de 20 a 30 °C, altitudes menores de 1 400 a 1 500 m, y grado higrométrico alto. Se transmite de una persona a otra por contacto directo, a menudo durante la niñez, por una solución de continuidad; así se ha demostrado mediante inoculación en humanos. Se supone que la transmisión la realiza un insecto vector. Esta treponematosis no se transmite por contacto sexual ni es congénita.

En México existían 244 705 casos en el año 1930 y al parecer existió desde antes de la conquista por los españoles; hoy día el padecimiento está prácticamente erradicado, gracias a la Campaña Nacional contra el Pinto, una campaña de las más exitosas gracias a la aceptación de la población. Se observan casos curados con lesiones residuales tardías. Es una enfermedad de interés histórico y cultural médico.

En los últimos 20 años se ha detectado una nueva endemia, de 265 casos, en el oeste del Amazonas en Brasil, que afecta a indígenas de las etnias tucuna, canamari, baniwa y paumari; 10% de los afectados han sido niños. En algunos rituales religiosos los indios baniwa mezclaban sangre de pacientes de pinto con frutas y alimentos. Ahora preocupa la posibilidad de que haya casos en zonas remotas de Latinoamérica y lleguen a otros países vía los migrantes.

Etiopatogenia

El agente causal es *T. herrejoni* (*carateum*). Es indistinguible de otros treponemas patógenos para el humano, como *T. pallidum* subespecie *pallidum* que causa sífilis y *T. pallidum* subespecie *pertenue* y *T. pallidum* subespecie *endemicum*, que son los agentes de treponematosis endémicas o sífilis endémica no venérea (pian, bejel). Es la más benigna de las treponematosis endémicas porque sólo afecta la piel.

Estas tres subespecies del género *Treponema* son indistinguibles en el laboratorio y comparten semejanzas en patogénesis; por tanto, se diferencian tradicionalmente por características clínicas y epidemiológicas. Hasta 1920 el pinto se consideraba una micosis; en 1926, González Herrejón vislumbró su origen treponémico, y en 1938 lo descubrió J. Alfonso Armenteros, en Cuba.

Evolución natural

El treponema penetra por la piel, y después de una semana a tres meses aparece en el sitio de inoculación el chancro pintoso, que dura de 1 a 5 meses (fig. 30-1). Las lesiones diseminadas o píntides aparecen 5 a 12 meses más tarde, y duran meses (fig. 30-2); en ocasiones se relacionan con la lesión inicial. Estas dos primeras fases constituyen el mal del pinto temprano; el tardío se establece de manera progresiva, y se manifiesta por lesiones discrómicas permanentes (fig. 30-3); los cambios pigmentarios parecen deberse a efecto posinflamatorio o a inhibición de melanocitos por treponemas. No hay curación espontánea. Los datos anteriores se obtuvieron por la observación de inoculaciones en humanos, incluso en los mismos investigadores (primera inoculación, León y Blanco, 1938).

Clasificación

Pinto temprano y tardío sintomáticos. Las fases latentes temprana y tardía deben existir, pero no se han demostrado.

booksmedicos.org

Figura 30-1. Pinto: chancro pintoso.

Figura 30-3. Pinto tardío: lesiones simétricas leucomelanodérmicas.

Cuadro clínico

El chancro pintoso, llamado popularmente "jiote o empeine", por lo general es único; se localiza en piernas, pies, brazos, antebrazos y con menor frecuencia en la cara; está constituido por una pápula de 1 a 3 cm, de color rosado, algo escamosa, que se transforma con rapidez en una placa redondeada u oval, eritematoescamosa, de bordes precisos y rodeada por un halo hipocrómico (fig. 30-1). Las *píntides* se localizan en tronco y extremidades; son asimétricas, respetan las llamadas *zonas pintorresistentes*: lugares de piel fina y húmeda, como los pliegues y genitales; las lesiones son placas eritematoescamosas poco abundantes, más pequeñas que la inicial, con tendencia a la discromía (fig. 30-2); desaparecen sin dejar huella, o con manchas hipocrómicas o hipercrómicas residuales. No se presenta alteración del estado general; puede haber adenopatías epitrocleares, cervicales e inguinales.

Las *lesiones tardías* del pinto blanco suelen ser diseminadas y muy simétricas; predominan en las partes salientes como codos, rodillas, tobillos, manos, pies y la cara anterior de las muñecas y el tronco (figs. 30-3 y 30-4); respetan los pliegues de flexión e interdigitales, la región interescapulovertebral, los genitales, cara y piel cabelluda. Las lesiones son manchas leucomelanodérmicas permanentes; en las muñecas es característico el "triángulo acrómico"; existen manchas acrómicas de gran tamaño y manchas hipercrómicas lenticulares o efelediformes (fig. 30-4). Son menos frecuentes los casos de pinto negro que aparecen en partes expuestas a la luz solar como cara, zona del escote, cara dorsal de antebrazos, manos, piernas, pies y salientes óseas;

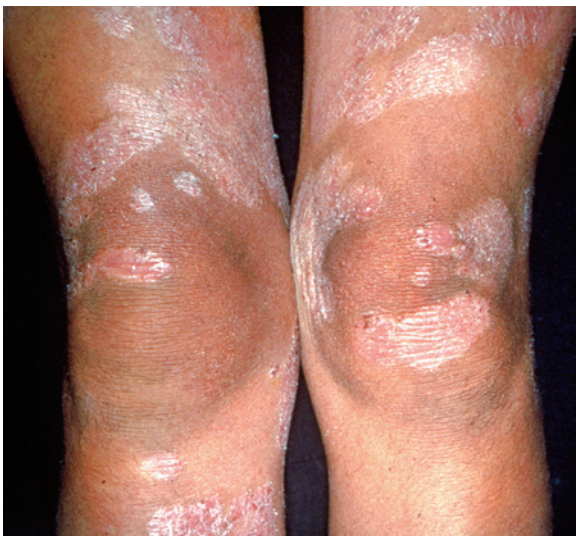


Figura 30-2. Pinto temprano: píntides.

Figura 30-4. Pinto tardío: manchas efelediformes en salientes óseas.

booksmedicos.org

Figura 30-5. Pinto tardío: pigmentación negro-azulada.

hay manchas hipercrómicas de color plomizo o negro que recuerdan la facies de carbonero; involucionan sin dejar huella (fig. 30-5).

La diferente pigmentación y el grado variable de eritema han motivado las denominaciones de pinto blanco, café, negro, azul y amarillo. En casos muy crónicos hay áreas secas y atróficas.

Datos histopatológicos

La biopsia no es diagnóstica; se observa atrofia leve de la epidermis, y reducción de glándulas sebáceas y sudoríparas; puede haber gran cantidad de pigmento melánico en la epidermis y dermis superficial o, por lo contrario, estar reducido, con vasodilatación e infiltrados linfoplasmocitarios. Es difícil encontrar el treponema en los tejidos; se puede poner de manifiesto con tinciones argénticas (Warthin-Starry).

Datos de laboratorio

En el pinto temprano y el tardío, la microscopia de campo oscuro de la linfa cutánea revela *T. herrejoni*. Las pruebas VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) y de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-abs) resultan intensamente positivas; son reacciones treponémicas positivas verdaderas, imposibles de diferenciar de la sífilis; como no se observa inmunidad cruzada, ambas enfermedades pueden coexistir. Para las treponematosis endémicas existentes todavía no hay disponibles métodos moleculares.

Diagnóstico diferencial

Vitiligo (fig. 21-3), psoriasis (fig. 48-1), enfermedad de Addison (fig. 28-2), tiña del cuerpo (fig. 94-9), dermatosis cenicienta (figs. 27-1 y 27-2) y liquen plano pigmentado (fig. 49-14).

Tratamiento

Penicilina benzatínica, 1 200 000 U cada ocho días hasta un total de 6 a 8 millones; a veces bastan 2 400 000 unidades. Ya que la serología da reactividad cruzada, ante una prueba positiva, se recomienda en las tres treponematosis una solo dosis, con excepción de la sífilis tardía. Si hay alergia a la penicilina se administra tetraciclina o eritromicina, 500 mg cada 6 horas durante 10 días.

Bibliografía

Aguirre-Pequeño E. *Mal del pinto: revisión bibliográfica*. Medicina Rev Mex 1942; 25:542.

Carrillo AM. *From badge of pride to cause of stigma: combatting mal del pinto in Mexico*. Endeavour 2013; 37(1):13-20.

Castro LG. *Nonvenereal treponematosis (Correspondence to the Editor)*. J Am Acad Dermatol 1994; 31(6):1075-6.

De Caprariis PJ, Della-Latta P. Serologic cross-reactivity of syphilis, yaws, and pinta. Am Fam Physician 2013; 87(2):80.

Domínguez-Soto L, Hojyo-Tomoka MT, Vega-Memije E, Arenas R, Cortés-Franco R. *Pigmentary problems in the tropics.* Dermatologic Clinics 1994; 12(4):777-84.

Giacani L, Lukehart SA. The endemic treponematoses. Clin Microbiol Rev 2014; 27(1):89-115.

González-Herrejón S. *El mal del pinto: el acetato de talio en el tratamiento de las tiñas (Discursos y testimonios de amigos y discípulos)*. Morelia (México): Gobierno de Michoacán y Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, 1985.

Koff AB, Rosen T. *Non-venereal treponematosis: yaws, endemic syphilis and pinta*. J Am Acad Dermatol 1993; 29:519-35.

Langeron M. *Caratés: Nouvelle Pratique Dermatologique*. París: Masson, 1936:577-609.

Latapí F, León y Blanco F. *Las lesiones de principio del mal del pinto*. Medicina Rev Mex 1940; 20:367.

Lupi O, Madkan V, Tyring SK. *Tropical dermatology: bacterial tropical diseases.* J Am Acad Dermatol 2006; 54(4):559-78.

Mitjà O, Šmajs D, Bassat Q. *Advances in the diagnosis of endemic treponematoses: yaws, bejel, and pinta*. PLoS Negl Trop Dis 2013; 7(10):e2283.

Stamm LV. *Pinta: Latin America's Forgotten Disease?* Am J Trop Med Hyg. 2015; 93(5):901-3.

Talhari S, Guimaraes JA, Barros MLB, *et al*. *Aspectos clínicos y laboratoriais da pinta*. An Bras Dermatol 1979; 54:215-37.

booksmedicos.org

SECCIÓN IV

Enfermedades difusas del tejido conjuntivo

Contenido

Capítulo 31. Lupus eritematoso discoide
Capítulo 32. Lupus eritematoso sistémico
Capítulo 33. Lupus eritematoso profundo
Capítulo 34. Dermatomiositis
Capítulo 35. Morfea
Capítulo 36. Esclerosis sistémica progresiva
Capítulo 37. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

CAPÍTULO 31

Lupus eritematoso discoide*

Sinonimia

Lupus crónico fijo, lupus eritematoso cutáneo crónico, lupus tegumentario.

Definición

El lupus eritematoso discoide es un padecimiento autoinmune, multifactorial, con predisposición genética y a factores ambientales como la exposición solar, que afecta piel y mucosas; es de evolución crónica; con lesiones en áreas expuestas a luz solar, consistentes en eritema, escamas y atrofia, que pueden ser circunscritas o diseminadas; no se observan lesiones viscerales.

Datos epidemiológicos

Ocurre en todas las razas, con cierto predominio en mujeres (2:1), y más frecuente entre los 20 y 40 años de edad. Se registra alrededor de 1 caso por cada 1 000 enfermos de la piel. En niños se presenta en menos de 2% de los casos de lupus y afecta a ambos sexos por igual. De los pacientes con el lupus cutáneo, 50 a 85% cursa con lupus discoide.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa; existen factores predisponentes de tipo genético, como la presencia de HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DRw52 y HLA-DQ1, y factores desencadenantes, como radiaciones solares, medicamentos, virus y estrés. El estudio de inmunofluorescencia directa en áreas no expuestas al sol puede revelar anticuerpos contra el colágeno de tipo IV de la membrana basal. Se encuentra bien establecido que la luz solar es un factor participante en la inducción y exacerbación del lupus eritematoso. Se ha sugerido que después de la exposición a la luz solar o al estrés, se induce la producción de proteínas de choque térmico que actúan como blanco de las células T γ δ, lo cual media la citotoxicidad de las células epidérmicas. En el caso del lupus cutáneo subagudo, la principal fuente de los autoantígenos Ro y La proviene de la sobreexpresión cutánea de estas proteínas después de la exposición al sol. Es probable que la inmunidad innata por medio de los receptores Toll-like o parecidos a Toll también participe en la patogenia de la enfermedad.

Clasificación

Cutáneo fijo, eritematoso superficial, túmido, profundo y cutáneo subagudo.

* El lupus eritematoso (LE) se clasifica en: cutáneo (cutáneo y profundo) y sistémico (LES). Las manifestaciones cutáneas específicas son: LE discoide o crónico, LE subagudo y LE agudo. Las manifestaciones inespecíficas no diagnostican LE, pero indican enfermedad sistémica: lesiones vasculares, alopecia, alteraciones de mucosas y pigmentarias, urticaria, ampollas y mucinosis papulonodular.

booksmedicos.org

Cuadro clínico

Afecta las partes expuestas a la luz solar (85%). La mayor parte de los enfermos presenta lesiones limitadas a las mejillas y el dorso de la nariz (alas de mariposa) (fig. 31-1); los labios, sobre todo el inferior; pabellones auriculares y piel cabelluda (12 a 60%) (figs. 31-2 y 31-3). Si es diseminado, afecta la parte superior del pecho en la zona del escote y el cuello, las caras externas de los brazos y antebrazos (fig. 31-4), el dorso de las manos, los dedos, y rara vez las extremidades inferiores y las caras anterior y posterior del tronco. La dermatosis es simétrica o asimétrica; se caracteriza por eritema, escamas y atrofia (fig. 31-5); en personas morenas se agrega hiperpigmentación (figs. 31-6 y 31-7). Forma placas bien limitadas, con borde activo y centro atrófico (fig. 31-1), que miden desde algunos milímetros hasta abarcar una mejilla o la cara; pueden ser lineales o punteadas (fig. 31-8).

Muchas veces las placas son rojas o purpúricas, con escamas finas y adherentes que al desprenderse recuerdan tachuelas de alfombra o tapiz (signo del tapicero). Las manifestaciones en las mucosas oral y conjuntival son poco evidentes, pero se han informado en 15%. En las uñas

Figura 31-1. **A.** Lupus eritematoso discoide. **B.** Lupus discoide, lesiones eritematosas.

Figura 31-2. Lupus eritematoso discoide en la piel cabelluda.

Figura 31-3. Lupus eritematoso discoide pigmentado en el pabellón auricular.

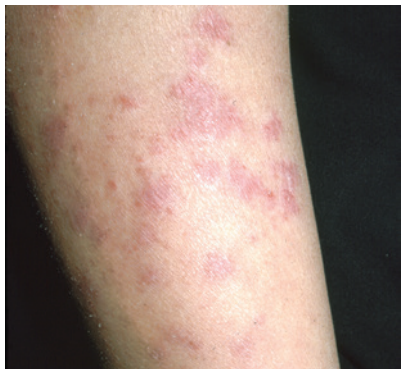


Figura 31-4. Lupus eritematoso cutáneo diseminado en los brazos.

booksmedicos.org

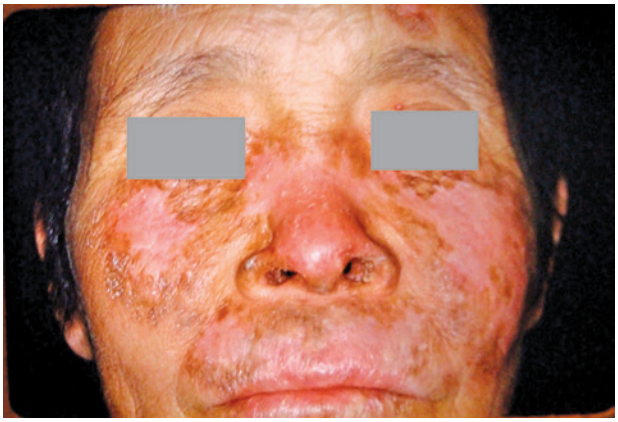


Figura 31-5. Lupus eritematoso, lesiones atróficas.

Figura 31-6. Lupus eritematoso, lesiones pigmentadas.

Figura 31-7. Lupus eritematoso, lesiones activas pigmentadas.

Figura 31-8. Lupus eritematoso discoide infantil.

se puede notar por dedos en palillo de tambor, paroniquia, eritema digital, telangiectasias periungueales, puntilleo, onicólisis, leuconiquia estriada, lúnula roja, hiperqueratosis del lecho y deformidad en pinza. En piel cabelluda se manifiesta como una alopecia cicatrizal.

La evolución es crónica y asintomática; en ocasiones hay parestesias. Con el tiempo quedan atrofia y telangiectasias. Pueden identificarse estas variedades clínicas: el *lupus eritematoso cutáneo fijo* es la variedad habitual, y puede tener una forma eritematosa pura, pigmentada, seborreica, punteada, hipertrófica, verrugosa, en escarapela o en sabañón, y el *herpes cretáceo de Devergie* (que origina escamas gruesas, adherentes, duras y de aspecto yesoso, difíciles de desprender). En el *lupus eritematoso superficial* (eritematoso *migrans* de Darier, o eritema centrífugo y simétrico de Biett y Pautrier) predomina el eritema y semeja lupus sistémico. El lupus túmido (*tumidus*) genera placas rojas e infiltradas (fig. 31-9) que se resuelven sin dejar atrofia. El lupus eritematoso profundo se detalla en el capítulo 33, y la forma diseminada o subaguda, en el 32. Una variante muy rara es el lupus telangiectoide.

La variedad vegetante de Hallopeau presenta lesiones pustulares y vegetantes, preferentemente en los pliegues.

El riesgo de avance a la forma sistémica es muy bajo (5%); aumenta en caso de lesiones muy diseminadas o en niños. El lupus sistémico empieza como lesiones discoides en 10 a 15% de los pacientes.

Dermatoscopia

En la dermatoscopia se observan la ausencia de aberturas foliculares, tapones de queratina, vainas peripilares, telangiectasias arborizantes, pérdida del patrón en "panal de abejas" y puntos rojos (estos últimos indican que la enfermedad es todavía reversible).

Datos histopatológicos

Epidermis con hiperqueratosis, con tapones córneos, atrofia del estrato espinoso, degeneración vacuolar de las células

booksmedicos.org

Figura 31-9. Lupus túmido.

de la capa basal y caída del pigmento; en la dermis se encuentran infiltrados linfocíticos perivasculares y perianexiales en parches, edema, vasodilatación y extravasación de eritrocitos; hay degeneración basófila del colágeno, y puede haber depósitos de mucina, sobre todo en la forma edematosa túmida que además se acompaña de intenso infiltrado inflamatorio dérmico y ausencia de cambios epidérmicos; en la variante verrugosa o hipertrófica no se observa atrofia epidérmica. La tinción de PAS revela engrosamiento de la membrana basal (fig. 31-10).

Datos de laboratorio

En 90% de los pacientes el estudio de inmunofluorescencia directa muestra en la piel afectada la banda lúpica con depósitos de IgG, o de IgM, o de ambos, y fracciones del complemento C3 y C1q (fig. 31-11); esta alteración no se encuentra en piel sin lesiones cutáneas.

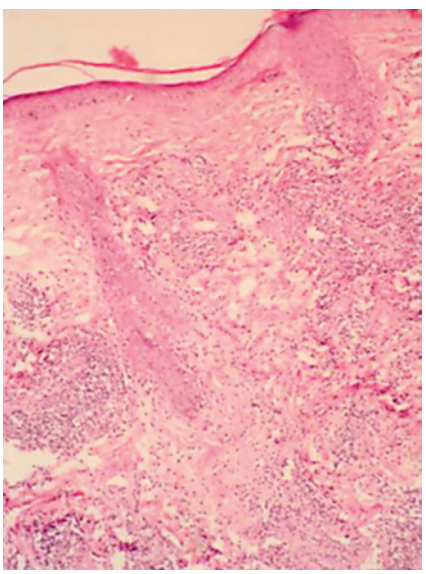


Figura 31-10. Biopsia en lupus, tapón córneo y licuefacción de la basal (HE, 20×).

En 30% de los afectados hay anticuerpos antinucleares positivos en títulos bajos, VDRL positivo y factor reumatoide, así como disminución del complemento, aumento de gammaglobulinas y leucopenia.

Diagnóstico diferencial

Prurigo actínico (fig. 18-1), dermatitis seborreica (figs. 8-7 y 10-4), tiña de la cara, lepra tuberculoide fija (fig. 82-8), infiltración linfocítica de Jessner y Kanof, y sarcoidosis (fig. 83-18).

Tratamiento

Protección contra la luz solar con ropa y accesorios adecuados, o con sustancias que impiden el paso de la luz, como talco, calamina, bentonita, óxido de cinc o dióxido de titanio, o bien, filtros solares como antipirina, benzofenonas, Mexoryl, tinosorb o avobenzona en crema o gel (cap. 1). En enfermedad activa pueden utilizarse glucocorticoides tópicos o intralesionales durante periodos breves (véase cap. 169).

Deben usarse cloroquinas, 100 a 300 mg/día por las mañanas durante varios meses; en niños se administra esta dosis inicial por 4 a 8 semanas, y después la de sostén, que es de 25 a 50 mg/día. Están contraindicadas en el embarazo y en trastornos hepáticos o renales importantes. La administración prolongada puede causar daño retiniano; por ello se recomienda vigilancia oftalmológica cada 4 a 6 meses.

Se obtienen magníficos resultados con talidomida, 100 a 200 mg/día en adultos, y 50 mg en niños, por varios meses hasta la remisión de los síntomas; el tratamiento de sostén consta de 50% de la dosis, con protección adecuada contra la luz solar (véase cap. 169). Este medicamento debe ser prescrito por el dermatólogo, con estricto control de la anticoncepción (cap. 82).

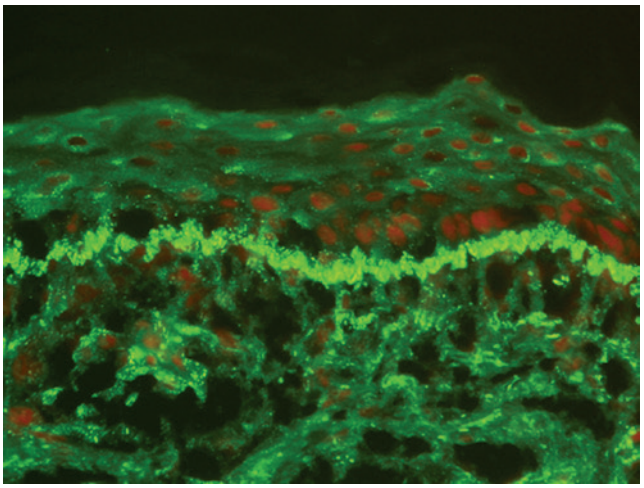


Figura 31-11. Estudio de inmunofluorescencia con resultados positivos, IgG, IgM y C3 (IFD).

booksmedicos.org

También se han obtenido buenos resultados con dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 a 200 mg/día, o 50% de la dosis en niños (véase cap. 169); debe administrarse durante varios meses. Están bajo investigación la clofazimina y la isotretinoína por vía oral, así como los inhibidores de calcineurina, como tacrolimus y pimecrolimus. En ocasiones conviene recurrir a correctores cosméticos del tipo Covermark o Dermablend. Los ésteres de ácido fumárico (dimetil fumarato) ofrecen resultados prometedores.

Bibliografía

Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, Kuhn A; EUSCLE co-authors. *Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE).* Autoimmun Rev. 2013;12(3):444-54.

Durosaro O, Davis MD, Reed KB, Rohlinger AL. *Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study*. Arch Dermatol 2009; 145(3):249-53.

Gatti CF, Azcune R, Porta J, Perisse B. *Lupus eritematoso tumidus: tratamiento con talidomida*. Rev Arg Dermatol 1986; 67(1):50-3.

George PM, Tunnessen WW Jr. *Childhood discoid lupus erythematosus*. Arch Dermatol 1993; 129(5):613-7.

Gillian JN, Sontheimer RD. *Systemic lupus erythematosus and the skin*. En Lahita RG. *Systemic Lupus Erythematosus*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1992:657-81.

Grönhagen CM, Nyberg F. *Cutaneous lupus erythematosus: An update*. Indian Dermatol Online J 2014; 5(1):7-13.

Herrera-Esparza R, Villalobos R, Bollain-Y-Goytia JJ, Ramírez-Sandoval R, Sánchez-Rodríguez SH, Pacheco-Tovar G, Avalos-Díaz E. *Apoptosis and redistribution of the Ro autoantigen in Balb/c mouse like in subacute cutaneous lupus erythematosus*. Clinical and Developmental Immunology 2006; 13(2-4):163-6.

Khorshid SM, Beynon HL, Rustin MHA. *Lupus erythematosus vegetans*. Br J Dermatol 1999; 141:893-6.

Lanuti E, Miteva M, Romanelli P, Tosti A. *Trichoscopy and histopathology of follicular keratotic plugs in scalp discoid lupus erythematosus.* Int J Trichology 2012; 4(1):36-8.

Lehmann P, Holzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. *Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation*. J Am Acad Dermatol 1990; 22(2 Pt 1):181-7.

Majeski C, Ritchie B, Giuffre M. *Pincer nail deformity associated with systemic lupus erythematosus*. J Cutan Med Surg 2005; 9(1):2-5.

Okon LG, Werth VP. *Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2013; 27(3):391-404.

Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. *The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients*. Therapeutics and Clinical Risk Management 2011;7:27-32.

Rémy-Leroux V, Léonard F, Lambert D. *Comparison of histopathologic-clinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus: Multicenter study of 46 cases*. J Am Acad Dermatol 2008; 58(2):217-23.

Rothe MJ, Kerdel FA. *Treatment of cutaneous lupus erythematosus*. Lupus 1992; 1(6):351-6.

Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Slowinska M. *Trichoscopy update 2011.* J Dermatol Case Rep 2011; 5(4):82-8.

Solé C, Domingo S, Ferrer B, Moliné T, Ordi-Ros J, Cortés-Hernández J. *MicroRNA expression profiling identifies miR-31 and miR-485-3p as regulators in the pathogenesis of Discoid* Cutaneous Lupus. J Invest Dermatol. 2018; pii: S0022-202X(18)32479-5. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.026. [Epub ahead of print]

Su D, Shen M, Li X, Sun L. *Roles of γδ T cells in the pathogenesis of autoimmune diseases*. Clin Dev Immunol. 2013; 2013:985753.

Tsianakas A, Herzog S, Landmann A, *et al*. *Successful treatment of discoid lupus erythematosus with fumaric acid esters*. J Am Acad Dermatol 2014; 71(1):e15-7.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 32

Lupus eritematoso sistémico

Sinonimia

Lupus generalizado, lupus diseminado.

Definición

Enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por lesiones cutáneas, articulares y viscerales, y por la presencia de varios autoanticuerpos; es de evolución aguda, subaguda o crónica, y de mal pronóstico. Está relacionada con factores genéticos, ambientales y hormonales.

Datos epidemiológicos

El lupus eritematoso sistémico (LES) tiene una distribución mundial. La prevalencia en los europeos es de 40 casos por 100 000, y en los de raza negra, de 200 por 100 000. En Estados Unidos se han informado más de 250 000 casos. Se observa en todas las razas. Se presenta a cualquier edad, con predominio entre los 15 y 30 años de edad; existe predilección por el sexo femenino, con una proporción de 9:1, y es más frecuente y grave en mujeres de raza negra. Se han publicado casos de coexistencia de LES y artritis reumatoide, lo que se denomina *rhupus*, y casos mexicanos vinculados con HLA-DR1 y HLA-DR2. Es una enfermedad grave que puede ser fatal; no obstante, el diagnóstico temprano y un control adecuado permiten una supervivencia más prolongada y mejor calidad de vida.

Etiopatogenia

Enfermedad autoinmune que obedece a la expresión de factores genéticos predisponentes del huésped, así como a la influencia de factores del ambiente, lo que conduce a pérdida de la tolerancia inmunológica, manifestada por la presencia de células sensibilizadas y formación de autoanticuerpos. Además, existe una alteración en la capacidad de eliminación de productos de degradación celular (material apoptósico), con persistencia de numerosos autoantígenos que forman inmunocomplejos con capacidad de dañar diferentes tejidos, entre ellos, la piel.

Factores genéticos multifactoriales. Se ha encontrado relación con HLA-A1, HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-B8 y HLA-DQwL, y con alelos que causan deficiencia de componentes del complemento como C1q, C2 y C4A; se han identificado más de 25 genes que predisponen a la enfermedad. Existe tendencia familiar (5%) y relación con algunos grupos étnicos. Es muy probable que exista una susceptibilidad ligada a genes del cromosoma X, o un factor hormonal de protección en el varón.

Factores ambientales. Infecciones probablemente por virus de Epstein-Barr, retrovirus, o por *Mycoplasma* spp., exposición a luz solar, uso de productos químicos como conservadores o aditivos de alimentos, plaguicidas, material de jardinería, vapores de metales, así como factores geográficos y culturales.

En el lupus neonatal, el daño del feto se debe al paso transplacentario de autoanticuerpos IgG maternos anti-Ro o anti-La, lo que da lugar a anormalidades hematológicas transitorias y es la causa más frecuente de bloqueo cardiaco congénito y lesiones cutáneas. En el lupus ampollar el daño de la unión dermoepidérmica depende de autoanticuerpos contra colágeno tipo VII e intenso infiltrado inflamatorio.

El lupus inducido por fármacos, tiene un cuadro semejante al lupus, causado por alrededor de 90 medicamentos que actúan como inmunógenos. Algunos son de alto riesgo como hidralazina y procainamida, en tanto que otros son de menor riesgo, como quinidina, isoniazida, sulfadiazina, derivados de la fenitoína, tetraciclina, penicilina, metildopa, propiltiouracilo, captopril, sulfonamidas, sulfasalazina, anticonceptivos, hormonas, D-penicilamina, estreptomicina, griseofulvina, terbinafina, estatinas, medicamentos biológicos como el interferón y los inhibidores del TNF-α y otros.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas pueden ir desde un simple eritema y artritis, hasta anemia, trombocitopenia, serositis, nefritis, convulsiones y psicosis. En 75 a 85% de los enfermos aparecen lesiones cutáneas, que pueden ser específicas, intermedias o inespecíficas; hay fotosensibilidad (60%) y síntomas generales como fiebre, astenia intensa y adinamia. Las cuatro manifestaciones cutáneas específicas y válidas como criterios diagnósticos son: eritema malar, exantema discoide, fotosensibilidad y úlceras oro-nasales.

En la piel, los signos iniciales más frecuentes son *eritema* y *placas eritematosas*, en mejillas y dorso de la nariz, en "alas de mariposa" o murciélago (verpertilio) (fig. 32-1), pero pueden observarse en antebrazos, palmas, articulaciones interfalángicas, regiones periungueales y plantas. El color del eritema varía de rosado a violáceo, y la distribución es tachonada o difusa (fig. 32-2); puede haber placas eritema-

booksmedicos.org

toescamosas o de aspecto papular, que dejan pigmentación residual. En 33 a 80% de los enfermos se observan placas discoides de eritema, escamas y atrofia; en etapas agudas puede haber edema.

Las úlceras son orales en 19% (labiales, linguales, palatinas) o del vestíbulo nasal, en general son indoloras y toman forma de afta, relacionándose con la actividad de la enfermedad; las nasales pueden llegar a perforar el tabique. Hay diversas manifestaciones de vasculitis: petequias, manchas purpúricas, equimosis, *livedo reticularis* (22 a 35%) o zonas de necrosis en las extremidades inferiores, pápulas purpúricas en los codos, dedos de las manos y los pies, y eritema palmar y periungueal (secundario a vasculitis, en 4 a 30% de los pacientes) (figs. 32-3 a 32-5). La vasculitis urticariana (ronchas de más de 36 h de evolución, urentes más que pruriginosas) se considera una lesión intermedia. En 18 a 55% de los enfermos se presenta el fenómeno de Raynaud; en 60%, alopecia difusa, no cicatrizal ("pelo lúpico") o en placas, y en 9 a 40%, lesiones en mucosas, como erosiones, ulceraciones, vesículas o hemorragias. La vinculación con eritema polimorfo se llama síndrome de Rowell. Durante el curso de la enfermedad se presentan artralgias migratorias, simétricas, con artritis no erosivas y raras veces deformantes que predominan en grandes y pequeñas articulaciones con inflamación notoria y duración variable, en especial las de las manos. Puede haber mialgias y miositis

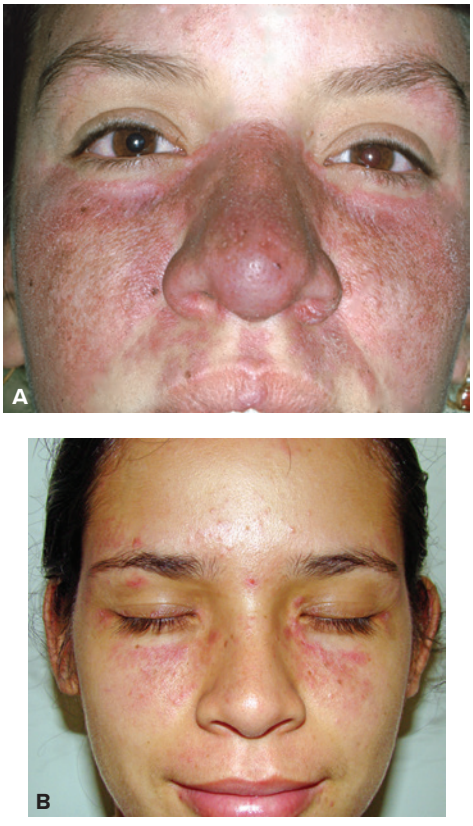


Figura 32-1. **A.** LES: alas de mariposa. **B.** LES: lesiones iniciales faciales.

Figura 32-2. LES: lesiones tachonadas y pigmentadas.

Figura 32-3. LES: lesiones papulares necróticas en los codos.

Figura 32-4. LES: vasculitis en las manos.

booksmedicos.org

Figura 32-5. A. LES: úlceras orales. **B.** LES: vasculitis en dedos de las manos.

generalizadas (con predominio de la musculatura proximal). Cuando coexisten LES y artritis reumatoide (*rhupus*) ocurre artritis grave, y relación con artropatía de Jaccoud (subluxación y desviación cubital reductible de articulaciones metacarpofalángicas).

La *afección renal* es una de las más graves manifestaciones en LES; está presente en 50% de los pacientes como enfermedad glomerular mediada por inmunocomplejos, así como de otros mediadores de la inmunidad celular, a menudo vinculada a cambios tubulointersticiales por daño a los podocitos. Varía desde una alteración mínima hasta glomerulonefritis proliferativa difusa. Su presentación es variable, con cambios secundarios a un síndrome nefrítico agudo con sedimento activo, proteinuria en rango nefrótico y, en otros casos, con hipertensión arterial sistémica hasta la instalación franca de insuficiencia renal de rápida evolución, de allí que se recomienda el estudio periódico del sedimento urinario.

Las *alteraciones cardiovasculares* son muy variadas: cardiomegalia, pericarditis, miocarditis o endocarditis de Libman-Sacks. Presentan elevada prevalencia de hipertensión arterial sistémica y dislipidemia. Los síntomas pleuropulmonares más frecuentes son los derrames pleurales bilaterales, neumonitis, enfermedad intersticial pulmonar, hipertensión arterial pulmonar y hemorragia alveolar. Los síntomas gastrointestinales pueden comprender anorexia, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal, y pueden deberse más a los efectos secundarios de la medicación que a la actividad lúpica. Por otra parte, la vasculitis lúpica puede producir pancreatitis, peritonitis y colitis. Es frecuente el dolor abdominal inespecífico que quizá es debido a arteritis mesentérica episódica.

En 30% de los enfermos ocurre hepatomegalia y en 20% esplenomegalia. Es frecuente la *hiperplasia ganglionar generalizada.* Las *manifestaciones neurológicas* tienen una incidencia de 40%, mostrando una variedad de síntomas de difícil distinción, las más frecuentes son las crisis convulsivas. La mayor parte de las manifestaciones neuropsiquiátricas aparecen en el primer año del diagnóstico, e incluyen defectos cognitivos, síndromes orgánicos cerebrales, delirio, convulsiones, cefalea, alteraciones del movimiento, neuropatías craneales, mielitis, meningitis y neuropatías periféricas. Los trastornos psiquiátricos son psicosis, depresión, ansiedad, disminución de la concentración, pérdida del interés e irritabilidad. La alteración ocular más frecuente es la retinopatía. En niños los datos clínicos son similares a los de adultos, aunque con evolución más agresiva.

En el *lupus neonatal* las manifestaciones cutáneas son congénitas, transitorias y no dejan cicatriz; hay lesiones en la cara y la piel cabelluda que recuerdan las del lupus cutáneo subagudo. Se observan manifestaciones transitorias de enfermedad sistémica (hepatoesplenomegalia) o hematológica, citopenias en una o más de las tres líneas celulares sanguíneas (anemia, leucopenia y trombocitopenia) con linfopenia como característica lúpica, y retraso del crecimiento; puede acompañarse de bloqueo cardiaco congénito que inicia *in utero*.

Durante la evolución del padecimiento puede presentarse otra enfermedad autoinmunitaria, el síndrome de Sjögren secundario.

Datos histopatológicos

En la epidermis se encuentran hiperqueratosis, tapones córneos, atrofia del estrato de Malpighi y degeneración hidrópica de la basal; en la dermis se observan infiltrado linfocitario en parches alrededor de los anexos, así como edema, vasodilatación y extravasación de los eritrocitos. Se presentan depósitos fibrinoides en el tejido conjuntivo y puede haber degeneración mucoide de tejido celular.

En el síndrome de Rowell el daño de interfaz se relaciona con edema de la dermis y vasculitis leucocitoclástica.

Datos de laboratorio

En 73% de los enfermos se encuentra anemia normocítica normocrómica leve o moderada; en 60%, leucopenia de menos de 4 000 leucocitos, y en 33%, trombocitopenia. La sedimentación eritrocítica está acelerada; la proteína C reactiva y la prueba de Coombs resultan positivas; en 80% existe aumento de las globulinas. El VDRL da una reacción positiva falsa. El factor reumatoide es positivo en 30% de los casos, por la técnica de Waaler-Rose y en 11% pue-

booksmedicos.org

den encontrarse crioglobulinas de tipo mixto IgG e IgM. Hay cifras bajas de complemento hemolítico, y las células LE (fig. 32-6) resultan positivas en 50 a 70% de los pacientes (cuadro 32-1).

La radiografía de tórax puede mostrar las alteraciones correspondientes a las manifestaciones clínicas. También son útiles otros estudios de imagen: tomografía computarizada, ecocardiografía, angiografía y venografía, serie gastroduodenal y ecografía Doppler.

Datos inmunopatológicos

El estudio de la piel por la técnica de inmunofluorescencia directa revela la llamada banda lúpica, formada por depósitos de inmunoglobulinas IgG e IgM y de complemento en la membrana basal a lo largo de la unión dermoepidérmica, tanto en la piel afectada como en la piel de aspecto normal no expuesta al sol (se prefiere la espalda); puede resultar negativo en casos incipientes. Los anticuerpos antinucleares son positivos en el suero de los pacientes en 95 a 98% por inmunofluorescencia indirecta, con patrón anular, homogéneo (60%), punteado y nucleoplasmático. La especificidad fina demuestra que los anticuerpos están dirigidos contra antígenos Sm, DNA bicatenario, RNP, Ro y La, entre otros.

Diagnóstico

Según los criterios del American College of Rheumatology (ACR), existe LES si se suman cuatro o más de los datos que siguen: 1) eritema, 2) lesiones discoides, 3) fotosensibilidad, 4) úlceras orales, 5) artritis, 6) serositis, 7) alteraciones renales, 8) trastornos neurológicos, 9) alteraciones hematológicas, 10) alteraciones inmunitarias y 11) anticuerpos antinucleares (cuadro 32-2).

Para considerar que la enfermedad está activa deben reunirse cuatro de los datos siguientes: 1) fiebre, 2) afección de piel, mucosas o piel cabelluda, 3) artritis, 4) miositis, 5) serositis, 6) nefritis, 7) trastornos neurológicos y 8) trastornos hematológicos.

Los anticuerpos antinucleares están presentes en el suero de 95% de los pacientes, por lo común en títulos significativos, mayores de 1:160. Pueden ser positivos también en diversas enfermedades autoinmunes, tanto organoespecíficas como sistémicas, en infecciones subagudas, crónicas y en algunas enfermedades linfoproliferativas. La presencia de anticuerpos anti-DNA nativo y cifras bajas de C3 se considera diagnóstica y la hipocomplementemia CH50 sugiere actividad de la enfermedad. En más de 90% de los casos de lupus neonatal se detectan anticuerpos maternos anti-Ro, al igual que anti-La o anti-U1RNP. Los anticuerpos contra antígenos no histona anti-Sm son característicos del LES (alta especificidad); los anticuerpos anti-nRNP se encuentran en porcentaje variable. En fases activas se observan títulos altos de autoanticuerpos. Los anticuerpos antihistonas se relacionan con lupus inducido por fármacos.

Cuadro 32-1. Cambios de laboratorio más frecuentes en el LES.

Hematológicos	
Anemia	65 a 73%
Leucopenia	50 a 60%
Trombocitopenia	33 a 42%
Prueba de Coombs directa positiva	14%
Inmunológicos	
Anticuerpos antinucleares	90%
Hipocomplementemia	59%
Factor reumatoide	28 a 30%
Hiperglobulinemia	54 a 80%
VDRL positivo	25%
Células LE	50 a 74%
Anti-dsDNA	40 a 70%
Anti-Sm	25 a 45%
Anti-RNP	34%
Anticardiolipina (aCL)	50%

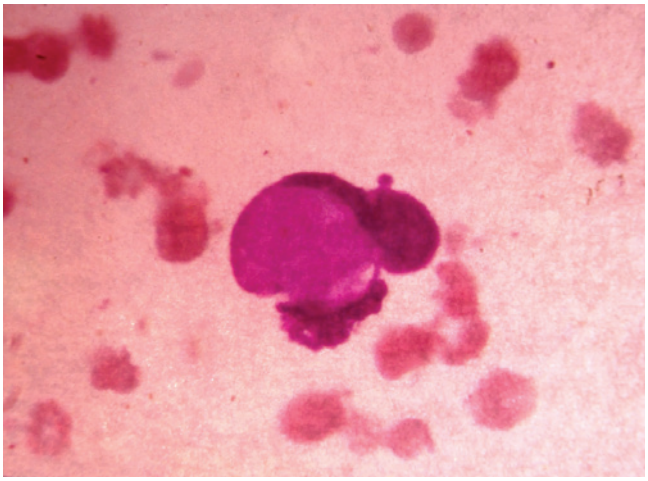


Figura 32-6. Células LE.

Diagnóstico diferencial

Prúrigo actínico (fig. 18-1), pelagra (figs. 167-1 y 167-2), dermatosis por fotosensibilización (fig. 4-7), otras enfermedades del tejido conjuntivo-vascular (colágeno) (figs. 34-1 y 37-1) y eritema pernio (fig. 32-7).

Pronóstico

El pronóstico del LES es tan diverso como lo es su espectro clínico, siendo su curso impredecible, con periodos de remisión

booksmedicos.org

Cuadro 32-2. Criterios de laboratorio del *American College of Rheumatology* (ACR).

Criterios	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Anticuerpos antinucleares	99	49
Anticuerpos anti-DNA o Sm, células LE, VDRL	85	93
Pancitopenia	59	89
Proteinuria de 0.5 g/día	51	94
Criterios de laboratorio	73	81
Criterios clínicos	43	86
Criterios de la *American Rheumatism Association* (ARA) (4 de 11)	96	96

Sensibilidad: núm. de pacientes positivos/núm. de pacientes con LES.
Especificidad: núm. de pacientes negativos/núm. de pacientes con LES.

y crisis graves. El LES es grave e incluso mortal si no se trata, sobre todo durante los tres primeros años de evolución. La supervivencia depende del órgano afectado, de la actividad y de la comorbilidad; algunos determinantes son: edad avanzada, sexo masculino, niveles bajos de complemento y el bajo nivel socioeconómico como factores de mal pronóstico. La muerte puede ocurrir por insuficiencia renal o síndrome nefrótico, infecciones o afección del sistema nervioso central. Otros determinantes, aunque menos frecuentes, son: cardiopatía isquémica, complicaciones del tratamiento, linfoma no Hodgkin y cáncer de pulmón. Los esteroides en dosis inapropiadas pueden causar efectos secundarios graves como hipertensión, diabetes por esteroides, sangrados del tubo digestivo, glaucoma y osteoporosis, entre otros.

El embarazo en mujeres con LES es un capítulo especial porque es de alto riesgo, y el LES se exacerba en el transcurso de las primeras 12 semanas; el embarazo a veces termina en aborto espontáneo. Las complicaciones aumentan durante la gestación. Es posible que haya prematurez; los recién nacidos pueden presentar lupus neonatal. Las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos tienen riesgo de trombosis y aborto repetido. Si la paciente no presenta actividad lúpica antes de la concepción, el pronóstico es favorable.

32a • Lupus cutáneo subagudo

Se presenta en alrededor de 7% de los enfermos; es más frecuente en mujeres blancas de 15 a 65 años de edad. Se relaciona con HLA-B8 y HLA-DR3; 50% de estos pacientes tendrán LES, mientras que 10% de los pacientes con LES presentan lesiones subagudas. Se caracteriza por placas eritematoescamosas, anulares o policíclicas, simétricas, que se diseminan a hombros, brazos, pecho, espalda y cuello; afecta poco la cara y la piel cabelluda; empieza con lesiones papulares que luego adoptan un aspecto polimorfo o psoriasiforme; al desaparecer dejan cambios pigmentarios, pero no cicatrices.

La mayoría de los pacientes (85%) presenta fotosensibilidad, 50% de ellos tiene alopecia difusa, y 20% *livedo reticularis*, y pueden encontrarse telangiectasias periungueales y lesiones en el paladar duro. Es posible que ocurran artralgias, fiebre y malestar general. Las alteraciones histológicas son las del lupus. En 90% la inmunofluorescencia directa revela depósito de inmunocomplejos en la unión dermoepidérmica y depósitos de IgG en queratinocitos que pueden indicar la unión de anticuerpos anti-Ro. Puede haber sedimentación eritrocítica acelerada, leucopenia y anticuerpos antinucleares (anti-Ro/SS-A). El diagnóstico diferencial comprende eritema anular centrífugo, eritema crónico migratorio, tiña del cuerpo o de la cara, eritema polimorfo, psoriasis y pitiriasis rosada. En muchos pacientes hay manifestaciones sistémicas, y 50% cumple los criterios de LES.

32b • Lupus cutáneo agudo

Se considera una forma de inicio del LES, y aparece después de exposición prolongada a la luz solar. Se manifiesta por lesiones eritematoedematosas que empiezan de manera súbita; se observa el eritema malar clásico, o es más extenso y se acompaña de erupción morbiliforme, pero no de cicatrices. Las lesiones histopatológicas son las propias del lupus, con edema importante en la dermis superior, y necrosis epidérmica.

32c • Síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) o anticardiolipina

Es un cuadro multisistémico primario o que se relaciona con enfermedades reumáticas, en especial LES. Los *eventos tromboembólicos*, a menudo en asociación con SAAF (síndrome de antifosfolípidos), pueden aparecer en 20% de los pacientes. Se manifiesta por *livedo reticularis*, úlceras crónicas de piernas y gangrena acral, trombosis arterial y venosa repetidas, aborto espontáneo recurrente, y en ocasiones el síndrome es catastrófico y se manifiesta por

booksmedicos.org

eventos vasculares mayores, como tromboembolia pulmonar y otros. El SAAF en ocasiones se acompaña de claudicación intermitente y convulsiones, así como de trombocitopenia y anemia hemolítica.

Se recomienda llevar a cabo el panel de anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos (aPL) (anticardiolipina [aCL]), anti-β2-glucoproteína (B2GP1) (apolipoproteína H) y antifosfatidilserina (aPS). Los anticuerpos aCL pueden ayudar a la detección de trombosis venosa, trombosis arterial y pérdida fetal. El tratamiento es a base de aspirina (ácido acetilsalicílico), esteroides e inmunosupresores, y en algunos casos con anticoagulantes como la heparina de bajo peso molecular, cumarínicos, o antiagregantes plaquetarios, o todos o una combinación de los anteriores.

32d Eritema pernio (sabañones)

Es un trastorno idiopático que se ha relacionado con aumento de la viscosidad sanguínea, con vasoconstricción persistente de los plexos vasculares cutáneos profundos y dilatación compensatoria de los *glommus* arteriovenosos superficiales, por exposición al frío. Los sitios de alta humedad y viento, que exacerban la pérdida de calor conductivo, también desempeñan una función significativa. Predomina en mujeres y aparece durante la adolescencia y es más frecuente en invierno. Se localiza en los dedos de las manos y los pies, y más rara vez en talones, parte inferior de las piernas, muslos, nariz y orejas. Por lo general son acompañados por prurito o sensación de ardor y se caracteriza por placas eritematoinfiltradas, profundas y dolorosas, que pueden acompañarse de cianosis y, con el tiempo, de ampollas (fig. 32-7). La perniosis se ha relacionado con anorexia nerviosa, malnutrición, lupus eritematoso generalizado y puede presentarse en diversos trastornos hematológicos que cursen con crioglobulinemia, criofibrinogenemia o los trastornos mieloproliferativos. Casi siempre mejora con la protección contra el frío, ácido nicotínico, 50 a 100 mg 2 a 3 veces al día, e inhibidores de los canales del calcio: nifedipina 20-60 mg/día, diltiazem 60-120 mg/tres veces al día.

Figura 32-7. Sabañones.

Dada la alta especificidad de los autoanticuerpos, su titulación ayuda a evaluar la gravedad y a clasificar el subgrupo o si corresponde a un síndrome de superposición (cap. 37); los anticuerpos anti-dsDNA muestran vínculo con nefritis, y la cantidad guarda relación directa con la actividad, e inversa con el recuento de linfocitos periféricos. En las formas graves y activas se observan títulos altos de anticuerpos antihistona, en especial isotipos IgG1 e IgG3. La mortalidad por lupus neonatal es de 10% por complicaciones cardiacas; suele requerirse marcapasos.

Tratamiento

Reposo físico y emocional; si hay daño renal se limita la ingestión de proteínas; protección contra la luz solar; tratamiento de infecciones; control de embarazo y cuidado especial en intervenciones quirúrgicas que sean necesarias. Son útiles algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ácido acetilsalicílico. Se obtienen efectos beneficiosos con antipalúdicos como: hidroxicloroquina 200-400 mg/día (6.5 mg/kg/día), en dos tomas o las cloroquinas, 250 mg/día, en una sola dosis matutina (véase cap. 169); es importante la evaluación oftalmológica de los pacientes cada seis meses.

Es necesario administrar glucocorticoides, en especial prednisona, con criterio y prudencia por parte del médico, y apego a la prescripción por parte del enfermo (véase cap. 169). Se recomienda iniciar con 1 mg/kg/día, con reducción progresiva hasta alcanzar la dosis mínima indispensable, de preferencia en esquema de días alternos. Puede usarse la dosis equivalente de cualquier otro glucocorticoide (véase cap. 169). Deben agregarse gel de hidróxido de aluminio, así como sales de potasio, 20 meq por cada 20 mg de prednisona (el potasio se evita en pacientes con insuficiencia renal); se administra furosemida en caso de síndrome nefrótico; para proteger contra tuberculosis se usa isoniazida, 100 mg tres veces al día; si ocurre candidosis debe tratarse con antimicóticos como nistatina o un derivado azólico.

Algunos pacientes requieren el uso de inmunosupresores como ciclofosfamida, 1 a 2 mg/kg/día durante varios meses (véase cap. 169); azatioprina, 1 a 3 mg/kg/día (véase cap. 169), o metotrexato por vía oral, 10 a 25 mg/semana (véase cap. 169), con reducción progresiva. Se valora la utilidad de la ciclosporina A (véase cap. 169) y lefluonomida; los anticuerpos monoclonales anti-CD40, y anti-CD20 (rituximab); el belimumab (BAFF) (que es un monoclonal que neutraliza al factor activador de células B y es el primer tratamiento biológico específico que está aprobado para el lupus eritematoso sistémico) (véase cap. 169) y fototerapia con UVA-1. Si se presentan complicaciones en el embarazo, debe incrementarse la dosis de prednisona. El aborto terapéutico sólo está indicado en pacientes graves con nefropatía.

La atención multidisciplinaria de los pacientes con LES resulta fundamental para un mejor control y calidad de vida.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alarcón Segovia D, Sánchez Guerrero J. *Primary antiphospholipid syndrome.* J Rheumatol 1989; 16:482-8.

Alarcon Segovia D. *The antiphospholipid story.* J Rheumatol 2003; 30(9):1893.

Araujo-Fernández S, Ahijó-Lana M, Isenberg DA. *Drug-induced lupus: Including anti-tumor necrosis factor and interferon induced*. Lupus 2014; 23, 545-553.

Bano S, Bombardieri S, Doria A. *Lupus erythematosus and the skin.* Clin Exp Rheumatol 2006; 24 (1 Suppl 40):S26-35.

Bollain y Goytia JJ, Avalos-Díaz E. Pathogenic effects of maternal antinuclear antibodies during pregnancy in women with lupus. Rheumatology Reports. 2014;6:5545.

Bollain-Y-Goytia JJ, González-Castañeda M, Torres-Del-Muro F, Daza-Benitez L, Zapata-Benavides P, Rodríguez-Padilla C, Ávalos-Díaz E, Herrera-Esparza R. *Increased excretion of urinary podocytes in lupus nephritis.* Indian J Nephrol 2011; 21(3):166-71.

Das NK, Dutta RN, Sengupta SR. *Skin lesions in lupus erythematosus: a marker of systemic involvement.* Indian J Dermatol 2011; 56(5):537-40.

David-Bajar KM. *Subacute cutaneous lupus erythematosus.* J Invest Dermatol 1993; 100(1):S2-8.

Draborg AH, Duus K, Houen G. *Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases*. Clin Dev Immunol 2013; 2013:53 573-8.

Fujimoto W, Hamada T, Yamada J. *Bullous Systemic Lupus Erythematosus as an Initial. Manifestation of SLE*. J Dermatol. 2005 Dec; 32(12):102-7.

Grönhagen CM, Nyberg F. *Cutaneous lupus erythematosus: An update*. Indian Dermatol Online J 2014; Jan 5(1):7-13.

Herrera-Esparza R, Ávalos-Díaz E. *Lupus neonatal*. En: Ramos-Niembro F, Orozco-Alcalá J. *Enfermedades reumáticas, embarazo y lactancia*. 2013. Content Ed Net, SA de CV. Primera edición. México. pp 37-43. ISBN: 978-607-96215-1-3.

Herrera-Esparza R, Avalos-Díaz E. *Neonatal molecular pathologies induced by maternal anti-Ro and anti-La antibodies* IJRCI. 2015;3(1):R3

Herrera-Esparza R, Barbosa-Cisneros O, Villalobos-Hurtado R, Ávalos-Díaz E. *Renal expression of IL-6 and TNF alpha genes in lupus nephritis.* Lupus 1998; 7:154-8.

Hochberg MC. *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter].* Arthritis Rheum 1997; 40:1725.

Hughes GRV. *The anticardiolipin syndrome.* Clin Exp Rheumatol 1985; 3:285-6.

Inés L, Silva C, Galindo M. López-Longo FJ, Terroso G, Romão VC. *et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients from a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort.* Arthritis Care Res (Hoboken). 2015; 67(8):1180-5.

Izmirly PM, Llanos C, Lee LA, Askanase A, Kim MY, Buyon JP. *Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block.* Arthritis Rheum 2010; 62(4):1153-7.

Jurado Santa Cruz F, Ortiz Carrasco S. *Manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico. Experiencia de ocho años en el Centro Dermatológico Pascua.* Rev Centro Dermatológico Pascua 1992; 1(3):92-3.

Kiriakidou M, Cotton D, Taichman D, Williams S. *Systemic lupus erythematosus*. Ann Intern Med 2013; 159(7):ITC4-1.

Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. *Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II.* J Am Acad Dermatol. 2011; 65(6):e195-213.

Lahita RG. *Systemic lupus erythematosus.* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1992.

Lee LA. *Neonatal lupus erythematosus.* J Invest Dermatol 1993; 100(1):S9-13.

Lessard CJ, Adrianto I, Kelly JA, *et al. Identification of a Systemic Lupus Erythematosus Susceptibility Locus at 11p13 between PDHX and CD44 in a Multiethnic Study.* American Journal of Human Genetics 2011; 88(1):83-91.

Marini M, Rossi G, Magariños G. *Síndrome antifosfolipídico: presentación de un caso y actualización del tema.* Med Cut Iber Lat Am 2002; 30(3):111-5.

Mason LJ, Berden JHM. *Pathogenic factors for the development of lupus nephritis.* Lupus 2008; 17:251-255.

Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jiménez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group. *Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet. 2011; 377(9767):721-31.

Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. *Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions.* Lupus 2010; 19:557-574.

Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Caroline Gordon, *et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus.* Arthritis Rheum 2012; 64 (8):2677-2686.

Rahman A, Isenberg DA. *Systemic Lupus Erythematosus.* N Eng J Med 2008; 358(9):929-39.

Simon JA, Granados J, Cabiedes J, *et al. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhupus'.* Lupus 2002; 11(5):287-92.

Stephenson JL, Shipman AR. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria have replaced the American College of Rheumatology guidelines for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Clin Exp Dermatol 2014; 39:431-432.

Tsokos GS. *Systemic Lupus Erythematosus*. N Engl J Med 2011; 365:2110-21.

Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. Clin Dermatol 2004; 22(2):129-38.

booksmedicos.org

Lupus eritematoso profundo

CAPÍTULO 33

Sinonimia

Lupus de Kaposi-Irgang, paniculitis lúpica.

Definición

Variedad cutánea de lupus eritematoso caracterizada por lesiones discoides con nódulos subcutáneos firmes, bien delimitados, con alteraciones histológicas propias del lupus discoide e infiltrados linfocíticos en la dermis profunda o hipodermis. Deja cicatrices deprimidas o fóveas.

Datos epidemiológicos

Afecta a todas las razas, con predominio en mujeres, entre la segunda y cuarta décadas de la vida, pero puede observarse en niños hacia los 10 años de edad. Representa 1 a 3% de los casos de lupus cutáneo. Se han informado casos familiares.

Etiopatogenia

Se desconoce; parecen influir factores traumáticos, más que la exposición a la luz solar. Se ha visto vinculado con deficiencia parcial de CD4.

Cuadro clínico

Muestra predilección por cabeza, mejillas y piel cabelluda, partes superiores de brazos y antebrazos, región lumbar, hombros, nalgas y mamas. En la cara y la piel cabelluda se encuentran a menudo lesiones discoides que pueden coincidir sobre nódulos subcutáneos de uno a varios centímetros de diámetro; son firmes, en ocasiones dolorosos; están cubiertos por piel eritematosa, a veces con aspecto de piel de naranja, y dejan cicatrices atróficas deprimidas (fóveas) (figs. 33-1 a 33-3) o lipoatrofia; rara vez se presenta ulceración o calcificación; la piel suprayacente puede ser normal. La alopecia es un dato importante y frecuente. No se observan síntomas generales ni fiebre. Puede relacionarse con *lupus discoide* (70%) y evolucionar hacia lupus sistémico (10.8%).

Datos histopatológicos

En la epidermis puede haber datos de lupus eritematoso discoide (20%), con infiltrados dérmicos linfocíticos perianexiales y perivasculares en parches. Hay *paniculitis lobulillar* con edema septal; puede haber signos de necrosis grasa y formación de granulomas de linfocitos, a menudo con centros germinales (fig. 33-4); algunos consideran que la presencia de polvo nuclear (fragmentos de núcleo que

Figura 33-1. Lupus eritematoso profundo infantil.

Figura 33-2. Fóveas en el lupus eritematoso profundo.

booksmedicos.org

Figura 33-3. Lupus profundo, paniculitis y fóveas.

quedan luego de lisis celular) en el infiltrado establece el diagnóstico. La biopsia es fundamental, ya que en ocasiones las lesiones semejan linfoma subcutáneo, lo que requiere el uso de marcadores celulares y rearreglo de genes. No hay vasculitis; en el tejido conjuntivo se pueden observar cambios hialinos y mixoides, y en etapas avanzadas, fibrosis.

Datos de laboratorio

La inmunofluorescencia directa revela banda lúpica en la piel afectada en 80 a 85%. En 70 a 75% hay anticuerpos antinucleares, pero es excepcional la presencia de anticuerpos anti-DNA nativo o de doble cadena (anti-nDNA). Cuando se transforma en sistémico se observan hipocomplementemia, anticuerpos antinucleares, banda lúpica en piel no expuesta, VDRL positivo, sedimentación eritrocítica acelerada y leucopenia. Algunos autores recomiendan la tomografía axial computarizada (TAC) como auxiliar diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Eritema nudoso (figs. 82-13, 161-1 y 161-3), morfea localizada (fig. 35-1) o profunda, eritema indurado de Bazin (fig. 83-9),

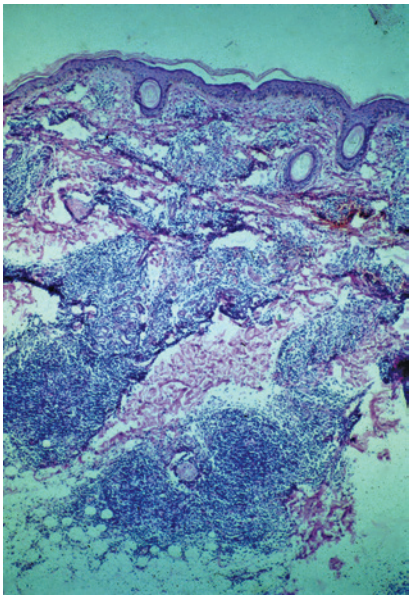


Figura 33-4. Infiltrados linfocíticos en dermis profunda e hipodermis (HE, 20×).

granuloma anular (figs. 163-1 y 163-2), vasculitis nodular, enfermedad de Weber-Christian, sarcoidosis, paniculitis propia de pancreatitis o cáncer de páncreas, lipodistrofias, fascitis eosinofílica y linfomas (figs. 157-4).

Tratamiento

Es similar al del lupus eritematoso puramente cutáneo: antipalúdicos (véase cap. 169), glucocorticoides sistémicos (véase cap. 169), dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169), y de preferencia talidomida (véase cap. 169) (cap. 31). La protección solar es crítica en estos pacientes, ya que la fotosensibilidad es clave en el desarrollo de las lesiones. Ante falla a los tratamientos convencionales se ha propuesto recientemente la infusión de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20. En fóveas para mejorar su aspecto, se pueden usar rellenos con ácido hialurónico y poliláctico.

Bibliografía

Arai S, Katsuoka K. *Clinical entity of Lupus erythematosus panniculitis/lupus erythematosus profundus*. Autoimmunity Reviews 2009; 8(6):449-452.

Eastham AB, Liang CA, Femia AN, *et al. Lupus erythematosus panniculitis-induced facial atrophy: effective treatment with poly-L-lactic acid and hyaluronic acid dermal fillers*. J Am Acad Dermatol 2013; 69(5):e260-2.

Fraga J, García-Díez A. *Lupus erythematosus panniculitis.* Dermatol Clin 2008; 26(4):453-63.

Izumi A. *Lupus erythematosus panniculitis*. Arch Dermatol 1983; 119(1):61-4.

Kato T, Nakajima A, Kanno T, *et al. Clinical utility of computed tomographic scanning for the evaluation of lupus profundus in two patients with systemic lupus erythematosus*. Mod Rheumatol 2008 Oct 7.

Kerstan A, Goebeler M, Schmidt E, *et al. Lupus erythematosus profundus in an 8-year-old child.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(1):132-3.

booksmedicos.org

Kogame T, Yamashita R, Hirata M, *et al. Analysis of possible structures of inducible skin-associated lymphoid tissue in lupus erythematosus profundus*. J Dermatol. 2018; 45(9):1117-1121.

Macotela-Ruiz E, Álvarez de la Rocha B, Suárez de la Torre R. *Lupus eritematoso profundo.* Dermatología Rev Mex 1979; 23(1):39-45.

Massone C, Kazuo Kodama K, Salmhofer W, *et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): Clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases*. Journal of Cutaneous. Pathology 2005; 32(6):396-404.

Moreno-Suárez F, Pulpillo-Ruiz A. *Rituximab for the treatment of lupus erythematosus panniculitis*. Dermatol Ther 2013; 26(5):415-8.

Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Provost TT. *Generalized lupus erythematosus profundus in a patient with genetic partial deficiency of C4*. J Am Acad Dermatol 1999; 41:362-4.

Okon LG, Werth VP. *Cutaneous Lupus Erythematosus: Diagnosis and treatment.* Best Pract Res Clin Rheumatol 2013; 27(3):391-404.

Peters MS, Su WP. *Lupus erythematosus panniculitis.* Med Clin North Am 1989; 73:1113-26.

Trubuil A, Mosser C, Pibovin M, *et al. Lupus erythematosus profundus*. Ann Dermatol Venereol 1989; 116:129-30.

Tsuzaka S, Ishiguro N, Akashi R, Kawashima M. *A case of lupus erythematosus profundus with multiple arc-shaped erythematosus plaques on the scalp and a review of the literature*. Lupus 2012; 21(6):662-5.

Wienert S, Gadola S, Hunziker T. *Facets of lupus erythematosus: panniculitis responding to thalidomide*. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6(3):214-6.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 34

Dermatomiositis

Sinonimia

Polimiositis aguda progresiva.

Definición

Trastorno inflamatorio difuso del tejido conjuntivo, de origen desconocido, quizá autoinmune. Afecta múltiples sistemas y se caracteriza por polimiositis del músculo estriado, bilateral, simétrica, extensora y proximal, acompañada de trastornos cutáneos. A veces evoluciona sin miositis o es sólo "espejo" de una enfermedad paraneoplásica.

La separación entre dermatomiositis y polimiositis parece más académica que práctica, porque esta última enfermedad debería estudiarse, en realidad, entre las miopatías inflamatorias idiopáticas.

Datos epidemiológicos

Se señalan 1 a 6 casos por millón de habitantes. Predomina en las mujeres, con una proporción de 2.5:1; es más frecuente en jóvenes y niños o alrededor del quinto decenio de la vida, y en afroestadounidenses. En los servicios de dermatología se atiende de 10 a 20% de los casos, y en Singapur hasta 46%. La incidencia anual es de 2 a 10 casos por millón, y la prevalencia es de 5 a 8 casos por 100 000 habitantes. La forma amiopática se presenta en 2 a 18% de las dermatomiositis (300 casos).

Etiopatogenia

Se desconoce la causa. La patogenia ha involucrado factores infecciosos, virales, endocrinos, genéticos, autoinmunes y, en ocasiones, un porcentaje significativo de pacientes, estimado entre 15 y 25%, presenta un proceso neoplásico subyacente. No se ha logrado aislar un agente infeccioso viral; sólo existe vinculación con retrovirus y virus coxsackie B, que invaden los músculos, dañan el endotelio vascular y causan liberación de citocinas que, a su vez, inducen expresión de genes del complejo mayor de histocompatibilidad, y si existen genes de susceptibilidad (HLA-DRB1*0301, HLA-DRB1*0501 y el haplotipo HLA-B8/DR3/DR52/DQ2) activan una respuesta inmunitaria mediada por células T CD8 citotóxicas que dañan el músculo. Por otra parte, en 60 a 80% de los pacientes se detectan autoanticuerpos nucleares y citoplasmáticos específicos o relacionados con miositis, como anti-Jo-1 (tRNA sintetasa), Mi2, contra componentes de la partícula de reconocimiento de señal (SRP), el PM/Scl, anti-Ku y contra ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP). La asociación con neoplasia debe tomarse en cuenta y ante sospecha clínica debe realizarse la búsqueda intencionada. La miositis es parenquimatosa y secundariamente intersticial. Hay depósitos de inmunoglobulinas y complemento en vasos sanguíneos de músculos esqueléticos; la forma infantil podría considerarse una angiopatía sistémica.

Clasificación

Cuando sólo ocurre inflamación del músculo se denomina polimiositis; si también existe afección de piel, dermatomiositis, y cuando la afección del músculo es escasa o transitoria, dermatomiositis amiopática. Hay seis tipos clínicos.

I. Miositis sin lesiones cutáneas (polimiositis).
II. Polimiositis y lesiones cutáneas (dermatomiositis clásica).
III. Polimiositis o dermatomiositis acompañada de neoplasia (paraneoplásica).
IV. Polimiositis o dermatomiositis infantil o juvenil (mortal o benigna).
V. Polimiositis o dermatomiositis relacionada con otra enfermedad del tejido conjuntivo, como lupus eritematoso sistémico o esclerosis sistémica progresiva (síndrome de superposición o enfermedad mixta del tejido conjuntivo).
VI. Dermatomiositis sin miositis (dermatomiositis amiopática).

La forma paraneoplásica ocurre en 10 a 20%; se observa después de los 40 a 50 años de edad y predomina en varones. El cáncer interno aparece, en orden de frecuencia, en pulmón, mama, ovario, estómago, ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, colon y recto, útero, próstata y, rara vez, en la piel. La forma juvenil predomina entre los 4 y 10 años de edad. Se encuentra calcinosis en 23 a 70%. Se ha clasificado en: de Banker, con afección grave del estado general, vasculitis intestinal y mal pronóstico, y de Brunsting, de evolución más benigna. En la dermatomiositis amiopática se observa la erupción cutánea típica, pero no enfermedad muscular. Se ha dividido en tres tipos: I, sólo enfermedad cutánea; II, debilidad y mialgias además de lo anterior, y III, sin datos clínicos de daño muscular, pero con anormalidades transitorias en las pruebas de laboratorio. Por lo general, antes de

booksmedicos.org

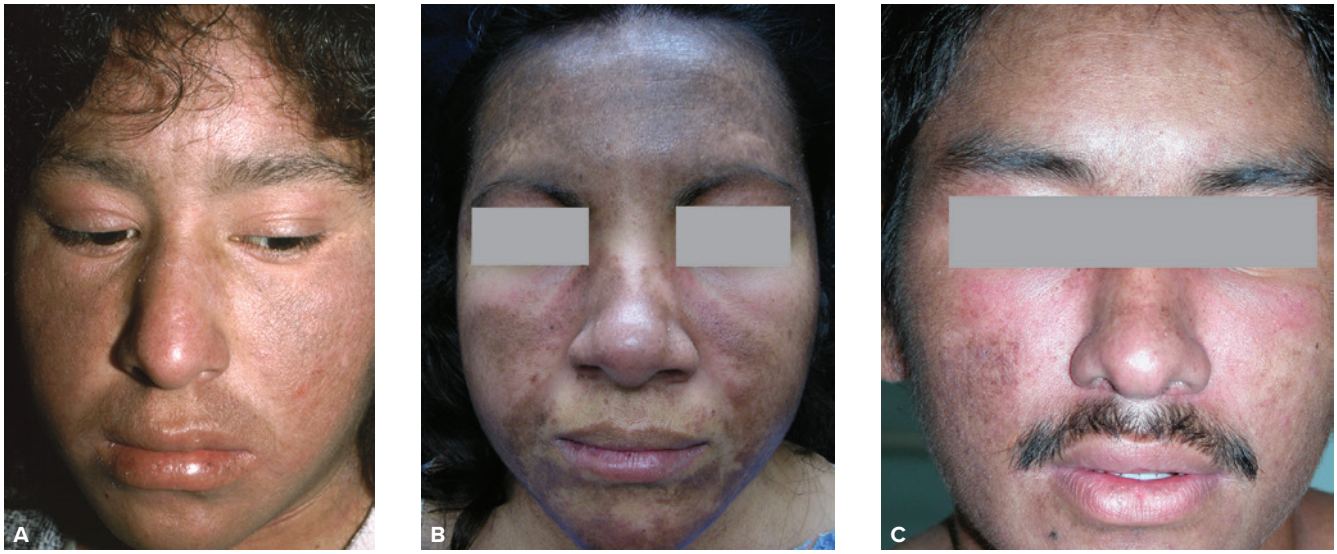


Figura 34-1. Dermatomiositis: **A**. Lesiones faciales. **B**. Pigmentación facial. **C**. Eritema y pigmentación.

clasificar la miositis se esperan dos años para comprobar si aparece o no el daño muscular.

Cuadro clínico

Es posible que el inicio sea repentino y que ocurra luego de una amigdalectomía o exodoncia, con astenia y debilidad muscular; después sobrevienen con rapidez los síntomas cutáneos y generales que pueden llevar a la muerte. Cuando el principio es insidioso, aparecen primero las lesiones en la piel y luego las manifestaciones musculares; la evolución es crónica y lentamente invalidante.

Manifestaciones dermatológicas. En los párpados, frente, regiones malares y dorso de la nariz se observa eritema violáceo, con edema leve y descamación, llamado —por su situación y coloración— halo heliotropo (74%) (figs. 34-1 y 34-2). En el cuello, la piel adquiere un aspecto poiquilodérmico (fig. 34-3), es decir, con eritema, atrofia, pigmentación y telangiectasias (fig. 34-4). En codos, rodillas y otras articulaciones hay placas eritematoescamosas y atróficas. El signo de las pistoleras (chaparreras) consiste en eritema violáceo en la cara lateral de los muslos, que coincide con la zona de apoyo de unas imaginarias pistoleras (fig. 34-5). En las palmas pueden observarse fenómeno de Raynaud, lesiones de vasculitis e hiperqueratosis palmar o "manos de mecánico". En el tipo VI las manifestaciones cutáneas son similares. Los signos más característicos y que permiten distinguir la dermatomiositis del lupus eritematoso son la coloración violácea del eritema y la tendencia de las lesiones a distribuirse en torno a los ojos y en las zonas extensoras.

También es posible que aparezcan pigmentación acentuada, ampollas, lesiones hiperqueratósicas periungueales, paniculitis, afección de la piel cabelluda incluso alopecia, telangiectasias gingivales, o estomatitis inespecífica y calcinosis; esta última puede afectar la piel (*calcinosis cutis*), articulaciones (*calcinosis circunscripta*) y fascia muscular (*calcinosis universalis*) que pueden causar incapacidad. El eritema flagelado (*zebra-like stripe eruption* o *centripetal flagellate erythema*) se caracteriza por lesiones pruriginosas lineales eritematosas y edematosas, semejantes a

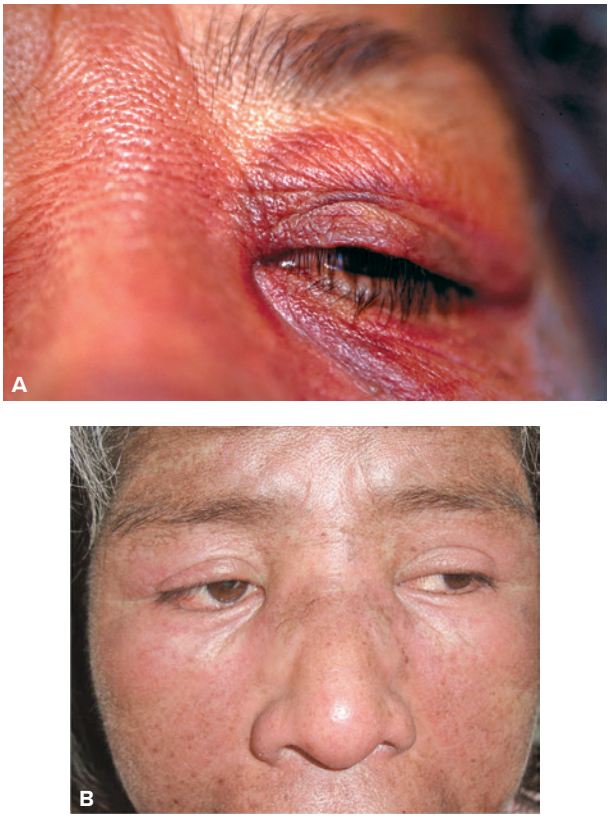


Figura 34-2. **A** y **B.** Dermatomiositis: halo heliotropo.

booksmedicos.org

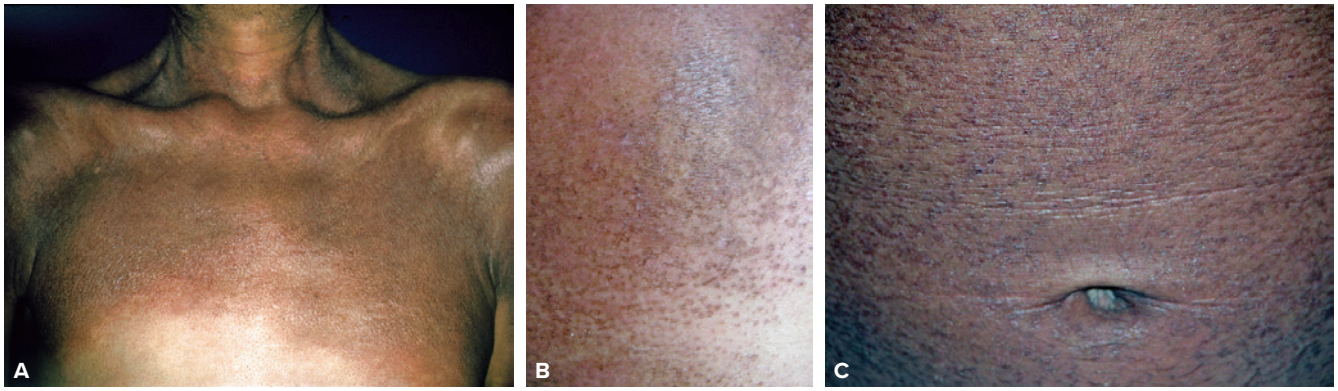


Figura 34-3. **A.** Dermatomiositis, lesiones poiquilodérmicas. **B.** Poiquilodermia. **C**. Poiquilodermia extensa.

arañazos o latigazos, localizables en zona dorsolumbar o en la raíz de las extremidades, con distribución centrípeta. La edad media de aparición es de aproximadamente 50 años y es más frecuente en mujeres.

Los signos cutáneos se dividen en:

Patognomónicos

1. Pápulas de Gottron (fig. 34-5).
2. Signo de Gottron: eritema violáceo simétrico, con o sin edema de las articulaciones interfalángicas de manos, codos, rodillas y maléolos.

Característicos

1. Eritema en heliotropo.
2. Telangiectasia periungueal, con cutículas distróficas.
3. Eritema violáceo del dorso de manos, antebrazos, brazos, región deltoidea, hombros (signo del chal), V del escote, cuello, pecho y frente.
4. Hiperqueratosis confluente, bilateral y simétrica (manos de mecánico).

Compatibles

1. Poiquilodermia atrófica vascular (poiquilodermatomiositis).
2. Erosiones y ampollas subepidérmicas.
3. Calcinosis cutis.

En la actualidad se ha reconocido la utilidad de efectuar la capilaroscopia para obtener el diagnóstico, tanto en la base del plato ungueal como en las encías. En el caso específico de la dermatomiositis, algunos hallazgos importantes son: distrofia cuticular y pliegue ungueal con telangiectasias. Las cutículas son "irregulares" y en la matriz proximal hay vasos capilares dilatados que se alternan con pérdida de inserción del bucle vascular, atrofia e hipopigmentación.

Manifestaciones musculares. Afecta los músculos estriados; hay mialgias, miastenia e incapacidad de movimiento, con más frecuencia en la cintura escapulohumeral y pelvifemoral, lo que dificulta levantar los brazos y las piernas, lo cual suscita la marcha anserina ("de pato") característica. En pacientes graves se presenta imposibilidad para todos los

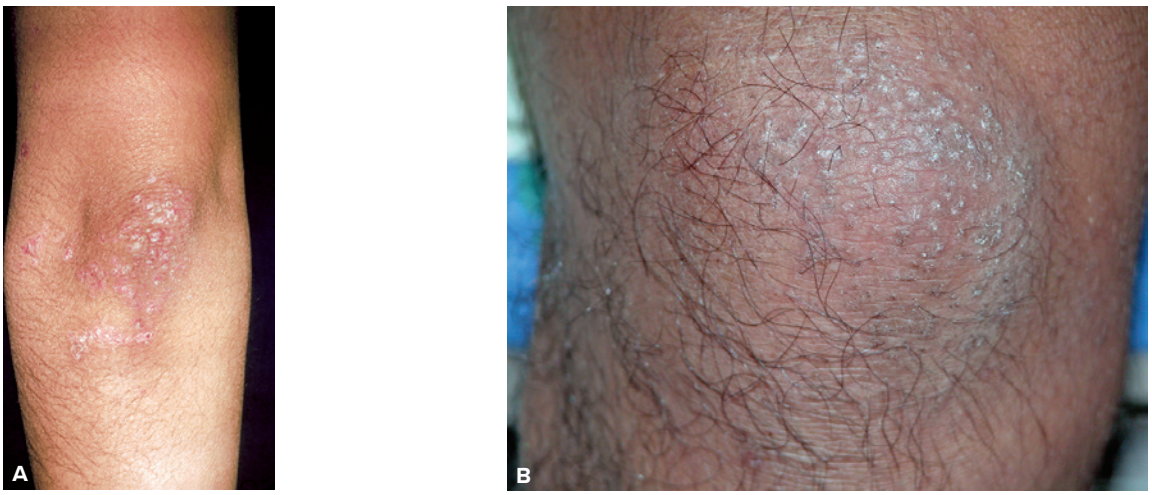


Figura 34-4. **A.** Dermatomiositis, calcinosis en los codos. **B**. Dermatomiositis: lesiones en rodillas.

booksmedicos.org

Figura 34-5. **A** y **B.** Dermatomiositis, pápulas de Gottron. **C.** Dermatomiositis: lesiones en el dorso de las manos y periungueales. **D.** Signo de Gottron: eritema violáceo y edema de articulaciones.

movimientos. Puede afectar los músculos oculares, faríngeos, laríngeos e intercostales, con la minusvalidez correspondiente. La disfagia depende de la debilidad del músculo estriado cricofaríngeo o del esfínter esofágico superior.

Manifestaciones sistémicas. Al principio es probable que haya síntomas prodrómicos, como astenia, pérdida de peso, febrícula, anorexia, edema y artralgias. En el aparato digestivo pueden sobrevenir disfagia, seudodivertículos (sobre todo en formas que se acompañan de esclerosis sistémica progresiva), diarrea, estreñimiento y hemorragias por ulceración de mucosa y submucosa. La afectación cardiaca se ha descrito hasta en 50%, pero sólo una pequeña proporción manifiesta síntomas como taquicardia, arritmias y lesión miocárdica. La afección gastrointestinal es más frecuente en las formas juveniles. En el ámbito pleuropulmonar es posible que haya alteraciones de la difusión de gases por enfermedad ventilatoria restrictiva, neumonitis intersticial y fibrosis. Rara vez aparece insuficiencia renal por depósitos de mioglobina; en fases muy avanzadas se observa disminución de reflejos tendinosos o falta de los mismos.

Datos histopatológicos

En la piel, epidermis con hiperqueratosis leve y zonas de atrofia, así como licuefacción de la basal (daño de interfaz); en la dermis, edema del tejido conjuntivo, necrosis fibrinoide del colágeno y vasodilatación con infiltrados linfocíticos perivasculares. En fibras musculares hay alteración de la cromofilia e infiltrados linfocíticos perivasculares, así como pérdida de la estriación normal por la presencia de sustancia fibrinoide; puede haber necrosis, atrofia y degeneración de dichas fibras (fig. 34-6).

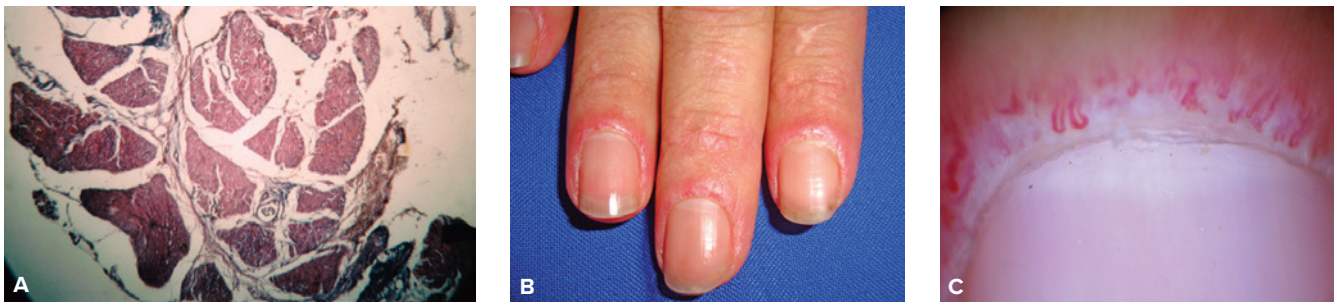


Figura 34-6. **A.** Biopsia en polimiositis, infiltrado intersticial y atrofia perifascicular (HE, 40×). **B.** Dermatomiositis: cutículas distróficas y telangiectasias periungueales. **C.** Dermatoscopia de telangiectasias periungueales.

booksmedicos.org

Datos de laboratorio

Hay aumento de enzimas séricas indicativas de lesión muscular, como aspartato y alanina aminotransferasas (TGO y TGP), creatina fosfocinasa (CPK), deshidrogenasa láctica (isoenzimas 1 y 2) y aldolasa; la CPK es la más sensible y específica. En orina de 24 h se encuentra creatina, muchas veces alta. La sedimentación eritrocítica está acelerada. La biometría hemática y el examen general de orina resultan normales.

En los últimos años la tendencia pasa por establecer una clasificación basada en la presencia de determinados anticuerpos. El hallazgo de algunos anticuerpos parece definir grupos homogéneos de pacientes que presentan características epidemiológicas, clínicas y un pronóstico similar. Se encuentran anticuerpos antinucleares en 75% de los pacientes (anti-Jo-1, 20%; Mi-1 y Mi-2, 15%), además de hipergammaglobulinemia e hipercrioglobulinemia. Se relaciona con autoanticuerpos específicos y relacionados con miositis.

Son muy importantes la biopsia de músculo (afectado, con electromiografía [EMG] positiva) y la EMG; esta última muestra potenciales de unidad motora pequeños, breves y polifásicos; fibrilaciones; contracciones positivas e irritabilidad excesiva ante la inserción del electrodo, así como descargas positivas abigarradas y de alta frecuencia. La serie esofagogastroduodenal muestra dismotilidad esofágica, escape faríngeo nasal y dilatación del tercio proximal o medio del esófago. Puede ser útil la resonancia magnética.

Criterios diagnósticos

1. Debilidad muscular proximal simétrica, con disfagia o sin ella, o afección muscular respiratoria.
2. Datos anormales en la biopsia muscular.
3. Aumento de las enzimas del músculo estriado.
4. Datos anormales en la EMG.
5. Erupción cutánea típica.

La presencia del criterio número 5 proporciona certeza diagnóstica; con 3 o 4 de los restantes es definitivo; con dos, probable, y con uno, posible. Los criterios clásicos de Bohan y Peter incluyen el exantema típico además de tres de los cuatro signos siguientes: debilidad proximal simétrica, evidencia de miopatía inflamatoria en la EMG, aumento de enzimas séricas musculares y miositis inflamatoria en la biopsia.

Diagnóstico diferencial

Lupus eritematoso sistémico (fig. 32-1), esclerosis sistémica progresiva (figs. 36-3 y 36-5), enfermedad mixta del tejido conjuntivo (figs. 37-1 y 37-2), fotosensibilidad; dermatitis por contacto (fig. 4-6), enfermedades neurológicas inflamatorias o degenerativas; alteraciones musculares hereditarias; enfermedades que cursan con miositis, como triquinosis, esquistosomiasis y tripanosomiasis; miastenia grave y miopatías por intoxicación. Hay medicamentos, como las estatinas e hidroxiurea, que pueden producir cambios de la piel que recuerdan dermatomiositis.

Pronóstico

La mortalidad es de 25%; puede controlarse con tratamiento adecuado, que logra supervivencia en 85% de los casos. El pronóstico es mejor en las formas amiopáticas, porque por lo general no avanza a miopatía, aunque puede vincularse con enfermedad maligna. La forma juvenil remite en promedio en cinco años y son predictivas de evolución más crónica la persistencia de las pápulas de Gottron, la calcinosis y las anormalidades del pliegue ungueal. Los casos con más complicaciones son aquellos relacionados con cáncer (paraneoplasia) y cuando existe compromiso cardiopulmonar. Los factores de riesgo independientes para presentar una neoplasia subyacente son: edad >52 años en el momento del diagnóstico, inicio abrupto y rápido de las lesiones cutáneas y de la debilidad muscular, presencia de lesiones necróticas y/o eritema periungueal y niveles bajos de C4.

Tratamiento

Debe valorarse en el paciente la gravedad de la enfermedad, la presencia de afección sistémica con participaciones pulmonares, cardiacas y gastrointestinales, o señales de malignidad. El objetivo es revertir la debilidad y permitir a la persona volver a su estado funcional normal. La prevención de las contracturas es relevante en la prevención o el tratamiento de calcinosis y es un reto en el manejo de niños y adolescentes.

Los pacientes con enfermedad cutánea manifiestan como problemas principales el prurito intenso y el aspecto de su piel. Los medicamentos de base son los glucocorticoides como prednisona, 1 a 2 mg/kg/día (véase cap. 169), al comienzo; pueden administrarse junto con inmunosupresores como azatioprina (véase cap. 169) o ciclofosfamida, 1 a 3 mg/kg/día (véase cap. 169); esta última también se administra de manera intermitente; metotrexato, 15 a 25 mg a la semana (véase cap. 169). En la dermatomiositis juvenil, algunos instalan un tratamiento enérgico para disminuir la incidencia de calcinosis y secuelas, mediante administración intermitente de metilprednisolona por vía intravenosa.

Las manifestaciones dermatológicas parecen disminuir con dosis bajas de hidroxicloroquina o cloroquina durante periodos breves; la warfarina, 1 a 2 mg/día o el diltiazem 5 mg/kg/día, parece que logran disminuir las zonas de calcinosis. Hay poca experiencia con lefluonomida, clorambucilo y 6-mercaptopurina, ciclosporina A (cap. 169) y plasmaféresis. Se investiga el uso de biológicos, como rituximab (contra CD20) (véase cap. 169) y terapia contra factor de necrosis tumoral (TNF), como etanercept e infliximab. También se usan inmunoglobulina por vía intravenosa (IVIG), trasplante de células madre, sirolimus y tacrolimus. Se prescriben fisioterapia y rehabilitación cuando se requieren. Si la enfermedad es paraneoplásica, las manifestaciones desaparecerán cuando se elimina la neoplasia. Son complementarios los antidepresivos, los antihistamínicos y la extracción quirúrgica de depósitos de calcio.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bohan A, Peter JB. *Polymyositis and dermatomyositis.* N Eng J Med 1975; 292:344-7.

Boyd AS, Neldner KH. *Therapeutic options in dermatomyositis/polymyositis*. Int J Dermatol 1994; 33(4):240-50.

Ciudad-Blanco C, Avilés Izquierdo JA, Campos-Domínguez R, Suárez-Fernández R. *Dermatomiositis: estudio y seguimiento de 20 pacientes*. Actas Dermosifiliogr. 2011;102 (6):448-455.

Dobloug C, Garen T, Bitter H, *et al. Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort*. Ann Rheum Dis 2015;74(8):1551-6.

El-Azhary RA, Pakzad SY. *Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases*. J Am Acad Dermatol 2002; 46:560-5.

Frew JW. New therapeutics for itch in dermatomyositis. Br J Dermatol. 2018; 179(3):559-560

Gutiérrez Ramos R, González-Díaz V, Pacheco-Tovar G, *et al. A dermatomyositis and scleroderma overlap syndrome with a remarkable high titer of anti-exosome antibodies*. Reumatismo 2008;60(4):296-300.

Irazoque-Palazuelos F, Barragán-Navarro Y. *Miopatías inflamatorias. Epidemiología, etiología y clasificación*. Reumatol Clin 2009; 5(S3):2-5.

Kaminsky A, Cáceres M, Charas V, Díaz M. *Dermatomiositis*. Med Cután Iber Lat Am 2002; 30(2):39-52.

Mammen AL. *Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis*. Nature Reviews Neurology 2011; 7:343-354.

Méndez E, Lipton R, Dyer A, *et al. The incidence of juvenile dermatomyositis (JDM): results from the NIAMS JDM Research Registry*. Arthritis Rheum 1999; 49:S300.

Nagaraju K, Lundberg IE. *Polymyositis and dermatomyositis: pathophysiology*. Rheum Dis Clin North Am 2011; 37(2): 159-71.

Rider LG, Atkinson JC. *Gingival and Periungual Vasculopathy of Juvenile Dermatomyositis*. N Eng J Med 2009; 360;15:21.

Rosa Neto NS, Goldenstein-Schainberg C. *Juvenile dermatomyositis: review and update of the pathogenesis and treatment*. Bras J Rheumatol 2010; 50(3):299-312.

Somani AK, Swick AR, Cooper KD, McCormick TS. *Severe dermatomyositis triggered by interferon beta-1a therapy and associated with enhanced type I interferon signaling*. Arch Dermatol 2008; 144(10):1341-9.

Stringer E, Singh-Grewal D, Feldman BM. *Predicting the course of juvenile dermatomyositis: Significance of early clinical and laboratory features*. Arthritis Rheum 2008; 58(11):3585-92.

Tsujimura S, Saito K, Tanaka Y. *Complete resolution of dermatomyositis with refractory cutaneous vasculitis by intravenous cyclophosphamide pulse therapy*. Intern Med 2008; 47(21):1935-40.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 35

Morfea

Sinonimia

Esclerodermia localizada, esclerodermia circunscrita en placas.

Definición

Enfermedad fibrosante de la piel y los tejidos subyacentes, que ocurre a cualquier edad, con predominio en mujeres; se caracteriza por áreas esclerosas únicas o múltiples, redondeadas o lineales, más o menos limitadas, asintomáticas, de evolución crónica y sin afección sistémica. Se relaciona con un desequilibrio entre la producción de colágeno y su destrucción.

Datos epidemiológicos

Tiene una incidencia de 3.4 a 27 por 1000 000 habitantes y prevalencia de 50 por 100 000. Se observa a cualquier edad, incluso en niños (15%); afecta a ambos sexos, con predominio en mujeres de 20 a 47 años de edad, con una proporción de 2-5:1. En niños en 90% se presenta de 7 a 14 años de edad. Es más frecuente en la raza blanca. La forma en placas es más común en adultos, la lineal en niños y la panesclerótica se relaciona con carcinoma epidermoide.

Etiopatogenia

Se desconoce la patogenia. Se postula el inicio con daño vascular, incremento en la producción de colágeno y disminución de su destrucción. Hay alteraciones comunes, como cambios en estructuras derivadas del mesodermo, en la microvasculatura, factores autoinmunitarios y fibrosis cutánea, o desencadenantes como radioterapia o traumatismo. Se postula una teoría de microquimerismo e incluso se han encontrado alteraciones cromosómicas. Algunos países han demostrado relación con *Borrelia burgdorferi*, por la presencia del microorganismo en los tejidos o de anticuerpos contra él. No se observa relación con algún tipo de HLA. Se ha sospechado la intervención de agentes tóxicos, principalmente silicosis y sustancias químicas, como el cloruro de vinilo, medicamentos (bisoprolol, bleomicina, peplomicina, D-penicilamina, bromocriptina, L-5-hidroxitriptofano en combinación con carbidopa, pentazocina y balicatib), así como alteraciones metabólicas del calcio, aminoácidos y serotonina; puede haber actividad fibroblástica excesiva, pero esta última se encuentra disminuida ante esclerosis sistémica. En la lineal se sugiere mosaicismo. Existen factores ambientales y genéticos que, por algún detonante, generan una reacción inmunitaria liderada por mononucleares, lo que altera la microvasculatura en donde el infiltrado inflamatorio conduce a las células endoteliales a producir una serie de citocinas (selectina, VCAM, ICAM); influyen las IL-1 e IL-4, los fibroblastos que secretan IL-6 y el INF-γ, lo que ocasiona una respuesta celular TH1 y detona un círculo vicioso en el que un proceso inflamatorio genera un proceso residual dañino: formación excesiva, anormal y depósito de componentes de la matriz extracelular.

Clasificación

I. Morfea localizada (circunscrita) en placas: superficial y profunda.
II. Morfea localizada lineal: lesiones lineales, en golpe de sable y hemiatrofia facial progresiva.
III. Morfea generalizada: 4 o más placas que confluyen
IV. Morfea panesclerótica o circunferencial.
V. Morfea mixta.

Esta clasificación no incluye formas guttata y ampollar. Para algunos la fascitis eosinofílica es una entidad aparte.

Cuadro clínico

Afecta cualquier parte del cuerpo, en especial el tronco; se caracteriza por una o varias placas de piel endurecida, brillante y atrófica de un tamaño que varía entre 3 y 20 cm, bien delimitadas, hiperpigmentadas o hipopigmentadas, casi todas rodeadas de un halo eritematoso-violáceo (figs. 35-1 y 35-2). Son asintomáticas y de evolución crónica, al principio son eritematosas, hasta alcanzar finalmente la atrofia que se acompaña de alopecia y anhidrosis.

La esclerodermia lilácea es una forma no indurada, que se denomina *atrofia brillante* cuando las placas son blanquecinas, brillantes, con atrofia y depresión, pero sin induración ni hiperpigmentación circundante. En ocasiones se combinan formas clínicas distintas en un mismo paciente. La actividad de las lesiones dura 3 a 5 años; hay tendencia a la mejoría, pero las lesiones pueden persistir hasta 25 años y a menudo quedan trastornos pigmentarios residuales. Puede haber formas más graves, mutilantes y minusvalidantes, sobre todo en niños.

booksmedicos.org

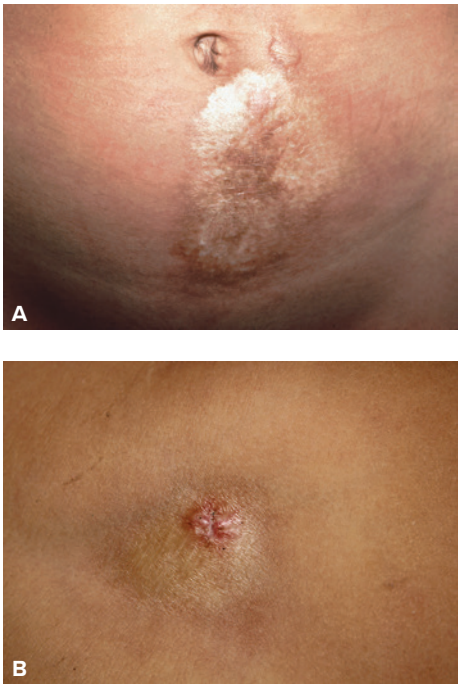


Figura 35-1. **A.** Morfea en abdomen. **B.** Morfea en placa.

Figura 35-3. Esclerodermia en gotas.

Esclerodermia en gotas. Se localiza en tórax y cuello; se caracteriza por lesiones escleroatróficas múltiples, de color blanquecino y de 2 a 6 mm de diámetro, con orificios foliculares dilatados; algunas lesiones están cubiertas de escamas (fig. 35-3).

Esclerodermia en banda, lineal o monomiélica. Origina placas esclerosas, por lo general a lo largo de una extremidad, que dificultan su crecimiento (fig. 35-4). Se puede asociar a enfermedad articular, neurológica y vascular.

Esclerodermia en golpe de sable (*coup de sabre*). Generalmente afecta la parte media de la frente, sigue las líneas de Blaschkose, puede asociarse con alopecia cicatrizal, afección del ojo y SNC e incluir cefalea y convulsiones. Puede haber hemiatrofia facial progresiva (síndrome de Parry-Romberg) (figs. 35-5 y 35-6)

Ainhum o esclerodermia anular. Es congénita; predomina en la raza negra; origina bandas que estrangulan un segmento corporal, principalmente los dedos de los pies, y produce amputaciones espontáneas.

Morfea queloidea. Se localiza en el tórax y tiene el aspecto clínico e histológico de queloide.

Morfea ampollar. Puede observarse en cualquier forma. Se discute la participación de la proteína básica catiónica.

Fascitis eosinofílica o síndrome de Shulman. De inicio súbito, con induración dolorosa bilateral en extremidades y el antecedente de ejercicio intenso, muchos autores la consideran una variante de morfea profunda. Hay una depresión lineal que sigue las venas superficiales "signo de la hendidura", son comunes las contracturas articulares y se puede acompañar de eosinofilia, hipergammaglobulinemia, aumento de la eritrosedimentación, trombocitopenia o anemia hemolítica.

La forma profunda abarca desde piel hasta fascia. No es clara la separación de esta forma clínica y la subcutánea, que según algunos autores son sinónimos. La panesclerótica tiene una afección circunferencial de las extremidades, con afección profunda que incluye tejido celular subcutáneo, músculos y huesos.

Figura 35-2. **A.** Morfea, lesiones pigmentadas. **B.** Morfea en placas. **C.** Morfea, lesiones escleroatróficas.

booksmedicos.org

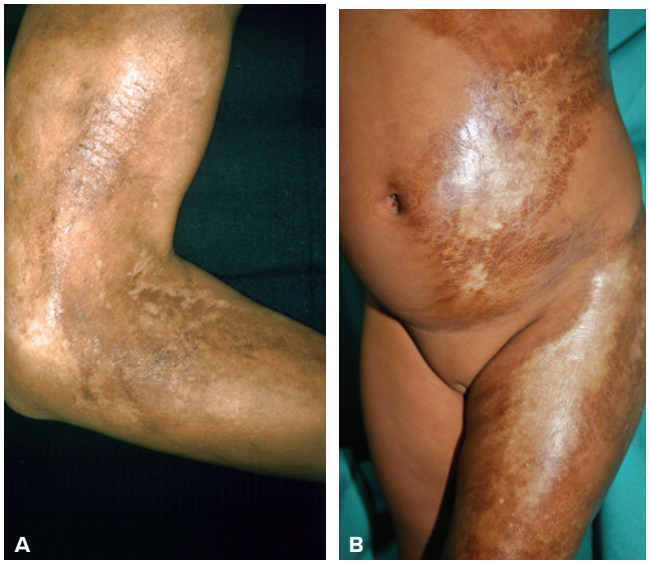


Figura 35-4. **A.** Esclerodermia en banda en la extremidad inferior. **B.** Morfea en placas y lineal.

Figura 35-5. Esclerodermia en golpe de sable.

El *liquen escleroso* se aborda en el capítulo 49.

Morfea diseminada o generalizada (7%-9%). Afecta principalmente a mujeres de 30 a 50 años de edad. Genera grandes placas esclerosas que pueden afectar todo un segmento y que en ocasiones tienden a la generalización; están rodeadas de una zona de color violeta, y predominan en el tronco y los muslos. Se considera tener al menos 4 placas mayores de 3 cm y/o afectar 2 o más sitios, pero respetando cara y manos. Pueden tener autoanticuerpos positivos (ANAs), se diferencia de la esclerosis sistémica por ausencia de fenómeno de Raynaud, cambios capilares en pliegue ungueal, esclerodactilia y afección de órganos internos. Puede haber síntomas articulares, sin datos de afección sistémica. En 4.5 a 5.4% se transforma en esclerosis sistémica, aunque esto aún es controvertido.

Puede relacionarse con fenómeno de Raynaud, alteraciones de las vértebras (como "sacralización" del segmento lumbar y espina bífida), anormalidades de costillas, melanosis de Becker, hipertricosis, liquen escleroso, alopecia areata, vitiligo y otras.

Las formas lineales, generalizada y panesclerótica se relacionan con mayor morbilidad y se pueden manifestar con artralgias, contracturas articulares, cambios desfigurantes faciales, y en niños con afección de la cabeza y el cuello, fibrosis del sistema nervioso central y alteraciones oculares (figs. 35-5 y 35-6).

Datos de laboratorio

Los autoanticuerpos no son específicos, se consideran un epifenómeno de alguna respuesta inmunitaria alterada concomitante. Un 40% presenta anticuerpos antinucleares y un porcentaje menor anticuerpos anticentrómero o anti-DNA de doble cadena o incluso factor reumatoide. No son

Figura 35-6. **A.** Esclerodermia en golpe de sable y hemiatrofia facial. **B.** Esclerodermia en placas.

booksmedicos.org

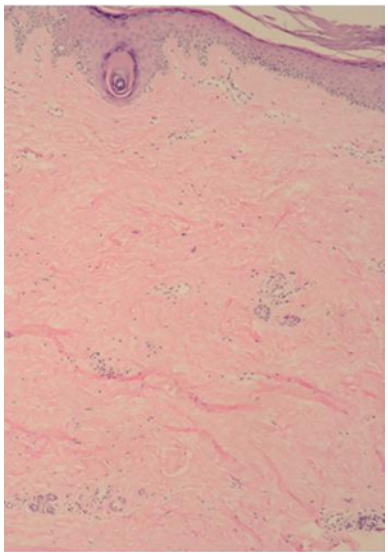


Figura 35-7. Biopsia en morfea, engrosamiento de haces de colágeno (HE, 10x).

específicos ni necesarios para el diagnóstico, ni se recomienda practicarlos como rutina.

Datos histopatológicos

Epidermis normal o atrófica; en la dermis al principio hay edema y engrosamiento de los haces de colágeno, con infiltrado linfoplasmocitario perivascular, atrofia de los anexos, y vasos con paredes engrosadas y luz estrecha. En etapas tardías la dermis está engrosada con colágeno denso y tejido elástico reducido. Se pierden los anexos y en la hipodermis pueden quedar algunas glándulas sudoríparas en zonas escleróticas profundas (fig. 35-7). En la forma profunda se observan depósitos de colágeno con hialinización que sustituyen el panículo adiposo.

Diagnóstico diferencial

Esclerosis sistémica progresiva (fig. 36-3), liquen escleroso y atrófico (fig. 49-20), anetodermia (fig. 35-8), atrofodermia idiopática de Pasini y Pierini (fig. 35-10), lepra (fig. 82-21), lipodistrofia *centrifugalis abdominalis*, lesiones esclerodermiformes por la aplicación de vitamina K o glucocorticoides, seudoesclerodermia por porfiria cutánea *tarda*, fenilcetonuria, elastosis actínica u ocupacional por exposición a cloruro de polivinilo, resinas, o por implantes de silicona. La esclerodermia en golpe de sable con hemiatrofia facial, o síndrome de Parry-Romberg, se inicia como atrofia primaria en la hipodermis, músculo o hueso.

Evaluación

La actividad y gravedad pueden evaluarse con ultrasonido, resonancia magnética nuclear, los plicómetros o durómetros (como los de nutriólogos), la termografía; una escala computarizada, aunque se prefieren las escalas clínicas, más prácticas y fáciles de usar o la escala visual análoga, una escala DIET (*d*espigmentación, *i*nduración, *e*ritema, *t*elangiectasias), y una escala LoSCAT, para evaluar la esclerodermia localizada, compuesta por la escala MLOSI (actividad) y MLOSBI (daño). La MLOSI toma en cuenta si hay lesiones nuevas o han ido creciendo en el último mes, y diversos grados de eritema o engrosamiento de la piel; la MLOSBI toma en cuenta la atrofia dérmica o subcutánea y los diferentes grados de despigmentación.

Tratamiento

Ninguno es eficaz. Conviene aplicar un lubricante local. No hay tratamientos basados en evidencia científica, los que tienen un mayor número de estudios clínicos son el metotrexato en dosis bajas combinado con esteroides sistémicos y fototerapia con luz ultravioleta A1 (340 a 400 nm) (véase cap. 169).

Pueden usarse: colchicina, 1 a 2 mg/día durante varios meses (véase cap. 169); dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 a 200 mg/día (véase cap. 169); vitamina E, 100 mg 1 a 3 veces al día; hidroxiprolina por vía oral, 200 mg/día; cloroquinas, 100 a 200 mg/día, o griseofulvina, 10 a 20 mg/ kg durante varios meses. Hay controversia respecto al uso de d-penicilamina, 300 a 600 mg/día, por sus importantes efectos adversos en formas relativamente benignas. Pueden ser útiles el metotrexate 15 a 20 mg semanales con ácido fólico diariamente; etretinato, para-aminobenzoato de potasio y la infiltración de acetónido de triamcinolona. Asimismo, se usan calcipotriol tópico oclusivo durante tres semanas, cremas de tacrolimus y pimecrolimus e imiquimod al 5%. En ocasiones se requiere fisioterapia y tratamiento quirúrgico con expansores o injerto autólogo de grasa; o bien, interferón-γ, calcitriol, ciclosporina A (véase cap. 169), fotoféresis, fototerapia con PUVA, o UVB-NB. Láser fraccionado de CO_2 e incluso terapia fotodinámica. Es prometedor el uso de mesilato de imatinib 400 mg por día en adultos. Los inhibidores FNT alfa no se recomiendan porque pueden desencadenarla.

El manejo del daño residual puede intentarse una vez que la enfermedad está inactiva y el paciente no ha recibido tratamiento durante dos años, o cuando el paciente pediátrico alcanzó su crecimiento potencial. Los cirujanos plásticos pueden emplear transferencia de grasa autóloga o usar rellenos, y también puede requerirse ortodoncia maxilofacial, ortopediátrica y rehabilitación.

booksmedicos.org

35a Anetodermia (atrofia macular)

Es una zona delimitada con pérdida de la elasticidad cutánea y tejido elástico anormal por reducción de desmosomas o una producción de enzimas elastolíticas. Puede ser idiopática (de Schweninger Buzzi), o consecutiva a dermatosis inflamatorias, como acné, varicela, molusco contagioso, xantogranuloma juvenil, pilomatricoma, urticaria pigmentosa, granuloma anular, foliculitis, picaduras, sífilis, acrodermatitis crónica atrofiante, traumatismos y fármacos. Se observan lesiones pequeñas y redondeadas, sobre todo en el tronco, cubiertas de piel flácida y laxa que permite que los tejidos subyacentes sobresalgan; al tacto hay sensación de hundimiento, la piel es delgada, arrugada, hipopigmentada y muestra telangiectasias; la evolución es crónica (figs. 35-8 y 35-9).

Si previamente hubo lesiones inflamatorias o eritematosas se clasifica en tipos de Jadassohn, Pellizari, Thibierge y Alexander.

La biopsia revela fibras elásticas cortas, fragmentadas, deformadas o falta de las mismas; puede haber infiltrado inflamatorio mononuclear. Se ha relacionado con síndrome de Cushing, corticoterapia, embarazo, síndrome de Ascher, *cutis laxa*, daño actínico, infección por HIV y enfermedades inmunitarias como lupus y síndrome antifosfolípidos. Puede ser un predictor cutáneo de autoinmunidad. Es controversial el tratamiento quirúrgico.

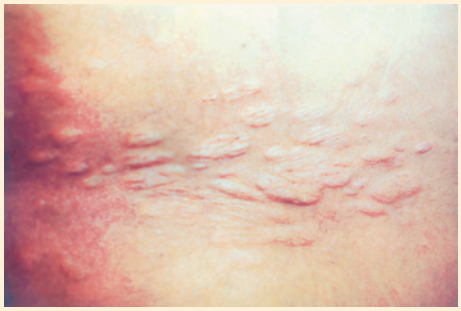


Figura 35-8. Anetodermia.

Figura 35-9. Anetodermia, lesiones puntiformes.

35b Atrofodermia idiopática progresiva de Pasini y Pierini

Sinonimia

Esclerodermia atrófica *d'emblee*, morfea plana atrófica, esclerodermia atrófica y discrómica, escleroatrofia circunscrita de Pasini y Pierini.

Es una variante de morfea atrófica, primaria, no indurada; se caracteriza por una o varias placas deprimidas, irregulares y asintomáticas de color café (marrón) o grisáceo, suaves y lisas, y en ocasiones esclerosas. Se ha sugerido relación con infección por *B. burgdorferi*. Predomina en mujeres (2:1); la edad de inicio varía de 7 a 66 años, con predominio alrededor de los 30. Es más frecuente en mujeres caucásicas 6 a 1. Se han reportado menos de 100 casos.

Originalmente se consideró una forma de escleroatrofia y, por tanto, dentro de la variedad de enfermedades del tejido conjuntivo (consecutiva a esclerodermia circunscrita) o como una enfermedad diferente.

Las características clínicas varían según la intensidad de la atrofia y el color, tamaño y distribución de las lesiones, las cuales predominan en el dorso (82%), especialmente en la región lumbosacra, tórax (39%), brazos (30%) y abdomen (30%). Las lesiones pueden ser redondeadas u ovales, bien delimitadas, de 2 a 15 cm de diámetro, deprimidas, de color café-azulado y de borde bien demarcado, a veces confluentes e hiperpigmentadas o hipopigmentadas (fig. 35-10). La evolución es lenta y su extensión dura meses o años. No hay involución espontánea.

Es factible observar una variante superficial con manchas un poco atróficas, de color café, de 0.5 a 1.5 cm, coalescentes en grandes áreas.

En la biopsia la epidermis es normal o atrófica; puede haber pigmentación de la basal. Hay disminución de la dermis papilar y media hay infiltrado inflamatorio perivascular de linfocitos e histiocitos, y a veces plasmocitos (célula plasmática); los linfocitos T son CD3+ y CD4–. Hay homogeneización focal y haces de colágeno en la dermis reticular, hay atrofia, esclerosis, hialinización, fragmentación y un grado variable de alteración de fibras elásticas.

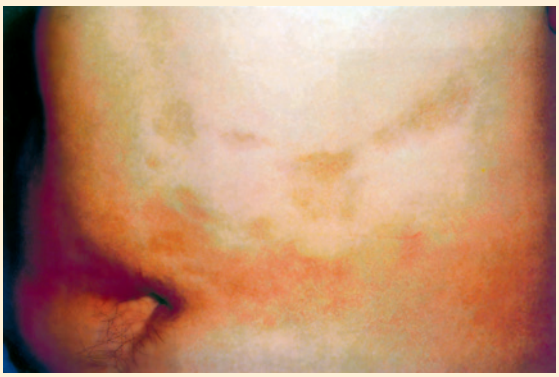


Figura 35-10. Atrofodermia.

booksmedicos.org

En 20 a 50% existe anticuerpos contra *B. burgdorferi*, en particular IgG (1:128 o más).

Puede confundirse con nevo de Becker y cicatrices de herpes zoster. Se discute si es una entidad aparte, una forma que predomina en niños y adolescentes, con lesiones segmentarias hiperpigmentadas, deprimidas y lineales que siguen las líneas de Blaschko, predomina en tronco y extremidades inferiores; es autolimitada y sólo se han descrito 30 casos, se considera una forma de mosaicismo (atrofodermia lineal de Moulin). No hay una atrofia epidérmica, sólo hiperpigmentación de la capa basal, infiltrado perivascular linfocítico con disminución del tejido celular subcutáneo.

La antibioticoterapia produce mejoría. Se usa penicilina, 2 000 000 UI en dosis única semanal durante 2 a 3 semanas, doxiciclina 200 mg al día, tetraciclinas, 500 mg cada 8 h durante dos semanas, metotrexato oral semanal, cloroquinas, inhibidores tópicos de calcineurina y laser Alexandrita q switch para mejorar la hiperpigmentación.

Bibliografía

Bielsa Marsol I. *Actualización en la clasificación y tratamiento de la esclerodermia localizada.* Actas Dermosifilogr 2013; 104(8):654-666.

Buechner SA, Rufli T. *Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients*. J Am Acad Dermatol 1994; 30:441-6.

Emer J, Roberts D, Sidhu H, *et al. Generalized Anetoderma after Intravenous Penicillin Therapy for Secondary Syphilis in an HIV Patient*. J Clin Aesthet Dermatol 2013; 6(8):23-28.

Fett N, Werth VP. *Update on morphea. Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis*. J Am Acad Dermatol 2011; 64:217-28.

Fett N, Werth VP. *Update on morphea. Part II. Outcome measures and treatment*. J Am Acad Dermatol 2011; 64:231-42.

Gambichler T, *et al. Linear scleroderma 'en coup de sabre' treated with topical calcipotriol and cream psoralen plus ultraviolet A*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17:601.

Hodak E, Feureman H, David M. *Primary anetoderma is a cutaneous sign of antiphospholipid antibodies*. J Am Acad Dermatol 2008; 58(2):351.

Khelifa E, Masouyé I, Chavaz P, Hauser H, *et al. Primary atrophic solitary morphea profunda*. Dermatology 2008; 217(3): 207-10.

Kineston DP, Xia Y, Turiansky GW. *Anetoderma: a case report and review of the literature*. Cutis 2008; 81(6):501-6.

Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, *et al. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: A systematic review.* J Am Acad Dermatol 2008; 59(6):1017-30.

López N, Gallardo MA, Mendiola M, *et al. Un caso de atrofodermia lineal de Moulin*. Actas Dermosifiliogr 2008; 99(2): 165-7.

Saleh Z, Abbas O, Dahdah MJ, *et al. Atrophoderma of Pasini and Pierini: a clinical and histopathological study*. J Cutan Pathol 2008; 35(12):1108-14.

Schepis C, Palazzo R, Lentini M. *A teen-ager with linear atrophoderma of Moulin*. Dermatol Online J 2010; 16(2):7.

Usmani N, Murphy A, Veale D, *et al. Photochemotherapy for localized morphoea: effect on clinical and molecular markers.* Clin Exp Dermatol 2008; 33(6):698-704.

Browning JC. Pediatric morphea. Dermatol Clin 2013;31(2):229-37.

Martini G, Fadanelli G, Agazzi A, *et al.* Disease course and long-term outcome of juvenile localized scleroderma: Experience from a single pediatric rheumatology Centre and literature review. Autoimmun Rev 2018;17(7):727-734.

Shalaby SM, Bosseila M, Fawzy MM, *et al.* Fractional carbon dioxide laser versus low-dose UVA-1 phototherapy for treatment of localized scleroderma: a clinical and immunohistochemical randomized controlled study. Lasers Med Sci 2016;31(8):1707-1715.

Zahedi Niaki O, Sissons W, Nguyen VH, *et al.* Linear atrophoderma of Moulin: an underrecognized entity. Pediatr Rheumatol Online J 2015 6;13(1):39.

Monteagudo B, Cabanillas M, Rosende L, León-Muiños E. Anetodermia secundaria a molusco contagioso. An Pediatr (Barc). 2018 Apr 13. pii: S1695-4033(18)30124-3. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.03.007. [Epub ahead of print].

Mertens JS, Seyger MMB, Thurlings RM, *et al.* Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update. Am J Clin Dermatol 2017;18(4):491-512.

Hasbún Acuña P, Cullen Aravena R, Queirolo González A, *et al.* Primary anetoderma: A cutaneous predictor of autoimmunity. Reumatol Clin 2018;14(4):242-243.

Litaiem N, Idoudi SI. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018;Aug 2.

Villani AP, Amini-Adlé M, Wagschal D, *et al. Linear atrophoderma of moulin: report of 4 cases and 20th anniversary case review.* Dermatology 2013; 227(1):5-9.

Zaouak A, Hammami Ghorbel H, Benmously-Mlika R, *et al. A case of linear atrophoderma of Moulin successfully treated with methotrexate*. Dermatol Ther 2014; 27(3):153-5.

Zulian F. *New developments in localized scleroderma.* Curr Opin Rheumatol 2008; 20(5):601-7.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 36

Esclerosis sistémica progresiva

Sinonimia

Esclerodermia generalizada o difusa.

Definición

La esclerodermia (del gr. *skleros* = "duro", y *dermis* = "piel") es una enfermedad crónica del tejido conjuntivo-vascular, de origen desconocido, caracterizada por alteraciones inflamatorias y fibrosis de la piel, articulaciones, músculos y órganos internos, como el tubo digestivo, pulmones, riñones y corazón; suele haber fenómeno de Raynaud y acroesclerosis. Existe una forma limitada (CREST; *c*alcinosis, fenómeno de *R*aynaud, fibrosis *e*sofágica, esclerodactilia [*sclerodactyly*], *t*elangiectasias) de mejor pronóstico, y una forma difusa de evolución crónica y progresiva que casi siempre origina minusvalidez, y en ocasiones lleva a la muerte. Hasta en 20% de los pacientes se observan manifestaciones superpuestas con otros procesos autoinmunitarios, conocidos como "síndromes de solapamiento" u *"overlap"* (fig. 37-2).

Datos epidemiológicos

Es rara; se presentan 2.6 a 12 casos por millón de habitantes, pero también se señalan cifras de 19 a 75 por 100 000; en México se registran 1.7 a 2.6 casos por cada 10 000 pacientes nuevos con enfermedades de la piel. Afecta a todas las razas; en la tribu Choctaw de Oklahoma, Estados Unidos, la prevalencia es de hasta 469 por 100 000; más de 90% comienza en la edad adulta, principalmente entre los 30 y 40 años de edad. Predomina en mujeres, con una proporción promedio de 2 a 4:1.

Etiopatogenia

Se desconoce el origen; es considerada como multifactorial. Algunos datos orientan hacia autoinmunidad y se ha relacionado con HLA-DR1, HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR5 y HLA-DQA2, así como con otros antígenos (en los indígenas Choctaw se relaciona con los haplotipos HLA-DQ7 y HLADR2). Se ha encontrado incidencia alta en mineros y en personas expuestas a solventes orgánicos usados en las pinturas, en el polvo de sílice (en los pacientes con silicosis, la probabilidad de desarrollar esclerosis sistémica es casi 200 veces mayor que en una persona normal y recibe el nombre de "síndrome de Erasmus"), cloruro de polivinilo, resinas epóxicas, o hidrocarburos aromáticos y complementos sintéticos como el l-triptófano; también se ha relacionado con infección por *Borrelia* spp., traumatismos, alteraciones inmunitarias y microquimerismo; el vínculo con mamoplastia de aumento no es concluyente y tampoco lo es la participación del citomegalovirus.

Se ha demostrado activación y proliferación de células T y macrófagos, que pueden interactuar directamente con fibroblastos por medio de moléculas de adherencia, citocinas (IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral-α [TNF-α]) y factores de crecimiento (factor de crecimiento transformante β [TGF-β]). Intervienen en la patogenia los fibroblastos estimulados por células T auxiliares, y las proteínas quimio atrayentes MCP-1 y MCP-3 que estimulan la síntesis y acumulación de fibronectina, tenascina, fibrilina-1 y glucosaminoglucanos de matriz extracelular, lo que da por resultado fibrosis y esclerosis en varios órganos, y una respuesta inmunitaria secundaria la cual podría contribuir a perpetuar el proceso. Al mismo tiempo, la producción de granzima por los linfocitos T activados conduce a daño de endotelios mediante expresión de moléculas de adhesión vascular e intercelular (VCAM-1 e ICAM-1). La gravedad condicionada por alteración de la angiogénesis parece estar relacionada con la expresión y regulación del receptor factor de crecimiento endotelial (*vascular endothelial growth factor receptor-1* [VEGFR-1]). Los vasos neoformados presentan alteraciones estructurales, como hiperplasia de la capa íntima ("neoíntima") y un fenómeno conocido como "rarefacción capilar", que consiste en la constricción y pérdida de la capacidad de estos vasos de emitir ramificaciones. Las alteraciones vasculares (especialmente arteriolar) son la base de las principales complicaciones sistémicas, y dan cuenta de la hipertensión arterial pulmonar, la vasculopatía digital y la crisis renal hipertensiva. Asimismo, se ha encontrado que algunos genes como AIRE también participan en la aparición del padecimiento.

Clasificación

I. Forma limitada

1. Acroesclerosis.
2. Síndrome CREST o de Thiebierge-Weissenbach.

II. Forma difusa

1. Esclerosis sistémica difusa.

booksmedicos.org

Dichas clases corresponden a los tipos I, II y III de Barnett, en ese orden.

Cuadro clínico

En 28 a 55% comienza con fenómeno de Raynaud, principalmente en las manos; puede preceder 3 a 20 años a la enfermedad. Esta insuficiencia vascular se produce en respuesta al frío o las emociones; hay palidez inicial y después cianosis, con recuperación espontánea cuando aumenta la temperatura ambiental, seguida de rubor (fig. 36-1); en las yemas de los dedos pueden formarse ulceraciones y quedar cicatrices puntiformes e hiperqueratósicas; las formas graves evolucionan hacia gangrena (fig. 36-2).

En 30% se inicia con *esclerosis cutánea difusa* o *acral*, en tres o más sitios anatómicos, principalmente en tronco, extremidades superiores, región lumbosacra y muslos.

Las manifestaciones cutáneas consumen al enfermo, ya que "lo van envolviendo en una piel de acero que se contrae lentamente". La extensión de la afección cutánea es lo que marca la diferencia entre un subtipo u otro.

La dermatosis pasa por tres fases: *edematosa, esclerosa* y *atrófica.* Inicialmente predominan las artralgias y el edema de tejidos blandos más que la esclerosis cutánea. En ese primer estadio la piel es dura y poco elástica; en el segundo es rígida y de color blanquecino o céreo. La borradura de pliegues y arrugas naturales genera la facies inexpresiva típica (amimia facial), con nariz pequeña y afilada, disminución de la abertura de la boca (microstomía), fruncimiento perioral muy característico (en "bolsa de tabaco o código de barras") (fig. 36-3) y aumento del grosor de la membrana dentoalveolar. Las alteraciones periorbitarias pueden propiciar ectropión. Para el diagnóstico temprano es útil el signo del cuello (aparición de pliegues verticales engrosados con la extensión) (fig. 36-4).

Figura 36-2. Fenómeno de Raynaud en CREST.

En 30% se presentan áreas de *hiperpigmentación difusa* y de *leucodermia* ("en sal y pimienta"), limitadas al tronco y las extremidades (fig. 36-5). En etapas tardías se observan múltiples telangiectasias en la cara y las extremidades; son típicas en el pliegue proximal de la uña y se aprecian mejor por capilaroscopia. En 40 a 62% hay esclerodactilia, que ocasiona convexidad ungueal acentuada, úlceras e hiperqueratosis subungueales, incluso resorción ósea; se han señalado lesiones con aspecto de empedrado; en las uñas

Figura 36-1. Fenómeno de Raynaud.

Figura 36-3. Esclerosis sistémica progresiva, facies inexpresiva con microstomía y afilamiento nasal.

booksmedicos.org

Figura 36-4. Signo del cuello.

puede haber pterigión *inversum*, surcos longitudinales y onicorrexis.

Después de 7 a 10 años del comienzo de la enfermedad se encuentran úlceras en las piernas (40%) y calcinosis cutáneas (10%); el calcio se deposita en pequeños focos alrededor de grandes articulaciones y en los dedos; produce dolor; estas lesiones pueden abrirse de manera espontánea y dejan salir un material con aspecto de yeso (fig. 36-6). La capilaroscopia es ahora indispensable artífice del diagnóstico clínico. Tiene tres patrones: precoz, activo y lento, que se correlacionan con la edad del paciente y la duración de la enfermedad y del fenómeno de Raynaud. Se describen capilares dilatados o megacapilares, hemorragias capilares, zonas avasculares y capilares ramificados, que van definiendo de manera secuencial cada estadio de la enfermedad.

En 12 a 43% de los enfermos hay *artralgias* leves o moderadas, y en 50% se presentan durante el padecimiento; puede haber desde rigidez hasta anquilosis articular; en etapas tardías afecta las manos y genera la "garra esclerodérmica" (fig. 36-6).

La afección del músculo estriado se ha descrito como *esclerodermatomiositis*. Se manifiesta por dolor, calambres y rara vez por hipersensibilidad muscular al tacto. La debilidad es más intensa en grupos musculares proximales, en especial la cintura escapular; a la exploración se observa pérdida de masa muscular. La frecuencia de manifestaciones neurológicas es muy baja.

Rara vez empieza con *ataque visceral,* que se manifiesta por disfagia, tos y disnea. Los síntomas esofágicos son los

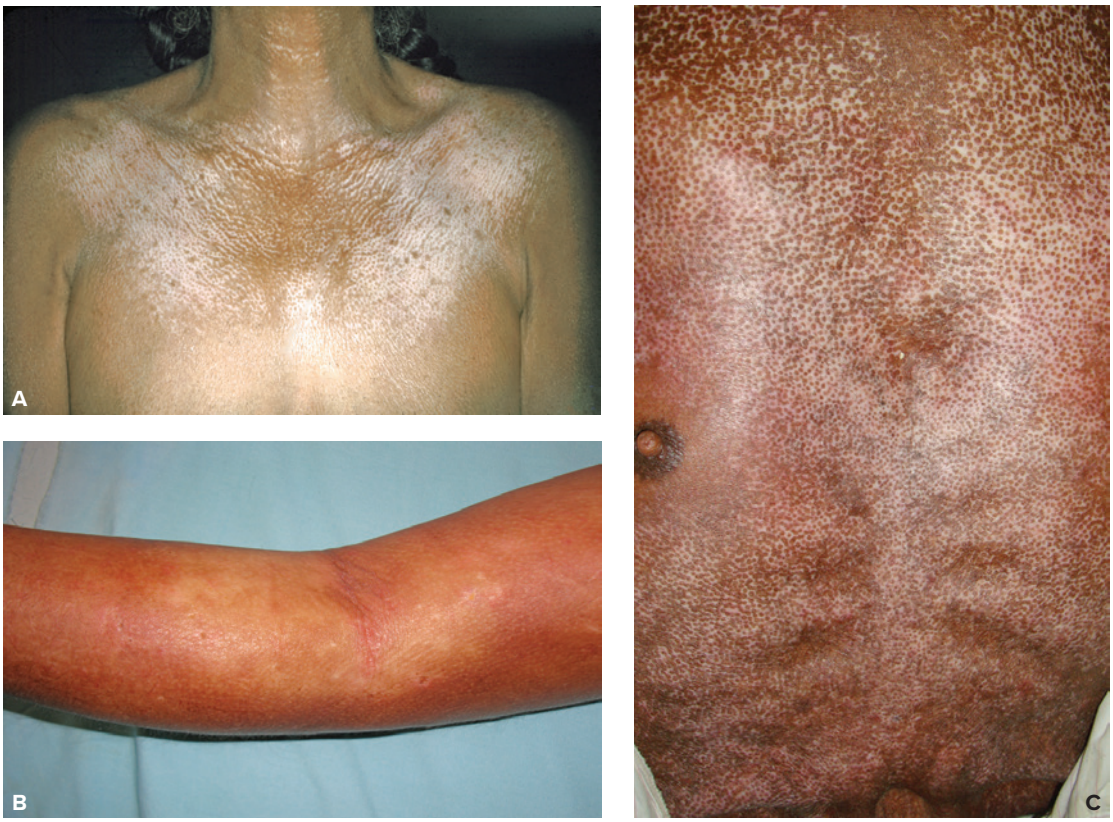


Figura 36-5. **A.** Hiperpigmentación difusa y leucodermia, signo de la sal y la pimienta. **B.** Esclerosis sistémica, lesiones tempranas. **C.** Esclerosis sistémica, poiquilodermia.

booksmedicos.org

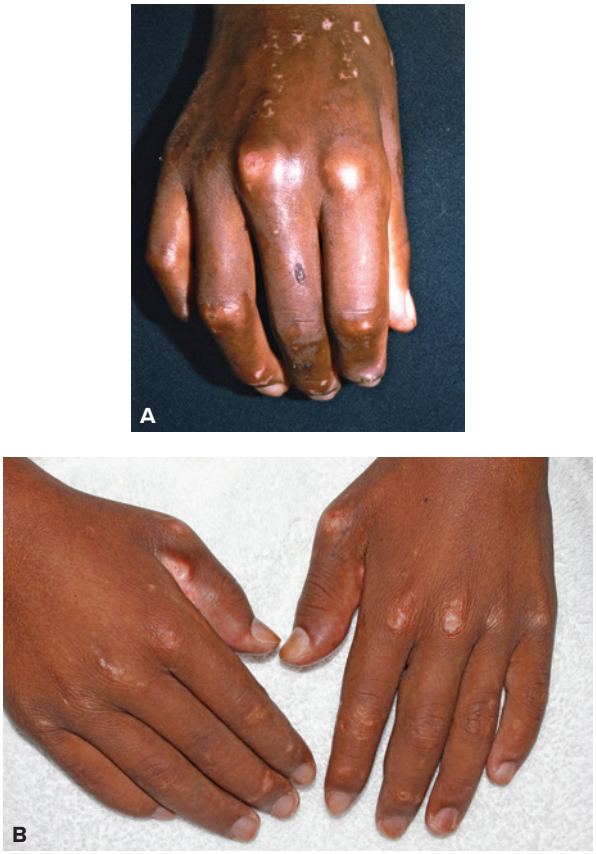


Figura 36-6. **A.** Acroesclerosis, lesiones cicatriciales, vitiligoides, piel lisa brillante. **B.** Acroesclerosis, afilamiento digital.

más notorios; en general, se presentan meses o años después de iniciado el proceso.

En el intestino pueden demostrarse divertículos. En 10 a 24% de los pacientes existen alteraciones pulmonares, casi siempre en etapas tardías (fibrosis), y sólo de manera circunstancial son la manifestación inicial. Las alteraciones cardiacas son muy variadas, y las renales suelen ocurrir en etapas tempranas.

Los *síntomas constitucionales* son fiebre, astenia y pérdida de peso; persisten por largo tiempo, pero a veces evolucionan con rapidez; hay afección de vísceras y la muerte sobreviene en meses o años. Los pacientes con daño renal, cardiaco o pulmonar por lo general fallecen en el transcurso de los primeros tres años de la enfermedad; en ausencia de afección grave de órganos internos en este lapso la supervivencia es de 72% a nueve años.

Complicaciones

En mujeres puede acompañarse de síndrome de Sjögren, por destrucción de las glándulas exocrinas, lo que origina disminución o falta de secreciones, con mucosas oral y genital secas, así como queratoconjuntivitis seca.

Se acompaña de dermatomiositis en 5%, lupus eritematoso en 1.2%, artritis reumatoide en 4.2% y tiroiditis de Hashimoto. Estas relaciones pueden formar parte de los síndromes de superposición o de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Al parecer, el cáncer es coincidente; se observa con mayor frecuencia en pulmones, mamas y útero.

En mujeres la proporción de gestaciones patológicas es alta, con mortalidad perinatal de 4 a 7%. El embarazo no parece alterar la evolución de la esclerosis.

Datos histopatológicos

La biopsia de piel muestra diferencias entre las lesiones tempranas y las tardías, en las primeras existe un infiltrado inflamatorio de linfocitos T y B, macrófagos, mastocitos, eosinófilos y plasmocitos alrededor de vasos, anexos y fibras de colágeno; también se observa presencia de citocinas inflamatorias como interleucina (IL)-4, IL-6, factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) y mediadores de apoptosis; en las segundas hay hialinización y fibrosis de la dermis y el tejido celular, atrofia de anexos, infiltrado celular escaso o ausente, esclerosis de las paredes vasculares y depósito de calcio. En el esófago se presentan infiltrados inflamatorios, atrofia muscular y fibrosis.

Datos de laboratorio y gabinete

Existe anemia en 10 a 29% de los enfermos, eosinofilia en 9 a 14% y sedimentación eritrocítica acelerada en 60 a 70%. Las pruebas de reacción serológica de sífilis dan resultados positivos falsos en 5 a 17% y el factor reumatoide en 17 a 41%. Por lo general hay hipergammaglobulinemia y disminución de albúmina. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos con patrón nucleolar o centromérico en 95% de los pacientes por estudio de inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2; su prevalencia varía con el grupo étnico y con factores genéticos, y por lo general no desaparecen durante la evolución de la enfermedad. No son específicos de ningún subtipo ni definen pronóstico alguno. La especificidad fina muestra que los anticuerpos anti-Scl-70 o anti-DNA topoisomerasa I se encuentran presentes en 35 a 50% de los casos, los anticuerpos anti-centrómero (ACA) se encuentran en 90% de pacientes con CREST, y en síndromes de sobreposición son característicos los antiPM-Scl-70. Los pacientes con ACA tienen menor frecuencia de afección pulmonar intersticial, pero mayor de síntomas por hipertensión arterial pulmonar; confieren mejor pronóstico que otros autoanticuerpos. La prevalencia de anticuerpos anti-fibrilarina (U3RNP) y antiRNA polimerasas I y III es de menos de 10%. Cuando ocurre daño muscular puede haber incremento de aldolasa, así como de la creatina en orina de 24 horas.

La absorción intestinal deficiente puede comprobarse al valorar los carotenos en sangre y la absorción de d-xilosa y vitamina B12.

La radiografía de dientes permite observar el engrosamiento dentoalveolar. En etapas tempranas la serie esofago-

booksmedicos.org

gastroduodenal muestra avance difícil de la onda peristáltica en la mitad distal del esófago (fig. 36-7); en etapas tardías se pierde del todo el peristaltismo. Hay dilatación del estómago y retraso del vaciamiento gástrico, así como divertículos intestinales, observados en el colon por enema.

En la radiografía de tórax se observa fibrosis pulmonar intersticial. Se encuentran cambios radiográficos en las manos en 58 a 80% (fig. 36-8).

La fluoroscopia revela retraso de la contracción y el vaciamiento del esófago, cuyo aspecto es tubular o totalmente dilatado. En 50% se encuentra hernia hiatal.

La manometría del esófago permite detectar hipomovilidad. En 95% ocurren cambios en las pruebas de la función respiratoria; la capacidad vital está disminuida, y se encuentran alteraciones del intercambio de gases. Pueden encontrarse los cambios electrocardiográficos correspondientes; se puede emplear ecocardiografía *Doppler* o tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución; en los dedos se puede practicar angiografía con resonancia micromagnética.

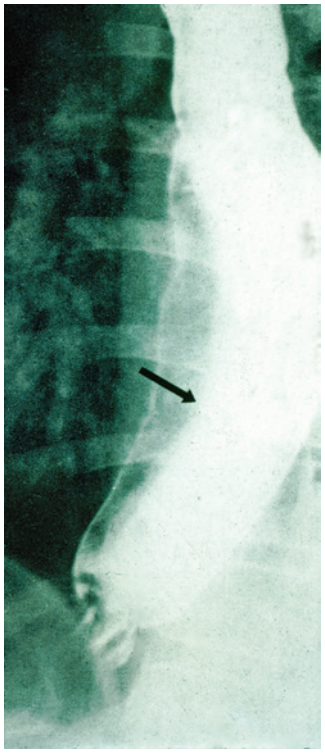


Figura 36-7. Alteraciones del tránsito esofágico.

Diagnóstico

I. Esclerosis cutánea típica:
- *a*) Esclerodactilia.
- *b*) Esclerodermia proximal en cara, cuello, tronco, bilateral y simétrica.*

II. Manifestaciones cutáneas de la esclerodermia: †
- *a*) Ulceraciones o cicatrices puntiformes en los dedos.†
- *b*) Edema bilateral de manos y pies.†
- *c*) Hipopigmentación o hiperpigmentación.
- *d*) Telangiectasias.†
- *e*) Fenómeno de Raynaud.†

III. Manifestaciones viscerales:
- *a*) Fibrosis pulmonar en la radiografía de tórax.†
- *b*) Disfagia esofágica baja.†
- *c*) Disfagia esofágica demostrable por esofagografía, fluoroscopia o estudio manométrico.
- *d*) Divertículos en el tubo digestivo.

Según el *American College of Rheumatology* (ACR), en 97% de los enfermos se encuentra un criterio mayor con por lo menos dos menores (lo cual sucede también en 2% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico [LES], polimiositis, dermatomiositis o fenómeno de Raynaud).

En la forma juvenil se toma un criterio mayor (esclerosis proximal/induración de la piel) y al menos dos de los siguientes criterios menores: esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, anormalidades capilares del pliegue ungueal, úlceras digitales, disfagia, reflujo gastroesofágico, crisis renal, hipertensión arterial de nueva aparición, arritmias, insuficiencia cardiaca, fibrosis pulmonar (tomografía/radiografía), capacidad de difusión pulmonar con monóxido de carbono, hipertensión pulmonar, roce de fricción de los tendones, artritis, miositis, neuropatía, síndrome de túnel carpiano, anticuerpos antinucleares, anticuerpos selectivos para esclerosis (anticentrómero, antitopoisomerasa I, antifibrilarina, antiPM-Scl, antifibrilina o anti-RNA polimerasa I o III). Esta clasificación tiene sensibilidad de 90% y especificidad de 96%.

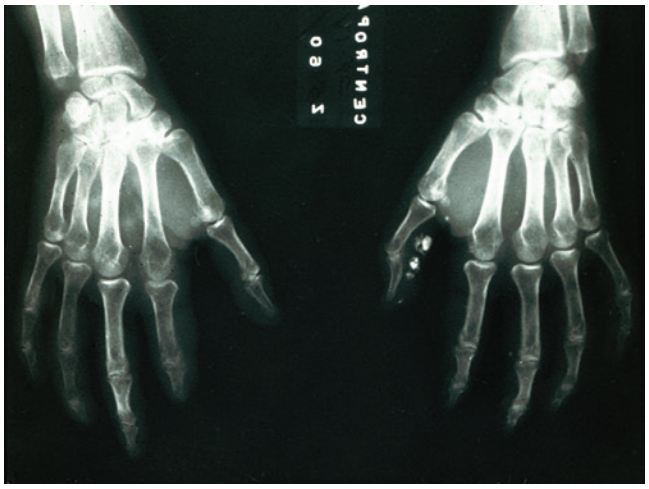


Figura 36-8. Acroesclerosis con alteraciones radiográficas en falanges y calcinosis cutis.

*Signo mayor.
†Signo menor.

booksmedicos.org

Diagnóstico diferencial

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo (figs. 37-1 y 37-2), porfirias (fig. 120-5), lupus eritematoso (figs. 32-1 y 32-2), dermatomiositis (figs. 34-1 y 34-2), dermopatía fibrosante nefrogénica, mixedema, morfea diseminada, escleroderma, escleromixedema, fascitis eosinofílica, enfermedad de injerto contra huésped, artritis reumatoide y acromegalia. Otros procesos en los que con alguna frecuencia aparece fenómeno de Raynaud como Raynaud primario, lupus eritematoso, artritis reumatoide, dermatomiositis y polimiositis.

Pronóstico

Es impredecible; la evolución hacia la muerte puede ser rápida o lenta, en más de 20 años; es peor en varones y en afroestadounidenses. Cuando no hay fenómeno de Raynaud la progresión es más rápida y el pronóstico ominoso.

Los anticuerpos anti-ScL-70 y ACA son específicos de la esclerodermia; los primeros se observan en pacientes con afección cutánea o visceral extensa y son de mal pronóstico, y los segundos en síndrome de CREST. Los pacientes con afección cutánea limitada, anticuerpos anticentrómero y/o anti-U1-RNP tienen mejor pronóstico.

La supervivencia a cinco años es de 70 a 90% en adultos y de 70% en niños.

La principal causa de muerte es el daño renal, en 42.5%; en segundo lugar, la insuficiencia respiratoria (hipertensión arterial pulmonar, fibrosis pulmonar), en 17.5%, seguida por la afección cardiaca y la gastrointestinal.

Tratamiento

El manejo es multidisciplinario, se recomiendan cambios del estilo de vida y tratamiento de las complicaciones sistémicas. Es muy importante suspender el hábito del tabaquismo y la ingesta de cafeína. Para medir el grosor de la piel y las etapas evolutivas de la enfermedad se utiliza la escala de Rodnan o MRSS (*Modified Rodnan Skin Thickness Score*). Como medidas generales se recomienda dieta fraccionada en 5 a 6 raciones pequeñas, y dormir con la cabecera elevada 10 a 15 cm para evitar el reflujo gastroesofágico. Pueden usarse antiácidos para prevenir el esófago de Barrett (metaplasia escamosa precancerosa del esófago). Se recomienda protección de las manos con guantes, para evitar el frío y los traumatismos; es necesario usar lubricantes. Se ejerce vigilancia por si hubiera hipertensión.

La d-penicilamina se emplea en dosis de 750 mg/día; se empieza con 250 mg y se aumenta de manera progresiva hasta alcanzar la dosis de sostén; la mejoría máxima ocurre al año y es necesario continuar la administración al menos cuatro años hasta observar mejoría. La d-penicilamina genera muchos efectos adversos, en particular renales; no debe usarse en mayores de 60 años de edad, embarazadas o personas alérgicas a la penicilina.

Los glucocorticoides tienen efecto limitado: disminuyen los síntomas osteoarticulares y mejoran el estado general, pero no impiden el avance de las manifestaciones viscerales (véase cap. 169). La dosis inicial es de 0.5 a 1 mg/kg/ día de prednisona, con disminución progresiva hasta alcanzar la de sostén, que es de 5 a 10 mg/día.

La colchicina, 1 a 2 mg/día, se administra cinco días a la semana; da mejor resultado cuando la evolución ha sido breve (véase cap. 169). Se ha utilizado asiaticósido, 40 a 60 mg/día y, empíricamente, dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 a 200 mg/día (véase cap. 169). También se emplean fármacos como pentoxifilina, alfa-metildopa o antiagregantes plaquetarios, así como fototerapia con PUVA o con UVA1 (340 a 400 nm) que actúan inhibiendo la fibrosis e induciendo el ablandamiento de la piel esclerótica. La calcinosis del síndrome CREST mejora con diltiazem. En presencia de fenómeno de Raynaud se pueden usar vasodilatadores como la nifedipina o nitroglicerina, o bloqueadores de los canales del calcio o de receptores de angiotensina II. La hipertensión arterial pulmonar disminuye con bloqueadores del receptor de endotelina 1 e inhibidores de fosfodiesterasa 5; el daño renal puede prevenirse con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. En años recientes se ha experimentado con anticuerpos humanos neutralizantes del factor de crecimiento transformante β1, mesilato de imatinib y con terapias experimentales como el trasplante de células.

Bibliografía

Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. *Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis).* Rheum Dis Clin North Am 2008; 34(1):17-40.

Aspe-Unanue L, González MR, Gardeazabal J. *Esclerodermia (esclerosis sistémica).* Piel 2010; 25(5):252-266.

Avouac J, Wipff J, Goldman O, *et al. Angiogenesis in systemic sclerosis: Impaired expression of vascular endothelial growth factor receptor 1 in endothelial progenitor-derived cells under hypoxic conditions.* Arthritis Rheum 2008; 30; 58(11):3550-61.

Badea I, Taylor M, Rosenberg A, Foldvari M. *Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis.* Rheumatology 2009; 48(3):213-21.

Bruns M, Herrmann K, Haustein UF. *Immunologic parameters in systemic sclerosis.* Int J Dermatol 1994; 33:25-32.

Cahoon L. *More than skin deep.* Science 2008; 332:667-9.

Couzin-Frankel J. *Replacing an immune system gone haywire.* Science 2010; 327:772-4.

booksmedicos.org

Distler J, Distler O. *Novel Treatment Approaches to Fibrosis in Scleroderma*. Rheum Dis Clin N Am 2008; 34:145-159.

Englert H, Small-McMahon J, Davis K, O'Connor H, Chambers P, Brooks P. *Male systemic sclerosis and occupational silica exposure: a population-based study*. Aust N Z J Med 2000; 30:215-20.

Ferrera F, Rizzi M, Sprecacenere B, Balestra P, *et al.* *AIRE gene polymorphisms in systemic sclerosis associated with autoimmune thyroiditis*. Clin Immunol 2007; 122 (1):13-7.

Fleming N, Schwartz SM. *The Pathology of Scleroderma Vascular Disease*. Rheum Dis Clin N Am 2008; 34:41-55.

Gabrielli A, Avedimento EV, Krieg T. *Scleroderma*. N Engl J Med 2009; 360:1989-2003.

García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, *et al.* Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. Medicine (Baltimore). 2002; 81(4):270-80.

García de la Peña-Lefebvre P. *Aspectos clínicos novedosos en la esclerodermia*. Reumatol Clin 2008; 4:S45-9.

Herrera-Esparza R, Aguilar JL, Saucedo A, *et al.* *Scleroderma with type III glomerulonephritis and MPO-ANCA antibodies in the serum*. JEADV 2005; 19:617-620.

Herrera Esparza R. *Reumatología conceptual*. Primera edición 2017. Ed. Universidad Autónoma de Zacatecas. ISBN electrónico: 978-607-8368-51-8 ISBN impreso: 978-607-8368-61-7.

Herrera-Esparza R, Kruse L, von Essen M, *et al.* *U3 snoRNP associates with fibrillarin a component of the scleroderma clumpy nucleolar domain*. Arch Dermatol Res 2002; 294(7):310-7.

Hinchcliff M, Varga J. *Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease*. Am Fam Physician 2008; 15; 78(8):961-8.

Jimenez SA, Cronin PM, Koenig A, O'Brien MS. *Scleroderma*. Medicine Jul 22, 2011. http://www.emedicine.com/med/TOPIC2076.HTM

Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, *et al.* *Principios de Medicina Interna.* 16a ed. Mc-GrawHill 2004:2019.

Roberts JG, Sabar R, Nietert PJ, *et al.* *Solvent-oriented hobbies and the risk of systemic sclerosis*. J Rheumatol 1999; 26:2369-72.

Tierney L, McPhee S, Papadakis M. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento.* 41a. ed. Manual Moderno, Mexico 2006:726-728. Tuffanelli DL, Winkelman RK. *Systemic Scleroderma. A clinical study of 727 cases*. Arch Dermatol 1961; 84(9):359-71.

Wermuth PJ, Li Z, Mendoza FA, Jimenez SA. Stimulation of Transforming Growth Factor-β1-Induced Endothelial-To-Mesenchymal Transition and Tissue Fibrosis by Endothelin-1 (ET-1): A Novel Profibrotic Effect of ET-1. PLoS One. 2016;11(9):e0161988.

Zulian F. *Systemic Sclerosis and Localized Scleroderma in Chilhood*. Rheum Dis Clin N Am 2008; 34:239-255.

booksmedicos.org

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

CAPÍTULO 37

Sinonimia

Síndrome de Sharp.

Definición

La enfermedad mixta del tejido conjuntivo* fue descrita en 1972 por Sharp y Holman; es un síndrome reumático caracterizado por la combinación de datos clínicos y de laboratorio de lupus eritematoso sistémico (LES), dermatomiositis/polimiositis, esclerosis sistémica o síndrome de Sjögren, así como títulos altos de anticuerpos contra ribonucleoproteína (U1-RNP). Se ha señalado baja frecuencia de daño renal, evolución más benigna y buena respuesta a los glucocorticoides.

Datos epidemiológicos

Es una enfermedad poco frecuente, tiene una incidencia de 2.1 casos por millón por año; más frecuente en mujeres que en hombres (16:1). La mayoría de los pacientes comienzan a presentar los síntomas entre la segunda y la tercera década. No existe predominio racial o étnico.

Etiopatogenia

Se desconoce, pero se cree que existen factores genéticos e inmunitarios y relación del complejo mayor de histocompatibilidad y alteraciones del cromosoma 6 y algunas regiones del 3. Hay riesgo relativo en pacientes con HLA-DR4. Los siguientes son considerados factores precipitantes o desencadenantes: radiaciones ultravioleta, sustancias químicas (cloruro de vinilo y sílice), infecciones virales y fármacos. Existen lesiones vasculares que explican las anormalidades pulmonares y renales, pero se desconocen los factores que suscitan la proliferación vascular; al parecer participa un factor citotóxico contra células endoteliales. Hay interacción de las inmunidades innata y adaptativa que da lugar a una enfermedad autoinmunitaria. También se observan alteraciones antigénicas durante la apoptosis u otros mecanismos que permiten producción de anticuerpos IgG contra componentes del espliceosoma, activación de linfocitos B, y participación de linfocitos CD4 y CD8.

La enfermedad mixta suele avanzar hacia esclerosis sistémica; representa un grupo de pacientes con varias enfermedades posibles, pero un anticuerpo específico. Existe controversia respecto a si se trata de una enfermedad diferente de los síndromes de sobreposición, porque en algunos informes se ha señalado incidencia alta de nefropatía (25 a 40%), manifestaciones neuropsiquiátricas y respuesta no uniforme a los glucocorticoides.

Cuadro clínico

Aunque al principio las manifestaciones son inespecíficas, el primer indicio de sospecha diagnóstica está integrado por: edema de manos, artralgias con poliartritis, esclerodactilia y fenómeno de Raynaud. Los criterios de diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad continúan siendo los de Alarcón-Segovia. También se presenta fotosensibilidad cutánea, eritema heliotropo en párpados, alopecia difusa, telangiectasias malares, lesiones de lupus discoide o sólo eritema en 50% (fig. 37-1), hiperpigmentación o hipopigmentación, eritema periungueal y *livedo reticularis*; artritis o artralgias en 75%, sinovitis y miositis; resequedad de mucosas (7 a 50%); esclerodactilia con dedos aplanados o afilados "en palillo o salchicha", muy frecuentemente fenómeno de Raynaud y edema de las manos; linfadenopatía; en 70 a 80% se observan anormalidades esofágicas. Las manifestaciones pulmonares son múltiples: derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia alveolar, enfermedad obstructiva crónica, disfunción diafragmática, neumonías por aspiración y vasculitis pulmonar. De éstas, la hipertensión arterial pulmonar es la afectación más grave, que aparece en 13% de los pacientes y suele ser la mayor causa de mortalidad, con frecuencia precedida de enfermedad pulmonar intersticial que condujo paulatinamente a fibrosis; en 66% hay afección cardiaca y sólo en 10% daño renal (la glomerulonefritis membranosa es el hallazgo más común) o alteraciones neurológicas. La evolución es más benigna y por lo general puede controlarse con glucocorticoides.

En niños se manifiesta fundamentalmente como lupus sistémico, por lo que el diagnóstico se basa en la presencia de fenómeno de Raynaud y títulos altos de anticuerpos anti-U1-RNP. Sin embargo, en algunos pacientes se presentan anticuerpos anti-dsDNA, un marcador de esclerosis sistémica, y anticuerpos anti-U1-RNP, un marcador de enfermedad mixta, por lo que es difícil de diferenciar del lupus.

Las principales causas de la muerte son: hipertensión arterial pulmonar, miocarditis, hemorragia cerebral e insuficiencia renal.

*Algunos autores consideran sinónimos las denominaciones "enfermedad mixta del tejido conjuntivo" y "síndrome de superposición". La separación entre ambas, así como su distinción respecto de las otras enfermedades del colágeno, es difícil y prácticamente imposible de efectuar si no se apoya en estudios inmunológicos.

booksmedicos.org

Figura 37-1. Lupus-dermatomiositis: alas de mariposa y halo heliotropo.

Datos histopatológicos

Las alteraciones dependen del tipo de padecimientos del tejido conjuntivo presentes.

Datos de laboratorio

Trombocitopenia (50%), anemia y leucopenia (30%); datos de daño renal; hipergammaglobulinemia, hipocomplementemia moderada (25%) y concentraciones altas de anticuerpos fijadores de complemento y antinucleares. El examen más importante es la cuantificación de anticuerpos anti-ENA [*extractable nuclear antigen*] contra ribonucleoproteína (RNP), presentes a títulos altos; no hay anticuerpos anti-Sm, y se relacionan con enfermedad renal. Lo más característico de la EMTC es la existencia de ANA positivos con patrón moteado, con altos títulos de anticuerpos anti-U1-RNP.

En la superposición de dermatomiositis aparece una familia específica de anticuerpos antinucleares que incluye anti-Ku y anti-PM-1 (Pm-Scl); la presencia de anticuerpos anticentrómero o anti-Scl-70 (antitopoisomerasa-1) sugiere evolución hacia el grupo de esclerosis sistémica.

Diagnóstico diferencial

Enfermedades del colágeno (conjuntivo-vasculares) (figs. 31-1 y 36-5), principalmente las que se muestran a continuación.

37a Síndrome de sobreposición

Este concepto de sobreposición representa la coexistencia de dos o más enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo-vascular; ocurre cuando el paciente inicia con datos de una colagenopatía (conjuntivopatía) y se agregan síntomas de otra; incluye LES y artritis reumatoide (AR); esclerosis sistémica y LES o polimiositis; AR y esclerosis sistémica y varias enfermedades reumáticas que concurren con el síndrome de Sjögren (fig. 37-2). En caso de esclerodermia-dermatomiositis aparecen anticuerpos contra PM-Scl.

Las manifestaciones clínicas pueden ser semejantes por la combinación de dos o más enfermedades del tejido conjuntivo-vascular, pero sin edema ni fenómeno de Raynaud; anticuerpos anti-RNP a títulos bajos o negativos; el pronóstico es más ominoso cuando existe mayor componente de esclerodermia o polimiositis, titulaciones altas de anticuerpos anticardiolipina IgG, presencia de anti-Sm y menor respuesta a glucocorticoides. La coexistencia de varias enfermedades autoinmunes bien establecidas, se denomina autoinmunidad múltiple.

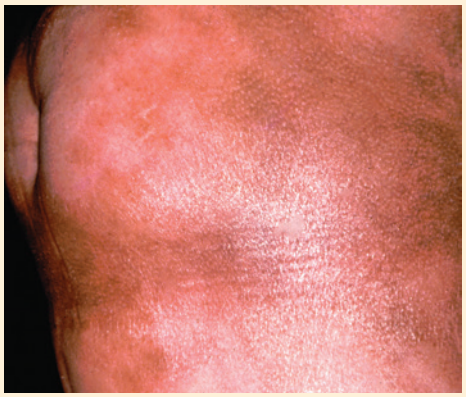


Figura 37-2. Síndrome de sobreposición con esclerosis y dermatomiositis.

37b Síndrome de Sjögren

Es una exocrinopatía autoinmune inflamatoria progresiva y crónica caracterizada por xerostomía (50 a 94%), queratoconjuntivitis seca (30 a 42%) y artritis, cuando se presenta sola se denomina "primaria" y si acompaña a otra enfermedad autoinmune es "secundaria". Es más frecuente en mujeres, con una relación de 9 a 1 respecto a los varones, y más común entre los 40 y 60 años de edad. En la piel puede haber xerosis, púrpura palpable y lesiones urticariformes. Se consideran para el diagnóstico los siguientes cuatro criterios: síntomas oculares de producción insuficiente de lágrimas, síntomas orales de producción insuficiente de saliva, signos oculares con daño corneal secundario a falta de lagrimeo (xeroftalmía). Entre 25 y 60% de los pacientes presenta un aumento del volumen de las glándulas parótidas y submaxilares.

Más de la mitad de los individuos con 10 o más años de evolución presentan manifestaciones extraglandulares que van a determinar el pronóstico. También puede haber infiltrado linfocítico intersticial pulmonar, nefritis intersticial, aci-

booksmedicos.org

dosis de los túbulos renales, polimiopatía, vasculitis, neuropatía, enfermedad hepática crónica, hipergammaglobulinemia y crioglobulinemia. Una de las principales características de la enfermedad es la activación policlonal de linfocitos B que origina la síntesis de una gran variedad de autoanticuerpos. Pueden practicarse pruebas que indiquen disfunción de glándulas salivales y autoanticuerpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, que son positivos hasta en el 60% de los casos. Los títulos altos de factor reumatoide asociados a lesiones purpúricas en piernas, se asocian a hipergammaglobulinemia.

La biopsia de glándulas salivales menores tiene una gran especificidad para el diagnóstico, pues permite demostrar sialoadenitis linfocítica focal. El complejo *sicca* (queratoconjuntivitis seca y xerostomía) puede presentarse con enfermedad del tejido conjuntivo, como LES y AR, en 20 a 30% de los casos o puede ser primario.

Pronóstico

Los individuos sin anti-SSA/Ro y anti-SSB/La no desarrollan complicaciones sistémicas ni cambios serológicos. En contraparte, los pacientes que con más frecuencia presentan manifestaciones sistémicas, enfermedad linfoproliferativa y aumento de la mortalidad, son aquellos en quienes se observa vasculitis, hipocomplementemia, crioglobulinemia, hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos y una mayor afección demostrada por gammagrafía de glándulas salivales.

Tratamiento

Depende del cuadro clínico; consulte las secciones correspondientes a cada uno de los padecimientos específicos. Ahora se considera que la mortalidad es similar a la del lupus eritematoso, y se ha utilizado tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas. El imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa, previene la fibrosis pulmonar, cutánea y renal.

Bibliografía

Alarcón-Segovia D, Villareal M. *Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease.* En: Kasukawa R, Sharp GC (eds.) *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987; pp 3340.

Alarcón-Segovia D. *Mixed connective tissue disease. A disorder of immune regulation*. Arthr Rheum 1983; 13(Suppl 1): 114.

Anja UA, Ina-Kötter I, Pfaff A, *et al. Efficacy of pulsed intravenous immunoglobulin therapy in mixed connective tissue disease.* J Am Acad Dermatol 2002; 46:123-7.

Aringer M, Smolen JS. *Mixed connective tissue disease: what is behind the curtain?* Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21(6):1037-49.

Black C. *Mixed Connective Tissue Disease*. Br J Derm 1981; 104:713-7.

Dima A, Jurcut C, Baicus C. *The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease*. Rheumatol Int. 2018; 38(7):1169-1178.

Distler JH, Manger B, Spriewald BM, *et al. Treatment of pulmonary fibrosis for twenty weeks with imatinib mesylate in a patient with mixed connective tissue disease.* Arthritis Rheum 2008; 58(8):2538-42.

Dourmishev LA, Guleva DV, Miteva LG. *Intravenous immunoglobulins for treatment of connective tissue diseases in dermatology.* Wien Med Wochenschr. 2018; 168(9-10):213-217.

Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg O. *Mixed connective tissue disease.* Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016; 30(1):95-111.

Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg O. *Mixed connective tissue disease.* Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016 Feb;30(1):95-111.

Maddison PJ. *Mixed connective tissue disease: overlap syndromes.* Bailliere's Best Pract Res Clin Rheumatol 2000; 14:111-24.

Miyamae T, Ito S, Machida H, *et al. Clinical features and laboratory findings in children with both anti-dsDNA and anti-U1-RNP antibody.* Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2008; 31(5):405-14.

Plata-Bernal C, Talal N. *Overlap syndromes: mixed connective tissue disease and Sjögren's syndrome.* En: Lahita RG. *Systemic Lupus Erythematosus,* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1992:437-46.

Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. *Treatment of primary Sjögren syndrome. A systematic review*. JAMA 2010; 304:452-60.

Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. *Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity*. Autoimmunity 2005; 38(3):219-23.

Sharp GC, Anderson PC. *Current concepts in the classification of connective tissue diseases*. J Am Acad Dermatol 1980; 2:269-79.

Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, *et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA)*. Am J Med 1972; 52:148-59.

Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, *et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren´s syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren´s international collaborative clinical alliance cohort*. Arthritis Care Res 2012; 64:475-87.

Tarvin SE, O'Neil KM. *Systemic Lupus Erythematosus, Sjögren Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents*. Pediatr Clin North Am. 2018; 65(4):711-737.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN V

Enfermedades ampollares y vesiculares

Contenido

Capítulo 38. Pénfigo
Capítulo 39. Pénfigo crónico benigno familiar
Capítulo 40. Penfigoide
Capítulo 41. Penfigoide gestacional (herpes gestacional)
Capítulo 42. Dermatitis herpetiforme
Capítulo 43. Dishidrosis
Capítulo 44. Miliaria

CAPÍTULO 38

Pénfigo

Definición

Enfermedad autoinmunitaria de causa desconocida, caracterizada por ampollas intraepidérmicas en piel y mucosas, originadas por la separación de las células epidérmicas por un proceso llamado acantólisis debido a autoanticuerpos contra antígenos de los desmosomas (en especial las desmogleínas 1 y 3). La evolución es aguda, subaguda o crónica, y habitualmente es mortal en ausencia de tratamiento.

Datos epidemiológicos

Aunque rara, es la más frecuente de las enfermedades ampollares autoinmunitarias; se la ha observado en todas las edades y predomina entre los 40 y 60 años de edad; afecta a todas las razas, principalmente a los judíos; ocurre en ambos sexos, con leve predominio en mujeres (1.5:1); en menores de 30 años se ha observado en 12.6%. La frecuencia varía de 0.5 a 3.2 por 100 000 habitantes por año o 1 a 16 por millón por año. La mortalidad es de 17.7%; la principal causa de muerte es el choque séptico.

Etiopatogenia

Si bien se desconoce la causa, existe predisposición genética, que se manifiesta por alta frecuencia del antígeno HLAA10, en judíos del HLA-DR4 (90%) y en mexicanos del HLA-DR14 y HLA-DR10 en pénfigo vulgar y HLA-DR1 en el seborreico. El pénfigo familiar es raro. La presencia de hiperprolactinemia reportada en los pacientes con pénfigo puede ser debida a un epifenómeno, más que a una causa patogénica de la enfermedad. De los pacientes que reciben d-penicilamina, en particular si portan HLA-B15, en 10% puede aparecer pénfigo. Otros casos son inducidos por antiinflamatorios no esteroideos, como fenilbutazona, y piroxicam y sus derivados; rifampicina y captopril, y por factores físicos, como las quemaduras y la radioterapia. En el pénfigo endémico brasileño se sugiere un origen viral, probablemente transmitido por el mosquito *Simulium nigrimanum*, que puede desencadenar el proceso autoinmune.

El pénfigo es una enfermedad relacionada con la producción de autoanticuerpos de clase IgG dirigidos contra antígenos de los desmosomas, en particular contra las desmogleínas 1 y 3, que causan la separación de los queratinocitos (acantólisis) por un proceso de emisión de señales enzimáticas que finaliza en apoptosis (fig. 38-8). En el pénfigo vulgar los anticuerpos están dirigidos contra la desmogleína 3, una proteína de 140 kDa, y en el pénfigo foliáceo, contra la desmogleína 1, una proteína de 165 kDa; ambas proteínas forman parte de la familia de las cadherinas (esquema 38-1). En el pénfigo foliáceo se ha señalado que la producción de IgG4, IgM e IgE contra desmogleína 1 (Dsg1), puede ser iniciada por sensibilización a alergenos ambientales; más aún, los anticuerpos IgM anti-Dsg1 se detectan en las fases iniciales del padecimiento y durante la enfermedad se pueden cuantificar a títulos altos. En el pénfigo para-

booksmedicos.org

neoplásico los anticuerpos están dirigidos contra proteínas de la familia de las plaquinas, como la desmoplaquina (250 kDa), la periplaquina (190 kDa) y la envoplaquina (210 kDa), además de anticuerpos contra las desmogleínas 1 y 3.

Los títulos de anticuerpos se relacionan con la gravedad de la enfermedad, pero en estudios secuenciales no siempre existe correlación; además, las IgG1 e IgG4 indican enfermedad activa, mientras que los anticuerpos IgG2 se encuentran en periodos de remisión. Se ha señalado que la ampolla acantolítica representa la etapa final de un proceso citopatológico grave. En el pénfigo la respuesta celular es de tipo Th 2, no obstante, los mecanismos involucrados en el desarrollo de las ampollas implican mecanismos de regulación, dispersión de epítopes, inducción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y células T autorreactivas, entre otros.

Clasificación

Formas clásicas:

I. Superficial.
   a) Foliáceo (esporádico y endémico).
   b) Eritematoso.
II. Profundo.
   a) Vulgar.
   b) Vegetante.

Formas raras:

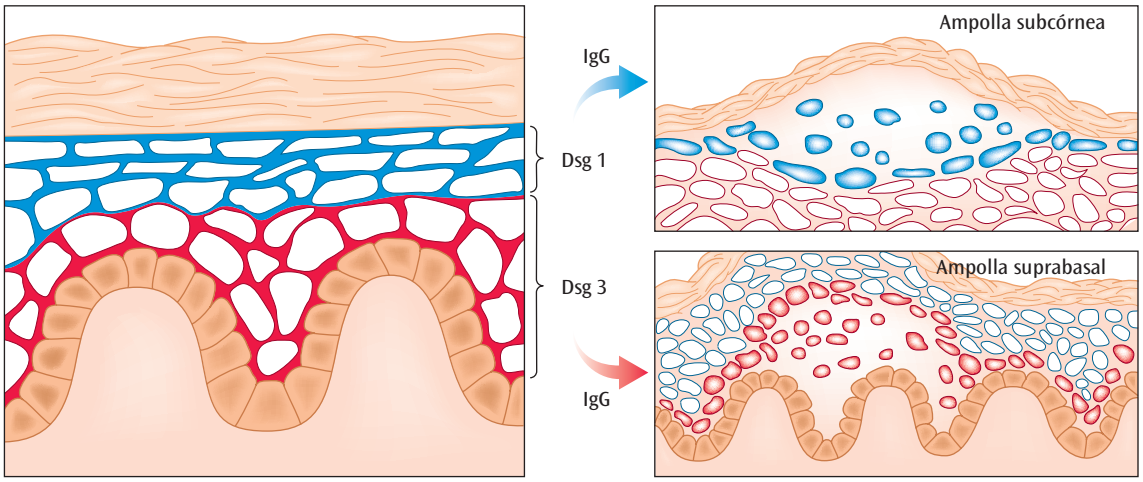
I. Herpetiforme (pénfigo con IgA).
II. Paraneoplásico.
III. Neonatal.
IV. Inducido por fármacos.

Algunos consideran que el pénfigo eritematoso es una variedad del foliáceo, y el vegetante, una del vulgar.

Cuadro clínico

El *pénfigo vulgar* (fig. 38-1) representa 80 a 85% de los casos. La erupción empieza en cualquier parte de la piel o de las mucosas (60%), con predominio en la piel cabelluda, pliegues inguinales y axilares, ombligo y región submamaria (fig. 38-2). Hay ampollas flácidas de 1 a 2 cm, que aparecen en la piel sana o eritematosa, y que al romperse dejan zonas denudadas, excoriaciones y costras melicéricas. El paciente experimenta dolor, pero no siempre prurito. En general, las lesiones curan sin dejar cicatriz o sólo hay hiperpigmentación. Una presión fuerte del pulgar sobre la piel sana perilesional ocasiona su desprendimiento (signo de Nikolsky). Si se ejerce presión directa con el dedo sobre una ampolla intacta, se produce extensión lateral (signo de Asboe-Hansen). La mucosa más afectada es la oral (80 a 90%); empieza en este sitio en 50 a 70% de los pacientes, y muchas veces es el único lugar afectado. Las ampollas muestran rotura temprana y dejan erosiones irregulares y dolorosas que afectan la mucosa gingival, paladar, lengua, borde bermellón y, en casos graves, la orofaringe y laringe. También puede afectar los ojos, el esófago, la uretra, la vulva y otros sitios; es posible que haya cambios ungueales que dependen de las ampollas. Se observa afección temprana del estado general; puede haber fiebre, anorexia, vómito y diarrea, así como complicaciones pulmonares y renales, y muerte.

El *pénfigo vegetante* (1.3%) se clasifica en tipos de Newmann y Hallopeau; el primero es más grave y el segundo remite con el tratamiento. Predomina en pliegues, ingles, alrededor de la boca y en las manos y los pies; comienza con ampollas que dejan erosiones, las cuales originan a su vez vegetaciones húmedas, rojas, cubiertas de costras y que dejan pigmentación residual. La lengua puede tener aspecto cerebriforme.



Esquema 38-1. Representación esquemática de la ubicación de desmogleínas en la epidermis y formación de ampollas en pénfigo vulgar y foliáceo.

booksmedicos.org

Figura 38-1. **A.** Pénfigo vulgar. **B.** Pénfigo, signo de Nikolsky. **C.** Pénfigo, lesiones orales. **D.** Pénfigo, úlceras orales. **E.** Pénfigo, úlceras incipientes en las encías.

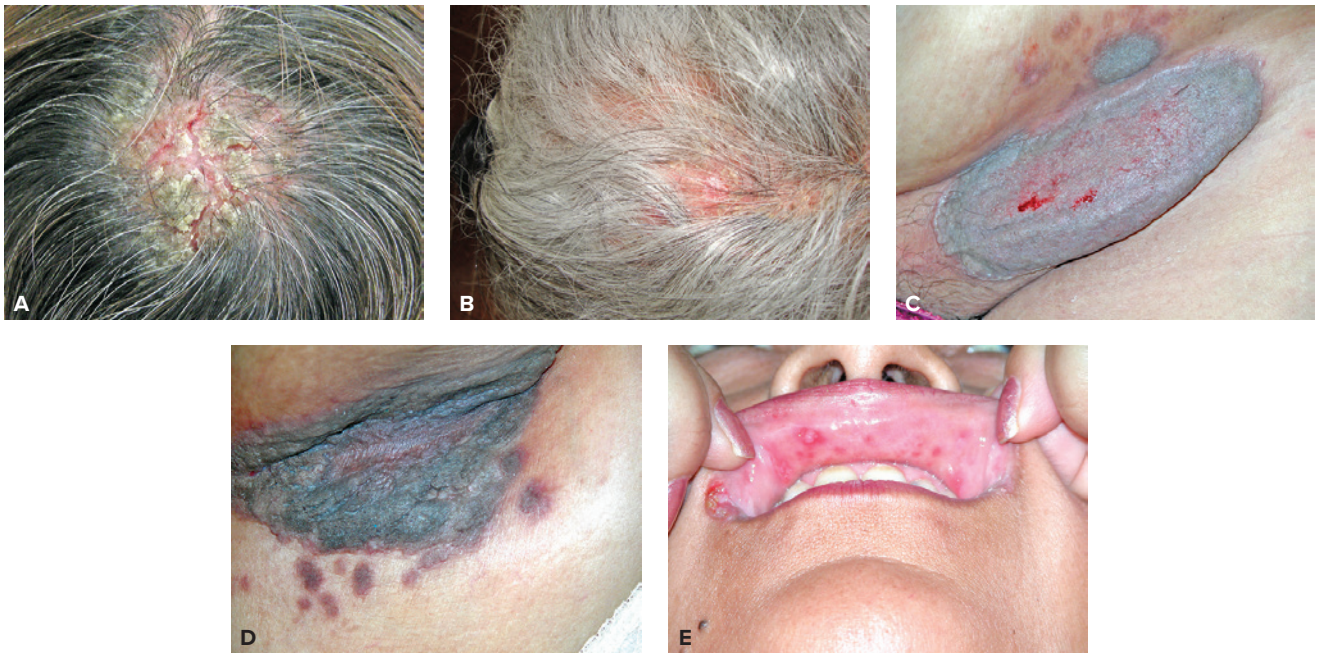


Figura 38-2. **A.** Pénfigo vulgar, piel cabelluda. **B.** Pénfigo vulgar, ampollas en la piel cabelluda. **C.** Pénfigo vegetante. **D.** Pénfigo vegetante, lesiones en pliegues. **E.** Pénfigo vegetante con lesiones orales.

booksmedicos.org

Figura 38-3. Pénfigo foliáceo.

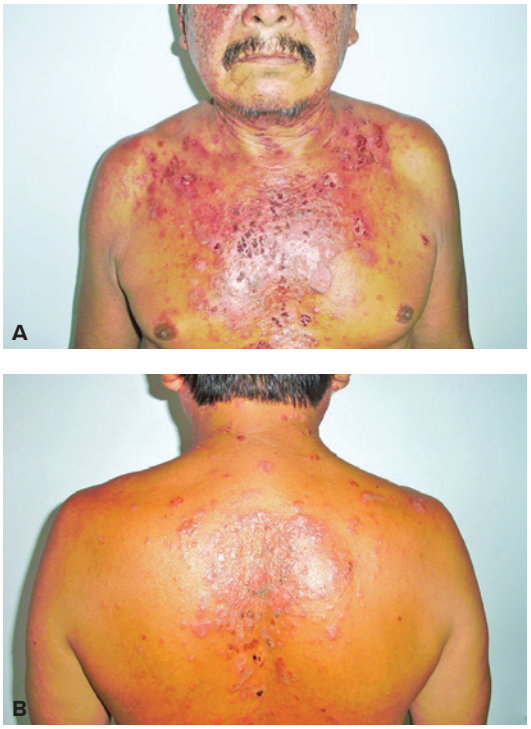


Figura 38-4. **A** y **B**. Pénfigo seborreico.

El *pénfigo foliáceo* (13.7%) es una dermatosis que empieza como pénfigo o dermatitis seborreica y se transforma en eritrodermia exfoliativa y rezumante (de Darier); predomina en judíos. La ampolla es flácida y delgada, y tiene una base eritematosa (fig. 38-3).

Excepcionalmente afecta las mucosas; puede haber alopecia, onixis y perionixis. Casi no hay afección del estado general. Esta variante esporádica, cuando se presenta en niños, puede tener un modelo circinado o policíclico que suele ser de evolución benigna.

El *pénfigo foliáceo brasileño*, *fogo selvagem* o *pénfigo endémico sudamericano*, es endémico de las zonas rurales de Brasil y otras regiones de Sudamérica. Por la distribución geográfica se especula sobre un ciclo de insecto-vector-virus. Afecta a adolescentes y adultos jóvenes. Es familiar en 10%. Puede ser circunscrito o ser una eritrodermia exfoliativa. No existe afección de mucosas.

El *pénfigo seborreico* o *pénfigo eritematoso* (enfermedad de Senear-Usher) empieza con lesiones ampollares o placas eritematoescamosas en la parte media del tórax, los hombros, la región lumbosacra, piel cabelluda, surcos nasogenianos, zona retroauricular (figs. 38-4 y 38-5). Las lesiones recuerdan el lupus eritematoso o se acompañan de éste. Hay poca afección de mucosas, es una enfermedad autoinmune múltiple que mezcla datos clínicos y de laboratorio de dos enfermedades, pénfigo y lupus; en ocasiones puede agregarse otro padecimiento autoinmune.

El *pénfigo herpetiforme*, pénfigo con IgA o dermatitis herpetiforme con acantólisis, es raro y de evolución crónica y benigna, aunque puede evolucionar hacia pénfigo vulgar. Se caracteriza por lesiones anulares con eritema y edema, vesículas en los bordes, y prurito.

El *pénfigo paraneoplásico* o *síndrome autoinmunitario paraneoplásico multiorgánico* se caracteriza por una erupción mucocutánea polimorfa, relacionada con una neoplasia maligna principalmente hematológica; orienta hacia el diagnóstico una estomatitis dolorosa e intratable. Se relaciona más a menudo con linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y enfermedad de Castleman. Es grave y la muerte es casi siempre por sepsis, insuficiencia respiratoria o complicaciones del tratamiento.

El *pénfigo neonatal* es una enfermedad transitoria que se presenta en hijos de mujeres con pénfigo y títulos altos de anticuerpos de clase IgG1 que cruzan la barrera placentaria y se depositan en la piel. En general, la enfermedad se resuelve en algunas semanas, cuando el recién nacido produce sus propias inmunoglobulinas. También se ha señalado pénfigo inducido por fármacos, que en clínica es similar al foliáceo.

Enfermedades relacionadas

Timoma, miastenia grave, artritis, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, liquen plano y neoplasias malignas.

Complicaciones

Las causas de muerte son anormalidades bioquímicas y efectos del tratamiento con glucocorticoides, como diabetes, úl-

booksmedicos.org

Figura 38-5. **A** y **B**. Pénfigo seborreico, lesiones faciales. **C** y **D**. Pénfigo seborreico en piel morena.

cera gástrica, neumonía y septicemia, o con azatioprina, como depresión de médula ósea e infecciones, así como embolia pulmonar.

Datos histopatológicos

La biopsia debe tomarse de una ampolla reciente; donde se encuentra una ampolla intraepidérmica acantolítica (figs. 38-6 a 38-8). Las células basales adoptan una disposición en "hilera de lápidas", y las células acantolíticas o de Tzanck, que son malpighianas, grandes, redondeadas o poligonales y basófilas (monstruosas), recuerdan a las células balonizantes propias de infecciones virales; es posible que haya polimorfonucleares y eosinófilos. En los pénfigos vulgar y vegetante la ampolla es suprabasal (fig. 38-6), y en el foliáceo y el seborreico, subcorneal (fig. 38-7); en el vegetante hay hiperplasia seudoepiteliomatosa, hiperqueratosis, papilomatosis y abscesos intraepidérmicos con abundantes eosinófilos. En el pénfigo herpetiforme, la ampolla es subcorneal, con acantólisis leve, y contiene leucocitos y eosinófilos (espongiosis eosinofílica).

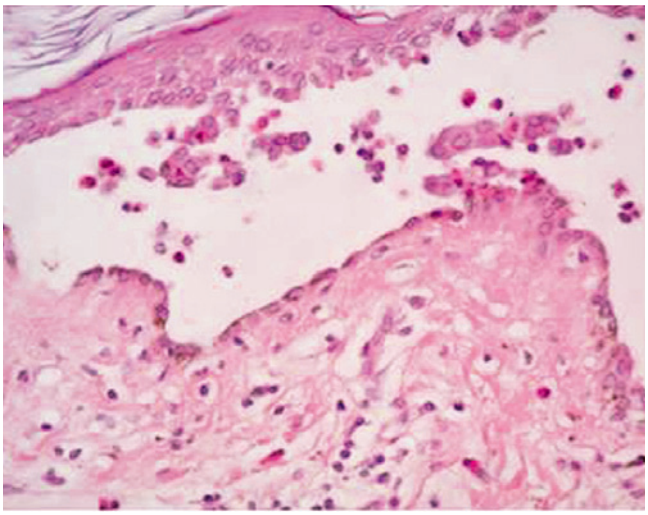


Figura 38-6. Ampolla acantolítica epidérmica suprabasal (HE, 10×).

booksmedicos.org

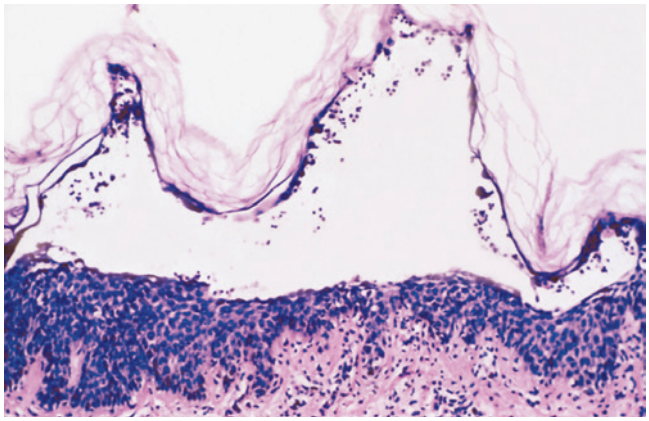


Figura 38-7. Ampolla acantolítica subcorneal, en pénfigo foliáceo (HE, 40×).

En el pénfigo paraneoplásico puede haber cambios de interfaz y un infiltrado liquenoide. La microscopia electrónica muestra primero disolución del cemento intercelular y, después, destrucción de desmosomas y retracción de tonofilamentos. En el pénfigo inducido por fármacos y paraneoplásico se observa necrosis de queratinocitos.

Datos inmunopatológicos

Inmunofluorescencia directa. Para este estudio, el mejor sitio para realizar la biopsia es una zona de piel de aspecto normal habitualmente no expuesta a la luz solar; en todas las variedades de pénfigo se observan depósitos de inmunoglobulina de clase IgG (100%) con isotipos IgG1 e IgG4 (40% de los casos fija complemento) y en menor proporción de clases IgM e IgA; presentan una configuración en panal de abeja. En el pénfigo vulgar se observan en toda la epidermis, y en el foliáceo son suprabasales. En el pénfigo eritematoso, además de los depósitos en la sustancia intercelular, se observan depósitos granulares de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica. Esta prueba es de gran ayuda para distinguir el pénfigo de otras enfermedades ampollares.

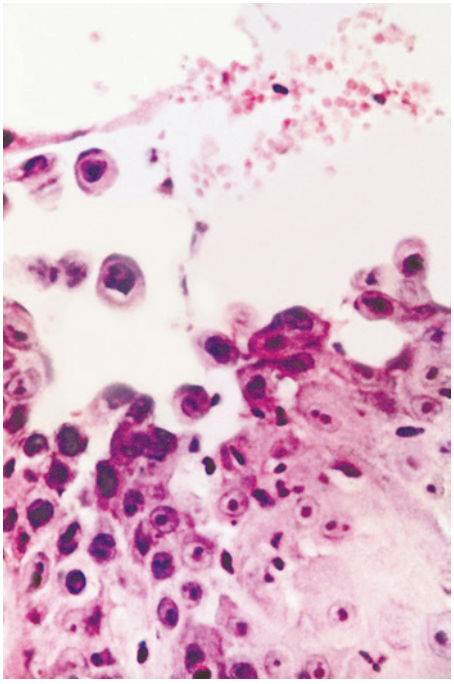


Figura 38-8. Acantólisis en la biopsia (HE, 40×).

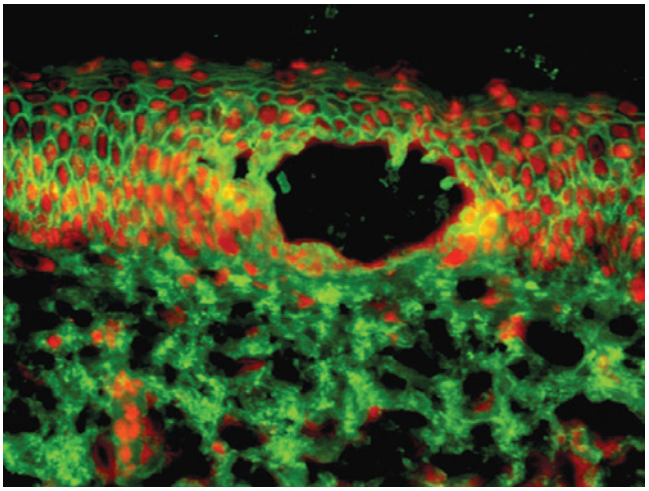


Figura 38-9. Anticuerpos contra sustancia intercelular (IFI).

Inmunofluorescencia indirecta. Los títulos de anticuerpos antiepiteliales circulantes se correlacionan en general con la actividad de la enfermedad y permiten evaluar la respuesta a la terapéutica. Es posible detectar anticuerpos parecidos en pacientes quemados, en dermatosis por medicamentos y en padecimientos con extenso daño cutáneo, como en la necrólisis epidérmica tóxica. En el pénfigo paraneoplásico los anticuerpos están dirigidos contra las plaquinas (fig. 38-9) y en el pénfigo herpetiforme, también se han demostrado anticuerpos contra desmocolinas.

La *técnica enzimática*, valoración inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA), permite evaluar la especificidad de los anticuerpos antiepiteliales que se encuentran dirigidos contra la desmogleína 1 en el pénfigo foliáceo y el brasileño, y contra desmogleína 3 en el vulgar. Sin embargo, también en 50% de los casos de pénfigo vulgar esos estudios reconocen anticuerpos contra la desmogleína 1.

Datos de laboratorio

Suele haber anemia, leucocitosis, eosinofilia, disminución de la concentración de proteínas plasmáticas, inversión de la proporción entre albúmina y globulina, y aumento de la sedimentación eritrocítica.

Citodiagnóstico. Permite un diagnóstico rápido al descubrir células acantolíticas o de Tzanck.

booksmedicos.org

38a Pustulosis subcorneal

Sinonimia

Enfermedad de Sneddon-Wilkinson.

Es una dermatosis crónica y recidivante de origen desconocido, cuyos mecanismos inmunopatógenos se entienden muy poco; se caracteriza por la presencia de pústulas en la subcórnea, con neutrófilos y una reacción dérmica leve. Se observa buena respuesta a sulfamidas y sulfonas.

Afecta a cualquier raza y a ambos sexos, con predominio en mujeres y en mayores de 40 años de edad. Se considera una dermatosis neutrofílica.

La dermatosis afecta el tronco y pliegues, respeta la cabeza y mucosas, y está constituida por pústulas flácidas o vesículas con un nivel (fig. 38-10). Estas lesiones muestran coalescencia y dan lugar a figuras circinadas o abigarradas; aparecen sobre piel sana o eritematosa, se rompen con rapidez y se cubren de costras. Se presentan por brotes en días o semanas y puede haber prurito o ardor. No hay afección del estado general y suele coexistir con pioderma gangrenoso, colitis ulcerosa, paraproteinemia y mieloma. No está claro si se relaciona con depósitos epidérmicos de IgA, y anticuerpos circulantes del mismo tipo, o si se trata de una enfermedad diferente.

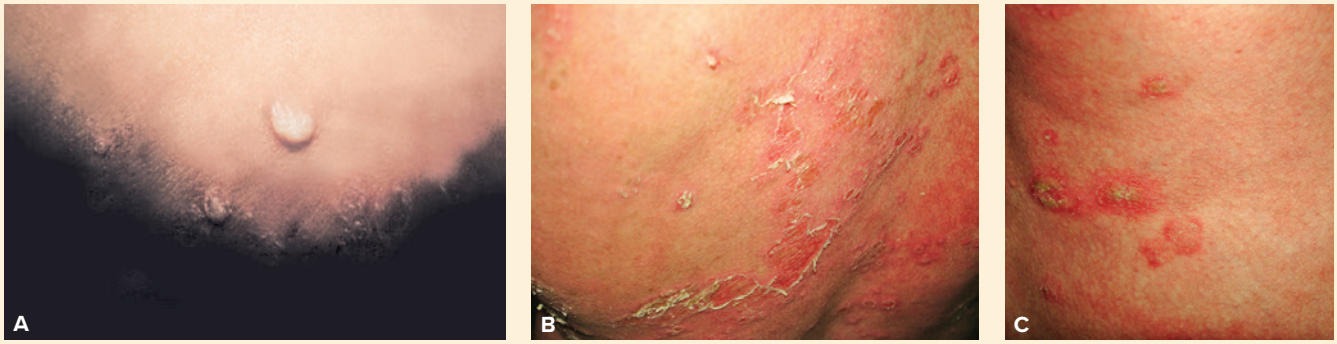


Figura 38-10. **A**, **B** y **C**. Pustulosis subcorneal.

Diagnóstico diferencial

Dermatitis herpetiforme (fig. 42-1), penfigoide (fig. 40-1), síndrome de Stevens-Johnson (fig. 13-1) y síndrome de Lyell (fig. 14-2), pénfigo benigno familiar (fig. 39-1), impétigo (fig. 72-1), epidermólisis ampollar (fig. 58-1), dermatitis seborreica (figs. 8-3 y 8-5).

En las lesiones orales deben excluirse también candidosis (fig. 96-2), infección herpética (fig. 105-1), liquen plano y penfigoide benigno de las mucosas, y en el paraneoplásico, eritema polimorfo (fig. 12-1).

En el estudio histopatológico, el pénfigo vulgar puede confundirse con pénfigo benigno familiar y enfermedad de Grover; el foliáceo, con enfermedad de Sneddon-Wilkinson e impétigo, y el seborreico, con lupus eritematoso.

Pronóstico

Antes del tratamiento con glucocorticoides la mortalidad era de casi 100%, hoy se ha reducido a 5 a 15%, y depende de complicaciones del tratamiento, más que del pénfigo en sí. La infección más frecuente es la septicemia por *Staphylococcus aureus.*

Tratamiento

Consta de prednisona, dosis inicial de 1 mg/kg/día (100 mg/día), hasta disminución de los síntomas y de los títulos de anticuerpos antiepiteliales, con decremento calculado y prudente de la dosis; el tratamiento es por tiempo indefinido, con una dosis eficaz mínima.

Algunos prefieren ciclos breves con dosis altas, y en casos con respuesta insatisfactoria los inmunosupresores constituyen una segunda posibilidad, combinados con glucocorticoides (véase cap. 169); se usa azatioprina, 2 mg/kg/día (100 a 150 mg/día) (véase cap. 169); metotrexato, 20 mg por semana (véase cap. 169), o ciclofosfamida, 50 a 100 mg/día (véase cap. 169). Se ha utilizado dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 mg/día (véase cap. 169), particularmente en pénfigo foliáceo, que permite disminuir con mayor rapidez la dosis de glucocorticoides.

También se utiliza ciclosporina A (véase cap. 169), plasmaféresis (para eliminar anticuerpos circulantes) o fotoféresis extracorpórea. La combinación de ciclosporina, azatioprina y glucocorticoides durante un periodo breve puede ser una opción en enfermedad resistente a glucocorticoides (véase cap. 169) o anormalidades hematológicas.

booksmedicos.org

En casos con escasa respuesta al tratamiento convencional se ha iniciado el uso de terapia inmunomoduladora con micofenolato de mofetilo (2 g/día) o con medicamentos biológicos (véase cap. 169) como anticuerpos monoclonales quiméricos, como el rituximab (anti-CD20), además de inmunoglobulina por vía intravenosa, pero sus resultados todavía no son muy claros y pueden tener efectos adversos importantes.

Aunque no es concluyente, hay evidencia reciente de que el uso de 60 o 120 mg de prednisona da igual resultado, y que la administración intermitente (en pulsos) de glucocorticoides en dosis altas genera poca mejoría (véase cap. 169); en cambio, se presentan mayores efectos adversos. La azatioprina y ciclofosfamida generan beneficio en cuanto al ahorro de esteroides (véase cap. 169). El micofenolato es más eficaz que la azatioprina en el control de la enfermedad; también es útil el factor de crecimiento epidérmico por vía tópica.

En los casos graves, al inicio del tratamiento se requieren hospitalización, vigilancia con análisis clínicos, radiografías, y control del peso y de la presión arterial mediante una dieta con bajo contenido de carbohidratos y grasas, y restricción de sodio.

Es conveniente administrar isoniazida para prevenir tuberculosis pulmonar y, si existe candidosis por el mismo tratamiento, antimicóticos por vía local o sistémica.

El *pénfigo oral* a menudo muestra respuesta diferente a la del cutáneo. Pueden utilizarse glucocorticoides por vía tópica, como ungüento de fluocinonida en "orabase" 6 a 10 veces al día (véase cap. 169), o propionato de clobetasol o mometasona cuatro veces al día. En ocasiones conviene usar una guarda oclusal para mejorar la absorción. Es importante realizar un buen diagnóstico para establecer un tratamiento oportuno.

Bibliografía

Amber KT, Staropoli P, Shiman MI, *et al. Autoreactive T cells in the immune pathogenesis of pemphigus vulgaris*. Exp Dermatol 2013; 22(11):699-704.

Anhalt GJ, Diaz LA. *Research Advances in Pemphigus.* JAMA 2001; 285:652-4.

Aoyam Y. *What's new in i.v. immunoglobulin therapy and pemphigus: High-dose i.v. immunoglobulin therapy and its mode of action for treatment of pemphigus*. J Dermatol 2010; 37:239-245.

Avalos-Diaz E, Olague-Marchan M, Lopez-Swiderski A, *et al. Transplacental passage of maternal pemphigus foliaceus autoantibodies induces neonatal pemphigus*. J Am Acad Dermatol 2000; 43:1130-4.

Benchikhi H, Ghafour S, Disky A, *et al. Pemphigus: analysis of 262 cases*. Int J Dermatol 2008; 47(9):973-5.

Billet SE, Grando SA, Pittelkow MR. *Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis*. Autoimmunity 2006; 39(7):617-30.

Corbaux C, Joly P. *Bullous Diseases*. Curr Probl Dermatol. 2018;53:64-69.

Culton DA, Qian Y, Li N, *et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (Fogo selvagem) phenotype: A paradigm of human autoimmunity*. J Autoimmun 2008;31(4):311-24.

Diaz L. *Rituximab and Pemphigus - A Therapeutic Advance*. N Engl J Med 2007; 357(6):605-07.

Diaz LA, Prisayanh PS, Dasher DA, *et al. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. The IgM anti-desmoglein1 response distinguishes Brazilian pemphigus foliaceus (fogo selvagem) from other forms of pemphigus*. J Invest Dermatol 2008; 128(3):667-75.

Diaz LA, Sampaio S, Rivitti E, *et al. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo selvagem): I. Clinical features and immunopathology*. J Am Acad Dermatol 1989; 20:657-9.

Diaz LA, Sampaio S, Rivitti E, *et al. Endemic pemphigus foliaceus (Fogo selvagem): II. Current and historic epidemiologic studies*. J Invest Dermatol 1989; 92:4-12.

Domínguez-Espinosa AE, Mercadillo P, León-Dorantes G, Andrade R. *Correlación clínico-patológica en pénfigos*. Dermatología Rev Mex 2001; 45(3):117-25.

Edgin WA, Pratt TC, Grimwood RE. *Pemphigus vulgaris and paraneoplastic pemphigus*. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2008; 20(4):577-84.

Fallahzadeh MK, Lashkarizadeh H, Kamali-Sarvestani E, Namazi MR. *Elevation of serum prolactin levels in patients with pemphigus vulgaris: a novel finding with practical implications*. J Am Acad Dermatol 2010; 62(6):1071-2.

Grando SA. *Pemphigus autoimmunity: Hypotheses and realities*. Autoimmunity 2012; 45:7-35.

Habibi M, Mortazavi H, Shadianloo S, *et al. Nail changes in pemphigus vulgaris*. Int J Dermatol 2008; 47(11):1141-4.

Harman KE, Brown D, Exton LS, *et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017**. Br J Dermatol. 2017);177:1170-1201.

Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, *et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus.* N Engl J Med 2007;357(6):545-52.

Kasperkiewicz *M,* Ellebrecht CT, Takahashi *H,* Yamagami *J,* Zillikens D, Payne *AS,* Amagai M. *Pemphigus*. Nat Rev Dis Primers 2017; 3:17026.

Kasperkiewicz M, Kowalewski C, Jabłońska S. *Pemphigus herpetiformis: from first description until now*. J Am Acad Dermatol 2014; 70(4):780-7.

Martin LK, Werth VP, Villanueva EB, *et al. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus*. J Am Acad Dermatol 2011; 64: 903-8.

booksmedicos.org

Moncada B, Kettelsen S, Hernandez-Moctezuma JL, Ramirez F. *Neonatal pemphigus vulgaris: role of passively transferred pemphigus antibodies*. Br J Dermatol 1982; 106:465-7.

Mouquet H, Drenovska K, Lartigue A, *et al. Detection and characterization of antienvoplakin linker autoantibodies in paraneoplastic pemphigus using specific bead-based assay*. Clin Immunol 2008; 129(2):304-12.

Nousari HC, Anhalt GJ. *Pemphigus and pemphigoid*. Lancet 1999;354:667-72.

Pacheco-Tovar D, Lopez-Luna A, Herrera-Esparza R, Avalos-Diaz E. *Th e Caspase Pathway as a Possible Therapeutic Target in Experimental Pemphigus*. Autoimmune Dis 2011:563-91.

Paolino G, Didona D, Magliulo G, *et al.* Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. Int J Mol Sci. 2017; 18(12). pii: E2532.

Pollmann R, Thomas Schmidt T, Eming R, Hertl M. P*emphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical* Presentation and Novel Therapeutic Approaches. Clin Rev Allerg Immunol 2018; 54(1):1-25.

Puechguiral-Renaud I, Carpentier O, Piette F, Delaporte E. *Subcorneal pustulosis and pyoderma gangrenosum associated with a biclonal gammopathy*. Eur J Dermatol 2006; 16(6):687-90.

Ribeiro JMC, Valenzuela JG, Pham VM, *et al. An Insight into the Sialo transcriptome of Simulium nigrimanum, a Black Fly Associated with Fogo Selvagem in South America*. Am J Trop Med Hyg 2010; 82(6):1060-1075.

Rodríguez-Chavolla TM, Vega-Memije ME, Mosqueda-Taylor A, Rangel EL. *Pénfigo vulgar en pacientes menores de 30 años. Informe del manejo clínico y terapéutico de 17 casos*. Dermatología CMQ 2008; 6(2):87-92.

Schmidt E, Zillikens D. *Th e diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases*. Dtsch Arztebl Int 2011;108(23):399-405.

Schultz HY, Diaz LA, Sirois DA, *et al. Generating Consensus Research Goals and Treatment Strategies for Pemphigus and Pemphigoid*: Th e 2010 JC Bystryn Pemphigus and Pemphigoid Meeting. J Invest Dermatol 2011; 131:1395-9.

Shamim T, Varghese VI, Shameena PM, Sudha S. *Pemphigus vulgaris in oral cavity: clinical analysis of 71 cases*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008; 13(10):622-6.

Sorce M, Arico M, Bongiorno MR. *Rituximab in refractory pemphigus vulgaris*. Dermatol Ther 2008; 21 Suppl 1:S6-9.

Sticherling M, Erfurt-Berge C. *Autoimmune blistering diseases of the skin.* Autoimmunity Reviews 2012; 11(3):226-30.

Vega Memije ME, Saez de Ocariz MM, Cortes Franco R, *et al. Análisis de HLA-Dr en pacientes mexicanos con pénfigo*. Gac Méd Méx 2001; 137(6):535-40.

Wade MS, Black MM. *Paraneoplastic pemphigus: a brief update*. Australas J Dermatol 2005; 46(1):1-8.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 39

Pénfigo crónico benigno familiar

Sinonimia

Enfermedad de Hailey-Hailey.

Definición

Genodermatosis rara de herencia autosómica dominante, caracterizada por ampollas acantolíticas y vegetaciones en los pliegues. La evolución es crónica y recurrente. No hay terapéutica eficaz.

Datos epidemiológicos

Afecta a todas las razas y a ambos sexos. Por lo general aparece en la pubertad o hacia los 20 o 30 años de edad; el comienzo después de los 50 años es excepcional. Se calcula un caso por 50 000 enfermos de la piel y la incidencia de mutaciones esporádicas es de 26%.

Etiopatogenia

En 66% de los casos hay otros familiares afectados, la herencia es autosómica dominante, con penetrancia completa en adultos y expresividad variable. Se presenta una mutación en el gen ATP2C1 (cromosoma 3q21-21), el cual codifica para la Ca-ATPasa (Ca^{2+}/Mn^{2+}-ATPasa proteína 1) en el aparato de Golgi; ello determina cifras bajas de Ca dentro del último y emisión de señales anormal del Ca intracelular, que suscita la acantólisis en el estrato espinoso. En la enfermedad de Darier también se observa una mutación en el gen que codifica para la ATPasa en el retículo endoplasmático. Las alteraciones en la Ca-ATPasa tanto en la enfermedad de Darier como en la enfermedad de Hailey-Hailey han dado pie a la búsqueda de una relación entre alteraciones de la homeostasis del calcio y enfermedades neuropsiquiátricas, entre ellas la de Alzheimer.

El problema fundamental radica en la epidermis, en el complejo de tonofilamento-desmosoma (cap. 1); no hay afección de anexos; se observa síntesis alterada o falta de maduración de los tonofilamentos y del cemento intercelular. El estudio inmunohistoquímico y las técnicas de cultivo de tejidos han revelado alteraciones de la expresión de proteínas y glucoproteínas de desmosomas en los queratinocitos afectados. No obstante, se ha postulado que dependen de la acantólisis; no hay afección de la glucoproteína de membrana celular CD44. También son anormales la configuración de los filamentos de actina y la expresión del plasminógeno y su urocinasa activadora.

Se desconocen la función de la serina proteasa, y el potencial proteolítico de los queratinocitos al comienzo de la acantólisis.

Se agregan factores externos, como fricción, calor, radiación solar y maceración. Hay controversia respecto a si las infecciones bacterianas, virales o por *Cándida albicans* son un factor primario o agregado.

Clasificación

I. De Hailey-Hailey.
II. De Gougerot.

Cuadro clínico

Se localiza en la nuca, cuello y pliegues axilares, antecubitales, inguinocrurales y submamarios, así como en escroto, vulva y regiones perianal y periumbilical (figs. 39-1 y 39-2); sobre una piel sana o eritematosa aparecen vesículas, ampollas o pústulas flácidas que se rompen con facilidad y dejan erosiones que se cubren de costras melicéricas, y al confluir forman figuras circinadas, o hay placas vegetantes; el aspecto es eccematoso. El signo de Nikolsky (cap. 38) y el fenómeno de Koebner (cap. 113) pueden inducirse por la sudoración, fricción, infecciones, antiinflamatorios no esteroideos o exposición a luz UV.

El tipo de *Hailey-Hailey* es el más frecuente y se manifiesta después de la pubertad; el tipo de *Gougerot* es diseminado, aparece en el momento del nacimiento y desaparece en 15 días sin dejar cicatrices; se duda de su existencia. Hay un tipo generalizado, raro, al parecer relacionado con infecciones secundarias.

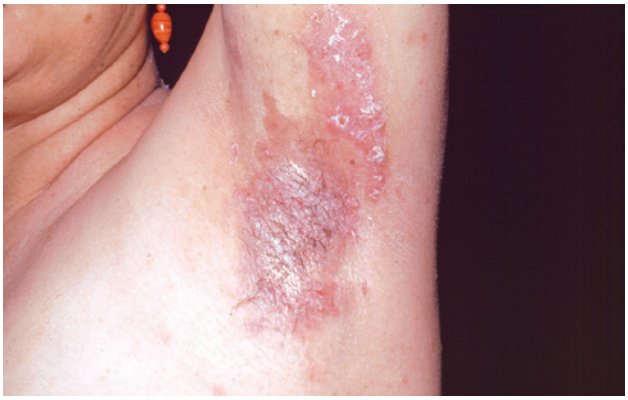


Figura 39-1. Pénfigo benigno familiar.

booksmedicos.org

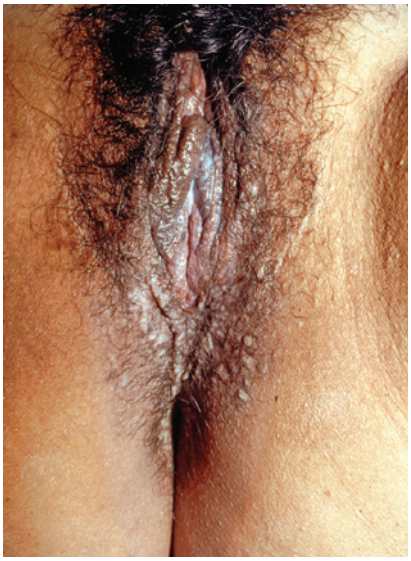


Figura 39-2. Pénfigo benigno familiar, lesiones genitales.

No afecta el estado general, pero a menudo hay restricción de la movilidad y olor fétido. La evolución es crónica; se presenta por brotes que duran 4 a 8 semanas y pueden ir precedidos de prurito y ardor; curan sin dejar cicatrices; en ocasiones sólo queda hiperpigmentación. A veces coexiste con dermatitis seborreica y psoriasis, y otras veces sobrevienen queratoconjuntivitis, lesiones en mucosas y bandas blancas longitudinales en las uñas de las manos, especialmente en el pulgar.

Dermatoscopia

Vasos polimorfos que incluyen glomerulares y lineales serpenteados con fondo rosado blanquecino. El microscopio confocal de reflectancia muestra acantólisis y hendiduras suprabasales, papilas dilatadas, vasos tortuosos, disqueratosis y pocos anexos.

Datos histopatológicos

Ampolla o hendidura acantolítica suprabasal con vellosidades proyectadas hacia el interior; las células epidérmicas desprendidas por la acantólisis generan una imagen en "pared de ladrillos derruida" (figs. 39-3 a 39-5). Puede haber mitosis anormales y cuerpos redondos.

Datos de laboratorio

Los estudios de inmunofluorescencia directa e indirecta resultan negativos. El citodiagnóstico de Tzanck revela cuerpos redondos y células vesiculares turgentes, con sólo un núcleo grande o núcleos múltiples, nucléolos definidos, así como citoplasma fino y condensado. La microscopia electrónica muestra un defecto en la adhesión desmosómica con separación de los tonofilamentos.

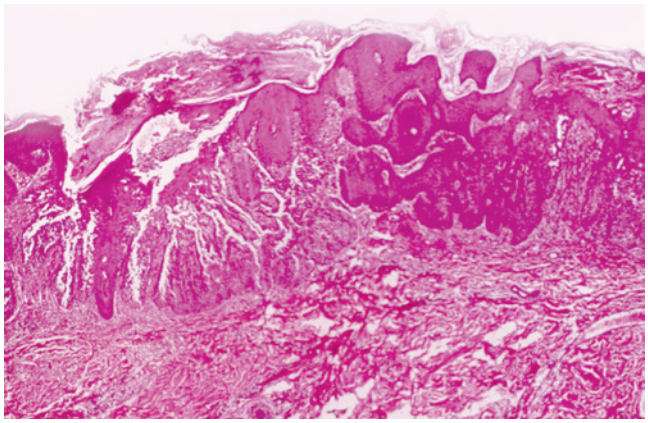


Figura 39-3. Epidermis con acantosis irregular y hendiduras acantolíticas (HE, 40×).

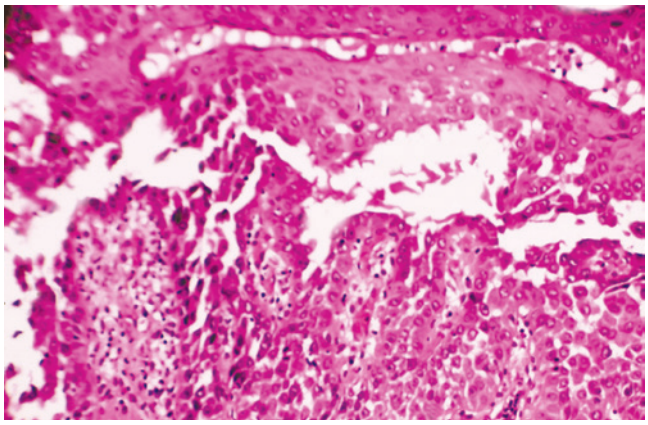


Figura 39-4. Ampolla acantolítica en "pared de ladrillos derruida".

Diagnóstico diferencial

Tiñas (figs. 94-7 a 94-10), intertrigo candidósico (fig. 96-5), psoriasis invertida (fig. 48-6), dermatitis seborreica de pliegues o cualquier forma de eccema, impétigo (fig. 72-1),

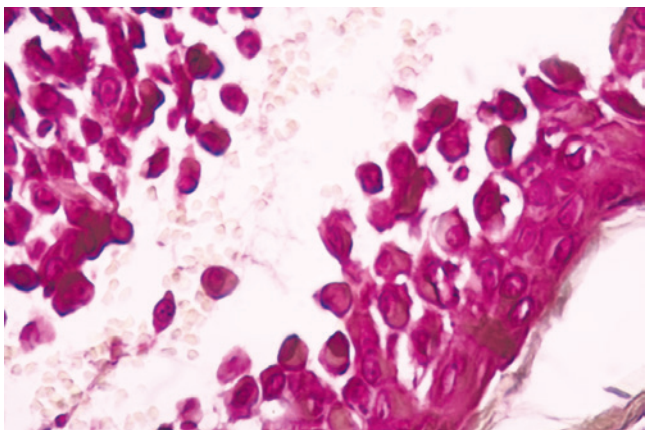


Figura 39-5. Acercamiento de células acantolíticas (HE, 40×).

booksmedicos.org

pénfigo vulgar (fig. 38-1) y vegetante, dermatitis atópica (fig. 5-3), enfermedad de Dühring-Brocq (fig. 42-1), condilomas acuminados (figs. 114-1 y 114-2), dermatosis acantolítica transitoria.

En el estudio histológico deben excluirse pénfigo vegetante y enfermedad de Darier (fig. 59-3); en ésta, la acantólisis es menos pronunciada y la disqueratosis más llamativa, con formación de múltiples cuerpos redondos y granos; la dermatosis acantolítica transitoria o enfermedad de Grover es prácticamente indistinguible, excepto por el hecho de que la acantólisis es focal y se limita a unas pocas crestas epidérmicas.

Tratamiento

Es una dermatosis benigna, pero las molestias locales y el mal olor alteran la calidad de vida. Uso de ropa holgada; evitación de fricción, traumatismos y clima caluroso; debe prohibirse el rasurado de las axilas. El antibiótico más eficaz ante brotes son las tetraciclinas, pero pueden usarse penicilina, eritromicina o sulfamidas de eliminación lenta en las dosis convencionales. Se considera que la dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 a 200 mg/día, proporciona los mejores resultados y por un tiempo más prolongado (véase cap. 169). Se han usado, con resultados variables: antimicóticos, vitamina E, talidomida (véase cap. 169), metotrexate (véase cap. 169), 5-fluorouracilo, ciclosporina A (véase cap. 169), acitretina, isotretinoína, calcipotriol (véase cap. 169), tacalcitol, gentamicina, terbinafina e inhibidores de calcineurina tópicos, como el tacrolimus y pimecrolimus. Recientemente por su efecto inmunomodulador, la naltrexona 1.5 a 3 mg, 3 veces al día y el antiperspirante oxibutinina 5 mg al día.

Se ha recomendado extirpación quirúrgica y colocación de injerto, o la aplicación de menos de 5 000 rad de rayos Grenz como dosis total; electrodesecación, dermabrasión, PUVA-terapia, UVB de banda angosta, láser de CO_2, Alexandrita, diodo y erbium N-Yag, terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico, e incluso radioterapia o toxina botulínica tipo A. Se han utilizado derivados biológicos, como el etanercept y el alefacept, 15 mg por vía intramuscular cada semana durante tres meses (véase cap. 169).

No deben administrarse glucocorticoides sistémicos (véase cap. 169); ante lesiones graves pueden usarse agentes tópicos potentes, siempre que no exista infección.

Bibliografía

Arora H, Bray FN, Cervantes J, *et al. Novel cutaneous uses for botulinum toxin type A*. J Cosmet Dermatol 2006; 5(3):268-72.

Berger EM, Galadari HI, Gottlieb AB. *Successful treatment of Hailey-Hailey disease with acitretin*. J Drugs Dermatol 2007; 6(7):734-6.

Dammak A, Camus M, Annyfantakis V. *Successful treatment of Hailey-Hailey disease with topical 5-fluoruracil.* Br J Dermatol 2009; 161:967-68.

Franco M, Malieni D, Belatti A, Galimberti RL. *Enfermedad de Hailey-Hailey*. Dermatol Argent 2011; 17(4):268-76.

Hamada T, Fukuda S, Sakaguchi S, *et al. Molecular and clinical characterization in Japanese and Korean patients with Hailey-Hailey disease: six new mutations in the ATP2C1 gene*. J Dermatol Sci 2008; 51(1):31-6.

Hurd DS, Johnston C, Bevins A. *A case report of Hailey-Hailey disease treated with alefacept (Amevive)*. Br J Dermatol 2008; 158(2):399-401.

Kollman N, Bass J. *Generalized familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) treated successfully with low-dose naltrexone.* JAAD Case Rep 2018;4(7):725-727.

Kumar R, Zawar V. *Longitudinal leukonychia in Hailey-Hailey Disease: a sign not to be missed*. Dermatol Online J 2008; 14(3):17.

Lew TT, Kaur MR, Hague JS. *Oral terbinafine as an alternative treatment for Hailey-Hailey disease*. Clin Exp Dermatol 2013; 38(8):929-30.

Management of familial benign chronic pemphigus. Clin Cosmet Investig Dermatol 2016;9:281-290.

Matsuda M, Hamada T, Numata S, *et al. Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease*. Exp Dermatol 2014 Apr 3. Nanda KB, Saldanha CS, Jacintha M, Kamath G. *Hailey-Hailey disease responding to thalidomide*. Indian J Dermatol 2014; 59(2):190-2.

Narbutt J, Lesiak A, Arkuszewska C, *et al. Effective treatment of recalcitrant Hailey-Hailey disease with electron beam radiotherapy*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(4):5678.

Oliveira A, Arzberger E, Pimentel B, et al. *Dermoscopic and reflectance confocal microscopic presentation of Hailey-Hailey disease: A case series.* Skin Res Technol 2018;24(1):85-92.

Plaza AI, Sancho MI, Millet PU, Muñoz NP. *Erythematous, vesicular, and circinate lesions in a 78-year-old female benign familial pemphigus.* An Bras Dermatol 2017;92(3):439-440.

Ruiz-Rodríguez R, Álvarez JG, Jaén P. *Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease)*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:740-2.

Sabayan B, Namazi MR, Mowla A, Moniri SA. *Are patients with Darier and Hailey-Hailey diseases susceptible to Alzheimer's disease? A theory based on abnormal intraneuronal Ca2+ homeostasis*. J Alzheimer's Dis 2009; 16(3):521-3.

booksmedicos.org

Penfigoide

CAPÍTULO 40

Sinonimia

Penfigoide ampollar, penfigoide buloso.

Definición

Enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria, caracterizada por ampollas grandes y tensas, y por lesiones urticariales. Predomina en ancianos y afecta el tronco y extremidades, y rara vez cabeza, cuello y mucosas; no deja cicatrices atróficas. La evolución es crónica, por brotes. Hay una ampolla subepidérmica con eosinófilos, y se detectan IgG y C3 en la zona de la membrana basal. Los anticuerpos se dirigen contra antígenos que están en el hemidesmosoma que une el queratinocito a la membrana basal.

Datos epidemiológicos

No hay predilección por raza o sexo, se estiman 7 a 14 casos por millón de personas, y del penfigoide cicatrizal, un caso por millón. Predomina en mayores de 60 años de edad, pero puede observarse en adultos relativamente jóvenes e incluso en niños; la mortalidad es baja. En Escocia la incidencia es muy alta en mayores de 85 años.

Etiopatogenia

Es un padecimiento autoinmunitario. El análisis inmunogenético de pacientes con penfigoide ha identificado un incremento del haplotipo DQB1*0301 del HLA. En esta enfermedad los anticuerpos están dirigidos contra el antígeno del penfigoide ampollar BPAg1 (BP230), proteína que es miembro de la familia de las plaquinas, un componente intracelular del hemidesmosoma, mientras que el BPAg2 (BP180) es una glucoproteína transmembranal colágeno (tipo XVII). Las lesiones aparecen después de que los anticuerpos IgG se unen a la membrana basal, activan y fijan complemento, y promueven la producción de mediadores inflamatorios (quimiocinas), lo que origina reclutamiento de células, principalmente eosinófilos, que liberan proteasas, degradan las proteínas del hemidesmosoma y favorecen la formación de ampollas. Por otra parte, se incrementa la permeabilidad vascular, lo que contribuye a la formación del edema papilar.

Algunos consideran fortuita la relación ocasional con otras enfermedades inmunitarias o con neoplasias malignas (5.8 a 23%); esto último ocurre principalmente en personas de 65 a 70 años de edad, particularmente en casos de cáncer gástrico.

La presencia de anticuerpos contra varios antígenos propios en el penfigoide cicatrizal sugiere que se trata más de un fenotipo que de una enfermedad nosológica.

La dermatosis por IgA lineal (LAD) es una enfermedad autoinmunitaria vesiculoampollar subepidérmica que puede ser idiopática o inducida por fármacos. Hay depósitos inmunitarios de IgA en la lámina lúcida de la membrana basal, y los anticuerpos se dirigen contra una proteína de 97 kilodaltones (kDa); esta proteína forma parte del BPAg2.

Clasificación

I. *Penfigoide ampollar:* generalizado, localizado, polimorfo, vegetante y nodular.
II. *Penfigoide cicatrizal:* mucocutáneo y cutáneo.

Cuadro clínico

La dermatosis puede ser local o diseminada; predomina en abdomen, muslos y caras de flexión de las extremidades (figs. 40-1 a 40-3). La lesión fundamental es la ampolla, que aparece sobre una base eritematosa o edematosa; hay placas urticariales pruriginosas y dolorosas; las ampollas son claras o hemorrágicas, de tamaño variable, a menudo grandes y extendidas, poco frágiles; cuando se rompen quedan cubiertas de costras melicéricas o melicericosanguíneas (figs. 40-1 y 40-4). No se observa signo de Nikolsky, es decir, la piel no se desprende al frotar con el dedo. Puede afectar las mucosas. Es de inicio repentino, y su evolución es crónica, por brotes; en ocasiones remite de manera espontánea. La mortalidad es de menos de 6%, y está más relacionada con la edad y las condiciones generales.

La coexistencia del penfigoide con el liquen plano se conoce como *lichen planus pemphigoides.* Ha mostrado vínculo con enfermedad maligna, y ésta es más frecuente cuando el estudio de inmunofluorescencia indirecta (IFI) resulta negativo.

El *penfigoide ampollar generalizado de Lever* se manifiesta por una dermatosis que afecta áreas muy extensas de cualquier región; las ampollas son tensas y suelen afectar las mucosas. Evoluciona con remisiones y exacerbaciones.

El *penfigoide ampollar circunscrito* es menos frecuente; origina ampollas tensas en la cabeza y las extremidades.

booksmedicos.org

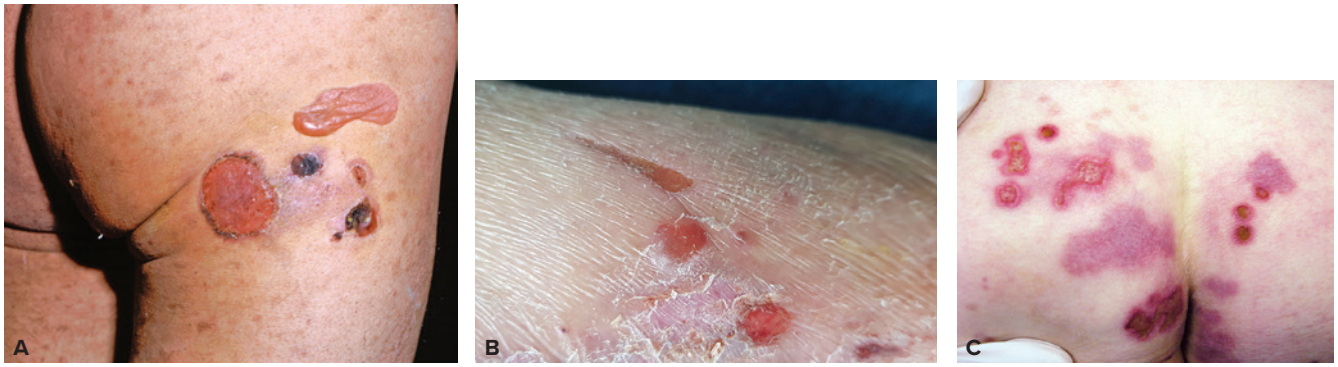


Figura 40-1. **A**. Penfigoide ampollar. **B** y **C**. Penfigoide: ampollas y exulceraciones.

La variedad polimorfa causa una erupción generalizada, con pápulas, vesículas y ampollas de base eritematosa, que predominan en superficies de extensión, el dorso y las nalgas. En la forma *vegetante* se observan ampollas, escamas y lesiones vegetantes en áreas intertriginosas, la cabeza, el dorso y las extremidades. El *nodular* es una variedad rara caracterizada por lesiones hiperqueratósicas de aspecto nodular y pruriginosas, que pueden preceder por años a las ampollas.

El *penfigoide cicatrizal de tipo mucocutáneo*, llamado benigno mucoso de Lortat-Jacob u ocular, afecta las mucosas, principalmente la oral, conjuntival, laríngea, genital, rectal y esofágica (fig. 158-4A y B).

Las ampollas dejan cicatrices retráctiles, sinequias, y puede haber ceguera, dificultad respiratoria y estenosis esofágica. Las lesiones cutáneas son raras. En el penfigoide cutáneo cicatrizal, o de Brunsting-Perry, se observan lesiones cutáneas sólo en la cabeza y el cuello, que dejan cicatrices atróficas. Se han descrito dos formas muy raras: vegetante y nodular.

Se ha descrito otra forma clínica de penfigoide, el anti-p200, padecimiento autoinmune poco frecuente, con ampollas tensas sobre una base eritematosa o piel de aspecto normal, de predominio acral, los anticuerpos de clase IgG están dirigidos contra la laminina gamma-1, una proteína de 200 kD de la membrana basal.

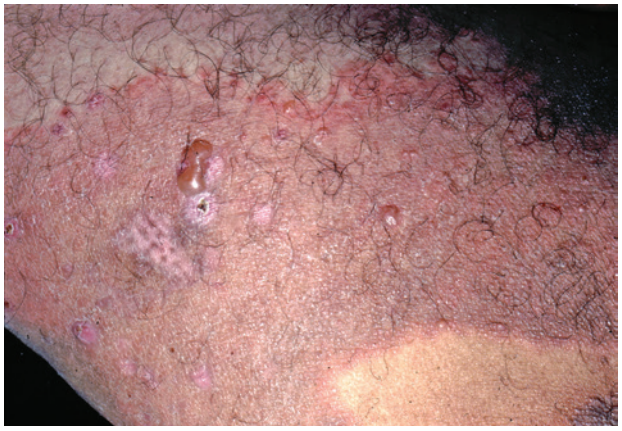


Figura 40-2. Penfigoide: eritema, ampollas y lesiones urticariales.

Figura 40-3. Penfigoide: lesiones vesiculares y ampollares diseminadas.

Figura 40-4. Penfigoide: lesiones graves en un anciano.

booksmedicos.org

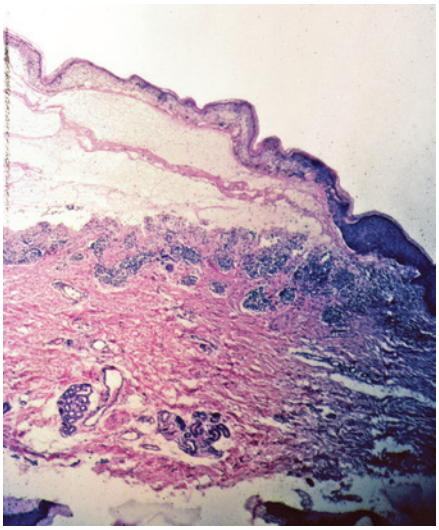


Figura 40-5. Ampolla subepidérmica (HE, 40×).

Datos histopatológicos

La biopsia debe obtenerse de una ampolla incipiente. Se observan ampollas subepidérmicas con techo epidérmico intacto, que contienen fibrina y pocas células. Hay infiltrados dérmicos, con predominio de eosinófilos (figs. 40-5 y 40-6). Puede haber espongiosis eosinofílica.

En las variedades vegetante y nodular se presentan hiperplasia seudoepiteliomatosa, e hiperqueratosis y acantosis notorias, respectivamente.

La microscopia electrónica muestra que la ampolla se localiza en la lámina lúcida entre la membrana basal, y el antígeno se localiza en el hemidesmosoma que une el queratinocito basal a la membrana basal. Estos datos no son exclusivos del penfigoide (fig. 40-7). Para diferenciarlo se realiza la técnica de separación de la epidermis (*salt split skin*), que pone de manifiesto los depósitos en el techo de la ampolla, característicos de penfigoide, mientras que su presencia en la base de la ampolla indica epidermólisis ampollar adquirida (fig. 40-8).

Inmunofluorescencia indirecta. Se detectan anticuerpos circulantes en el suero del enfermo. Son fijadores de complemento y los títulos no se correlacionan con la actividad del padecimiento.

Inmunoelectrotransferencia Western blot. Se usa para determinar la especificidad fina de estos anticuerpos, y aproximadamente 75% reacciona contra el antígeno BPAg230, mientras que sólo 50% reconoce el antígeno de 180 kDa. Las pacientes que presentan herpes gestacional tienen anticuerpos contra BPAg180.

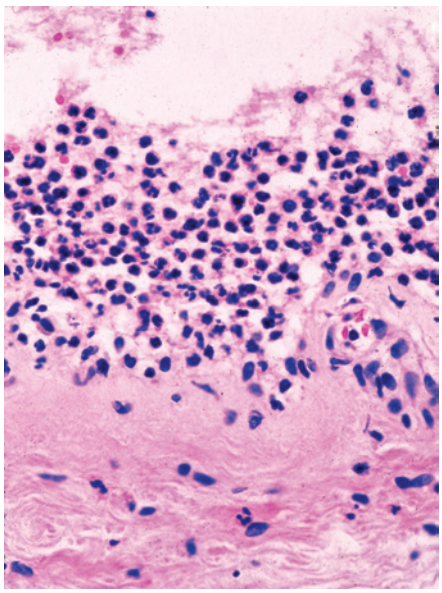


Figura 40-6. Ampolla subepidérmica: infiltrado mixto (HE, 40×).

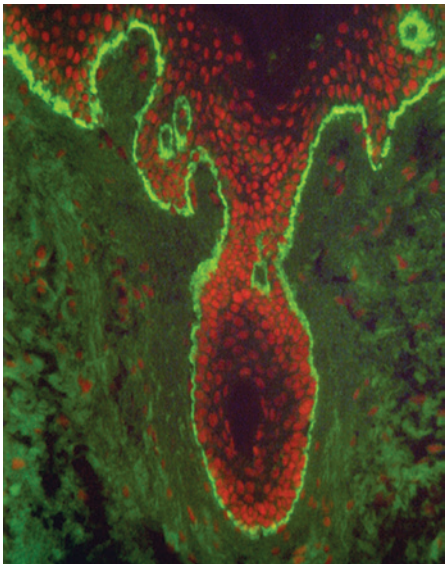


Figura 40-7. Penfigoide: depósitos de IgG en la membrana basal (IFD).

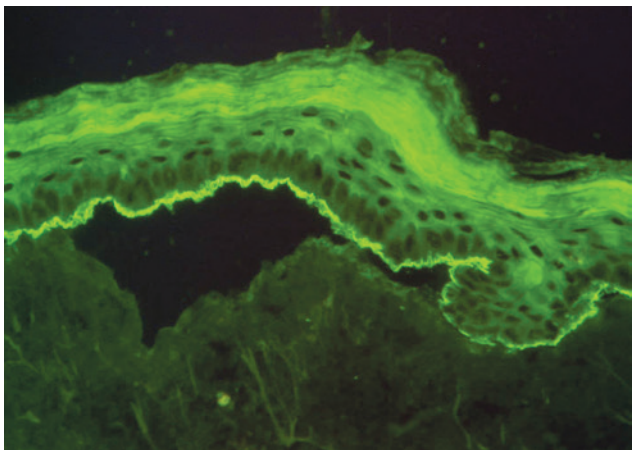


Figura 40-8. Penfigoide: anticuerpos en el techo de la ampolla (*salt split*).

booksmedicos.org

Se han creado pruebas ELISA (ensayo inmunoenzimático) con las proteínas recombinantes BPAg230 y BP180.

Datos de laboratorio

Eosinofilia en sangre periférica, y en 50% aumento de IgE.

Diagnóstico diferencial

Pénfigo (fig. 38-1), dermatitis herpetiforme (fig. 42-1), dermatosis ampollar crónica de la niñez, eritema polimorfo (fig. 12-1), dermatosis medicamentosas (fig. 11-2), prurigo nodular de Hyde (fig. 19-1), porfiria cutánea *tarda* (fig. 120-4), epidermólisis ampollar (fig. 58-1) y liquen plano (figs. 49-1 y 49-2).

Tratamiento

El manejo debe ser multidisciplinario. Se administra corticoterapia sistémica, 1 mg/kg/día de prednisolona o prednisona; la dosis de sostén es de alrededor de 10 mg/día. Pocas veces se requieren otros inmunosupresores como azatioprina (véase cap. 169), metotrexato (véase cap. 169), ciclofosfamida (véase cap. 169), ciclosporina A (véase cap. 169) o micofenolato de mofetilo. Recientemente se han empleado corticosteroides tópicos potentes, como propionato de clobetasol, 40 g/día, con reducción de los efectos secundarios, las complicaciones y la hospitalización. Sin embargo, en formas extensas es un tratamiento costoso. Otras alternativas son la dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169), las tetraciclinas, la eritromicina y la nicotinamida, y en casos graves y resistentes, el rituximab.

En el *penfigoide cicatrizal* no ha mostrado eficacia el micofenolato de mofetilo, pero ha sido útil la inmunoglobulina por vía intravenosa, 1 g/kg de peso corporal, en dos días consecutivos cada cuatro semanas. Se aconseja el uso local de glucocorticoides (véase cap. 169) e inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus, que especialmente podrían usarse en casos localizados.

Bibliografía

Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, *et al. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management.* Clin Rev Allergy Immunol. 2018; 54(1):26-51.

Avalos-Díaz E, Herrera-Esparza R. *Dermatological Autoimmune Diseases.* In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R. *Autoimmunity. From Bench to Bedside*. Ed. Universidad del Rosario. Colombia. 2013. Chapter 34, pp.201-214.

Castillo-Menéndez MD, Sabatéz-Martínez M, López-Marquet AD, *et al. Penfigoide ampollar como signo de alarma de una neoplasia interna*. Dermatología CMQ 2008; 6(2):135-39.

DiZenzo G, de la Torre R, Zambruno G, Borradori L. *Bullous pemphigoid: From the clinic to the bench*. Clin Dermatol 2012; 30:3-16.

Fuertes de Vega P, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. *Penfigoide ampolloso: Guía de manejo práctico*. Actas Dermosifilogr 2014; 105(4):328-46.

García-Díez I, Martínez-Escala ME, Ishii N, *et al. Usefulness of a Simple Immunohistochemical Staining Technique to Differentiate Anti-p200 Pemphigoid from Other Autoimmune Blistering Diseases: A Report of 2 Cases.* Actas Dermosifiliogr. 2017 Jan - Feb;108(1):e1-e5.

Joly P, Benichou J, Lok C, *et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study*. Arch Dermatol 2005; 141(6):691-8.

Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. *Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid*. Autoimmun Rev. 2014; 13(4-5):477-81.

Kim J, Chavel S, Girardi M, McNiff JM. *Pemphigoid vegetans: a case report and review of the literature*. J Cutan Pathol 2008;35(12):1144-47.

Kjellman P, Eriksson H, Berg P. *A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate*. Arch Dermatol 2008; 144(5):612-6.

Leverkus M, Georgi M, Nie Z, *et al. Cicatricial pemphigoid with circulating IgA and IgG autoantibodies to the central portion of the BP180 ectodomain: beneficial effect of adjuvant therapy with high-dose intravenous immunoglobulin*. J Am Acad Dermatol 2002; 46:116-22.

Mirza M, Zamilpa I, Wilson JM. *Localized penile bullous pemphigoid of childhood*. J Pediatr Urol 2008; 4(5):395-7.

Parker SR, Dyson S, Brisman S, *et al. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States*. J Am Acad Dermatol 2008; 59(4):582-8.

Salas Alanís JC, Bhogal BS, Black ML. *Inmunofluorescencia de las enfermedades ampollosas autoinmunitarias*. Dermatología Rev Mex 1994; 38(2):104-14.

Schmidt E, Zillikens D. *Pemophigoid diseases*. Lancet 2013;381: 320-32.

Schulze J, Bader P, Henke U, *et al. Severe bullous pemphigoid in an infant-successful treatment with rituximab*. Pediatr Dermatol 2008; 25(4):462-5.

Stern RS. *Bullous pemphigoid therapy: Th ink globally, act locally*. N Engl J Med 2002; 346(5):364-7.

Tamada Y, Yokochi K, Nitta Y, *et al. Lichen planus pemphigoids: identification of 180 kd hemidesmosome antigen*. J Am Acad Dermatol 1995; 32(5 Pt 2):883-7.

booksmedicos.org

Penfigoide gestacional (herpes gestacional)

CAPÍTULO 41

Sinonimia

Herpes gestationis, herpes gravídico.*

Definición

Dermatosis autoinmunitaria poco frecuente, con predisposición genética, en la cual actúan factores hormonales. Ocurre al segundo o tercer trimestre del embarazo, con predominio en el tronco y las extremidades. Se caracteriza por una erupción polimorfa y pruriginosa con pápulas, ronchas, vesículas y ampollas. En la biopsia hay una ampolla subepidérmica con anticuerpos anti-BP180 (anti-BPAg2). Desaparece semanas o meses después del parto y reaparece con un nuevo embarazo, con la menstruación o con el uso de anticonceptivos.

Datos epidemiológicos

Es raro; se presenta en 1 de 40 000 a 50 000 embarazos. Afecta con mayor frecuencia a mujeres de 16 a 39 años de edad y suele aparecer en el segundo o tercer trimestre de la gestación; existen casos aislados relacionados a mola y tumores trofoblásticos. La mortalidad prenatal es de 25%.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa, no obstante, se presentan anticuerpos contra BP180 (BPAG1 o colágeno XVII), proteína estructural del hemidesmosoma en placenta, membranas fetales y tejidos, confirman su origen autoinmune. El BP180 es detectable en las células citotrofoblásticas desde el primer trimestre del embarazo. La presencia de anticuerpos contra otros componentes del hemidesmosoma (BP230), se consideran secundarios y clínicamente insignificantes. Se ha relacionado con el complejo mayor de histocompatibilidad clase II, HLA-DR3 y HLA-DR4, y clase III, C4q0. No obstante, se señala que la enfermedad sólo sobreviene en 1% de las mujeres con predisposición genética. En la mayoría de las pacientes se detectan anticuerpos de 180 kDa anti-BP180 (colágeno XVII) que es el antígeno tipo 2 del penfigoide ampolloso (BPAg2). Son IgG y fijan complemento en la membrana basal.

Aparece con especial frecuencia durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, o durante el puerperio, y desaparece después del parto, para luego volver a aparecer, más grave, con cada gestación, con la menstruación, o con el uso de anticonceptivos hormonales; aparentemente las concentraciones de progesterona tienen relación con la aparición de lesiones. A veces acompaña a neoplasias del trofoblasto.

Se cree que interviene la progesterona; también se atribuye a efectos tóxicos o sensibilización a tejidos fetales o placentarios. Sin embargo, los autoanticuerpos están dirigidos contra la región NC16A del colágeno XVII, y se unen tanto al epitelio amniótico coriónico como a la zona de la membrana basal de la piel. En ocasiones también se ha asociado a neoplasias del trofoblasto. Algunos autores lo han considerado una variedad de penfigoide o de dermatitis herpetiforme.

Cuadro clínico

Dermatosis diseminada a tronco y caras de extensión de extremidades, particularmente en el abdomen; es simétrica, con tendencia a la extensión centrífuga, muy polimorfa e intensamente pruriginosa; casi siempre inicia en la región periumbilical. Está constituida por pápulas, ronchas, vesículas y ampollas que se agrupan en placas *circinadas* (fig. 41-1).

Figura 41-1. Penfigoide (herpes) gestacional.

*Por tradición se conserva este nombre, pero la enfermedad no se relaciona con los herpesvirus.

booksmedicos.org

En 20% de las pacientes se observa afección de mucosas. La evolución es aguda y, además del prurito, existen síntomas generales, como malestar, fiebre, náuseas y cefalea. El brote dura 1 a 4 meses, y la enfermedad, hasta 12 años. Desaparece en semanas o meses después del parto (75%). Puede acompañarse de prematuridad, rotura prematura de membranas y muerte fetal. El recién nacido puede presentar lesiones transitorias vesiculares y urticariformes.

Datos histopatológicos

Ampolla subepidérmica con edema e infiltrado inflamatorio con abundantes eosinófilos en las papilas y en el contenido ampollar; en las formas papular y urticariana puede haber espongiosis eosinofílica. La microscopia electrónica revela una ampolla entre las células basales y la membrana basal.

Datos de laboratorio

Leucocitosis y eosinofilia.

Datos inmunopatológicos

En el estudio de *inmunofluorescencia directa* la piel perilesional muestra depósitos de C3 e IgG en la membrana basal, y en la piel separada artificialmente se detectan anticuerpos IgG en el lado epidérmico de la ampolla (*salt split skin*) contra el antígeno del penfigoide ampollar 2 o colágeno XVII (BPAg2) (fig. 41-2). En el estudio de *inmunofluorescencia directa* se demuestran anticuerpos IgG circulantes contra la membrana basal en 20 a 50% de los pacientes; se pueden encontrar de manera transitoria en el recién nacido. Los anticuerpos anti-BPAg180 también se detectan en el suero del paciente, por la prueba de ELISA.

Diagnóstico diferencial

Penfigoide (fig. 40-1), dermatitis herpetiforme (fig. 42-1) y algunas dermatosis vinculadas con el embarazo.

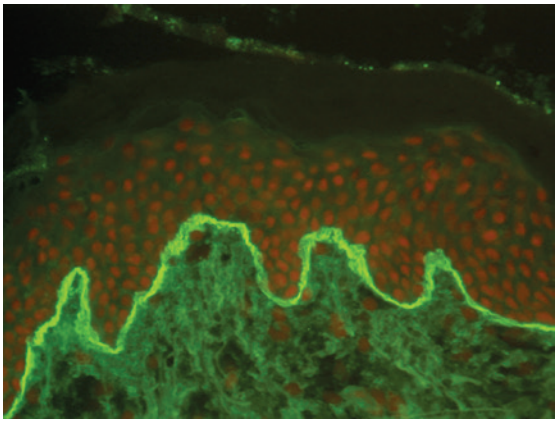


Figura 41-2. Patrón lineal, puede corresponder a penfigoide ampollar adquirido.

41a Prurito gravídico o colestasis del embarazo

Se relaciona con colestasis y aparece durante el último trimestre. Se caracteriza por prurito generalizado y en palmas de las manos y plantas de los pies, de predominio nocturno y excoriaciones; hay ictericia por aumento de bilirrubina y puede haberlo de las transaminasas y la fosfatasa alcalina. Desaparece al terminar el embarazo y en 70% se presenta en embarazos posteriores. La morbilidad se limita al prurito, aunque puede presentarse el parto prematuro o sufrimiento fetal.

41b Prúrigo del embarazo

Sinonimia

Dermatosis papular del embarazo, erupción atópica del embarazo, eccema del embarazo, foliculitis pruriginosa.

Es muy frecuente entre las dermatosis del embarazo. Se presenta en 1 de cada 300 embarazos. Se relaciona con hipersensibilidad a antígenos placentarios; hay antecedente personal de atopia sólo en 20%, y aumento de respuesta Th 2. Aparece en cualquier momento de la gestación, sobre todo en etapas tempranas (primer y segundo trimestres); se observan pápulas eritematosas generalizadas y placas de eccema, que predominan en áreas de extensión y pliegues. En 30% se acompaña de óbito fetal. Durante el último trimestre ocurre incremento significativo de las gonadotropinas coriónicas urinarias, hasta 25 000 o 50 000 unidades. Los resultados del estudio histopatológico son inespecíficos, hay espongiosis e infiltrado perivascular mononuclear. Puede haber aumento de IgE sérica. El tratamiento es sintomático, no es recurrente.

41c Erupción polimorfa del embarazo

Sinonimia

Placas y pápulas pruriginosas del embarazo (PUPPP); exantema toxémico del embarazo.

Es la más frecuente de este tipo de dermatosis; parece representar una respuesta inmunitaria a antígenos fetales o

booksmedicos.org

placentarios circulantes. Se presenta en 1 de cada 160 embarazos, en primíparas (70%), embarazos múltiples y obesidad; predomina en el último trimestre o durante el posparto inmediato. Se caracteriza por una erupción pruriginosa en abdomen y muslos (97%), nalgas, piernas y brazos, que comienza en el sitio de las estrías atróficas, respeta la región periumbilical y se extiende con rapidez al resto del tronco y extremidades; casi nunca afecta la cara, palmas de las manos y plantas de los pies (fig. 41-3).

Está constituida por pápulas, ronchas, costras hemáticas y placas urticariformes (fig. 41-4); son menos frecuentes el eritema, las vesículas y el eccema. Se acompaña de aumento de peso y prematuridad. El estudio histopatológico muestra espongiosis, con predominio de eosinófilos e infiltrados perivasculares con linfocitos y edema. En 30% hay depósitos granulares de C3, IgM e IgA en la unión dermoepidérmica o perivascular; en estudio de inmunofluorescencia indirecta es negativo. Desaparece durante el puerperio, por lo que el tratamiento es sintomático; es rara la recurrencia: se pueden utilizar antihistamínicos de primera generación, corticosteroides tópicos de baja potencia y emolientes; en casos graves se utilizan corticosteroides orales.

Figura 41-4. Placas y pápulas pruriginosas del embarazo.

41d Psoriasis pustular del embarazo

Se conocía como impétigo herpetiforme. Rara vez existe antecedente de psoriasis. Esta erupción ocurre en cualquier momento del embarazo; inicia en regiones intertriginosas y se extiende al tronco y las extremidades, respeta la cara,

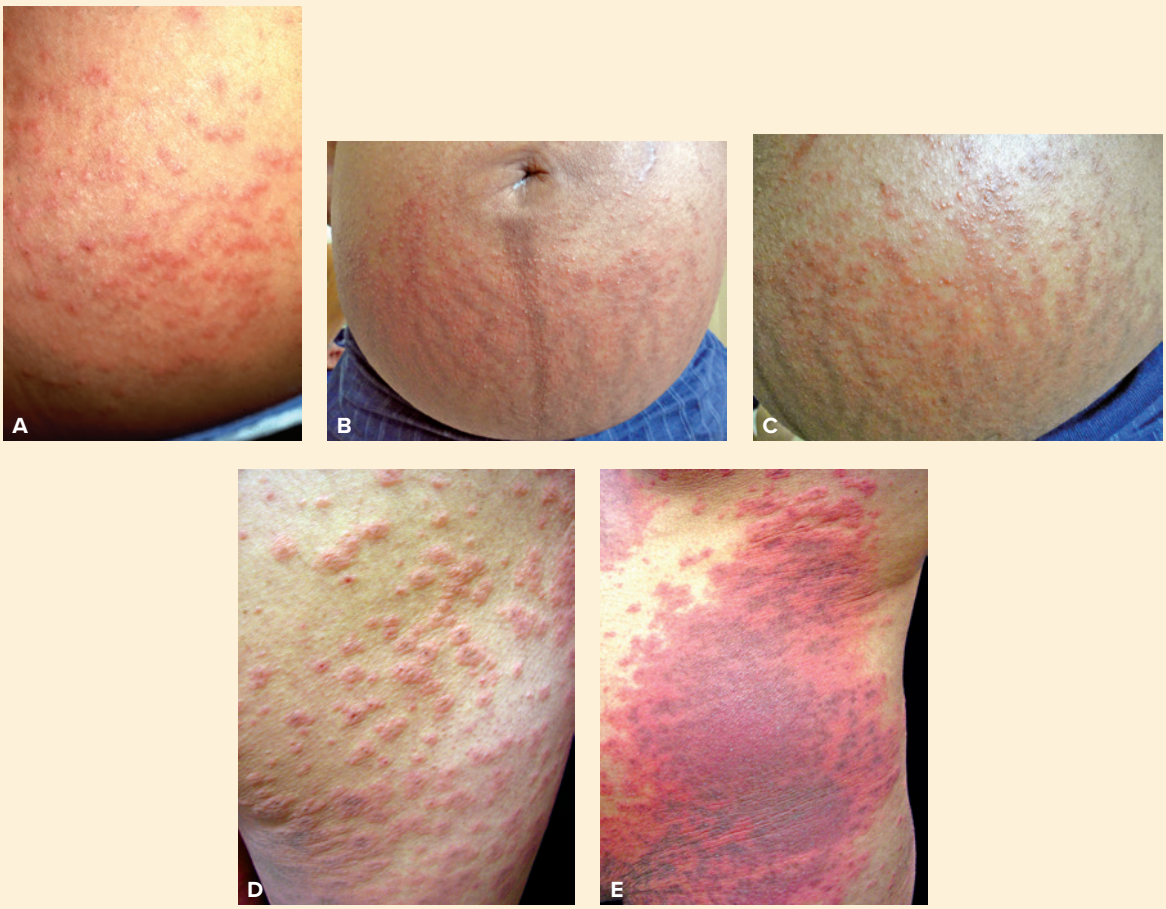


Figura 41-3. **A**. PUPPP: lesiones iniciales. **B**. PUPPP: respeta la región periumbilical. **C**. PUPPP, lesiones sobre estrías del embarazo. **D**. PUPPP: pápulas y placas urticariformes que se extienden a los muslos. **E**. PUPPP con eritema intenso.

booksmedicos.org

palmas de las manos y plantas de los pies; se caracteriza por placas eritematosas con pústulas, que se agrupan en placas circinadas no pruriginosas. Se acompaña de síntomas generales y se resuelve después del parto. Es recurrente y más grave en embarazos subsiguientes. En las uñas puede haber fosillas y onicólisis. Los datos histopatológicos son similares a los de la psoriasis pustulosa (cap. 48). Se trata con corticosteroides sistémicos.

Tratamiento

Es necesario brindar cuidados generales y esperar la remisión espontánea posparto. Se administra cualquier antipruriginoso por vía sistémica; los más usuales son los de primera generación, clorfeniramina, 8 mg 2 a 4 veces al día, o difenhidramina, 25 a 50 mg 2 a 4 veces al día, durante 10 a 15 días, que más tarde se reduce de manera progresiva hasta la interrupción. De segunda generación se prefieren cetirizina, levocetirizina y loratadina (véase cap. 1). Se requiere prednisona, 40 mg/día, con reducción progresiva; algunas pacientes mejoran con dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 mg/día, por el tiempo necesario (véase cap. 169). En casos persistentes se ha usado inmunoglobulina IV, plasmaféresis, ciclosporina (véase cap. 169), ciclofosfamida (véase cap. 169), azatioprina (véase cap. 169), tetraciclina o biológicos como rituximab (véase cap. 169).

Bibliografía

Aoyama Y, Asai K, Hioki K, *et al.* Herpes gestationis in a mother and newborn: immunoclinical perspectives based on a weekly follow-up of the enzyme-linked immunosorbent assay index of a bullous pemphigoid antigen noncollagenous domain. Arch Dermatol 2007; 143(9):1168-72.

Bechtel MA. *Pruritus in Pregnancy and Its Management*. Dermatol Clin. 2018; 36(3):259-265.

Bin Yap FB. Impetigo herpetiformis: a rare dermatosis of pregnancy. South Med J 2009; 102(11):1186-7.

Castro LA, Lundell RB, Krause PK, Gibson LE. Clinical experience in pemphigoid gestationis: report of 10 cases. J Am Acad Dermatol 2006; 55(5):823-8.

Chanussot C, Arenas R, Hernández-Monge A, Reyes Pablo AE. Dermatosis del embarazo. Estudio de 36 pacientes. Rev Hosp General Dr. M Gea González 2006; 7(2):63-7.

Cianchini G, Masini C, Lupi F, *et al.* Severe persistent pemphigoid gestationis: long-term remission with rituximab. Br J Dermatol 2007; 157(2):388-9.

Huilaja L, Makikallio K, Tasanen K. Gestational pemphigoid. Orphanet J Rare Dis 2014; 9(1):136.

Kushner CJ, Concha JSS, Werth VP. *Treatment of Autoimmune Bullous Disorders in Pregnancy*. Am J Clin Dermatol. 2018; 19(3):391-403.

Matz H, Orion E, Wolf R. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: polymorphic eruption of pregnancy (PUPPP). Clin Dermatol 2006; 24(2):105-8.

Papapanagiotou IK, Tsagouri S, Liakou CG, *et al. Pemphigoid gestationis*. Clin Case Rep. 2018; 6(7):1364-1365.

Rodrigues C dos S, Filipe P, Solana M del M, *et al.* Persistent herpes gestation is treated with high-dose intravenous immunoglobulin. Acta Derm Venereol 2007; 87(2):184-6.

Roth MM. Pregnancy dermatoses: diagnosis, management, and controversies. Am J Clin Dermatol 2011; 12(1):25-41.

Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, *et al.* Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. Br J Dermatol 2006; 154(1): 54-60.

Saurat JA. Les dermatoses prurigineuses de la grossesse: ¿La "PUPPP" existe-elle? Ann Dermatol Venereol (Paris) 1983; 109:691-3.

Sävervall C, Sand FL, Thomsen SF. *Pemphigoid gestationis: current perspectives.* Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017; 10:441-449.

Zahir A, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. JAAD Grand Rounds quiz. Adult with vesicles and bullae. J Am Acad Dermatol 2014; 70(5):957-9

booksmedicos.org

Dermatitis herpetiforme

CAPÍTULO 42

Sinonimia

Enfermedad de Dühring-Brocq, dermatosis polimorfa y dolorosa.

Definición

Dermatosis autoinmune con predisposición genética, crónica y por brotes eruptivos, polimorfa, que predomina en las superficies de extensión y suele ser simétrica. Se caracteriza por placas eritematosas con papulovesículas y costras hemáticas, que se acompañan de dolor y prurito. Se manifiesta por una ampolla subepidérmica por microabscesos con neutrófilos, y por depósitos granulares de IgA en la dermis papilar. Se relaciona con enfermedad celiaca y enteropatía por gluten y puede haber respuesta adecuada a la dieta libre de éste, y con tratamiento con sulfonamidas.

Datos epidemiológicos

La frecuencia mundial es de 1 por 100 000 habitantes. Predomina en la raza blanca y en el norte de Europa; en Suecia es de 40 por 100 000 habitantes; es menos frecuente en la raza negra, y es muy rara en los japoneses. Afecta a ambos sexos, con ligero predominio en varones, es más frecuente al final del segundo al cuarto decenios de la vida y es excepcional en menores de tres años; es familiar en 10 a 15%. En pacientes con enfermedad celiaca, sólo 5% presenta dermatitis herpetiforme a lo largo de su vida.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa. Hay una predisposición genética que afecta la función inmunitaria; se ha identificado una transglutaminasa epidérmica como autoantígeno. En 80 a 90% de los pacientes con depósitos granulares en la inmunofluorescencia directa (IFD) y enteropatía por gluten se encuentra HLA-DQ2 (90%) y HLA-DQ8; otros alelos implicados son HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DR3, HLA-B8 y HLA-A1; esta relación no existe cuando se presentan depósitos lineales, por lo que los individuos con esta alteración se clasifican ahora en el grupo de enfermedad por IgA lineal.

El principal factor ambiental involucrado en desencadenar la dermatitis herpetiforme y la enfermedad celiaca es la exposición al gluten; esta proteína se compone de dos péptidos: gliadina y glutenina. La gliadina alfa está relacionada con la patogénesis de la enfermedad; esta proteína es el sustrato principal de la transglutaminasa tisular (TGt), cuya función es generar péptidos diaminados de gliadina, con alta capacidad antigénica. Estos péptidos son presentados a linfocitos T CD4+ y la activación de estas células causa producción de citocinas proinflamatorias y estimula células B para TGt y péptidos diaminados de gliadina. Para la producción de anticuerpos y la respuesta celular específica, la activación de linfocitos NK intraepiteliales causa reclutamiento de neutrófilos a nivel cutáneo, donde se encuentra la transglutaminasa epitelial que sirve de blanco a los anticuerpos anti-TGt, causando depósitos inmunes de IgA, con el subsecuente desprendimiento de la epidermis.

Durante la Segunda Guerra Mundial, un pediatra alemán observó que los pacientes con enfermedad celiaca y dermatitis herpetiforme mejoraron cuando se cortó el suministro de pan, y empeoraron cuando se restauró. Asimismo, se ha postulado la participación de citocinas, como el factor inhibidor de la migración, en la patogenia de lesiones gastrointestinales. En la enfermedad celiaca la transglutaminasa epidérmica parece ser el autoantígeno dominante, que modifica la gliadina que tiene una alta afinidad por las células presentadoras del HLA-DQ2.

Se cree que la IgA activa la vía alterna del complemento, con liberación consiguiente de factores quimiotácticos, que originan infiltrado celular inflamatorio, el cual induce las lesiones dérmicas. La DH puede ser paraneoplásica y relacionarse con neoplasias malignas, entre ellas linfoma.

Cuadro clínico

Se distribuye de manera simétrica en las superficies de extensión; predomina en codos (90%), rodillas (30%), nalgas, regiones sacras, hombros, nuca y piel cabelluda. Las lesiones son eritema, pápulas, placas urticarianas, vesículas o ampollas tensas; se presentan aisladas o agrupadas en placas arciformes; también aparecen costras hemáticas, exulceraciones, costras melicéricas y manchas purpúricas, hiperpigmentadas o hipopigmentadas secundarias (fig. 42-1). En 60% existe enteropatía por sensibilidad al gluten.

Las lesiones purpúricas en palmas de las manos y lesiones en mucosas genital y oral son presentaciones atípicas.

El padecimiento es crónico, pero no afecta al estado general; hay prurito o ardor; la enfermedad persiste por tiempo indefinido, con intensidad variable y brotes que pueden desencadenarse por yoduro de potasio y traumatismos.

Todos los pacientes presentan sensibilidad al gluten, pero sólo en 13% se observan síntomas digestivos: diarrea y

booksmedicos.org

Figura 42-1. **A**. Dermatitis herpetiforme. **B**. Dermatitis herpetiforme: lesiones polimorfas. **C**. Dermatitis herpetiforme: eritema y ampollas.

dolor abdominal. La enteropatía no alérgica a las proteínas del gluten ocasiona problemas de malabsorción. Se han informado anormalidades gástricas, como atrofia, hipoclorhidria y aclorhidria. Existe relación con la enfermedad celiaca, hipotiroidismo, otras enfermedades autoinmunes y excepcionalmente con linfoma.

Datos histopatológicos

En lesiones tempranas hay infiltrados de neutrófilos en la dermis papilar, que se acompañan de eosinófilos, fibrina y

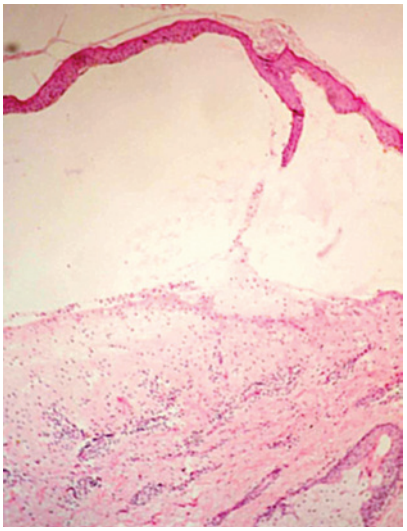


Figura 42-2. Dermatitis herpetiforme: ampolla subepidérmica (HE, 10×).

edema; en las dermis media y superior los vasos pueden estar rodeados de infiltrados linfohistiocitarios, con algunos neutrófilos y eosinófilos. En lesiones tardías se presentan vesículas subepidérmicas, con predominio de neutrófilos intravesiculares y en la dermis adyacente (figs. 42-2 y 42-3). En el intestino se encuentran atrofia de las vellosidades e infiltrados linfocitarios (60 a 75%), pero las alteraciones son más leves que en la enfermedad celiaca.

Datos de laboratorio

Los estudios ordinarios de laboratorio no son de utilidad para el diagnóstico de la dermatitis herpetiforme. Sin embargo, pueden encontrarse altas las inmunoglobulinas, la

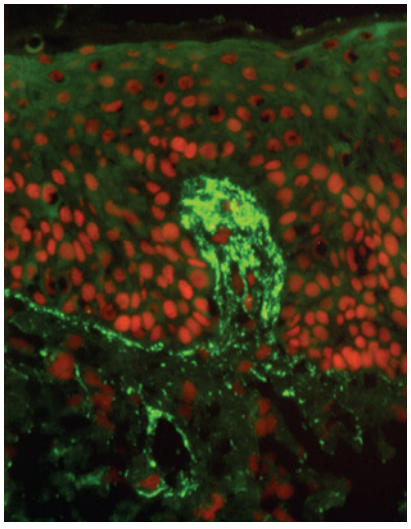


Figura 42-3. Estudio de inmunofluorescencia directa (IFD) que muestra depósitos granulares de IgA y C3 en la dermis papilar.

booksmedicos.org

sedimentación eritrocítica y los reactantes de fase aguda. En 25 a 35% de los pacientes se observan inmunocomplejos de IgA circulantes, sin relación con la gravedad del trastorno; también pueden encontrarse en la enteropatía sensible al gluten. Los anticuerpos antigliadina son poco específicos. Los anticuerpos anti-endomisio IgA (EMA), los anticuerpos diaminados contra péptidos sintéticos de gliadina IgA e IgG (DGP) y los anticuerpos anti-transglutaminasa 3 epidérmica de IgA (TGe) se consideran marcadores serológicos específicos y sensibles para la Dermatitis herpetiforme. Los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (TGt) se encuentran en enfermedad celiaca. Es útil determinar HLA-DQ2 (90%) y HLA-DQ8.

Datos inmunopatológicos

La inmunofluorescencia directa revela en la dermis papilar y en la unión dermoepidérmica depósitos granulares de IgA (80 a 90%), con o sin C3, y en un menor porcentaje (10 a 15%) una banda lineal que sigue la membrana basal. El criterio estándar para el diagnóstico son los depósitos inmunitarios granulares de IgA en la unión dermoepidérmica de la piel con aspecto normal o perilesional. Por otro lado, en la inmunofluorescencia indirecta se encuentran anticuerpos en títulos bajos. Ante la negatividad de estudios de inmunofluorescencia se puede hacer una prueba de exposición oral con gluten.

42a • Enfermedad ampollar crónica por IgA lineal

Existe una forma infantil (menores de cinco años de edad) y una del adulto (mayores de 40 años de edad). Se manifiesta por ampollas inflamatorias y pruriginosas en la región perioral, abdomen, nalgas, periné y caras internas de muslos. Remite espontáneamente en 1 a 4 años. La ampolla es subepidérmica con predominio de neutrófilos; en la IFD se observa una banda lineal de IgA en la zona de la membrana basal; así como depósito de IgG y C3. Puede ser idiopática, o relacionarse con fármacos (antibióticos y antiinflamatorios), neoplasias u otros procesos autoinmunitarios. En otra época, algunos de estos casos se diagnosticaron como penfigoide ampollar, dermatitis herpetiforme sin patrón granular y la antes llamada dermatosis ampollar crónica de la infancia. El tratamiento de elección es dapsona.

Diagnóstico diferencial

Eritema polimorfo (fig. 12-1), penfigoide ampollar (fig. 40-1), pénfigos (fig. 38-1), herpes gestacional (fig. 41-1), dermatosis acantolítica transitoria, excoriaciones neuróticas (fig. 50-2), escabiasis (figs. 88-1 a 88-3) y urticaria (fig. 20-1).

Tratamiento

El tratamiento debe ser multidisciplinario. En general se presenta buena respuesta a la dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169), 100 a 200 mg inicialmente, con disminución progresiva hasta encontrar la dosis mínima que evite las lesiones. Antes de su prescripción debe medirse función renal y hepática, y la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (la deficiencia de esta enzima aumenta la probabilidad de efectos colaterales); los efectos adversos más frecuentes son metahemoglobinemia y anemia hemolítica; éstos se reducen con la vinculación de vitamina E, 800 U/día o cimetidina 1.2 a 1.6 g/día. Muchas veces el tratamiento debe durar meses o años para evitar recidivas. Otros utilizan sulfamidas de eliminación lenta, como la sulfapiridina o sulfasalazina (1-2 g por día). Se pueden usar antihistamínicos y glucocorticoides tópicos potentes (clobetasol) para disminuir los síntomas, pero están contraindicados los sistémicos (véase cap. 169); en casos resistentes azatioprina (véase cap. 169), micofenolato de mofetilo, metotrexato (véase cap. 169) y los biológicos, como puede ser rituximab (véase cap. 169).

Una dieta sin gluten (sin trigo ni centeno) de por vida hace desaparecer los síntomas y las secuelas de malabsorción cuando existen, y muchas veces permite disminuir la dosis de los fármacos; se permiten arroz, maíz y avena. Si el prurito es muy intenso puede usarse cualquier antihistamínico. También existen asociaciones y sitios web que dan información a estos pacientes.

Bibliografía

Antiga E, Caproni M. *The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis.* Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2015; 8:257-265.

Barandas MA. *Dermatosis ampollar IgA lineal*. Piel 2001; 16:372-8.

Bolotin D, Petronic-Rosic V. *Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation*. J Am Acad Dermatol 2011; 64(6):1017-24.

booksmedicos.org

Bolotin D, Petronic-Rosic V. *Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis*. J Am Acad Dermatol 2011; 64(6):1027-33.

Clarindo MV, Possebon AT, Soligo EM, *et al. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment.* An Bras Dermatol. 2014; 89(6):865-75; quiz 876-7.

Colombo M, Volpini S, Orini S, *et al. Linear IgA bullous dermatosis: the importance of a correct differential diagnosis*. Minerva Pediatr 2008; 60(3):351-3.

Grodzinsky E, Falth-Magnusson K, Hogberg L, *et al. IgA endomysium antibodies–an early predictor for celiac disease in children without villous atrophy*. Acta Paediatr 2008;97(7): 972-6.

Herrero-Gonzalez JE. *Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la dermatitis herpetiforme*. Actas Dermosifiliogr 2010; 101(10):820-26.

Hull CM, Liddle M, Hansen N, *et al. Elevation of IgA antiepidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis*. Br J Dermatol 2008; 159(1):120-4.

Kotze LM. *Dermatitis herpetiformis, the celiac disease of the skin!* Arq Gastroenterol 2013; 50(3):231-5.

Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. *Coeliac disease and dermatitis herpetiformis – Authors' reply.* Lancet. 2018; 392;917

Otley C, Hall RP. *Dermatitis herpetiformis*. Dermatol Clin 1990; 8(4):759-69.

Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, *et al. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease.* Nutrients. 2018; 10(5). pii: E602.

Reyes-Baraona F, Andino R, Carrasco JE, *et al. Dermatosis IgA lineal de la infancia: reporte de un caso*. Arch Argent Pediatr 2014; 112(2):e57-60.

Rodrigues F, Bachmeyer C. *Coeliac disease and dermatitis herpetiformis.* Lancet. 2018; 392:916.

Salas-Alanis JC, Bhogal BS, Black M. *Inmunofluorescencia de las enfermedades ampollosas autoinmunes*. Dermatología Rev Mex 1994; 38(2):104-14.

Suarez-Fernandez R, Espana-Alonso A, Herrero-Gonzalez JE, Mascaro-Galy JM. *Manejo práctico de las enfermedades bulosas autoinmunes más frecuentes*. Actas Dermosifiliogr 2008; 99(6):441-55.

Sun G, Berthelot C, Duvic M. *A second case of dermatitis herpetiformis and cutaneous T-cell lymphoma*. Clin Exp Dermatol 2008; 33(4):506-7.

Villarroel AR, Berben V, Perisse B, *et al. Enfermedad de Döhring-enfermedad celíaca*. Rev Arg Derm 1986; 67(2):91-5.

booksmedicos.org

Dishidrosis

CAPÍTULO 43

Sinonimia

Pompholix, eccema dishidrótico, eccema paráptico, dermatitis vesicular aguda recurrente de manos.

Definición

Dermatosis inflamatoria dentro del espectro del eccema, relacionada con causas exógenas o endógenas. Intervienen factores como trastornos de la sudoración y atopia; se caracteriza por una erupción vesicular o ampollar recurrente de las palmas y plantas.

Datos epidemiológicos

Es común en jóvenes y en adultos de 30 a 40 años de edad. En Estados Unidos se observa en 0.21 a 0.9% y hasta en 2.8%. Predomina en varones, con una proporción de 3:1. Se observa en épocas de lluvia o calor.

Etiopatogenia

Casi siempre se desconoce la causa; la evolución crónica parece relacionarse con la gruesa capa córnea y la abundancia de glándulas sudoríparas. Puede haber terreno atópico (50%) y tensión emocional (estrés); en 37% se encuentra IgE alta. Se atribuye a trastornos de la sudoración (hiperhidrosis); cambios estacionales; ides de tiña de los pies; dermatitis por contacto (30 a 67%) principalmente por cosméticos, productos para higiene y metales, y a reactivación por ingestión de medicamentos o níquel en alimentos (7%). Se ha encontrado sensibilización al sulfato de níquel en 28% de los afectados; también se ha sugerido relación con cromo y cobalto. A manera de anécdota, cabe mencionar que se ha observado vínculo con infección por VIH y, recientemente, con el uso de inmunoglobulina intravenosa.

Cuadro clínico

Dermatosis palmar o palmoplantar y de las caras laterales de los dedos de las manos o los pies; se caracteriza por vesículas de aparición súbita, no eritematosas, engastadas en la epidermis, que dan la impresión de "granos de mijo". Si confluyen, forman ampollas (fig. 43-1). En general no se rompen, evolucionan por resorción y por brotes; dejan un collarete de escamas de 1 a 3 mm, y pueden ocasionar lesiones eritematoescamosas con liquenificación; a veces no existe prurito. La formación de pústulas indica infección agregada (fig. 43-2)

Figura 43-1. **A** y **B.** Dishidrosis.

Datos histopatológicos

Vesícula intraepidérmica con un engrosamiento de la capa córnea por el sitio anatómico; prácticamente no se obser-

booksmedicos.org

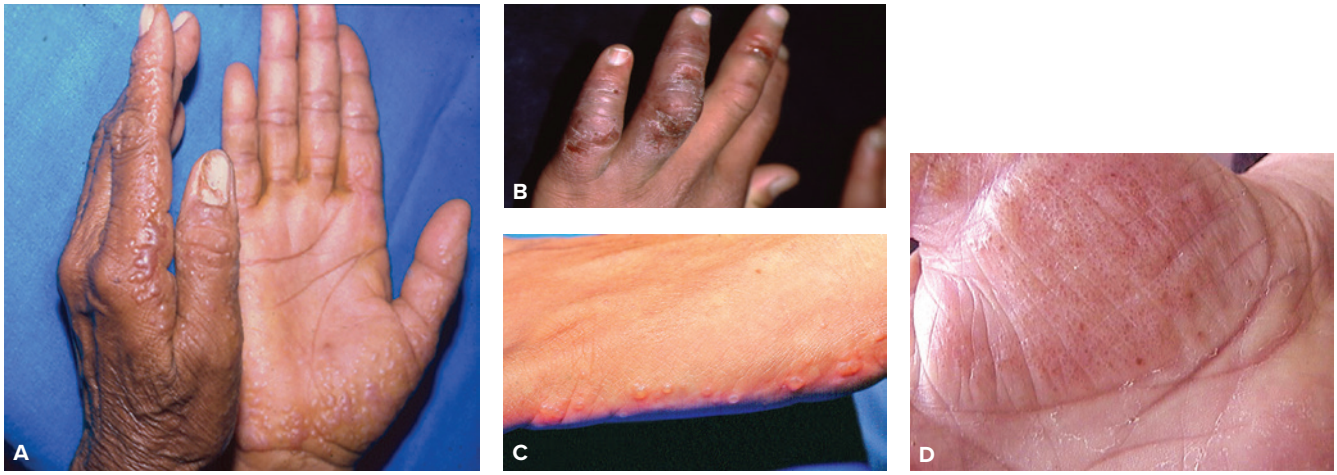


Figura 43-2. **A.** Dishidrosis: pústulas secundarias. **B.** Dishidrosis: ampollas engastadas. **C.** Dishidrosis plantar. **D.** Dishidrosis palmar.

va reacción inflamatoria dérmica. Se describen focos de paraqueratosis, hiperplasia epidérmica irregular y el engrosamiento de la red de crestas.

Diagnóstico diferencial

Psoriasis palmoplantar (fig. 48-4), eritema polimorfo (fig. 12-1), epidermólisis ampollar (figs. 58-1 y 58-2), tiña de la mano (fig. 94-21), dermatitis medicamentosa por oxicams (fig. 11-7), por enfermedad de mano-pie-boca (fig. 43-3), acroqueratodermia acuagénica que afecta palmas y plantas, es adquirida, transitoria, que se desencadena o se intensifica con inmersión en agua, dermatitis por contacto y queratólisis exfoliativa o dishidrosis laminar seca (*dyshidrosis lamellosa sicca*) para algunos un subtipo de eccema dishidrótico, sólo con collaretes de descamación; en pacientes con neoplasias hematooncológicas se ha descrito un eccema de manos muy similar.

Tratamiento

Eliminación de la causa cuando se identifica. El control del estrés y una vida tranquila favorecen la mejoría. Se recomiendan fomentos con agua de vegeto a partes iguales con agua destilada o purificada, solución de Burow, agua de avena o agua con tabaco; polvos secantes con talco y óxido de cinc o una crema de glicerolado neutro de almidón. También se ha usado eritromicina y periodos breves de glucocorticoides por vía oral o tópica (véase cap. 169); en casos resistentes se utiliza PUVA, UVA1 o UVB de banda angosta, e incluso radioterapia, y se ha sugerido el uso de pentoxifilina, cromoglicato disódico y oxibutinina.

43a Enfermedad mano-pie-boca

Se origina por virus coxsackie (A16, A5, A10, B2 o B5) o enterovirus (los más frecuentes son A16 y EV71); en brotes epidémicos se ha descrito una cocirculación que facilita una recombinación genómica. El periodo de incubación varía de 3 a 6 días; es de transmisión fecal-oral. Afecta a menores de 10 años, fundamentalmente menores de cinco (1 a 3 años de edad); se presenta con proporciones epidémicas durante los meses calurosos. En 1998 hubo una epidemia en Taiwán de 120 000 casos y 78 muertes. En la provincia china de Henan, de 2008 a 2013 se reportaron más de 400 000 casos y se confirmaron 22 000, de los cuales 145 fueron mortales.

Se caracteriza por enantema macular que pronto se transforma en vesículas pequeñas en número de 5 a 10, que se ubican en la mucosa oral, lengua, paladar duro y encías y dan lugar a ulceraciones; se presenta exantema maculopapular o vesicular en manos, pies y nalgas (fig. 43-3). Hay molestias para deglutir y se resuelve en 5 a 10 días.

Se acompaña de malestar general, fiebre, dolor de garganta y abdominal, cefalea, diarrea y, rara vez, síntomas pulmonares y neurológicos. En pacientes atópicos se puede presentar el eccema *coxsackium*.

La biopsia muestra una vesícula intraepidérmica con necrosis, degeneración reticular y queratinocitos con balonización; hay partículas intracitoplasmáticas que pueden observarse incluso dentro de células gigantes en una preparación para citodiagnóstico teñida con Giemsa.

En la práctica no se efectúan cultivos del virus, ni estudio serológico; la viremia y la seropositividad desaparecen junto con la enfermedad. No se requiere tratamiento. Casos graves con complicaciones pueden requerir hospitalización y tratamiento de soporte. Hay una vacuna contra EV71.

booksmedicos.org

Figura 43-3. **A, B** y **C.** Enfermedad de mano-pie-boca.

Se recomienda una dieta sin níquel ni cobalto, es decir: no cocinar en utensilios de níquel sino, de preferencia, de aluminio o acero inoxidable; no consumir alimentos enlatados, arenque, espárragos, frijoles, hongos, cebollas, maíz, espinacas, tomates, chícharos, peras, pan integral, té, cocoa, chocolate, ni polvo para hornear. Aunque genera muchos efectos adversos, en pacientes con sensibilidad confirmada al níquel puede administrarse disulfiram (Antabuse) por vía oral, 50 a 200 mg/día; debe evitarse la ingestión simultánea de bebidas alcohólicas. Puede indicarse tratamiento rotativo con inhibidores de la calcineurina como tacrolimus 0.1% y pimecrolimus al 5% con furoato de mometasona al 0.1% en ungüento; se ha usado gel de bexaroteno y se han propuesto por vía oral inhibidores de leucotrienos y de fosfodiesterasa 4 (PDE4) e incluso anticuerpos monoclonales, alitretinoína e inmunosupresores como metotrexato en dosis bajas (véase cap. 169). Como la hiperhidrosis es un factor agravante, otra opción es el uso de toxina botulínica intradérmica.

Bibliografía

Brazzelli V, Grassi S, Savasta S, *et al.* Pompholyx of the hands after intravenous immunoglobulin therapy for clinically isolated syndrome: a paediatric case. Int J Immunopathol Pharmacol 2014;27(1):127-30.

Chang YY, van der Velden J, van der Wier G, *et al.* *Keratolysis exfoliativa (dyshidrosis lamellosa sicca): a dis- tinct peeling entity*. Br J Dermatol 2012; 167(5):1076-84.

Chen KT, Chang HL, Wang ST, *et al.* *Epidemiologic features of hand-foot-mouth disease and herpangina caused by enterovirus 71 in Taiwan*, 1998-2005. Pediatrics 2007; 120(2):e244-52.

Conde-Salazar L, Archer L, Harto A, *et al.* *Tratamiento con Antabuse en eczema dishidrótico de manos con sensibilización al níquel*. Actas Dermosif 1985; 76(5-6):283-8.

Guillet MH, Wierzbicka E, Guillet S, *et al.* *A 3-year causative study of pompholyx in 120 patients*. Arch Dermatol 2007; 143(12):1504-8.

Hausauer AK, Cohen DE. Keratolysis exfoliativa. Dermatol Online J 2015;21(12). pii: 13030/qt6mv338nx.

Hotta M, Yanagi T, Sugai T, et al. Case of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, presenting dyshidrosis-like eruptions as the first clinical manifestation. J Dermatol 2017; 44(12):e359-e360.

Huang X, Wei H, Wu S, et al. Epidemiological and etiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Henan, China, 2008-2013. Sci Rep. 2015;5:8904.

Kontochristopoulos G, Gregoriou S, Agiasofi tou E, *et al.* *Regression of relapsing dyshidrotic eczema after treatment of concomitant hyperhidrosis with botulinum toxin-A*. Dermatol Surg 2007; 33(10):1289-90.

Kotan D, Erdem T, Acar BA, Boluk A. *Dyshidrotic eczema associated with the use of IVIg*. BMJ Case Rep 2013; 2013.

Liu W, Wu S, Xiong Y, *et al.* *Co-Circulation and Genomic Recombination of Coxsackievirus A16 and Enterovirus 71 during a Large Outbreak of Hand, Foot, and Mouth Disease in Central China*. PLoS One 2014; 9(4):e96051.

Lofgren SM, Warshaw EM. *Dyshidrosis: epidemiology, clinical characteristics, and therapy*. Dermatitis 2006; 17(4):165-81.

MacConnachie AA, Smith CC. *Pompholyx eczema as a manifestation of HIV infection, response to antiretroviral therapy*. Acta Derm Venereol 2007; 87(4):378-9.

Misery L. Aquagenic palmoplantar keratodermas. Ann Dermatol Venereol 2016;143(2):101-2.

Nishizawa A. Dyshidrotic Eczema and Its Relationship to Metal Allergy. Curr Probl Dermatol 2016;51:80-5.

Tsujiwaki M, Hoshina D, Furuya K, Ohigashi H. Pompholyx-like skin manifestation of adult T-cell leukemia/lymphoma. Int J Dermatol 2016;55(2):e105-7.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 44

Miliaria

Sinonimia

Sudamina, salpullido.

Definición

Dermatosis por retención de sudor; se produce por aumento de la temperatura y la humedad del ambiente; se caracteriza por abundantes pápulas o papulovesículas perladas o eritematosas, pruriginosas, y que predominan en tronco y extremidades, se resuelve en una semana.

Datos epidemiológicos

Ocurre a cualquier edad y en ambos sexos; es menos frecuente en asiáticos; predomina en niños. La forma cristalina puede presentarse durante el periodo neonatal, y la congénita es rara. En la consulta dermatológica pediátrica ocupa el decimocuarto lugar. Su frecuencia es mayor en las regiones tropicales y durante los meses de calor, principalmente entre militares y recién nacidos (20 a 40%); se ha informado en mineros en las extremidades inferiores.

Etiopatogenia

Este síndrome predomina en las partes cubiertas del cuerpo, y ocurre después de accesos repetidos de sudoración intensa en un ambiente húmedo. La queratina alterada y macerada ocasiona obstrucción terminal del conducto sudoral ecrino, lo que determina retención sudoral, formación de la vesícula y anhidrosis secundaria. Este trastorno se debe a incremento de la temperatura ambiente; protección excesiva con ropa, en especial de material sintético; curas oclusivas; uso de cubiertas de plástico sobre el pañal, o de pañales desechables, e hidratación excesiva. Se ha observado ante cuadros febriles y neutropenia en unidades de cuidado intensivo o hematooncológicas; además hay influencia de medicamentos que actúan en la inervación adrenérgica y en la colinérgica de las glándulas sudoríparas. Por otra parte, el sudor actúa como irritante primario, por su alta concentración de cloruro de sodio, lo que ocasiona prurito; se ha demostrado experimentalmente una relación cuantitativa paralela entre la presencia de flora bacteriana y la supresión del sudor; en estudios histopatológicos se ha observado un material PAS-positivo y un tapón paraqueratósico en el acrosiringio, así como *Staphylococcus epidermidis*, que conducen a la producción de un polisacárido extracelular que se ha identificado como manosa. Se ha relacionado con deshidratación hipernatrémica e incluso se ha pensado que la miliaria subclínica podría ser un estadio de la dermatitis atópica.

Cuadro clínico

Dermatosis diseminada al cuello, tórax, pliegues, extremidades y cara, constituida por abundantes pápulas o papulovesículas perladas o eritematosas que evolucionan por brotes, producen descamación fina y remiten sin dejar huella (figs. 44-1 y 44-2). Con frecuencia ocurre infección agregada.

Se llama miliaria cristalina o sudamina a la formada por vesículas translúcidas de aspecto perlado, puntiformes, muy superficiales y frágiles, que se rompen con la sola fricción del baño y dejan una descamación fina (fig. 44-1); es

Figura 44-1. **A y B.** Miliaria cristalina. **C.** Miliaria con microvesículas.

booksmedicos.org

Figura 44-2. Miliaria rubra.

más frecuente en recién nacidos y ante quemadura por luz solar o enfermedades febriles.

La miliaria rubra o burbuja es muy pruriginosa; las vesículas son profundas e inflamatorias, o papulovesículas; empeoran con la sudoración (fig. 44-2). Los cuadros de repetición en lugares tropicales dan lugar a miliaria profunda; hay pápulas no inflamatorias en "carne de gallina". En condiciones extremas puede originar la astenia anhidrótica tropical, que se acompaña de fatiga, náuseas, mareos, palpitaciones, taquicardia y malestar general.

La periporitis o *miliaria pustulosa* es la infección de este cuadro vesicular; se caracteriza por micropústulas, que se presentan sobre todo en lactantes y predominan en dorso de la nariz, la piel cabelluda y la frente. Puede sobrevenir después de la remisión de alguna otra dermatosis, como eccema, y predomina en pliegues y áreas de flexión.

La *miliaria apocrina*, o enfermedad de Fox-Fordyce, es casi exclusiva de mujeres. Origina lesiones de aspecto papular firmes, monomorfas, translúcidas o del color de la piel, con alopecia no cicatricial, pruriginosas en axilas, ingle, ombligo, areolas y perineo; aparecen por estímulos psicoafectivos o genitales, no termodinámicos (fig. 44-3). Pueden dispararla el láser de depilación y factores hormonales. En la dermatoscopia se observan pápulas con folículo central.

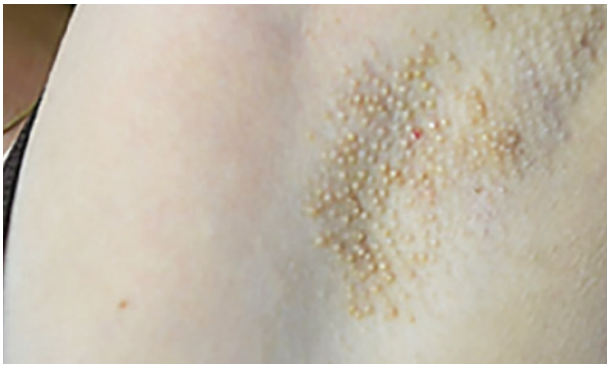


Figura 44-3. Enfermedad de Fordyce.

Datos histopatológicos

Vesícula intraepidérmica de localización subcórnea en la forma cristalina, con hiperqueratosis paraqueratósica, que muestra acumulación de un material positivo a PAS, y leucocitos que obturan el poro glandular superficial (acrosiringio); en la miliaria rubra se observan espongiosis periductal e infiltrados inflamatorios linfocitarios en la dermis. En la apocrina hay obstrucción de glándulas apocrinas e infiltrado inflamatorio por linfocitos que rodean el folículo.

Diagnóstico diferencial

Herpes (figs. 105-1 y 107-8), varicela (fig. 106-1), otras erupciones virales, impétigo de Bockhart y eritema tóxico *neonatorum*. Este último es una enfermedad transitoria del recién nacido, de causa desconocida, que aparece durante las primeras 24 a 72 h de vida y desaparece en una semana. Hay manchas eritematosas, pápulas y vesiculopústulas, que predominan en el tronco y las extremidades; la vesícula es subepidérmica, con eosinófilos.

Tratamiento

Baños de inmersión y aseo enérgico y repetido, climatoterapia con ambiente seco y fresco. Evitar ejercicios físicos, abrigo exagerado y de ropa entallada o de material sintético. En la apocrina no hay un tratamiento adecuado, se han usado corticosteroides, anticonceptivos, antibióticos, inhibidores de calcineurina, retinoides y fototerapia.

Bibliografía

Banerjee S, Gangopadhyay DN, Jana S, Chanda M. Seasonal variation in pediatric dermatoses. Indian J Dermatol 2010; 55(1):44-6.

Blasco-Morente G, Naranjo-Díaz MJ, Pérez-López I. Fox-Fordyce Disease. Sultan Qaboos Univ Med J 2016;16(1): e119-20

Bose S, Ortonne JP. Diseases affected by heat. En Parish LCH, Millikan LE, et al. Global dermatology: Diagnosis and Management according to Geography, Climate and Culture. New York: Springer Verlag, 1994:83-92.

Elloudi S, Mernissi FZ. Miliaire crystalline généralisée. Pan Afr Med J. 2016; 25:163.

Engür D, Türkmen MK, Savk E. Widespread miliaria crystallina in a newborn with hypernatremic dehydration. Pediatr Dermatol 2013; 30(6):e234-5.

booksmedicos.org

Erhard H, Kligman A. The pathogenesis of miliaria rubra. Br J Derm 1978; 99:117-37.

Feng E, Janniger CK. Miliaria. Cutis 1995; 55:213-6.

Haas N, Henz BM, Weigel H. Congenital miliaria crystallina. J Am Acad Dermatol 2002; 47(Suppl):S270-2.

Haas N, Martens F, Henz BM. Miliaria crystallina in an intensive care setting. Clin Exp Dermatol 2004; 29(1):32-4.

Haque MS, Hailu T, Pritchett E, *et al*. The ol- dest new finding in atopic dermatitis: subclinical miliaria as an origin. JAMA Dermatol 2013; 149(4):436-8.

Kirk JF, Wilson BB, Chun W, Cooper PH. Miliaria profunda. J Am Acad Dermatol 1996; 35(5 Pt 2):854-6.

Moward CM, McGinley KJ, Foglia A, Leyden JL. The role of ex- tracellular polysaccharide substance produced by Staphylo- coccus epidermidis in miliaria. J Am Acad Dermatol 1995; 33:729-33.

O'Connor NR, McLaughlin MR, Ham P. Newborn skin. Part I. Common rashes. Am Fam Physician 2008; 77(1):47-52.

Sachdeva M, Kaur S, Nagpal M, Dewan SP. Cutaneous lesions in newborn. Indian J Dermatol Venereol Lepro 2002; 68(6): 334-7.

booksmedicos.org

SECCIÓN VI

Enfermedades eritemato-pápulo-escamosas

Contenido

Capítulo 45. Pitiriasis rosada
Capítulo 46. Pitiriasis *rubra* pilar
Capítulo 47. Poroqueratosis
Capítulo 48. Psoriasis
Capítulo 49. Liquen plano

CAPÍTULO 45

Pitiriasis rosada

Sinonimia

Pitiriasis rosada de Gibert, pitiriasis circinata, roséola *annulata, herpes tonsurans maculosus*.

Definición

Dermatosis inflamatoria, autolimitada, de evolución breve, caracterizada por la aparición inicial de una lesión única, y erupción exantemática secundaria de abundantes placas de menor tamaño, eritematoescamosas y ovales, distribuidas en cuello, tronco y raíz de las extremidades. Son asintomáticas y rara vez recidivantes; se relacionan con herpesvirus 7 y 6.

Datos epidemiológicos

La incidencia es de 85 a 172 por 100 000 habitantes; constituye 0.68 a 2% de la consulta dermatológica. Afecta a cualquier raza; se ha indicado que en afroamericanos es más grave. En niños afecta la cara y la piel cabelluda, hay pápulas de evolución más corta y con más cambios pigmentarios residuales. Predomina en mujeres de 10 a 35 años de edad (60%), con frecuencia de 14% en menores de 10 años; es excepcional antes de los dos años y después de los 65 años. Las lesiones duran semanas y no existe ritmo estacional, pero en Nigeria se ha observado en época de lluvias. Suele haber infecciones concurrentes. Si se presenta en embarazo se asocia con abortos espontáneos.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa; se ha sugerido un proceso infeccioso exantemático viral por la forma de presentación, los pródromos y la ausencia de recurrencias; se han demostrado en la piel y saliva el herpesvirus 7 y menos a menudo el virus del herpes simple-6 (HSV-6), así como linfocitos CD4+, que orientan hacia una infección sistémica activa; sin embargo, no se ha precisado si se trata de una reinfección o reactivación; en algunos casos se ha relacionado con HSV-8. También muestra vínculo con infecciones de las vías respiratorias y alteraciones inmunitarias como las propias del embarazo y trasplante de órganos; aunque es menos viable, se ha postulado una causa psicógena. Ciertos fármacos (captopril, metronidazol, isotretinoína, D-penicilamina, levamizol, barbitúricos, bismuto, ketotifeno, clonidina, omeprazol, terbinafina, sales de oro, interferón pegilado, biológicos) e incluso el BCG, pueden desencadenar una erupción parecida; recientemente se ha relacionado con el virus de la gripe H1N1 o con vacunación contra el mismo. La lesión inicial ha mostrado vínculo con traumatismos, como picaduras de insecto, que podrían ser la vía de entrada de un agente infeccioso; al igual que en la mononucleosis, se ha observado mayor diseminación cuando se administra ampicilina.

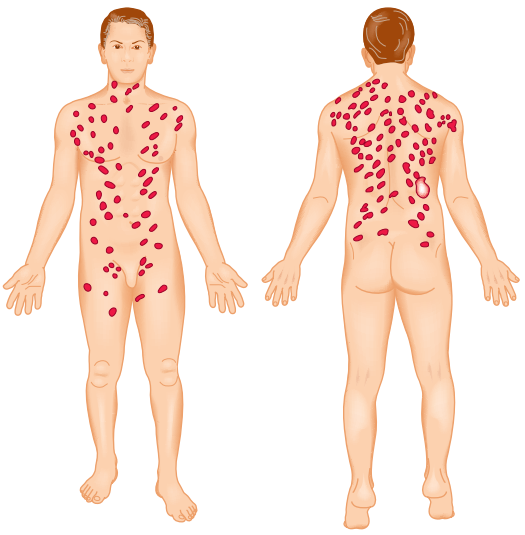
La participación del sistema inmunitario no es muy clara. Se presenta aumento de células T CD4+ en la dermis superficial, e incremento de células de Langerhans de la epidermis. Por otra parte, se ha postulado que las lesiones diseminadas dependen de anticuerpos IgM contra queratinocitos.

booksmedicos.org

Cuadro clínico

La lesión inicial, llamada *placa primitiva* (esquema 45-1) o *medallón heráldico*, se presenta en 50 a 90% (límites, 12 a 94%) de los enfermos. Suele afectar el cuello o tronco, pero puede aparecer en cualquier sitio. Consiste en una placa oval (múltiple en 5%), asintomática, de color rosado, con descamación fina, que crece hacia la periferia; puede medir desde unos milímetros hasta 4 o incluso 10 cm, y persiste 4 a 5 días (figs. 45-1 y 45-2); a veces tiene aspecto eccematoso. Luego de 5 a 15 días sobreviene una erupción secundaria repentina, que suele afectar el tronco, el cuello y la parte proximal de las extremidades (78%). Se observan muchas placas ovales pequeñas que miden de 0.5 a 1.5 cm, son eritematosas y están cubiertas de escamas finas; en personas de piel morena son más oscuras (fig. 45-3). En 1 a 2 semanas se extienden en dirección centrífuga, y adoptan una distribución característica en árbol de navidad siguiendo las líneas de Langer. Esta etapa también es asintomática, o se acompaña de prurito moderado (25 a 50%); hay resolución espontánea en 2 a 6 semanas, aunque a veces dura 3 a 5 meses; la recidiva es excepcional (1-3%); cuando se presenta ocurre en jóvenes, en el primer año no hay medallón inicial, las lesiones son más pequeñas y la duración es más corta. Puede quedar hipopigmentación o hiperpigmentación residual.

Rara vez se observa fiebre, cefalea, malestar general, artralgias, síntomas respiratorios o gastrointestinales, linfadenopatía o afección ungueal. La afección oral (16%), que ocurre sobre todo en la afección extensa, en niños y en pacientes de raza negra, suele pasar inadvertida; se han informado manchas eritematosas, vesículas, ampollas, ulceraciones y hemorragias.



Esquema 45-1. Topografía de la pitiriasis rosada.

Figura 45-1. Pitiriasis rosada: "medallón heráldico".

Figura 45-2. A y **B**. Pitiriasis rosada.

Las formas *atípicas* (20%) comprenden: forma *invertida*, que afecta la cara y extremidades, y es más frecuente en niños; formas *localizadas*, que afectan la parte baja del abdomen, cuello, axilas, piel cabelluda (pitiriasis amiantácea), mama, ingles o palmas y plantas, o son unilaterales; *placa primaria aislada*; forma *gigante*, que es más grande y genera síntomas más intensos, y formas *circinada* y *marginada de Vidal*; puede haber formas *combinadas*. Según las lesiones

booksmedicos.org

Figura 45-3. Pitiriasis rosada: lesiones diseminadas.

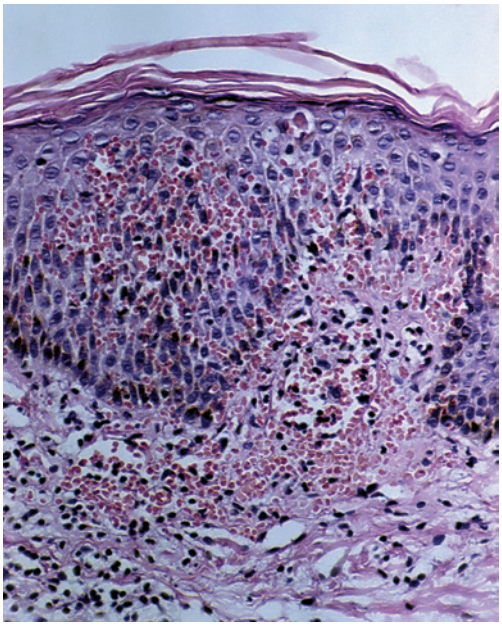


Figura 45-4. Pitiriasis rosada: lesiones diseminadas. linfocitos e importante extravasación de eritrocitos (HE, 40×).

puede ser pustular, urticariana, hemorrágica o purpúrica, tipo eritema multiforme y papular o vesicular; la penúltima afecta la cara, deja una pigmentación residual y se presenta sobre todo en la cara en jóvenes de piel oscura, y la última en menores de tres años. En pacientes con sida el cuadro clínico de la pitiriasis rosada no se modifica (cuadro 45-1).

Datos histopatológicos

No existen alteraciones patognomónicas; la imagen es semejante a la de una dermatitis espongiforme perivascular superficial. Se observan acantosis; espongiosis leve; exocitosis; paraqueratosis focal; extravasación de eritrocitos; infiltrado inflamatorio superficial y perivascular formado por linfocitos, histiocitos y neutrófilos, con pocos eosinófilos (fig. 45- 4); papilomatosis; homogeneización del colágeno y edema papilar, y extravasación de eritrocitos. En la placa primaria el infiltrado puede ser más profundo. Se han observado también células disqueratósicas, y células gigantes multinucleadas. A veces la imagen es psoriasiforme o liquenoide

Cuadro 45-1. Clasificación clínica de pitiriasis rosada (modificada de Urbina, Das, Sudy, *et al*.)

Placa heráldica
Sin placa
Únicamente placa, sin lesiones secundarias
Placas múltiples
Placa de localización atípica
Formas localizadas
Piel cabelluda, tronco, anular en pliegues (pitiriasis de Vidal), pliegues (inversa), extremidades, acral, líneas de Blaschko, unilateral
Morfología
Purpúrica o hemorrágica, urticarial, papular, folicular, vesicular, gigante, hipopigmentada, irritada, tipo eritema multiforme
Evolución
Recaída, recurrente, persistente, inducida por fármacos

Datos de laboratorio

Puede haber leucocitosis con neutrofilia y aumento de la sedimentación globular.

Diagnóstico diferencial

Erupciones por fármacos (fig. 11-5), dermatitis por contacto (fig. 4-2), psoriasis en gotas (fig. 48-13), secundarismo sifilítico (fig. 51-6), tiña del cuerpo (fig. 94-12), pitiriasis liquenoide, parapsoriasis (fig. 157-1), eccemátides (figs. 10-1 a 10-3), eritema anular centrífugo (fig. 162-1), eccema numular (figs. 9-2 y 9-3), dermatitis seborreica (fig. 8-8), dermatosis cenicienta (figs. 27-1 y 27-2), liquen plano (fig. 49-1), dermatosis purpúricas (fig. 168-2), exantemas (fig. 111-1). En el estudio histopatológico, con eritema anular centrífugo y parapsoriasis en gotas.

Tratamiento

Ninguno es específico; desaparece de manera espontánea. Es más importante instruir al paciente y confortarlo. Pueden

booksmedicos.org

aplicarse polvos inertes o coloides, y recomendar jabones suaves o sustitutos de jabón; glicerolado neutro de almidón; lociones con mentol y fenol u óxido de cinc, o cualquier emoliente. El tratamiento se recomienda en casos extensos y pruriginosos.

Si se administra aciclovir, se pueden usar dosis bajas (400 mg) o altas (800 mg), cinco veces al día durante una semana, o bien, eritromicina. No han mostrado efectividad la claritromicina ni la azitromicina. Ante síntomas muy intensos se puede aplicar ganciclovir, un glucocorticoide tópico o un antihistamínico por vía oral; hay controversia en cuanto al uso de glucocorticoides sistémicos (véase cap. 169); en algunas ocasiones se ha utilizado dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169). Se ha observado disminución del prurito y de la dermatosis con la aplicación de fototerapia con luz ultravioleta B (UVB), con exposiciones diarias en dosis que producen eritema, durante 5 a 10 días consecutivos; también hay mejoría con dosis bajas de UVA-1, iniciando con 10 a 20 J/cm y aumentando a 30 J/cm, 2 o 3 veces por semana; ni la UVB ni la UVA modifica la evolución final de la enfermedad.

Bibliografía

Ahmed N, Iftikhar N, Bashir U, *et al*. *Efficacy of clarithromycin in pityriasis rosea*. J Coll Physicians Surg Pak 2014;24(11): 802-5.

Allen RA, Janniger CK, Schwartz RA. *Pityriasis Rosea*. Cutis 1995; 56:188-202.

Amer A, Fischer H, Li X. *The natural history of pityriasis rosea in black American children: how correct is the "classic" des- cription?* Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161(5):503-6.

Ayanlowo O, Akinkugbe A, Olumide Y. *The pityriasis rosea calendar: a 7-year review of seasonal variation, age and sex distribution*. Nig Q J Hosp Med 2010;20(1):29-31.

Casavantes L, Bueno D, Arenas R. *Pitiriasis rosada de Gibert. Estudio clínico-patológico de 30 pacientes*. Dermatología Rev Mex 1985; 29(3):71-87.

Chen JF, Chiang CP, Chen YF, Wang WM. *Pityriasis rosea following influenza (H1N1) vaccination*. J Chin Med Assoc 2011; 74(6):280-2.

Chuh A, Dofitas BL, Comisel GG, *et al*. *Interventions for pityriasis rosea*. Cochrane Database Syst Rev 2007 Apr 18 ;(2).

Chuh A, Lee A, Zawar V, *et al*. *Pityriasis rosea an update*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005; 71(5):311-5.

Drago F, Ciccarese G, Rebora A, Parodi A. *Relapsing pityriasis rosea*. Dermatology 2014;229(4):316-8.

Drago F, Ciccarese G, Broccolo F, *et al*. *Pityriasis Rosea in Children: Clinical Features and Laboratory Investigations*. Dermatology 2015;231(1):9-14.

Drago F, Broccolo F, Rebora A. *Pityriasis rosea: an update with a critical appraisal of its possible herpes viral etiology*. J Am Acad Dermatol 2009; 61(2):303-18.

Drago F, Rebora A. *Treatments for pityriasis rosea*. Skin Therapy Lett 2009; 14(3):6-7.

Ehsani A, Esmaily N, Noormohammadpour P, *et al*. *The comparison between the efficacy of high dose acyclovir and erythromycin on the period and signs of pityriasis rosea*. Indian J Dermatol 2010; 55(3):246-8.

Kay MH, Rapini RP, Fritz KA. *Oral lesions in pityriasis rosea* Cutis 1985; 50:276-80.

Lim SH, Kim SM, Oh BH, *et al*. *Low-dose Ultraviolet A1 Phototherapy for Treating Pityriasis Rosea*. Ann Dermatol 2009; 21(3):230-6.

Mubki TF, Bin Dayel SA, Kadry R. *A case of Pityriasis rosea concurrent with the novel influenza A (H1N1) infection*. Pediatr Dermatol 2011; 28(3):341-2.

Prantsidis A, Rigopoulos D, Papatheodorou G, *et al*. *Detection of human herpesvirus 8 in the skin of patients with pityriasis rosea*. Acta Derm Venereol 2009; 89(6):604-6.

Rassai S, Feily A, Sina N, Abtahian S. *Low dose of acyclovir may be an effective treatment against pityriasis rosea: a random investigator-blind clinical trial on 64 patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25(1):24-6.

Rebora A, Drago F, Broccolo F. *Pityriasis rosea and herpesviruses: facts and controversies*. Clin Dermatol 2010; 28(5): 497-501.

Sankararaman S, Velayuthan S. *Multiple recurrences in pityriasis rosea a case report with review of the literature*. Indian J Dermatol 2014; 59(3):316.

Urbina F, Das A, Sudy E. *Clinical variants of pityriasis rosea.* World J Clin Cases. 2017;5(6):203-211.

Villalon-Gomez JM. *Pityriasis Rosea: Diagnosis and Treatment*. Am Fam Physician 2018;97(1):38-44.

Zawar V. *Pityriasis amiantacea-like eruptions in scalp: a novel manifestation of pityriasis rosea in a child*. Int J Trichology 2010; 2(2):113-5.

booksmedicos.org

Pitiriasis *rubra* pilar

CAPÍTULO 46

Sinonimia

Lichen ruber acuminatus, *pityriasis pilaris,* enfermedad de Devergie.

Definición

Enfermedad de causa desconocida, hereditaria o adquirida, caracterizada por pápulas foliculares hiperqueratósicas y placas eritematoescamosas, que predomina en las salientes óseas, y puede acompañarse de queratodermia palmoplantar y evolucionar a eritrodermia. La evolución es variable: a veces crónica y recidivante, en general benigna, y rara vez mortal.

Datos epidemiológicos

Dermatosis rara; ocurre un caso en 5 000 a 50 000 enfermos de la piel, y constituye sólo 0.025 a 1.3% de las consultas dermatológicas. Se presenta en ambos sexos y en cualquier raza, desde el nacimiento hasta los 70 años de edad; predomina durante el primer o quinto decenio de la vida. Las formas clásica juvenil y del adulto son las más frecuentes (86%).

Etiopatogenia

Se desconoce; es un trastorno de la queratinización que involucra el retinol y el metabolismo y transporte de la vitamina A. El tipo familiar tiene herencia autosómica dominante, expresividad variable y poca penetrancia, recientemente se ha involucrado una mutación en el gen CARD14 que codifica para caspasa; por lo general empieza durante la niñez. La forma adquirida se relaciona con infecciones, cuadros febriles, medicamentos (imiquimod), tumores malignos, enfermedades autoinmunes y traumatismos. Se cree que cuando sobreviene después de cuadros infecciosos seudogripales depende de liberación masiva de citocinas y una respuesta inflamatoria que altera el epitelio folicular y cutáneo.

Clasificación

(Modificada de Griffiths y González-López.)

A. Del adulto.
   I. Clásica.
   II. Atípica.
B. Juvenil.
   III. Clásica.
   IV. Circunscrita.
   V. Atípica.
C. Relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Cuadro clínico

Dermatosis diseminada que predomina en el dorso de manos, dedos, cara externa de antebrazos, muñecas, codos y rodillas, constituida por abundantes pápulas foliculares de 2 a 3 mm, del color de la piel, rojas, blanquecinas o amarillentas, acuminadas, y con un tapón córneo (figs. 46-1 y 46-2). A veces forma placas psoriasiformes; en las superficies articulares los pliegues están claramente marcados

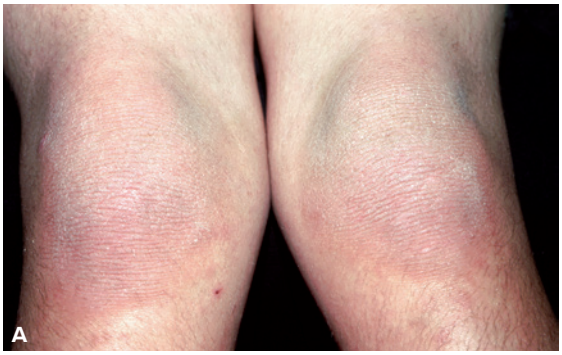


Figura 46-1. **A** y **B**. Pitiriasis *rubra* pilar.

booksmedicos.org

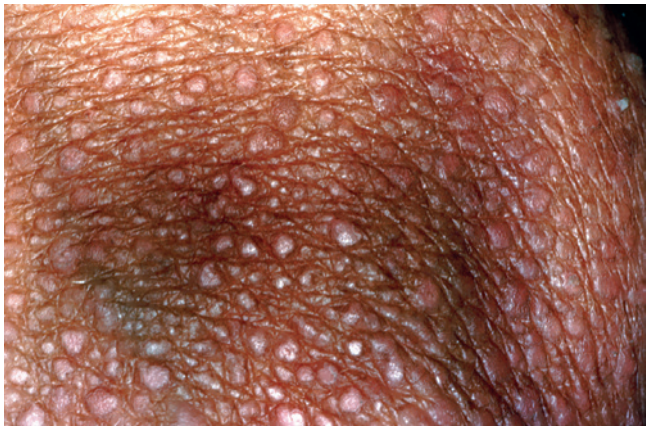


Figura 46-2. Pitiriasis *rubra* pilar: pápulas foliculares.

con islas de piel respetada. Puede haber queratodermia palmoplantar "en sandalia" (fig. 46-3), y en las uñas, estrías longitudinales, hiperqueratosis subungueal, y en ocasiones hemorragias en astilla. En casos extremos existe ectropión; en la mucosa oral puede haber erosiones y placas blanquecinas.

Empieza con enrojecimiento y descamación de la piel cabelluda, frente y pabellones auriculares. En la forma típica del adulto la distribución es cefalocaudal, mientras que la juvenil inicia en el hemicuerpo inferior, se puede generalizar en 2 a 3 meses (eritrodermia). No se presenta alteración del estado general; es posible que haya prurito. A veces se desencadena por exposición al frío, calor o por un proceso infeccioso. En general la evolución es crónica, con exacerbaciones y remisiones espontáneas; por lo general se autolimita en tres años, pero se ha observado duración de hasta 20 años.

Figura 46-4. Pitiriasis *rubra* pilar: clásica juvenil.

En clínica, las formas clásicas son semejantes entre sí, excepto por la edad a la que aparecen; la del adulto es la más frecuente (50%) (fig. 46-4), la familiar empieza en la niñez. El tipo circunscrito juvenil (25%) consta de placas eritematosas localizadas, con pápulas foliculares en los codos y rodillas, y queratodermia palmoplantar, que no progresan hacia las formas clásicas. En la atípica del adulto hay aspecto ictiosi-

Figura 46-3. **A.** Queratodermia en pitiriasis *rubra* pilar. **B.** Forma eritrodérmica.

booksmedicos.org

forme, queratodermia palmoplantar y alopecia ocasional. La juvenil atípica se presenta durante los primeros años de la vida y tiene evolución más crónica; se puede acompañar de un aspecto esclerodermiforme en las palmas y plantas (fig. 46-5). En este grupo por lo general se encuentran los casos familiares. La variante relacionada con infección por VIH es similar a la clásica del adulto, se acompaña de acné conglobata, hidrosadenitis y liquen espinuloso.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis difusa, en especial folicular; el tapón córneo está atravesado por un pelo atrófico o trozado; se observa hiperqueratosis que alterna ortoqueratosis con paraqueratosis vertical y horizontal (modelo en tablero de ajedrez), acantosis, procesos interpapilares ensanchados o alargados, infiltrado linfocítico leve e inespecífico, y vasodilatación. Es posible que haya atrofia de glándulas sebáceas o falta de éstas, e hipertrofia del músculo erector del pelo (fig. 46-6). Rara vez se observan eosinófilos, acantólisis y disqueratosis acantolítica.

Pronóstico

Es bueno para la vida, aunque la enfermedad es crónica y resistente al tratamiento. Las clásicas casi siempre remiten en menos de tres años (80%); en la forma atípica no existe probabilidad de regresión, y en la juvenil circunscrita la evolución es incierta. La relacionada con VIH es grave, y puede ser mortal.

Figura 46-5. **A** y **B** Pitiriasis *rubra* pilar: atípica juvenil.

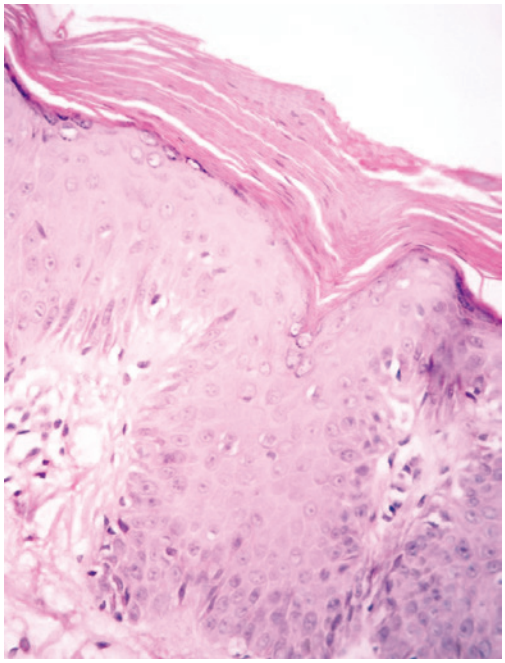


Figura 46-6. Paraqueratosis en tablero de ajedrez (HE, 40×).

Diagnóstico diferencial

Queratosis pilar, eccemátides foliculares (fig. 10-1), frinoderma y psoriasis (figs. 48-13 y 48-20).

Tratamiento

Puede curar sola. No hay medicamentos específicos. En las formas circunscritas se recomienda tratamiento por vía tópica, y en las generalizadas el mismo tratamiento aunado al sistémico. Se utilizan: lubricación, antihistamínicos, compresas húmedas, pomadas saliciladas, urea, calcipotriol (véase cap. 169), tacalcitol, nicotinamida, tazaroteno o alquitranes. Cuando fracasan los anteriores, se administra vitamina A en dosis altas, 150 000 a 300 000 UI/día durante dos meses, con reducción de la dosis e interrupción para evitar la toxicidad. Los retinoides se consideran de primera línea, aunque hay recurrencia en 17% (véase cap. 169). Se utiliza isotretinoína o acitretina, 0.5 a 1 mg/kg/día por vía oral hasta la remisión de los síntomas, y se continúa con dosis de sostén de 5 a 10 mg (cap. 2); también se usa alitretinoína. Ha llegado a utilizarse el metotrexato (véase cap. 169), 10 a 25 mg por semana en dosis única dividida en tres partes, que se administran cada 12 h; debe valorarse la proporción riesgo: beneficio. Muestra respuesta a psoralenos más luz ultravioleta A (PUVA), UVA1 y UVB de banda angosta, pero empeora con imiquimod. No está bien valorado

booksmedicos.org

el tratamiento con el método de Goeckerman (cap. 48), fotoféresis, ciclosporina A (véase cap. 169), metotrexato (véase cap. 169), azatioprina (véase cap. 169), estanozolol, ni con vitamina D3 (véase cap. 169). Los medicamentos biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral-α (*tumor necrosis factor*-α [TNF-α]) han mostrado respuesta a los 5 meses en las formas de adultos (véase cap. 169), como infliximab, adalimumab, etanercept, y ustekinumab; en los pacientes con infección por VIH la pitiriasis muestra respuesta a los antirretrovirales.

Bibliografía

Abbott RA, Griffiths WA. *Pityriasis rubra pilaris type 1 spontaneously resolving after 20 years.* Clin Exp Dermatol 2009; 34(3):378-9.

Allison DS, el-Azhary RA, Calobrisi SD, *et al.* *Pityriasis rubra pilar in children.* J Am Acad Dermatol 2002; 47:386-9.

Amann PM, Susic M, Glüder F, *et al.* *Alitretinoin (9-cis retinoic acid) is effective against pityriasis rubra pilaris: a retrospective clinical study.* Acta Derm Venereol 2015;95(3):329-31.

Bravo EA, Carrion L, Paucar SM, *et al.* *Successful treatment of pityriasis rubra pilaris with adalimumab-case report.* Dermatol Online J 2014; 20(4):223-74.

De D, Dogra S, Narang T, Radotra BD, Kanwar AJ. *Pityriasis rubra pilaris in a HIV-positive patient (Type 6 PRP).* Skin- med 2008; 7(1):47-50.

Dicken CH. *Treatment of classic pityriasis rubra pilaris.* J Am Acad Dermatol 1994; 31:997-9.

Eytan O, Sarig O, Sprecher E, van Steensel MA. *Clinical response to ustekinumab in familial pityriasis rubra pilaris caused by a novel CARD14 mutation.* Br J Dermatol 2014; 171(2):420-2.

Garcovich S, Di Giampetruzzi AR, Antonelli G, *et al.* *Treatment of refractory adultonset pityriasis rubra pilaris with TNF-alpha antagonists: a case series.* J Eur Dermatol Venereol 2010; 24(8):881-4.

Gómez-Moyano E, Crespo-Erchiga A, Vera-Casaño A, *et al.* *Pitiriasis rubra pilaris acantolítica durante tratamiento con imiquimod 5% crema.* Actas Dermosifiliogr 2010; 101(10):898-900.

González-López A, Velasco E, Pozo T, Del Villar A. *HIV associated pityriasis rubra pilaris responsive to triple antiretroviral therapy.* Br J Dermatol 1999; 140(5):931-4.

Griffiths WAD. *Pityriasis rubra pilaris: the problem of its classification (Letter).* J Am Acad Dermatol 1992; 26:140-1.

Iredale HE, Meggitt SJ. *Photosensitive pityriasis rubra pilaris.* Clin Exp Dermatol 2006; 31(1):36-8.

Klein A, Landthaler M, Karrer S. *Pityriasis rubra pilaris: a review of diagnosis and treatment.* Am J Clin Dermatol 2010; 11(3): 157-70.

Marrouche N, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. *Pityriasis rubra pilaris: clinicopathological study of 32 cases from Lebanon.* Int J Dermatol 2014; 53(4):434-9.

Pérez-Hernández J, Frías-Ancona G, Hierro-Orozco S. *Opciones terapéuticas de la pitiriasis rubra pilaris; revisión.* Dermatol CMQ 2008; 6(3):180-6.

Petrof G, Almaani N, Archer CB, *et al.* *A systematic review of the literature on the treatment of pityriasis rubra pilaris type 1 with TNF-antagonists.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27(1): e131-5.

Rodríguez O. *Pitiriasis rubra pilaris.* Dermatología Rev Mex 1981; 25(3):339-423.

Vergilis-Kalner IJ, Mann DJ, Wasserman J, et al. *Pityriasis rubra pilaris sensitive to narrow band-ultraviolet B light therapy.* J Drugs Dermatol 2009;8(3):270-3.

Vila-Mas AT, García-Muret MP, Alomar A. *Pitiriasis rubra pilar.* Piel 2003; 18(8):409-15.

Yang CC, Shih IH, Lin WL, et al. *Juvenile pityriasis rubra pilaris: report of 28 cases in Taiwan.* J Am Acad Dermatol 2008; 59(6):943-8.

Zhang YH, Zhou Y, Ball N, et al. *Type I pityriasis rubra pilaris: upregulation of tumor necrosis factor alpha and response to adalimumab therapy.* J Cutan Med Surg 2010; 14(4): 185-8.

booksmedicos.org

Poroqueratosis

CAPÍTULO 47

Definición

Trastorno de la queratinización con una expresión morfológica muy variada que permite distinguir al menos seis variantes clínicas. Se caracteriza por pápulas o placas queratósicas, con extensión centrífuga y borde elevado, únicas o múltiples, de evolución crónica. El estudio histológico demuestra una columna de células paraqueratósicas o laminilla cornoide. Las más frecuentes son la forma clásica (de Mibelli), diseminada y una actínica, superficial. No se conoce un tratamiento eficaz.

Datos epidemiológicos

Afecta a cualquier raza, a ambos sexos, y predomina en varones durante la niñez y en adultos jóvenes; suele haber antecedentes familiares. Es rara; se conocen 250 casos en la bibliografía mundial. La forma actínica, que se observa después de los 16 años de edad y en adultos maduros, es la más frecuente; la lineal predomina en niños y adolescentes.

Etiopatogenia

Es un trastorno genético heterogéneo o por mutación, de una patogenia desconocida. En la forma actínica superficial se han identificado alteraciones en los loci 12q23.2-24, 15q25.1-26.1 (*DSAP1* y *DSAP2*), 1p31.3-p31.1, 18p11.3 y 16q24.1-24.3, con mutaciones en familias chinas en el gen cinasa mevalonato (MVC); la forma palmoplantar y diseminada (*palmaris plantaris et disseminata*) está mapeada en el locus 12q24.1-24.2 (*DSAP1*). Los estudios ultraestructurales sugieren que las diferentes formas clínicas son variantes de una misma enfermedad. Se postula una teoría de clonas anormales de queratinocitos epidérmicos, que sugiere inestabilidad cromosómica; esta expansión clonal se presentaría en individuos susceptibles o con alteraciones inmunitarias (síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida], receptores de trasplantes, tratamiento con medicamentos biológicos) y quedaría activada por diferentes estímulos, entre ellos la luz solar, PUVA, UVB y UVB de banda angosta. No se conoce bien la participación citotóxica de los linfocitos en el epitelio clonal. La herencia parece ser autosómica dominante, de penetrancia variable, o multifactorial con expresividad variable. La forma lineal es un mosaicismo. En el ámbito ultraestructural se ven trastornos de la maduración de queratinocitos y sobreexpresion del gen P53 que podría explicar el potencial oncogénico.

Clasificación

I. Forma clásica de Mibelli.
II. Diseminada superficial: actínica, no actínica, de inmunosuprimidos.
III. Lineal.
IV. *Punctata palmaris et plantaris.*
V. Palmoplantar y diseminada (*palmaris plantaris et disseminata*).
VI. Facial atípica y sindromática.

Cuadro clínico

La forma clásica empieza durante la niñez, puede localizarse en la cara, tronco, extremidades, genitales, palmas, plantas y mucosas, e incluso en uñas. Hay un número variable de placas anulares queratósicas e hiperpigmentadas de color café (marrón) o rojizo, con bordes elevados y centro atrófico (fig. 47-1). A menudo son escasas, pero pueden ser únicas o múltiples; su tamaño varía de 4 a 20 cm (gigantes), y empiezan como pápulas queratósicas (fig. 47-2); pocas veces son pruriginosas, con fenómeno de Koebner e influencia tardía de la luz solar, que eleva la pigmentación y el prurito. No se presentan manifestaciones generales; da origen a neoplasias (basocelulares o espinocelulares) en 7% de los pacientes. Se ha descrito una forma facial atípica con placas atróficas (fig. 47-6). El síndrome CAP se caracteriza por craneosinostosis, alteraciones anales y poroqueratosis. La forma clásica puede mostrar transformación maligna.

La forma actínica, o poroqueratosis de Chernosky y Freeman, predomina en zonas expuestas a la luz solar; las lesiones son abundantes, bilaterales, con tendencia a la simetría, pequeñas, poco notorias, de 0.5 a 4.5 cm, la mayor parte de 0.5 a 1 cm, poco queratósicas e intensamente pruriginosas, y pueden dejar atrofia leve (fig. 47-3); no existe fenómeno de Koebner. La exposición a la luz solar desencadena exacerbación y aumento del número de lesiones.

Hay una variante superficial diseminada no actínica que predomina en mujeres; se observan múltiples placas pequeñas, asimétricas, principalmente en las extremidades. La forma superficial predomina en sujetos con alteraciones inmunitarias, es similar a las formas anteriores, pero no es indispensable la exposición a la luz solar para que aparezca.

Las formas que no se ajustan por completo a la clásica constituyen un solo grupo; la forma lineal o zoniforme causa lesiones hiperqueratósicas lineales con una forma localizada que sigue las líneas de Blaschko, y otra generaliza-

booksmedicos.org

Figura 47-1. **A**, **B** y **C**. Poroqueratosis de Mibelli.

Figura 47-2. Poroqueratosis: lesiones verrugosas.

Figura 47-3. Poroqueratosis actínica diseminada.

da. Se presenta aislada o acompaña a cualquiera de las formas anteriores (fig. 47-4); puede haber afección de la uña. La forma punctata es excepcional, se presenta durante la adolescencia con lesiones queratósicas puntiformes palmoplantares; la forma diseminada también afecta a adolescentes, e inicia con lesiones palmoplantares que luego se diseminan (fig. 47-5). Se han descrito una forma facial atípica con placas atróficas (fig. 47-6) y una forma folicular; la forma pticotrópica (*ptychotropica*) o verrugosa inflamatoria es una placa eccematosa circunferencial perianal con múltiples laminillas cornoides. La forma clásica puede malignizarse.

Datos histopatológicos

Se caracteriza por una invaginación epidérmica llena de una columna de células paraqueratósicas en "pila de platos" denominada laminilla cornoide (fig. 47-7). Por debajo falta la granulosa; se presenta licuefacción y degeneración de la basal, con reacción inflamatoria dérmica, constituida por un infiltrado que destruye células epidérmicas. Las alteraciones son más notorias en la forma clásica, poco llamativas

booksmedicos.org

Figura 47-4. Poroqueratosis lineal.

en la superficial y actínica, y en la folicular se observan en el infundíbulo.

Diagnóstico diferencial

Tiña del cuerpo (fig. 94-9), nevo epidérmico lineal (fig. 125-1), liquen estriado (figs. 49-21 y 49-22), psoriasis (fig. 48-13), elastoma perforante, enfermedad de Kyrle. La laminilla cornoide no es patognomónica, se puede encontrar en verrugas, ictiosis e hiperqueratosis nevoide. Con dermoscopia se puede ver en la periferia una banda con doble carril que corresponde a la laminilla cornoide.

Figura 47-5. Poroqueratosis palmoplantar.

Figura 47-6. Poroqueratosis facial atípica.

Tratamiento

No hay tratamiento eficaz. En la forma superficial se recomienda crema de 5-fluorouracilo al 5% una vez al día durante varias semanas. En las formas pruriginosas puede ser conveniente administrar un antihistamínico por vía oral. La terapéutica ha sido muy variada, se usan por vía tópica glucocorticoides (véase cap. 169), queratolíticos, acitretina o isotretinoína, antralina, calcipotriol (véase cap. 169), tacalcitol, tacrolimus, pimecrolimus, imiquimod en crema al 5%, o diclofenaco en gel al 3%, así como raspado (curetaje), criocirugía, PUVA, terapia fotodinámica, láser de anilinas, rubí, neodimio o de CO_2. Recientemente se ha recurrido a terapia biológica (véase cap. 169).

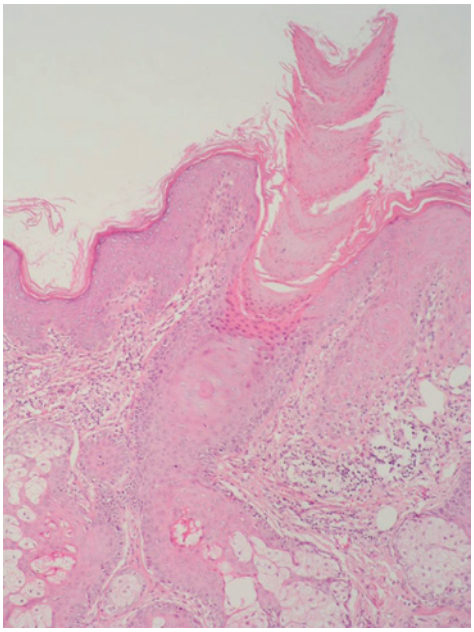


Figura 47-7. Poroqueratosis: laminilla cornoide (HE, 40×).

booksmedicos.org

Bibliografía

Arun B, Pearson J, Chalmers R. *Disseminated superficial actinic porokeratosis treated effectively with topical imiquimod 5% cream*. Clin Exp Dermatol 2011; 36(5):509-11.

Bencini PL, Tarantino A, Grimalt R, *et al.* *Porokeratosis and immunosuppression*. Br J Dermatol 1995; 132(1):74-8.

Biswas A. *Cornoid Lamellation Revisited: A propose of Porokeratosis With Emphasis on Unusual Clinicopathological Variants*. Am J Dermatopathol 2014 en prensa.

Carranza DC, Haley JC, Chiu M. *Facial porokeratosis*. Skinmed 2008; 7(1):51-2

Ferreira FR, Santos LD, Tagliarini FA, Lira ML. *Porokeratosis of Mibelli-literature review and a case report*. An Bras Dermatol 2013; 88(6 Suppl 1):179-82.

Gutierrez EL, Galarza C, Ramos W, *et al.* *Facial porokeratosis: A series of six patients*. Australas J Dermatol 2010; 51(3):191-4. Kawara S, Oiso N, Kawada A. *Disseminated superficial actinic porokeratosis in a patient undergoing treatment with long-term narrowband ultraviolet B for psoriasis*. J Dermatol 2011; 38(6):585-7.

López-García L, Lamoglia L, Asz-Sigall *et al.* *Poroqueratosis. Un mismo trastorno genético con diferente expresividad clínica*. Der- matol CMQ 2007; 5(4):239-48.

Lorenz GE, Ritter SE. *Linear porokeratosis: a case report and review of the literature*. Cutis 2008; 81(6):479-83.

Luan J, Niu Z, Zhang J, *et al.* *A novel locus for disseminated superficial actinic porokeratosis maps to chromosome 16q24.1-24.3*. Hum Genet 2011; 129(3):329-34.

Mora I, Sánchez JL, García A. *Poroqueratosis de Mibelli: Revisión y clasificación de 22 casos*. Actas Dermosifiliogr 1984; 75(11-12):435-45.

Morton CA, Shuttleworth D, Douglas WS. *Porokeratosis and Crohn's disease*. J Am Acad Dermatol 1995; 32(5 pt 2): 894-7.

Panasiti V, Rossi M, Curzio M, *et al.* *Disseminated superficial actinic porokeratosis diagnosed by dermoscopy*. Int J Dermatol 2008; 47(3):308-10.

Robati RM, Rahmati-Roodsari M, Ayatollahi A, Hejazi S. *Facial and bilateral acral porokeratosis with nail dystrophy: A case report*. Dermatol Online 2011;17(1):5.

Vera-Izaguirre DS, Serrano G, Vega-Memije E, *et al.* *Poroqueratosis facial. Informe de un caso tratado con tacrolimus tópico*. Dermatol CMQ 2007; 5(4):253-6.

Wang NS, Gruson LM, Kamino H. *Facial follicular porokeratosis: a case report*. Am J Dermatopathol 2010; 32(7):720-2.

Xia K, Deng H, Xia JH, *et al.* *A novel locus (DSAP2) for disseminated superficial actinic porokeratosis maps to chromosome 15q25.1-26.1*. Br J Dermatol 2002; 147(4):650-4.

Zhao M, Sanusi T, Zhao Y, *et al.* *Porokeratosis with follicular involvement: report of three cases and review of literatures.* Int J Clin Exp Pathol 2015;8(4):4248-52.

booksmedicos.org

Psoriasis

CAPÍTULO 48

Definición

Enfermedad sistémica inflamatoria crónica, habitualmente pruriginosa, es de origen multifactorial y tiene una base inmunogenética; en la piel se caracteriza por placas eritematoescamosas bien definidas que se sitúan principalmente en codos, rodillas, región sacra y piel cabelluda, aunque puede afectar toda la superficie cutánea, las articulaciones y las uñas. Hay hiperplasia epidérmica y queratopoyesis acelerada. Se desconoce la causa, pero parecen influir factores inmunitarios, genéticos, psicosomáticos, ambientales y bacterianos. Actualmente se considera una enfermedad sistémica relacionada con síndrome metabólico y riesgo de infarto del miocardio.

Datos epidemiológicos

Es frecuente en todo el mundo, particularmente en personas de raza blanca en Europa (sobre todo en Dinamarca), en donde afecta a 0.1 a 3% de la población, y en Estados Unidos, donde la frecuencia es de 0.5 a 4.6% (1.2 a 11 millones), lo cual equivale a 150 000 a 2 600 000 casos nuevos por año. Es menos frecuente en Asia, África y Latinoamérica. En México se presenta en alrededor de 2% de la consulta dermatológica y se calcula que más de 2 millones de habitantes sufren este padecimiento.

Afecta a ambos sexos y ocurre a cualquier edad, con cierto predominio entre el segundo y cuarto decenios de la vida. Del total de los casos, 10 a 15% ocurre en niños, principalmente mujeres; en 33% de los enfermos aparece antes de los 20 años de edad. Se observan formas leves en 77%, el resto son moderadas a graves; la forma artropática se presenta en 1 a 15%. En portadores de virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) la frecuencia varía de 1.3 a 2.5%.

Etiopatogenia

Es autoinmunitaria y multifactorial, con fuerte influencia genética, y variabilidad fenotípica. Se postulan muchas teorías, entre ellas:

Genética. Hay antecedentes familiares en 33% de los enfermos; 71% de los pacientes con psoriasis infantil tienen historia familiar de psoriasis; se cree que la transmisión es autosómica dominante o multifactorial (poligénica). Se le ha relacionado con los antígenos HLA-Cw6 más fuertemente, HLA-B13 y HLA-Bw57. La presencia de HLA-Cw*0602 está relacionada con psoriasis de inicio más temprano y más grave, y se ha encontrado en 100% de los pacientes con psoriasis *guttata*. También se encuentra frecuencia alta de HLA-Cw*0602 en pacientes con artritis psoriásica, junto con HLA-B27, HLA-B38 y HLA-B39 en comparación con controles. El gen de mayor susceptibilidad a la psoriasis, *PSORS1*, se encuentra en el complejo mayor de histocompatibilidad (cromosoma 6p21.3) y el gen *PSORS2* en el brazo largo del cromosoma 17 (17q24-q25). En otros loci se encuentran los genes *PSORS3* (4q), *PSORS4* (1cen-q21), *PSORS5* (3q21), *PSORS6* (19p), *PSORS7* (1p) y *PSORS9* (4q31). En las placas de psoriasis se ha identificado la expresión genómica de 1 400 genes distintos.

Regulación de queratinocitos. Se observa gran actividad mitótica y bioquímica; se ha demostrado aumento de la capacidad de reproducción epidérmica, con disminución de la duración del ciclo celular de tres semanas a sólo tres días. El fenómeno fundamental consiste en aumento de la proliferación de queratinocitos epidérmicos, y alteración de su diferenciación; en el compartimiento suprabasal se presenta menor expresión de queratinas K1 y K10, que quedan reemplazadas por K6 y K16; esta última expresa maduración alterada del queratinocito. En estudios experimentales se ha postulado una posible interrelación en la expresión de interleucina (IL)-1 y moléculas de adherencia intercelular-1 (*intercellular adhesion molecule-1* [ICAM-1]) en queratinocitos. También participan células presentadoras de antígenos y otras citocinas como el interferón-γ (IFN-γ).

Alteraciones inmunitarias. La activación de los genes desencadena mecanismos de inmunidad innata y adquirida en los que participan células dendríticas, linfocitos, neutrófilos, células endoteliales, mastocitos, queratinocitos y terminaciones nerviosas. Las células dendríticas son las iniciadoras ante estímulos antigénicos (p. ej., estreptocócicos) no definidos aún en todos los pacientes. Hay acumulación y activación de linfocitos T y de las otras células inflamatorias, así como producción de citocinas derivadas de la epidermis. La más importante es el factor de necrosis tumoral-α (*tumor necrosis factor-a* [TNF-α]) que proviene de las células dendríticas, macrófagos y células T; aumenta la inflamación local, activa las células dendríticas y la maduración de las células al reclutar células T de memoria y aumentar las funciones efectoras de las mismas, induce hiperproliferación

booksmedicos.org

de los queratinocitos y regula las células endoteliales. Otras anormalidades inflamatorias y de la función inmunitaria incluyen trastornos del metabolismo del ácido araquidónico, con aumento de las vías de la lipooxigenasa. Los leucotrienos producidos en abundancia actúan como factores quimiotácticos de neutrófilos, y son trascendentales en el inicio de la psoriasis y su persistencia. Ahora se reconoce como un trastorno inmunitario con predominio de respuesta Th1, en el cual las células T de memoria CD4+ y CD8+ (CD4+ CD45RO+ y CD8+ CD45RO+) estimulan la hiperproliferación de queratinocitos. En el avance de la dermatosis está implicada la activación patológica de estos linfocitos y su coestimulación con linfocitos CD80. Asimismo, aunque es paradójico, en sujetos con infección por HIV puede haber empeoramiento de la enfermedad ante decremento de células T. Se ha sugerido que la psoriasis es una enfermedad autoinmunitaria de células T CD8+, porque estas células están involucradas en al menos 80% de las lesiones epidérmicas. La acción e interacción de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento (como factor de crecimiento tipo insulínico-γ [*insulin-like growth factor*-γ, IGF-γ] e IGF-1, factor de crecimiento de queratinocitos, factor de crecimiento endotelial y ampiregulina), son muy complejas en esta enfermedad; también se estudia la interacción mediada por receptores de superficie (integrinas) y la expresión de los mediadores de la respuesta inmunitaria innata, así como de proteasas y sus inhibidores. Actualmente, el microbioma cutáneo e intestinal parece tener un papel fundamental en la fisiopatología de la autoinmunidad.

Alteraciones neurógenas. Un aumento de la concentración de neuropéptidos (β-endorfinas) puede afectar la sustancia P, y causar alteraciones de la respuesta eritematosa neurógena, y de la transmisión de estímulos a través de fibras nerviosas sensoriales. En pacientes susceptibles, la psoriasis puede ser inducida o empeorada (fenómeno de Koebner) por: traumatismos que probablemente liberen citocinas inflamatorias que desenmascaran autoantígenos; reacciones fototóxicas a la luz solar o PUVA (psoralenos más luz ultravioleta A); alergenos por contacto; infecciones cutáneas; fármacos como glucocorticoides, litio, antipalúdicos, bloqueadores β, antiinflamatorios no esteroideos y bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina, y en la forma en gotas, especialmente en jóvenes, infecciones faríngeas estreptocócicas. La enfermedad es más grave en obesos, fumadores y en sujetos con infección por HIV. No se ha demostrado que sea una enfermedad psicosomática, si bien aparecen trastornos de este tipo como consecuencia del aspecto antiestético de las lesiones con sus repercusiones sociales, económicas y psicológicas. En las formas eritrodérmicas puede haber complicaciones metabólicas, de la termorregulación y hematológicas; cambios hemodinámicos; pérdida de proteínas, así como alteraciones de líquidos y electrólitos.

El tabaquismo, el alcoholismo y el estrés se han relacionado con la presentación de la psoriasis, con mayor severidad y con mala respuesta terapéutica.

Clasificación

Según la edad de presentación, la evolución clínica y los antecedentes genéticos, se clasifica en tipos I, juvenil y II, del adulto.

Por su localización en:

a) De la piel cabelluda.
b) De la zona del pañal.
c) De uñas.
d) Facial.
e) Palmo-plantar.
f) Invertida (de pliegues).
g) De glande y prepucio.
h) Laríngea y ocular.
i) Bucolingual.
j) Universal.

Por su morfología:

a) Gotas.
b) Placas.
c) Anular.
d) *Gyrata*.
e) Numular.
f) Ostrácea.
g) Circinada.
h) Lineal.
i) Rupioide.
j) Folicular.
k) Eritrodérmica.
l) Pustulosa.

Esta última tiene tres formas: pustulosis generalizada de von Zumbusch, pustulosis palmo-plantar y acrodermatitis continua supurativa de Hallopeau.

El tipo I (juvenil), que es el más temprano, se caracteriza por aparición antes de los 40 años de edad, en promedio los 20 años; hay antecedentes familiares, y relación con HLA (definitiva con HLA-Cw6 [85%] y posible con HLAB13, HLA-B17). El trastorno tiende a ser más generalizado, resistente a tratamiento, y grave.

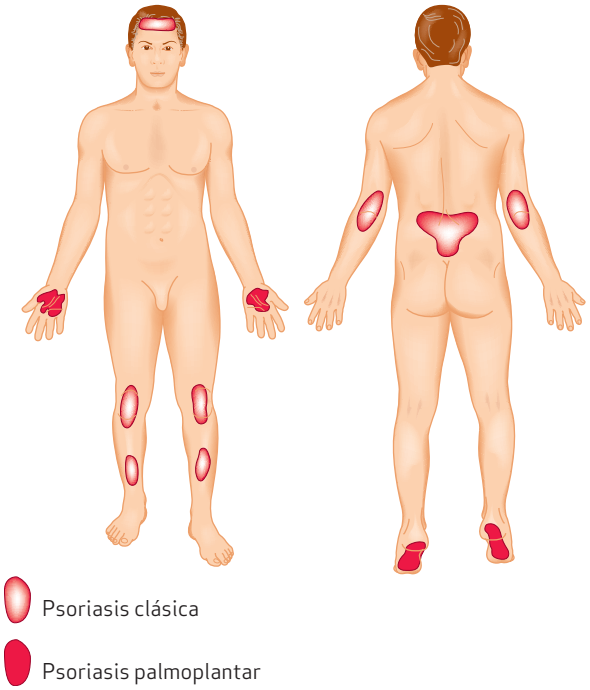
El tipo II (del adulto) es de aparición tardía, después de los 40 años de edad, por lo general alrededor de los 60 años. En ocasiones se observan antecedentes familiares. No existe relación con HLA. La evolución clínica es benigna.

Cuadro clínico

La dermatosis es bilateral, con tendencia a la simetría. Predomina en piel cabelluda, salientes óseas como codos y rodillas, región sacra y caras de extensión de extremidades (figs. 48-1 a 48-3; esquema 48-1). En ocasiones afecta ombligo, palmas de las manos, plantas de los pies, genitales y mucosa bucal, y pliegues de flexión (psoriasis invertida) (figs. 48-4 a 48-7). Las lesiones a veces son únicas, pero también pueden ser generalizadas (figs. 48-8 a 48-10).

En la psoriasis vulgar la dermatosis está constituida por eritema y escamas que se agrupan en placas de bordes

booksmedicos.org



Esquema 48-1. Topografía de la psoriasis.

Figura 48-2. Psoriasis en placas.

netos, de forma y tamaño muy variables; la descamación es blanca, nacarada, de aspecto yesoso, o micácea; puede cubrir toda la placa o parte de ella (fig. 48-11). En la psoriasis en gotas o *guttata* las lesiones predominan durante la niñez, son pequeñas (0.5 a 1.5 cm), se presentan en forma eruptiva, y se relacionan con infecciones faringoamigdalinas (figs. 48-12 y 48-13). Cuando hay afección de los pliegues se habla de psoriasis invertida; en lactantes se presenta una forma que afecta la zona del pañal. Son variantes morfológicas raras la forma rupioide, con placas queratósicas muy

Figura 48-1. Psoriasis en salientes óseas.

Figura 48-3. **A** y **B**. Psoriasis en la piel cabelluda.

booksmedicos.org

Figura 48-4. Psoriasis palmar.

Figura 48-5. Psoriasis del dorso de las manos.

pequeñas, que semejan las valvas de una concha, y la ostrácea que se manifiesta por placas con escamas superpuestas que recuerdan la concha de una ostra (fig. 48-8). En la folicular existen escamas en los orificios foliculares.

En piel cabelluda tiende a presentarse hasta el límite de implantación del pelo; las lesiones adoptan forma de casquete, o aparecen en zonas aisladas, casi sin afectar la cara,

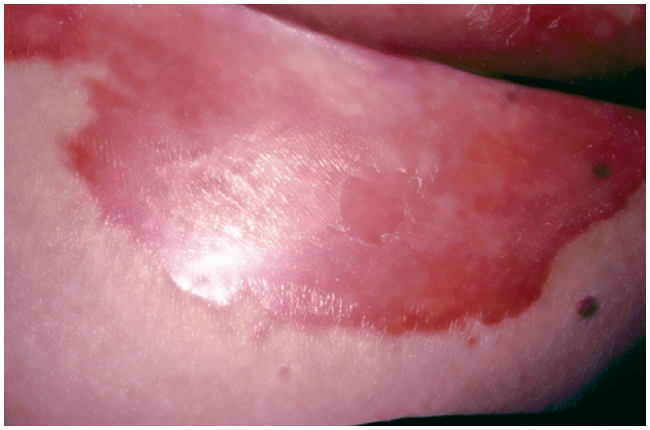


Figura 48-6. Psoriasis invertida, región submamaria.

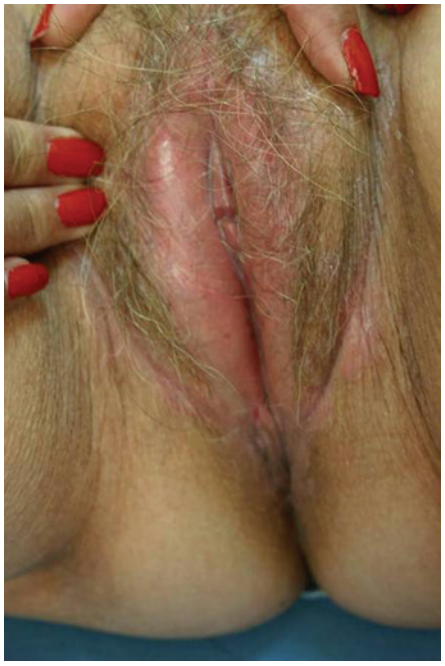


Figura 48-7. Psoriasis vulvar.

Figura 48-8. **A** y **B**. Psoriasis ostrácea.

booksmedicos.org

Figura 48-9. **A** y **B**. Psoriasis de grandes placas.

aunque esto sucede con regularidad en niños (fig. 48-3). En lesiones palmoplantares y generalizadas puede haber fisuras, pústulas y limitación de los movimientos (figs. 48-4, 48-5, 48-14 y 48-15). La relación con dermatitis seborreica se denomina sebopsoriasis y la vinculación con una dermatitis crónica, eccema-psoriasis (fig. 48-16).

Figura 48-10. Eritrodermia psoriásica.

En un alto porcentaje de los enfermos puede afectar las uñas (40%); se observan erosiones puntiformes u hoyuelos (signo del dedal), hiperqueratosis subungueal, onicólisis (mancha de aceite), eritroniquia (mancha salmón) y leuconiquia (figs. 48-17 y 48-18); es rara la afección exclusivamente ungueal. En algunos casos se acompaña de lengua fisurada, y principalmente geográfica o glositis migratoria (fig. 48-19). Los genitales de hombres y mujeres pueden ser

Figura 48-11. Psoriasis arciforme.

booksmedicos.org

Figura 48-12. Psoriasis en niños. **A**. Rostro; **B**. En brazo.

Figura 48-13. Psoriasis en gotas.

Figura 48-14. Psoriasis palmar crónica.

Figura 48-15. **A** y **B**. Psoriasis plantar.

las únicas áreas afectadas o ser parte de una forma diseminada o generalizada.

La evolución es crónica por brotes; puede desaparecer sola, o empeorar, pero es raro que ponga en riesgo la vida;

Figura 48-16. Eccema-psoriasis.

booksmedicos.org

Figura 48-17. Psoriasis ungueal: signo del dedal.

Figura 48-19. Psoriasis: glositis migratoria.

la forma en gotas es la de mejor pronóstico. Al remitir, las lesiones no dejan cicatriz, pero pueden dejar manchas hiperpigmentadas o hipopigmentadas. En general es asintomática, pero puede haber prurito después de exposición a la luz solar, o en lesiones de la piel cabelluda. El estado general es bueno; en formas graves puede haber anorexia, náuseas y fiebre. Se presenta *fenómeno de Koebner* (cap. 113) o inducción isomórfica de lesiones traumáticas (fig. 48-20). Permiten la identificación rápida el signo de la bujía o parafina o membrana de Duncan (desprendimiento de las escamas al raspar las lesiones), y el de Auzpitz o del rocío sangrante (pequeños puntos hemorrágicos en el sitio raspado con un instrumento romo o una cureta de Brocq). La aparición de un halo claro alrededor de las placas eritematosas, más frecuente después de radiación UV o aplicación de corticosteroides, se conoce como signo de Woronoff.

La *eritrodermia* se caracteriza por afectar más de 90% de la superficie corporal (figs.15-1 y 48-10), con prurito intenso, fiebre de 39 a 40 °C y afección del estado general. Puede ser espontánea o desencadenarse por sustancias tópicas como creosota (compuesto químico derivado de los alquitranes), y sobre todo por glucocorticoides locales o sistémicos. Otra variante es la forma generalizada aguda de von Zumbusch, que es precedida por otra forma clínica, es difícil de controlar y se caracteriza por fiebre y lesiones pustulares sobre una base eritematosa (fig. 48-21); por lo general se precipita por supresión esteroidea; se consideran variantes la anular y localizada palmoplantar (fig. 48-22).

Además de pústulas, la psoriasis palmo-plantar puede producir queratodermia y en ocasiones es altamente incapacitante, aunque su extensión sea limitada.

La frecuencia de la artropatía varía de 1 a 3%, y en sajones, de 10 a 25%. Por lo general se presenta después de

Figura 48-18. Psoriasis ungueal: distrofia total.

Figura 48-20. Psoriasis en gotas y fenómeno de Koebner.

booksmedicos.org

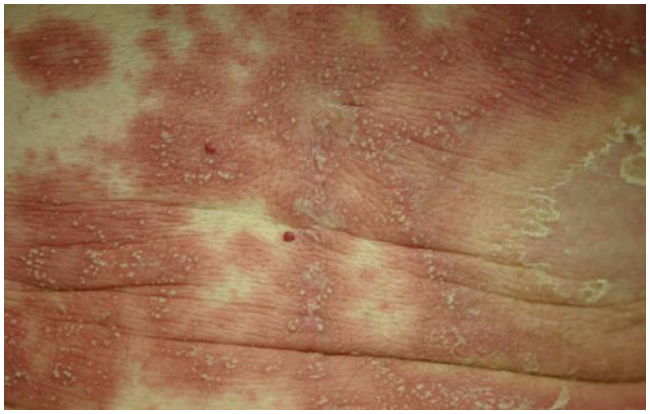


Figura 48-21. Psoriasis generalizada aguda de von Zumbusch.

iniciada la dermatosis y con menor frecuencia antes o al mismo tiempo. Es inflamatoria y progresiva, y varía desde leve o moderada no destructiva hasta grave y rápidamente destructiva. El factor reumatoide está presente en 3 a 13% de los pacientes. Puede presentarse como poliartritis crónica progresiva, con afección principalmente de las articulaciones interfalángicas de las manos y los pies. Se presenta dolor y flogosis; ocurre psoriasis ungueal en 80%. Luego sobrevienen anquilosis, rigidez y deformidad permanentes. Se distinguen las variedades que siguen de acuerdo con Moll y Wright: *a)* oligoarticular, *b)* poliarticular, *c)* artritis de articulaciones interfalángicas distales, *d)* espondilitis y *e)* artritis mutilante. Es más raro el reumatismo axial, que simula espondilitis anquilosante común con localización pélvica.

Complicaciones

Dermatitis por contacto (eccematización), impétigo secundario, candidiasis, eritrodermia y artropatía. Se relaciona con obesidad, diabetes, hígado graso, apnea obstructiva del sueño, alteraciones de los lípidos y riesgo cardiovascular, por lo que se considera parte del síndrome metabólico, insuficiencia arterial periférica e insuficiencia renal crónica.

Figura 48-22. Psoriasis palmar pustulosa.

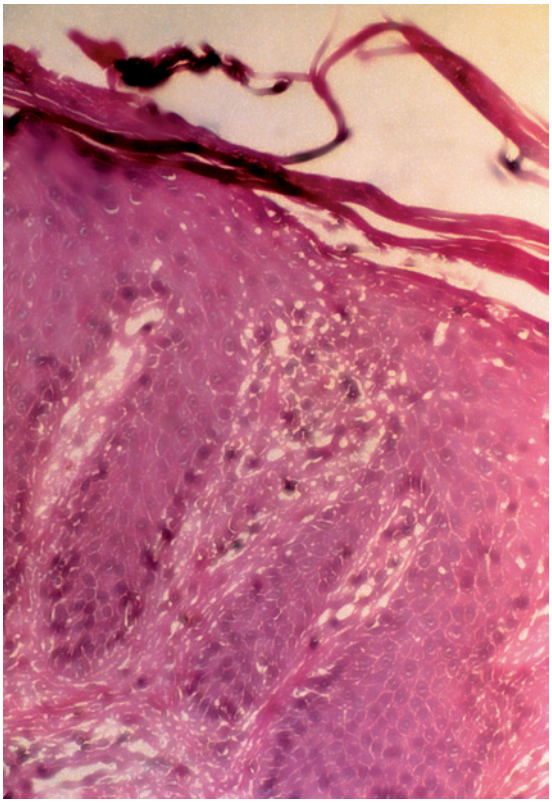


Figura 48-23. Biopsia en psoriasis. Hay papilomatosis y exocitosis (HE, 40×).

Los varones tienen riesgo tres veces mayor de infarto del miocardio. Por lo anterior, todos los pacientes tienen riesgo incrementado de mortalidad, principalmente los que presentan psoriasis grave. También se relaciona con otras enfermedades inmunitarias como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, vitiligo, tiroiditis autoinmunitaria, glomerulonefritis crónica y enfermedad de Crohn. Incluso se ha relacionado con neoplasias (linfoma de Hodgkin y linfoma cutáneo de células T). Alrededor de 24% de los pacientes sufre depresión.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis con paraqueratosis; acantosis de las crestas interpapilares, con engrosamiento de su parte inferior y adelgazamiento de la porción suprapapilar; falta de granulosa; en la capa córnea se observa formación de microabscesos de Munro-Sabouraud con neutrófilos picnóticos, en la capa espinosa, formación ocasional de la pústula espongiforme de Kogoj.

En la dermis superficial se observan vasodilatación e infiltrados inflamatorios moderados, constituidos primordialmente por mononucleares (fig. 48-23). La microscopia electrónica revela queratinocitos inmaduros y reducción del número de tonofilamentos y desmosomas; los gránulos de queratohialina están disminuidos de tamaño y número, o no los hay; la adherencia celular está limitada a los desmo-

booksmedicos.org

somas, por disminución neta de glucoproteínas en la superficie celular.

Datos de laboratorio

En adultos se aconsejan biometría hemática, química sanguínea, electrólitos séricos, perfil de lípidos y electrocardiograma; se encuentran las alteraciones propias de las enfermedades acompañantes. Cuando se complica con candidiasis se encuentra *C. albicans*, y en la psoriasis de piel cabelluda suele aislarse *Malassezia* spp. Si hay artritis, las radiografías muestran un proceso destructivo osteoarticular, con erosiones marginales de falanges, y periostitis osificante; el factor reumatoide resulta positivo en 3 a 13%.

Diagnóstico diferencial

Secundarismo sifilítico (figs. 51-6 y 51-11), parapsoriasis (fig. 157-1), pitiriasis liquenoide (fig. 166-1), pitiriasis rosada (figs. 45-1 y 45-2), pitiriasis *rubra* pilar (fig. 46-1), liquen plano (fig. 49-1), micosis fungoide (fig. 157-2), erupciones por fármacos (fig. 11-5), tiña de la cabeza (fig. 94-4), dermatitis seborreica (figs. 8-3 y 8-6), dermatitis de la zona del pañal (fig. 7-1), tofos gotosos (fig. 118-1), síndrome de Fissinger-Leroy-Reiter, eritroplasia de Queyrat, artritis reumatoide y espondiloartritis anquilosante.

Evaluación del paciente

Es imprescindible en todos los pacientes con psoriasis que el médico evalúe y defina su estado metabólico y cardiovascular. Deben realizarse biometría hemática, química sanguínea, perfil lipídico e índice de masa corporal. La biopsia de piel es útil para descartar otros diagnósticos cuando éste no es claro. Se recomienda determinar los electrólitos séricos y calcio en los pacientes con psoriasis pustular. Es necesario el monitoreo periódico que cada medicamento sistémico requiere.

Tratamiento

Como medidas generales se recomienda una explicación amplia, y psicoterapia de apoyo debido a las repercusiones sociales; sin embargo, no parece haber una personalidad "psoriásica"; en caso necesario, se administran sedantes y antidepresivos. Deben usarse de manera primaria los tratamientos más simples y seguros; en formas localizadas con afección de 20 a 25% de la superficie corporal se prefieren los tópicos; no así en formas extensas, donde deben valorarse la localización, la gravedad, la edad, cantidades de la medicación, costo e inconvenientes. Muchos enfermos mejoran con exposición a la luz solar, sobre todo en verano, y con el reposo y la recreación. Con el conocimiento del microbioma se propone el consumo de probióticos e incluso el transplante fecal en enfermedades de componente inmunológico.

En algunos países, como en México, existen fundaciones que ayudan y orientan a los enfermos y sus familias. Como tratamiento local se recomiendan queratolíticos, como crema o vaselina salicilada al 3 a 6% durante el día, y pomadas con reductores, como alquitrán de hulla al 1 a 5% por las noches, que se retira antes de la aplicación siguiente, o bien, esta última sustancia pura, en aplicaciones diarias, que se retira cada semana con mantequilla; en 4 a 6 semanas se observa respuesta muy favorable. Durante la aplicación de alquitrán de hulla debe evitarse la exposición a la luz solar, por el riesgo de fototoxicosis; sin embargo, algunos recomiendan la combinación de esta sustancia y luz ultravioleta tipo B administrados en momentos diferentes (técnica de Goeckerman).

Es útil la antralina al 0.4 y 2%, en aplicaciones de 10 a 30 min/día, luego de lo cual se retira; sin embargo, debe protegerse la piel vecina, por sus importantes efectos adversos de irritación y pigmentación cutáneas; la combinación con luz ultravioleta B constituye el método de Ingram. También se usa el calcipotriol (calcipotrieno) a 0.005%, un análogo de la vitamina D_3, que se aplica localmente dos veces al día, durante un mínimo de tres meses (véase cap. 169); su acción es inhibida por el ácido salicílico, puede generar irritación en pliegues y cara; en estas localizaciones puede ser útil la solución de piritionato de cinc; el tacalcitol, otro análogo de la vitamina D_3, provee mejor tolerancia en la cara (véase cap. 169). En la piel cabelluda son útiles las lociones capilares, champús, emulsiones o cremas con ácido salicílico. En esta ubicación también pueden usarse vaselina líquida (sola o con ácido salicílico al 3 a 5%), aceite mineral con ictiol a 5%, o alquitrán de hulla (*coaltar*) en loción o champú a 5%; se aplican por la noche y se lavan por la mañana. Tacrolimus en ungüento y pimecrolimus en crema han demostrado utilidad en las lesiones de la cara y los pliegues que son áreas susceptibles de los efectos secundarios de los corticosteroides, tazaroteno y calcipotriol (véase cap. 169); se aplican dos veces al día por ocho semanas. Es útil el tazaroteno en crema a 0.05% y 0.1% aplicado dos veces al día por 12 semanas; aunque ligeramente menos efectivo, son mejor tolerados que en gel.

Los glucocorticoides por vía tópica sólo han de usarse cuando resulten indispensables, como monoterapia en formas localizadas, o como adyuvante con otros tratamientos sistémicos (véase cap. 169). No deben usarse durante tiempo prolongado y siempre hay que recordar sus efectos secundarios (cap. 16), incluyendo la taquifilaxia. Aunque pueden producir mejoría rápida e importante, se acompañan de rebote si no se reduce su aplicación de manera gradual. Se utilizan en diferentes potencias y se observan en múltiples vehículos. Su combinación con análogos de la vitamina D_3 ha demostrado ser eficaz (véase cap. 169). En las formas generalizadas pueden usarse glucocorticoides sistémicos (véase cap. 169), pero la recaída es la regla, y su suspensión puede causar eritrodermia y pustulosis generalizada, por lo que no se recomiendan.

En las formas extensas siempre se usa tratamiento sistémico. En la psoriasis eritrodérmica y pustular se reco-

booksmedicos.org

miendan reposo y hospitalización y corrección de trastornos metabólicos. Las infecciones estreptocócicas se tratan con penicilina V, 50 000 a 100 000 UI/kg/día, o eritromicina, 30 mg/kg/día durante 10 a 14 días. La penicilina también puede ser útil en la psoriasis en gotas, aun sin infección demostrada.

En diferentes formas clínicas ha dado buen resultado la sulfasalazina, en uso fuera de indicación por la FDA (*Food and Drug Administration*), 500 mg/día durante tres días; si se presenta tolerancia se aumenta a 1 a 3 g/día, cuando menos durante ocho semanas, aunque no se ha demostrado que sea útil en todos los pacientes. Se considera tratamiento de tercera línea.

Se recomiendan los retinoides aromáticos por vía oral (véase cap. 169), como acitretina (muy efectiva, pero ahora fuera del mercado), 0.25 a 0.75 mg/kg/día, o en su defecto, isotretinoína, 1 a 2 mg/kg/día durante 4 a 6 semanas, con disminución posterior de la dosis; casi siempre hay efectos secundarios como resequedad de mucosas, efluvio telógeno, sed y sudoración. Son útiles en la psoriasis ungueal a dosis bajas. Los retinoides (véase cap. 169) aumentan el colesterol y los triglicéridos, y es necesario tener presente su teratogenicidad (cap. 2). Se ha evaluado el tazaroteno por vía oral, 4.5 mg al día, para la psoriasis moderada a grave, con menos efectos sobre las pruebas de función hepática y los lípidos.

El metotrexato inhibe la dihidrofolatorreductasa (véase cap. 169), y puede utilizarse en pacientes con psoriasis muy extensa, eritrodermia, pustulosis aguda, artritis y formas pustulares localizadas o recalcitrantes; está contraindicado en enfermedad hepática o renal, alteraciones hematopoyéticas, úlcera péptica, infecciones y embarazo. El esquema más aceptado consiste en 2.5 a 5 mg, tres dosis a intervalos de 12 h, una vez por semana (7.5 a 15 mg/semana); se puede agregar una tableta de 2.5 mg por semana, según la respuesta; existe mejoría en 6 a 8 semanas. La dosis acumulativa es de 260 a 400 mg/año, la dosis permitida total es de 4 g. Deben solicitarse pruebas de la función hepática cada 3 a 4 meses, biometría hemática cada cuatro semanas, biopsia hepática en caso de dosis acumulativas de 1.5 g, y radiografía de tórax cuando se sospeche neumonitis por metotrexato (véase cap. 169). Suplen a la biopsia hepática la gama glutamiltranspeptidasa y el amino terminal de la protocolágena III. Su administración se complementa con ácido fólico, 5 mg 3 a 5 veces por semana, que evita las náuseas y la anemia megaloblástica secundarias.

En pacientes seleccionados puede utilizarse ciclosporina A (véase cap. 169), que es menos tóxica que el metotrexato (véase cap. 169), pero es costosa y está contraindicada en presencia de hipertensión, cefalea, nefropatía, infecciones y embarazo, pues pertenece a la clase C. Inhibe la calcineurina y la producción de IL-2 por los linfocitos T CD4+, la proliferación de queratinocitos y la producción de otras citocinas proinflamatorias activadas en la psoriasis. Se administran 3 a 5 mg/kg/día; se dispone de cápsulas de 25 y 100 mg; se recomienda administración intermitente y durante periodos no mayores a un año. Los efectos adversos dependen de la dosis, y consisten en fatiga, náuseas, cefalea, hipertricosis, hiperuricemia, hipertensión y daño renal, el cual se manifiesta por el aumento de la creatinina y el nitrógeno ureico. En todos los pacientes deben vigilarse la creatinina sérica y la presión arterial. Las exacerbaciones son muy frecuentes cuando se suspende su administración.

Ante afección de 20% o más de la superficie corporal, puede usarse fototerapia con radiación ultravioleta tipo B de banda ancha (UVB) o de banda angosta (NB-UVB a 311 nm) o fotoquimioterapia con radiación ultravioleta A con psoralenos, tópicos o sistémicos (PUVA). Se utiliza UVB más alquitrán de hulla (método de Goeckerman), o más antralina (método de Ingram). En placas localizadas el láser excimer (UVB a 308 nm), consigue rápido control en 4 a 8 semanas.

Se han utilizado con resultados variables: dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169), el alopurinol y meclofenamato de sodio. Nuevamente se usa la hidroxiurea, 1.5 a 2 g/día, o los ésteres del ácido fumárico, pero tienen sus limitaciones.

En general la psoriasis es una enfermedad difícil de tratar, sobre todo en casos extensos y graves; en ocasiones se recurre a tratamiento de rotación, secuencial o combinado de las diferentes modalidades sistémicas para aumentar la efectividad del tratamiento y disminuir los efectos secundarios. Se ensayan derivados de ascomicinas, maxacalcitol, metotrexato por vía tópica, y terapia fotodinámica, así como inhibidores de calcineurina, como tacrolimus, y micofenolato de mofetilo por vía sistémica.

En presencia de artritis se administran antiinflamatorios no esteroideos, metotrexato (véase cap. 169) y ciclosporina A (véase cap. 169); hay controversia en cuanto al uso de sales de oro (crisoterapia), glucocorticoides (véase cap. 169) y retinoides (véase cap. 169).

Ahora son de primera elección los medicamentos llamados biológicos, y que han resultado beneficiosos en la psoriasis, sobre todo cuando se asocia a artritis psoriásica (véase cap. 169). Son moléculas grandes sintetizadas mediante biotecnología. La terapia biológica modifica la actividad de los linfocitos T, sus funciones efectoras y las citocinas de las cuales depende la naturaleza inflamatoria de la enfermedad. Se intenta mejorar la especificidad de los tratamientos, con los menores efectos adversos. Los agentes biológicos más utilizados son, ustekinumab y los inhibidores del factor de necrosis tumoral-α (TNF-α): Infliximab, etanercept y adalimumab (véase cap. 169). Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (proteína humana con porciones de proteína murina) que se administra por vía intravenosa lenta; puede inducir la formación de anticuerpos antiinfliximab, por lo que debe usarse con cautela. El etanercept, que se administra por vía subcutánea dos veces por semana, es una proteína recombinante que actúa contra el receptor de TNF-α. El adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante por completo humanizado el cual se administra por vía subcutánea cada dos semanas. El alefacept y efalizumab fueron retirados del mercado. Nuevos agentes biológicos anti-TNF-α son el golimumab y el certolizumab.

booksmedicos.org

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano anti-P40, proteína que comparten IL-12 e IL-23. Inhibe la acción de IL-12 e IL-23, e induce una desviación inmune de las citocinas Th1 a las Th2 en la psoriasis. Evita que los linfocitos indiferenciados se diferencien a LT-1 y LT-17, que producen citocinas proinflamatorias y, en el caso de IL-17, estimula la proliferación de queratinocitos. Plantea las ventajas de que no disminuye las cuentas de linfocitos y se aplica por vía subcutánea durante cada cuatrimestre. El briakinumab es otro biológico con acción anti P-40.

El secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante antagonista de los receptores de IL-17, muy novedoso, que induce una rápida reversión de la expresión genética de la psoriasis.

Los agentes biológicos son de costo alto (véase cap. 169), se han relacionado con carcinomas epidermoides, reactivación de tuberculosis e inducción de otras infecciones; están contraindicados en presencia de enfermedad desmielinizante como la esclerosis múltiple; los inhibidores del TNF-α, especialmente en ancianos, se han relacionado con leucoencefalopatía, y en todos los pacientes pueden producir eritema en el sitio de la inyección. La actividad de estas sustancias varía de una persona a otra, y quizá depende del polimorfismo genético. Antes de su administración se deben realizar radiografía de tórax y PPD; si este último resulta positivo se administra tratamiento antituberculoso profiláctico; es necesario vigilar el recuento de linfocitos. Están contraindicados en presencia de neoplasias.

Actualmente se trabaja con moléculas sintéticas más pequeñas que bloquean las señales de transducción en las células blanco e interfieren con sistemas enzimáticos intracelulares para la síntesis de proteínas, como las denominadas Janus, que se fosforilan cuando la citocina se une al receptor. Las proteínas fosforiladas (JAK) tienen funciones de tirosincinasas que activan la transcripción de determinadas porciones de ADN (STATS, *signal transducers and activators of transcription*). El tofacitinib inhibe selectivamente a JAK1 y JAK 3. Sotrastaurin es un inhibidor de la proteincinasa. Se encuentran en desarrollo otros inhibidores de citocinas IL-12 e IL-23 por las células dendríticas. El apremilast es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4, que inhibe la producción de TNF-α, IL-12 e IL-23. El vaclosporin es un nuevo inhibidor de la calcineurina.

Índice de actividad e intensidad de la psoriasis (*psoriasis activity-severity index* [PASI])

Se emplea para facilitar la evaluación de la eficacia de cualquier tratamiento para la psoriasis. Considera la extensión e intensidad de la enfermedad con base en la fórmula:

0.1 (E + G + Es) × área afectada de la cabeza +
0.3 (E + G + Es) × área afectada del tronco +
0.2 (E + G + Es) × área afectada de las extremidades superiores +
0.4 (E + G + Es) × área afectada de las extremidades inferiores;

donde el área afectada recibe un valor de 1 a 6 con base en las proporciones que siguen:

1 a 9% = 1
10 a 29% = 2
30 a 49% = 3
50 a 69% = 4
70 a 89% = 5
90 a 100% = 6

y donde E = eritema, G = grosor y Es = escama, a los cuales se asigna una puntuación de 0 a 4 como sigue:

0 = Ausente
1 = Leve
2 = Moderado
3 = Grave
4 = Muy grave

Se han incorporado modificaciones de este instrumento para evaluar la gravedad de la psoriasis de la piel cabelluda y las uñas afectadas.

Bibliografía

Bookstaver PB, Norris L, Rudisill C, *et al*. *Multiple toxic effects of low-dose methotrexate in a patient treated for psoriasis*. Am J Health Syst Pharm 2008; 65(22):2117-21.

Bowcock AM, Krueger JG. *Getting under the skin: The immunogenetics of psoriasis*. Nat Rev Immunol 2005; 5(9):699- 711.

Chouela EN. *Psoriasis y Nuevas Terapias.* Rev Med Clin Condes 2001; 22:767-772.

Farber E, Nall M. *The natural history of psoriasis in 5,600 patients*. Dermatologica 1974; 148:1-18.

Fernández LM, Cortés Franco R, Domínguez L. *Psoriasis: tratamiento de 20 casos con sulfasalazina*. Dermatology Rev Mex 1993; 37(5):301-4.

Gaspari AA. *Innate and adaptative Immunity and the pathophysiology of psoriasis*. J Am Acad Dermatol 2006; 54(3 Suppl 2):S67-80.

Hernandez-Perez F, Jaimes-Aveldañez A, Urquizo-Ruvalcaba ML, *et al*. *Prevalence of oral lesions in patients with psoriasis*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008; 13(11):E703-8.

booksmedicos.org

Katsiki N, Anagnostis P, Athyros VG, *et al*. *Psoriasis and Vascular Risk: an Update*. Curr Pharm Des 2014 en prensa.

Kerdel FA, Strober BE. *Tumor necrosis factor inhibitors in psoriasis: an update*. Semin Cutan Med Surg 2014; 33(2 Suppl 2):S31-6.

Krueger JG. *The immunological basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents*. J Am Acad Dermatol 2002; 46:1-23.

Kupper TS. *Immunologic targets in psoriasis*. N Eng J Med 2003; 349(21):1987-90.

Lebwohl M, Ali S. *Treatment of psoriasis. Part I. Topical therapy and phototherapy. J Am Acad Dermatol 2001; 45:487-98.*

Lebwohl M, Ali S. *Treatment of psoriasis*. Part II. Systemic therapies. J Am Acad Dermatol 2001; 45:649-61.

Mallbris L, Granath F, Hamsten A, *et al*. *Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease*. J Am Acad Dermatol 2006; 54(4):614-21.

Mallbris L, Ritchlin CT, Ståhle M. *Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis*. Curr Rheumatol Rep 2006; 8(5):355-63.

Manresa MJ, Moreno-Romero JA. *Tratamientos tópicos de la psoriasis: actualización*. Med Cut Iber Lat Am 2005; 33(4): 147-57.

Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. *Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials*. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl II):49-54.

Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. *Psoriasis prevalence among adults in the United States*. J Am Acad Dermatol 2014; 70(3):512-6.

Rahman P, Elder JT. *Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis 2005; 64(Supl II):37-39.

Schön MP, Henning-Boehncke W. *Psoriasis*. New Eng J Med 2005; 352(18):1899-1912.

Strober BE. *New Therapies for Psoriasis.* Semin Cutan Med Surg 2016; 35(4S):S71-S73.

Thio HB. *The Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Skin Perspective.* J Rheumatol Suppl 2018 :30-31.

Varma S, Finlay AY. *The Woronoffring in psoriasis*. Br J Dermatol 2003; 148:170.

Weinstein GD, Gottlieb AB. *Therapy of moderate-to-severe psoriasis*. Portland: National Psoriasis Foundation, 1993:1- 148.

Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A. *Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies*. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl II):87-90.

booksmedicos.org

Liquen plano

CAPÍTULO 49

Sinonimia

Liquen rojo plano, *lichen ruber*.

Definición

Dermatosis inflamatoria de origen desconocido, tal vez relacionada con factores genéticos e inmunitarios, caracterizada por pápulas poligonales de color púrpura y pruriginosas (PPPP), brillantes y algo umbilicadas, que casi siempre curan solas, y a veces dejan zonas de atrofia. El estudio histopatológico revela una reacción linfocitaria de interfase, y daño de queratinocitos basales; puede afectar mucosas, pelo y uñas.

Datos epidemiológicos

Tiene distribución mundial, con una frecuencia de 0.1 a 1% en la consulta dermatológica. Afecta a personas de cualquier raza y sexo, y de todas las edades, pero predomina entre los 30 y 60 años de edad: en varones alrededor de los 30 y en mujeres hacia los 50; 2 a 3% de los casos ocurre en niños. Los casos familiares son excepcionales; la forma cutánea se ha relacionado con HLA-Bw35, y la oral con HLA-B8.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa; se ha sugerido una patogenia autoinmunitaria. Puede haber susceptibilidad genética. Al parecer el daño primario empieza con el reconocimiento de un antígeno, seguido por activación linfocitaria y apoptosis de queratinocitos; esto se manifiesta por licuefacción de las células basales e infiltrado de linfocitos T CD4+ y CD8; las demás alteraciones epidérmicas y dérmicas son secundarias, pero también se pueden liberar citocinas y expresar moléculas de adherencia intercelular-1 (*intercelular adhesion molecule*-1 [ICAM-1]). El fenómeno de apoptosis (muerte celular programada) actúa como mecanismo de autorregulación. El origen inmunitario se demuestra por la presencia de inmunoglobulinas en la banda lineal de la capa basal y la presencia de los cuerpos coloides. Se han observado casos relacionados con D-penicilamina, naproxeno y otros fármacos, y con enfermedad hepática, en particular por virus de la hepatitis C o vacunas para hepatitis B, influenza y zóster. No está bien documentada la intervención del tabaco, los factores emocionales y la presencia de *Cándida*. Se ha documentado transformación maligna en el liquen plano oral y el penfigoide.

Clasificación

En general se basa en datos morfológicos, topográficos o evolutivos: liquen plano rojo, oral, ungueal, genital, agudo o eruptivo, eritematoescamoso, eritrodérmico, ampollar, peripilar, zoniforme, pigmentado, atrófico, hipertrófico, erosivo y formas más raras.

Cuadro clínico

Liquen plano rojo. Suele afectar la cara interna de las muñecas y los antebrazos (fig. 49-1), región lumbar, piernas, dorso de los pies, y genitales (fig. 49-2). Es bilateral, simétrico y pruriginoso; en 20% es asintomático. Está constituido por pápulas de 1 a 2 mm, de contornos poligonales, color violáceo, algo umbilicadas, con descamación fina y adherente, que presentan en la superficie redecillas de color blanco-grisáceo llamadas estrías de Wickham (fig. 49-3), más evidentes con el dermatoscopio. Las lesiones son aisladas o forman placas, por lo general anulares (fig. 49-4). En 80% de los casos desaparece en un año. Al desaparecer

Figura 49-1. Liquen plano típico.

booksmedicos.org

Figura 49-2. Liquen plano en el pene.

Figura 49-4. Liquen plano: lesiones anulares.

Figura 49-3. Liquen plano en el dorso de las manos.

Figura 49-5. Liquen plano erosivo.

Figura 49-6. **A.** *Pterigyum dorsal*. **B.** Liquen plano ungueal.

booksmedicos.org

Figura 49-7. Liquen plano anular.

Figura 49-9. Liquen plano eruptivo, eritrodérmico.

queda una pigmentación pardusca; rara vez dejan atrofia. En 65% existen lesiones concurrentes en las mucosas, y en 15 a 35% estas últimas son aisladas; habitualmente constan de placas reticuladas en las mucosas yugal y gingival, pero se observan en las variedades papular, ampollar, erosiva y atrófica (fig. 49-5). Las uñas quedan afectadas en 1 a 16%; puede haber estrías, surcos, *pterygium*, onicomadesis, traquioniquia, onicólisis, estrías, atrofia e hiperqueratosis subungueal o incluso distrofia de las 20 uñas (fig. 49-6). Puede observarse el fenómeno de Koebner: reproducción de las lesiones después de un traumatismo (fig. 49-1).

Liquen plano en genitales. Se aprecian pápulas en la piel del pene en 25% de los pacientes varones (fig. 49-7); en el pene se conoce como *liquen plano anular* cuando las lesiones adoptan esta disposición, aunque pueden observarse en otros sitios. En mujeres hay leucoplasia o eritroplasia con atrofia; puede haber prurito, ardor y dispareunia. Se puede asociar con la forma oral.

Liquen plano eruptivo. Forma de aparición súbita con lesiones muy diseminadas, eritematoescamosas o francamente eritrodérmicas; el aspecto y la evolución pueden orientar hacia dermatitis medicamentosa (figs. 49-8 a 49-11).

Liquen plano ampollar y penfigoide. En el primero aparecen vesículas o ampollas en lesiones de liquen plano; puede precipitarse por medicamentos; el estudio histológico revela alteraciones propias de liquen plano, y una ampolla subepidérmica. El segundo representa coexistencia de liquen plano y penfigoide ampollar; se ha asociado a neoplasias, se ha desencadenado por captopril, simvastatina, y cinarizina o inducido por PUVA.

Liquen plano peripilar o folicular. Predomina en la piel cabelluda, y se manifiesta por lesiones queratósicas y alopéci-

Figura 49-8. Liquen plano eruptivo.

Figura 49-10. Liquen plano eruptivo.

booksmedicos.org

Figura 49-11. Liquen eruptivo: estrías de Wickham.

Figura 49-13. Liquen plano lineal.

cas bastante parecidas al lupus discoide (fig. 49-12). La coexistencia de lesiones foliculares en la piel, alopecia cicatrizal en la piel cabelluda y alopecia no cicatrizal en las axilas y el pubis se conoce como síndrome de Graham-Little-Feldman (también de Graham-Little-Piccardi-Lassueur). La alopecia frontal fibrosante posmenopáusica se considera una variante de liquen plano; se caracteriza por alopecia frontotemporal y parietal bilateral y simétrica que evoluciona hacia alopecia cicatrizal.

Liquen plano zoniforme o lineal. Está constituido por pápulas pigmentadas que siguen una trayectoria lineal; casi siempre afecta las extremidades inferiores, desde el pliegue glúteo hasta el talón (fig. 49-13).

Liquen plano pigmentado (LPP) o liquen invisible de Gougerot. Se ha descrito en latinoamericanos y asiáticos. Desde su inicio esta variante se manifiesta por manchas de color café (marrón) pardusco o grisáceo; se observa a menudo en cara, cuello, tronco y pliegues; la forma descrita en caucásicos y en grandes pliegues se ha denominado LPP inverso. Se observan formas anulares pigmentadas con centro atrófico y formas segmentarias (figs. 49-14 y 49-15). Se ha descrito relación con la alopecia frontal fibrosante.

Liquen plano hipertrófico o verrugoso. Se caracteriza por lesiones hiperqueratósicas y muy pruriginosas, principalmente en las extremidades inferiores; se presentan cambios de la coloración, y se relaciona con insuficiencia vascular (fig. 49-16).

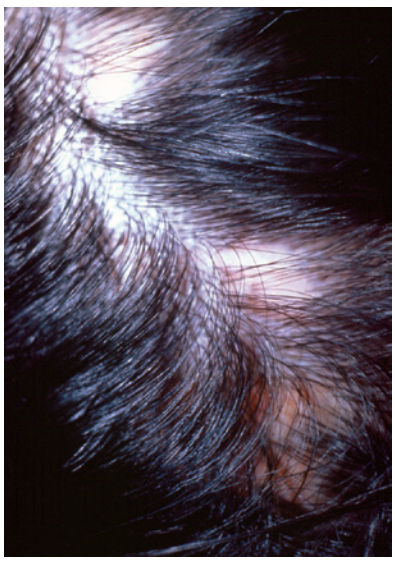


Figura 49-12. Liquen plano pilar.

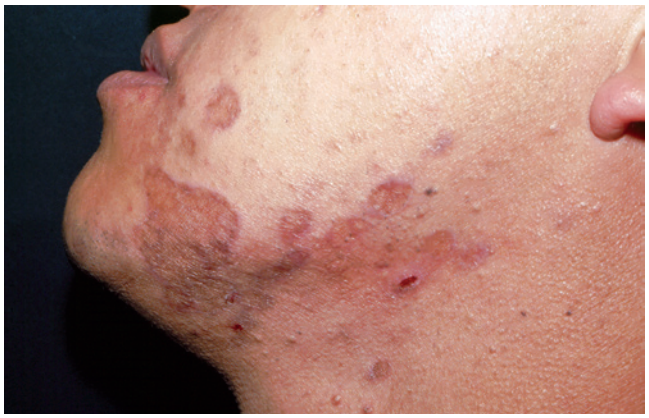


Figura 49-14. Liquen plano pigmentado: lesiones faciales.

booksmedicos.org

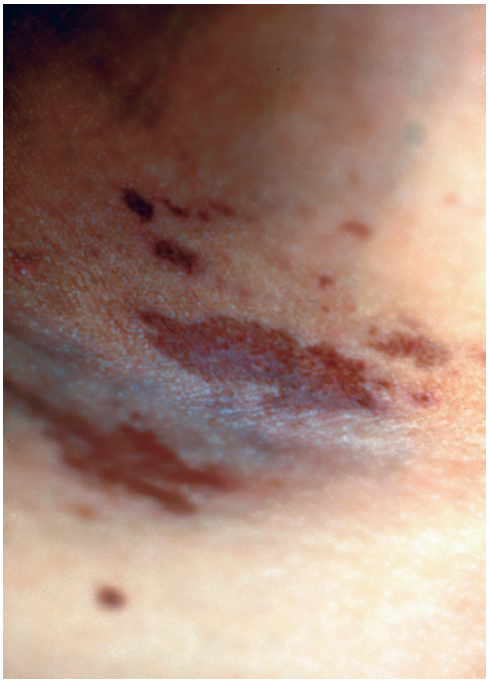


Figura 49-15. Liquen plano pigmentado: lesiones en pliegues.

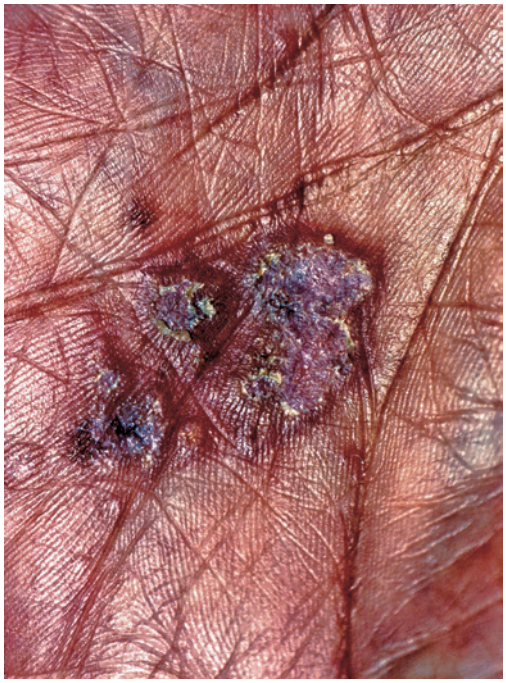


Figura 49-17. Liquen plano palmoplantar.

Liquen plano palmoplantar. Es una variante acral de lesiones hiperqueratósicas (fig. 49-17).

Liquen plano erosivo. Se acompaña de lesiones importantes en mucosas, ardor intenso, alopecia cicatrizal y onicomadesis; en mujeres de mediana edad puede haber manifestaciones en el esófago que se acompañan de disfagia y odinofagia, con posibilidad de transformación maligna; es de difícil tratamiento. Las lesiones ulcerosas en los pies pueden complicarse con un carcinoma epidermoide (figs. 49-5 y 49-18).

Liquen plano atrófico invertido. El primero es secundario a una forma previa y el segundo afecta zonas intertriginosas y pierde la morfología típica.

Síndrome de superposición de liquen plano y lupus eritematoso. Es una variedad muy rara que comparte características de ambos o que tal vez se deba a una coexistencia.

Datos histopatológicos

La biopsia confirma el diagnóstico en 90% de los enfermos. Se presenta hiperqueratosis ortoqueratósica, hipergranulosis, acantosis en dientes de sierra y vacuolización de la capa basal, que puede generar hendiduras que se denominan espacios de Max Joseph; se observan queratinocitos disqueratósicos o cuerpos coloides o de Civatte (37 a 100%). Hay infiltrado linfocitario en banda, que se adhiere a la epidermis (fig. 49-26). En el liquen plano pigmentado existe atrofia

Figura 49-16. Liquen plano hipertrófico.

Figura 49-18. Liquen plano erosivo: onicomadesis.

booksmedicos.org

49a Liquen trópico solar

Sinonimia

Liquen plano actínico, melanodermatitis liquenoide, liquen plano atrófico anular, erupción actínica liquenoide.

Definición

Predomina en climas tropicales, en niños y mujeres jóvenes, en fototipos oscuros y afecta partes expuestas a la luz solar. Hay pápulas confluentes que forman placas anulares de pigmentación violácea (fig. 49-19). Se señala como desencadenante la luz solar, y se distinguen tres formas clínicas: anular, pigmentada y discrómica. El estudio histológico revela atrofia epidérmica, vacuolización de la basal, infiltrados leves y caída del pigmento. Se trata con cloroquinas, inhibidores de calcineurina y protectores solares.

Figura 49-19. Liquen trópico solar.

49b Liquen escleroso

Antes llamado liquen escleroso y atrófico, es una dermatosis mediada por linfocitos, probablemente autoinmunitaria. No se ha encontrado relación con *Borrelia* spp. en Estados Unidos, pero el tema es controversial en Europa. Puede haber autoanticuerpos IgG (67%) contra proteína 1 de la matriz extracelular, y relación con HLA-DQ7. Es más frecuente en mujeres, con un máximo bimodal: durante la niñez (15%) y después de la menopausia. También existe controversia respecto a su vínculo con liquen y esclerodermia; algunos lo consideran una forma de esta última, con la que puede coexistir. Tiene predilección por el tronco, regiones mamarias, abdomen y muslos; se caracteriza por placas de esclerosis y pápulas blancas y brillantes; las placas hipocrómicas a veces están rodeadas por un halo pigmentado, y en etapas avanzadas adoptan aspecto atrófico (fig. 49-20). Cuando afecta los genitales ocasiona craurosis vulvar (atrofia, retracción vulvar y sinequias de los labios menores) o balanitis xerótica obliterante (afecta glande y prepucio, con dificultad para la retracción y dolor con la erección). En mujeres se localiza en la región anoperineal con una distribución típica en 8, alrededor de labios menores y el ano, sin afectar la vagina ni el himen; se manifiesta por prurito, disuria y dispareunia; y sobre todo en niñas el dolor al defecar causa estreñimiento. Se ha relacionado con carcinoma espinocelular (4 a 8%), introito estrecho, seudoquistes en el clítoris, fimosis y estenosis de meato, trastornos sensoriales, disfunción sexual y problemas psicosexuales.

Salvo en las mucosas, hay hiperqueratosis con tapones foliculares y atrofia de la epidermis, con vacuolización de la capa basal; en lesiones recientes se observa un infiltrado linfocitario en banda, que en las tardías se desplaza hacia la dermis media por edema y homogeneización del colágeno. El estudio inmunohistoquímico resulta positivo para colágeno tipos I y III, y para elastina.

Se recomiendan glucocorticoides potentes por vía tópica, como clobetasol, durante cuatro semanas, y se continúa con otros de menor potencia, o con inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus, calcipotriol o sólo lubricantes y emolientes. También se han usado estrógenos por vía tópica, propionato de testosterona al 2%, tacrolimus 0.1%, ciclosporina, retinoides, paraaminobenzoato de potasio

Figura 49-20. **A.** Liquen escleroso y atrófico. **B.** Liquen escleroso y atrófico: craurosis vulvar. **C.** Liquen escleroso y atrófico genital

booksmedicos.org

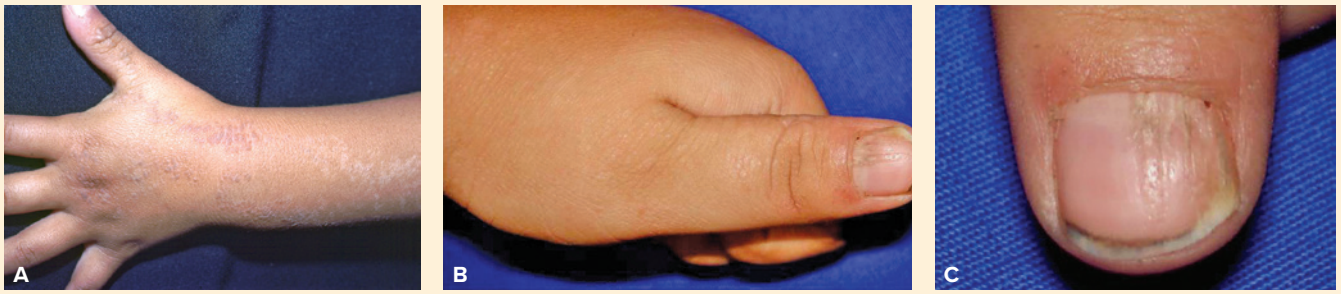


Figura 49-21. **A, B** y **C.** Liquen estriado con afección ungueal.

(Potaba), así como criocirugía, láser de CO_2, PUVA, UVB, UVA1 y terapia fotodinámica. Se requiere vigilancia por el riesgo de transformación maligna. Puede ser necesaria la intervención quirúrgica; en varones se ha usado circuncisión. No debe usarse radioterapia.

49c Liquen estriado

Sinonimia

BLAISE (*Blaschko lineal acquired inflammatory skin eruption*).

Definición

Se han sugerido factores desencadenante infecciosos, vacunas o trauma; lo que induce una mutación postcigótica de células epidérmicas progenitoras. Se presenta en forma de erupción lineal en el tronco o las extremidades, que habitualmente sigue las líneas de Blaschko (cap. 60); predomina en niños y jóvenes, y es más frecuente en mujeres. Al principio aparecen pápulas rosadas, las que se agrupan en placas lineales de varios centímetros o afectan toda la extremidad (figs. 49-21 y 49-22); rara vez es bilateral. No hay prurito; cura solo, y al evolucionar, en un promedio de seis meses, deja manchas hipocrómicas lenticulares, salvo que afecte la uña. El estudio histológico muestra una dermatitis crónica con espongiosis y dermatitis de interfase liquenoide con un infiltrado inflamatorio profundo perianexial, colecciones de histiocitos en dermis papilar y espongiosis epidérmica con exocitosis. Se denominó "blaschkitis" a una variedad de adultos, localizada en el tronco, multilineal, pápulo-vesicular, recurrente, con prurito intenso, de resolución más rápida y caracterizada por espongiosis más que patrón liquenoide con datos histopatológicos similares, y con un infiltrado dérmico perivascular y perianexial. Debido a su semejanza clínica e histológica, se intenta unificarlas en el término: erupción cutánea lineal inflamatoria adquirida de Blaschko (BLAISE). Desaparecen de manera espontánea; se recomienda fototerapia con luz ultravioleta B (UVB) de banda angosta, tacrolimus o la combinación de un retinoide como tazaroteno y un esteroide local.

Figura 49-22. Liquen estriado: hipocromía residual.

49d Liquen *nitidus*

Erupción rara de aspecto miliar, sin predilección por sexo, edad o raza, predomina en niñas y jóvenes. Se caracteriza por pápulas brillantes de 1 a 2 mm, del color de la piel, de evolución crónica en el dorso de las manos, en el pene, así como en las caras externas de los brazos, y en el abdomen, o bien, generalizadas (fig. 49-23); rara vez afecta uñas. Desde el punto de vista histológico puede haber queratólisis y engrosamiento de la basal, infiltrado linfohistiocitario nodular pegado a la epidermis, la cual emite una prolongación que abraza el infiltrado "en guante y pelota de beisbol"; es posible que haya células gigantes de tipo Langhans (fig. 49-24).

Puede ser de utilidad el tratamiento con glucocorticoides tópicos o sistémicos, PUVA (psoraleno-luz ultravioleta A), UVB de banda angosta, tacrolimus en crema, o incluso administración de acitretina e itraconazol por vía oral.

booksmedicos.org

Figura 49-23. Liquen *nitidus*.

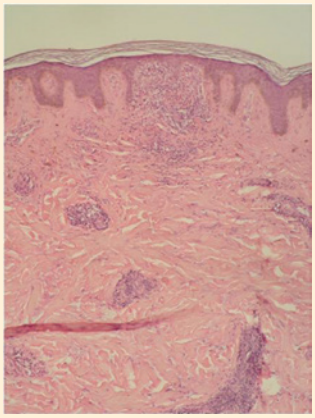


Figura 49-24. Liquen *nitidus*: infiltrado inflamatorio nodular en la dermis papilar (HE, 20×).

49e Reacción liquenoide

Este término se emplea en clínica para designar una erupción papular que semeja liquen plano (fig. 49-25). En el estudio histopatológico se hace referencia a una dermatitis de interfase, con un infiltrado inflamatorio en banda más profundo; se observa paraqueratosis y no hay hipergranulosis. Las lesiones son más extensas, psoriasiformes o pitiriasiformes; respeta las mucosas, predomina en ancianos y se relaciona con la enfermedad de injerto contra huésped crónica, liquen estriado, liquen *nitidus*, queratosis liquenoide crónica y con diferentes fármacos: como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tiazidas, cloroquinas, β-bloqueadores, sales de oro, penicilamina, antagonistas de FNT e inhibidores de puntos de control inmunitario (PD-1). En la boca las amalgamas pueden generar reacciones liquenoides (cap. 4).

Figura 49-25. Reacción liquenoide.

epidérmica, vacuolización de la basal, escaso infiltrado liquenoide e incontinencia del pigmento. En el liquen plano pilar, se observan vacuolización de la capa basal e infiltrado perifolicular (fig. 49-27).

El estudio de inmunofluorescencia revela en la mitad de los casos una banda lineal (IgM, fibrinógeno, C3, C4 y C5) y los cuerpos coloides (IgM, C3 y C4) (fig. 49-28). La dermatoscopia permite observar las estrías de Wickham, vasos lineales regulares, con áreas difusas y estructuras de color marrón, con puntos o glóbulos azul grisáceo. Ahora también se considera útil la microscopia confocal.

Diagnóstico diferencial

Sífilides papulares (figs. 51-7 y 51-11), verrugas planas (figs. 113-7 y 113-8), tuberculosis micronodular (fig. 83-12), psoriasis en gotas (fig. 48-13), erupción liquenoide por fármacos (fig. 49-25) y reacción liquenoide de enfermedad de injerto

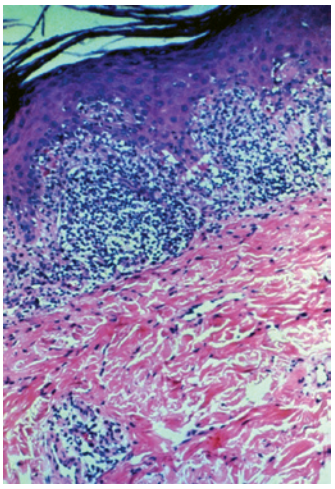


Figura 49-26. Liquen plano con acantosis, licuefacción de la basal e infiltrado en banda subepidérmica (HE, 10×).

booksmedicos.org

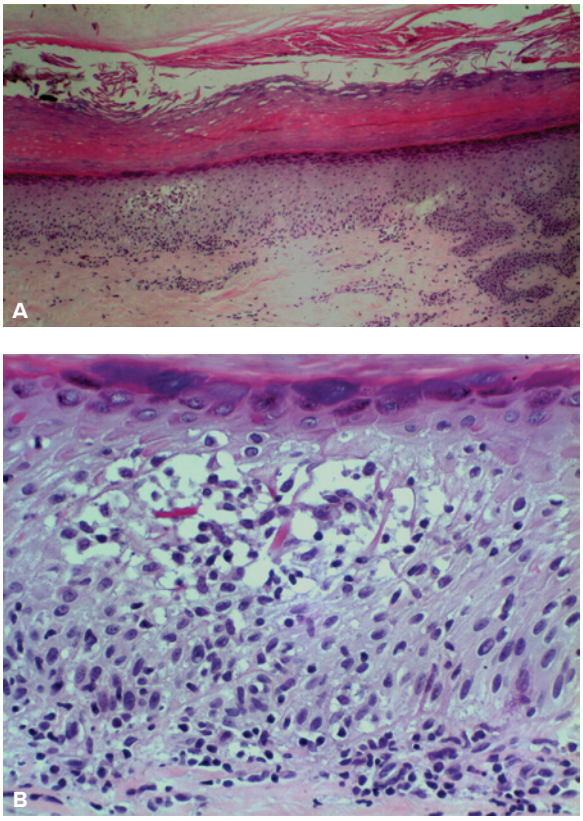


Figura 49-27 **A** y **B**. Liquen plano ungueal: licuefacción de la basal e infiltrado linfocitario (HE, 10x y 40x).

contra huésped. En el estudio histológico debe diferenciarse del lupus eritematoso. En genitales es importante diferenciar estas lesiones de la escabiasis y del secundarismo sifilítico.

Tratamiento

No existe uno específico, se resuelve de manera espontánea en 1 o 2 años. En las formas cutánea, genital y erosiva se recomiendan corticosteroides tópicos de alta potencia; en las formas graves se administran por vía oral, y se usa también acitretina por la misma vía; las localizaciones vulvovaginal y oral se tratan con clobetasol, betametasona, fluocinonida, mometasona o inmunomoduladores, como tacrolimus y pimecrolimus.

En las formas mucocutánea eritrodérmica, eruptiva y de las uñas se recomiendan glucocorticoides por vía oral, 0.5 a 1 mg/kg/día de manera continua o intermitente (véase cap. 169); retinoides como isotretinoína, acitretina o alitretinoína (véase cap. 169); ciclosporina A, 5 mg/kg (véase cap. 169); metotrexato; azatioprina (véase cap. 169); ciclofosfamida (véase cap. 169), PUVA, PUVASOL, UVB de banda angosta, UVA1, micofenolato de mofetilo, o fotoquimioterapia extracorpórea. Por sus propiedades inmunomoduladoras se ha propuesto tratamiento con itraconazol, 200 mg dos veces al día, durante una semana al mes, por tres meses. En algunos casos localizados e hipertróficos, y en las uñas, se usan glucocorticoides oclusivos o por vía intralesional (triamcinolona) (véase cap. 169), así como la intervención quirúrgica y criocirugía. También se utilizan análogos de vitamina D.

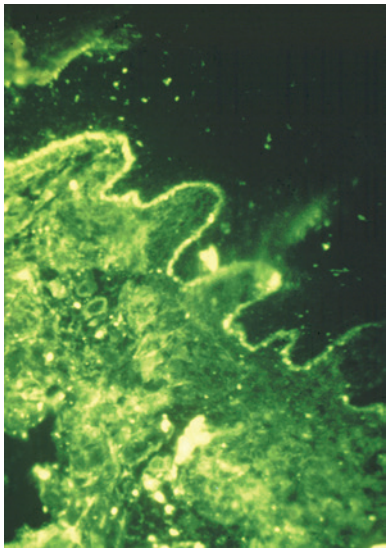


Figura 49-28. Liquen plano; inmunofluorescencia directa (observe la banda lineal).

Se recomienda psicoterapia, antihistamínicos o fármacos como griseofulvina, 500 mg/día, que parece abreviar la evolución natural. También se han usado imipramina, 75 mg/día; diaminodifenilsulfona, 100 mg/día; fenitoína, 100 a 200 mg/día, metronidazol, 500 mg dos veces al día; hidroxicloroquina, 200 a 400 mg/día; talidomida, 100 a 200 mg/día [con anticoncepción estricta (véase cap. 169); cap. 82] o levamizol, o sulfasalazina; se desconoce el mecanismo de acción. En liquen plano pilar recalcitrante se ha usado adalimumab.

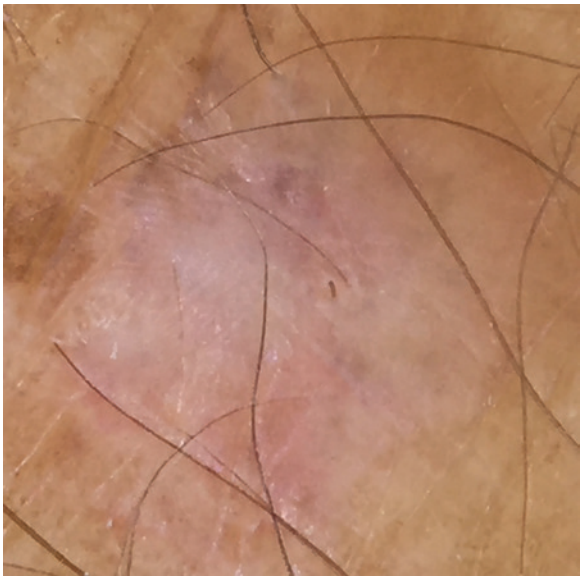


Figura 49-29. Imagen dermatoscópica.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arora SK, Chhabra S, Saikia UN, *et al. Lichen planus: a clinical and immuno-histological analysis*. Indian J Dermatol 2014; 59(3):257-61.

Bennàssar A, Mas A, Julià M, *et al. Placas anulares en grandes pliegues: cuatro casos de liquen plano pigmentoso-inverso*. Actas Dermosifiliogr 2009; 100:602-5.

Bordel-Gómez MT, Álvarez-Fernández JC. *Alopecia frontal fibrosante postmenopáusica: presentación de tres casos*. Med Cut Iber Lat Am 2007; 35(2):94-8.

Boyd AS, Neldner KH. *Lichen planus*. J Am Acad Dermatol 1991; 25(4):593-619.

Chuang TI, Stitle L, Brashear R, *et al. Hepatitis C virus and lichen planus: a case control study of 34 patients*. J Am Acad Dermatol 1999; 41(5):787-89.

Clavellina-Miller M, Martínez-Luna E, Toussaint-Caire S, Díaz-González J. *¿Plaschkitis vs. liquen estriado? Desafío diagnóstico en dermatología*. DCMQ 2014; 12 (1):29-32.

Cribier B, Frances C, Chosidow O. *Treatment of lichen planus*. Arch Dermatol 1998; 134:1521-30.

Davari P, Hsiao HH, Fazel N. *Mucosal lichen planus: an evidence-based treatment update.* Am J Clin Dermatol 2014; 15(3): 181-95.

Do MO, Kim MJ, Kim SH, *et al. Generalized lichen nitidus successfully treated with narrow-band UVB phototherapy: two cases report. J Korean Med Sci 2007; 22(1):163-6.*

Fazel N. *Cutaneous lichen planus: A systematic review of treatments*. J Dermatolog Treat. 2014 en prensa.

Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. *Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know*. J Am Acad Dermatol 2011; 65(1):175-83.

Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. *A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus*. J Am Acad Dermatol 2014; 71(1):84-91.

Khandpur S, Sugandhan S, Shama VK. *Pulsed itraconazol therapy in eruptive lichen planus*. J Eur Acad Derm Venereol 2008; april 21.

Kreutzer K, Effendy I. *Therapy-resistant folliculitis decalvans and lichen planopilaris successfully treated with adalimumab*. J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12(1):74-6.

Lai YC, Yew YW. *Lichen planus and lichenoid drug eruption after vaccination*. Cutis 2017;100(6):E6-E20.

Larrègue M, Valayer P, Cavarol Y, Titi A, *et al. Lichen scleroatrophique et sténose méatique chez l'enfant*. Ann Dermatol Venereol 1989; 116:813-4.

López-Bárcenas AP, Rebollo N, Arenas R. *Liquen plano. Una revisión*. Dermatología CMQ 2007;5(4):234-8.

Manousaridis I, Manousaridis K, Peitsch WK, Schneider SW. *Individualizing treatment and choice of medication in lichen planus: a step by step approach*. J Dtsch Dermatol Ges 2013; 71(1):84-91.

Martín JM, Bella-Navarro R, Jordá E. *Vascularización en dermatoscopia*. Actas Dermosifiliogr 2012; 103(5):357-75.

Merk HF, Vanstreels L, Megahed M. *Lichenoid drug reactions*. Hautarzt. 2018 Jan 25. doi: 10.1007/s00105-017-4117-y.

Meyrick T, Ridley CM, Megibbon DH, Black MM. *Lichen sclerosus et a trophicus and autoimmunity: a study of 350 women*. Br J Dermatol 1988; 118:41-6.

Monsálvez V, Rivera R, Venaclocha F. *Líquen escleroso*. Actas Dermosifiliogr 2010; 101(1):31-38.

Monteagudo B, Cabanillas M, Suárez-Amor O, *et al. Blaschkitis del adulto (liquen estriado) en pacientes tratados con adalimumab*. Actas Dermosifiliogr 2010; 101(10):891-92.

Morrison L, Kratochvil III FJ, Gorman A. *An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:617-20.

Mulinari-Brenner FA, Guilherme MR, Peretti MC, Werner B. *Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus: diagnosis and therapeutic challenge*. An Bras Dermatol 2017;92(5 Suppl 1):79-81.

Müller CS, Schmaltz R, Vogt T, Pföhler C. *Lichen striatus and blaschkitis: reappraisal of the concept of blaschko linear dermatoses*. Br J Dermatol 2011; 164(2):257-62.

Nelly SM, Tatnall FM, Cox NH. *Guidelines for the management of lichen sclerosus*. Br J Dermatol 2002; 147:640-9.

Payette MJ, Weston G, Humphrey S, et al. *Lichen planus and other lichenoid dermatoses: Kids are not just little people.* Clin Dermatol 2015; 33(6):631-43

Peramiquel L, Baselga E, Dalmau J, *et al. Lichen striatus: clinical and epidemiological review of 23 cases*. Eur J Pediatr 2006; 1665:267-9.

Rallis E, Verros C, Moussatou V, *et al. Generalized purpuric lichen nitidus. Report of a case and review of the literature*. Dermatol Online J 2007; 13(2):5.

Rongioletti F, Rebora A. *Blaschkite de l'adulte*. Ann Dermatol Venereol 1992; 119:45-6.

Stolze I, Hamm H. *Lichen nitidus and lichen striatus*. Hautarzt. 2017 Dec 21. doi: 10.1007/s00105-017-4100-7.

Tahsin-Günes A, Fetil E, Ilkunar T, *et al. Naproxen-induced lichen planus: report of 55 cases*. Int J Dermatol 2006; 45:709-12.

Taieb A, Youbi EL, Grosshans E. *Lichen striatus: a Blaschko linear acquired inflammatory skin eruption*. J Am Acad Dermatol 1991; 25:637-42.

Tejera-Vaquerizo A, Ruiz-Molina I, Solís-García E, *et al. Blaschkitis del adulto (liquen estriado) tratado de forma exitosa con tacrolimus tópico*. Actas Dermosifiliogr 2009; 100:631- 32.

Usatine RP, Tinitigan M. *Diagnosis and treatment of lichen planus*. Am Fam Physician 2011; 84(1):53-60.

Weston G, Payette M. *Update on lichen planus and its clinical variants.* Int J Womens Dermatol 2015;1(3):140-149.

Youssef SM, Teng JM. *Effective topical combination therapy for treatment of lichen striatus in children: a case series and review*. J Drugs Dermatol 2012; 11(7):872-5.

booksmedicos.org

SECCIÓN VII

Enfermedades psicosomáticas

Contenido

Capítulo 50. Enfermedades psicogénicas

CAPÍTULO 50

Enfermedades psicogénicas

Sinonimia

Psicodermatosis, dermatosis de origen obsesivo-compulsivo.

Definición

Se agrupa en esta categoría un conjunto de dermatosis cuya causa primaria es un trastorno emocional, por lo que pueden considerarse padecimientos psiquiátricos ocasionados por mecanismos neurobiológicos con manifestaciones cutáneas. Éstas son consecuencia de ansiedad, depresión, trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) y del control de los impulsos (TCI). En estos últimos se manifiesta una sensación de tensión previa y posterior de gratificación; en los TOC no existe sensación placentera.

La obsesión es una idea intrusiva, recurrente, ansiogénica y egodistónica y la compulsión es un hábito repetitivo que busca mitigar la ansiedad causada por las obsesiones. Cuando se trata de neurosis el paciente está consciente de la enfermedad, no así si se trata de una verdadera psicosis.

Los TOC comprenden excoriaciones neuróticas,* lesiones por movimientos compulsivos, tricotilomanía,* onicofagia, delirio de dismorfosis; los TCI incluyen acné excoriada, excoriaciones neuróticas* y tricotilomanía.* Otras psicodermatosis son: síndromes automutilantes como la dermatitis facticia, fobias, eritrofobia, delirio de parasitosis, hiperhidrosis y prurito psicopático (cuadro 50-1).

Cuadro 50-1. Clasificación de las psicodermatosis (Modificado de Jafferany M, Franca K. 2016)

Primariamente psiquiátricas (manifestaciones físicas de un problema psiquiátrico verdadero con síntomas dermatológicos)	
Excoriaciones neuróticas, acné excoriada	
Síndromes automutilantes: dermatitis facticia	
Delirio de parasitosis	
Tricotilomanía	
Trastorno dismórfico corporal (delirio de dismorfosis)	
Trastornos obsesivo-compulsivos (lesiones por movimientos compulsivos, tics)	
Trastornos de alimentación	
Secundariamente psiquiátricas (problemas emocionales secundarios a enfermedad cutánea)	
Psoriasis	Ictiosis
Acné	Eccema crónico
Albinismo	Malformaciones vasculares
Vitiligo	Hidradenitis supurativa
Alopecia areata	Rinofima
Psicofisiológicas (alteraciones dermatológicas precipitadas o exacerbadas por estrés psicológico)	
Fobias: eritrofobia	Acné
Hiperhidrosis	Dermatitis seborreica
Dermatitis atópica	Onicofagia
Psoriasis	Efluvio telógeno
Rosácea	Urticaria psicogénica
Alopecia areata	
Miscelánea (no clasificables)	
Síndrome de púrpura psicogénica (síndrome de Gardner-Diamond)	
Síndrome cutáneo sensorial (prurito psicopático, notalgia paraestésica, dinias)	

* El Grupo Español de Dermatología Psiquiátrica y el DSM-5 los coloca en TOC, pero algunos autores también en TCI.

booksmedicos.org

50a Escoriaciones psicogénicas

Sinonimia

Excoriaciones neuróticas, dermatotilomanía, síndrome del arrancamiento cutáneo.

Definición

Neurosis de angustia; predomina en mujeres, quienes se infligen excoriaciones en partes accesibles a las uñas, principalmente extremidades, tronco y cara; al sanar dejan cicatrices lenticulares.

Datos epidemiológicos

Se observa de los 15 a 45 años de edad. Predomina en mujeres jóvenes; en clínicas dermatológicas ocupa 2%, y 4% si el paciente es estudiante.

Etiopatogenia

Neurosis de angustia, ansiedad o depresión, que suscita el deseo compulsivo y ritual de quitarse alguna elevación de la piel, y determina un prurito intenso que aumenta antes de acostarse. Se ha relacionado con eventos traumáticos en la infancia de abuso o abandono, con agresión y suicidio; se relaciona sobre todo con depresión y trastorno bipolar. Algunos lo consideran un trastorno obsesivo-compulsivo (DSM-V) o del control de los impulsos y también una enfermedad dermatológica con génesis primaria psicológica/psiquiátrica.

Cuadro clínico

La dermatosis se ubica en zonas accesibles a las uñas, como los brazos, los antebrazos, los muslos, piernas y parte alta del tronco, y en la cara; hay excoriaciones pequeñas y un poco elevadas, ovaladas o alargadas, cubiertas de una pequeña costra hemática; a veces se observan infecciones agregadas (figs. 50-1 y 50-2); la evolución es muy crónica y casi siempre dejan cicatrices lenticulares pigmentadas. El acné excoriada es una variedad que se observa en mujeres jóvenes, y algunos consideran el prurigo nodular una variante extrema. Las lesiones pueden iniciar en una cicatriz o picadura de insecto, y rara vez como prurito psicopático. Se pueden relacionar con trastorno dismórfico corporal o de la alimentación, se agrava con estrés psicosocial, en individuos ansiosos les ayuda a mantener un balance emocional.

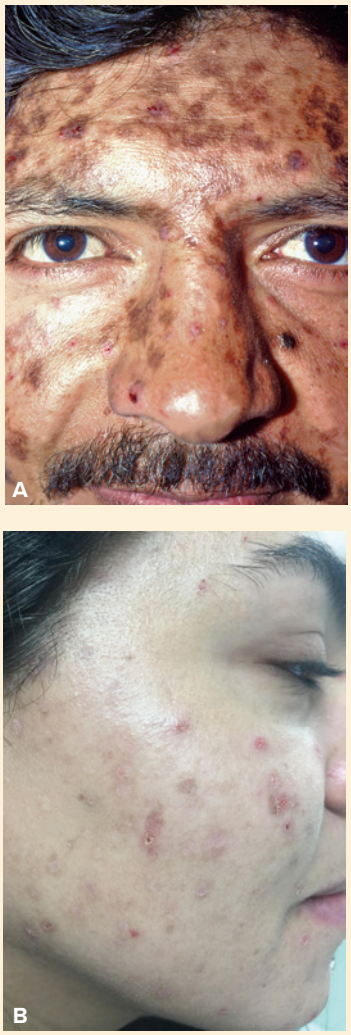


Figura 50-2. **A** y **B.** Excoriaciones neuróticas, manchas residuales.

Figura 50-1. Excoriaciones neuróticas.

Diagnóstico diferencial

Acné (fig. 2-1), protoporfiria eritropoyética (fig. 120-1), hidroa vacuniforme (fig. 121-1).

booksmedicos.org

Tratamiento

Es muy difícil ayudar al paciente a vencer este hábito, aun con tratamiento psiquiátrico. Se observa respuesta a la administración de antidepresivos tricíclicos (doxepina o clomipramina). Se ha utilizado mirtazapina, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina o escitalopram. El uso de antipsicóticos, como la olanzapina, puede llegar a ser útil para disminuir la impulsividad; los antipsicóticos de segunda generación se han combinado con inhibidores de la recaptura de serotonina.

50b • Lesiones por movimientos compulsivos

Son muy variadas, desde engrosamiento, liquenificación e hiperpigmentación hasta la formación de "nódulos hipertróficos", sectores de hipertricosis y deformidades de uñas o eponiquio por onicofagia.

50c • Dermatitis facticia

Sinonimia

Dermatitis artefacta, patomimias.

Definición

Lesiones autoinfligidas por pacientes con psicosis manifiesta; se localizan en zonas accesibles a las manos; son ulceraciones de formas caprichosas, muchas veces con necrosis y hasta mutilaciones verdaderas. Los trastornos facticios pueden incluir los labios, el pelo, las uñas y el tejido celular subcutáneo, e incluso se aceptan los causados por personas que cuidan a enfermos, en especial a niños.

Datos epidemiológicos

Predomina en mujeres adultas, es rara en niños y adolescentes. La frecuencia varía de 0.1 a 0.3% y en clínicas psiquiátricas de 0.5 a 8%.

Etiopatogenia

Parece relacionarse con la función serotoninérgica, personalidad limítrofe y trastornos de la alimentación; en sujetos con personalidad impulsiva y agresiva se produce el deseo de autocastigo con beneficio psicológico, pero sin ganancia secundaria. La fisiopatología varía desde retraso mental hasta psicosis; se ha señalado el abuso sexual como factor desencadenante. El paciente se mutila con las manos, instrumentos cortantes, agentes físicos o sustancias químicas, como ácidos fuertes; suele haber amnesia disociativa para este autocastigo, por lo que el paciente no admite que él se causa las lesiones, al parecer se infringen las lesiones en estado disociativo. Algunos llaman dermatitis paraartefacta a un trastorno del control de los impulsos, donde se reconoce la automutilación de una dermatosis preexistente.

Figura 50-3. **A.** Dermatitis facticia. **B.** Dermatitis facticia y trastorno de la alimentación.

Cuadro clínico

Las lesiones se localizan en partes accesibles a las manos. En general se caracterizan por ulceraciones que miden milímetros a centímetros, de formas caprichosas o geométricas, con bordes bien definidos, cubiertas muchas veces por zonas de necrosis; puede haber ampollas, úlceras y equimosis (figs. 50-3 y 50-4). A veces se producen automutilaciones verdaderas en la nariz, los pabellones auriculares, el pene o los pezones.

Figura 50-4. **A** y **B.** Dermatitis facticia.

booksmedicos.org

El síndrome de Münchhausen es la forma más grave de este grupo. Así lo llamó Asher en 1951 en honor al barón von Münchhausen; estos pacientes van de ciudad en ciudad y de hospital en hospital con una seudología fantástica. Las alteraciones pueden ser abscesos cutáneos, manifestaciones de coagulopatía, hipoglucemia, trastornos de líquido y electrólitos, gastrointestinales, y en huesos y articulaciones. En el Münchhausen por internet, el paciente postea falsas historias para llamar la atención.

Diagnóstico diferencial

Vasculitis (fig. 168-3), púrpuras (figs. 168-10 y 168-11), y casos de automutilación con ganancia secundaria o ritos culturales y religiosos.

Tratamiento

Para confirmar el diagnóstico puede ser necesario colocar un vendaje oclusivo o un aparato de yeso, dado que esta simple medida hace desaparecer la lesión.

Debe ser psiquiátrico, pero incluso éste muchas veces resulta ineficaz. Se puede intentar un ansiolítico. Se ha utilizado sertralina, fenfluramina o fluoxetina.

50d Fobias

Se trata de síntomas neuróticos, a menudo transitorios, en personas que viven con el temor de adquirir una enfermedad, pero están conscientes de que no la tienen.

El ejemplo más clásico es la acarofobia o parasitofobia; consiste en un miedo morboso a infestarse por parásitos; también existen fobias a padecer lepra, sífilis, tuberculosis y otras enfermedades casi siempre estigmatizantes.

La eritrofobia se incluye indebidamente en este grupo, ya que se acompaña de síntomas; consta de rubor y sensación de calor en cara y cuello en cualquier situación de angustia; predomina en jóvenes y en mujeres; desaparece con el tiempo, pero a veces tiende a persistir.

50e Delirio de parasitosis

Sinonimia

Delusión de parasitosis,* disestesia seudoparasitaria, síndrome de Ekbom, psicosis hipocondriaca monosintomática, formicación.

Definición

Psicosis de delirio de parasitosis que se presenta en mujeres de 40 a 60 años de edad, quienes se causan excoriaciones en la piel y guardan restos y escamas como prueba de su supuesta parasitosis.

* Es muy frecuente el uso del anglicismo "delusión".

Datos epidemiológicos

Es casi exclusiva de mujeres entre el quinto y el séptimo decenios de la vida.

Etiopatogenia

Es una psicosis franca, con un convencimiento auténtico de tener parasitosis, que obliga a las pacientes a recluirse y rechazar los contactos sociales por temor al contagio, a un grado tan extremo que los familiares llegan a convencerse. Puede presentarse como una alteración psicótica primaria o ser consecutiva a un padecimiento neurológico o psiquiátrico orgánico, como demencia, enfermedad maligna, enfermedad cerebrovascular, deficiencia de vitamina B_{12} y otras causas.

Cuadro clínico

La enferma insiste en tener "bichos", microbios o insectos que caminan en la piel y, aunque no se encuentran signos objetivos para sostener esta afirmación, los familiares están de acuerdo; los franceses han denominado locura de dos (*folie à deux, folie à famille*) a este "contagio del convencimiento". Casi nunca se presentan lesiones, pero pueden observarse huellas de rascado, excoriaciones o excavaciones asimétricas, al alcance de las manos, y que pueden presentar infección agregada. La paciente se convence a sí misma, al médico y a los demás al guardar en frascos o cajitas los supuestos parásitos, que son escamas, pequeños fragmentos de piel, basuras, azúcar, tierra o fragmentos de pelo, lo cual puede incluir artrópodos (fig. 50-5), que vistos al microscopio hacen dudar del diagnóstico de delirio. También hay delirio de bromhidrosis (mal olor corporal) y cromhidrosis (secreción de sudor coloreado).

Diagnóstico diferencial

Escabiasis (fig. 88-5); dermatitis por contacto (fig. 4-2); trastornos cutáneos sensoriales o dermatosis producidas por partículas pequeñas transportadas por el aire, como el vidrio; prurito por enfermedades internas. La **enfermedad de Morgellons** es una dermatopatía con ulceraciones, con

Figura 50-5. Partículas reunidas por pacientes con delirio de parasitosis.

booksmedicos.org

fibras que emergen y que se han confundido con fibras textiles introducidas por el paciente. Múltiples métodos han demostrado recientemente que estos filamentos se deben a activación de queratinocitos y fibroblastos por *Borrelia*, la espiroqueta que causa la enfermedad de Lyme.

Tratamiento

Es difícil decir la verdad, y a menudo inútil, porque no la aceptan ni los familiares ni el paciente; se da más crédito a la convicción de este último que a la del dermatólogo.

Es indispensable el envío al psiquiatra, pero debe hacerse con cautela y con el convencimiento del paciente; de otro modo, es mejor que el dermatólogo continúe la terapéutica y esto depende del primer encuentro entre el médico y el paciente. Hay resistencia a la remisión con el psiquiatra, o a los psicotrópicos.

Hasta hace poco no se disponía de tratamiento; el pronóstico ha mejorado con la administración de pimozida, 1 a 12 mg/día por vía oral; se comienza con 1 mg/día y se aumenta la dosis cada 5 a 7 días; puede tener efectos cardiovasculares al bloquear los canales del calcio, y en dosis altas produce síndrome extrapiramidal; no se encuentra disponible en México. Otra opción son los antipsicóticos de segunda generación como amisulprida, risperidona u olanzapina.

50f Hiperhidrosis

La hiperhidrosis localizada de palmas (fig. 50-6), plantas o axilas por lo general es de origen emocional, ya que los estímulos térmicos no causan sudoración apreciable en estas áreas. Puede complicarse con bromhidrosis, infecciones bacterianas o micóticas e hiperqueratosis reaccional.

Se recomiendan polvos secantes con talco y óxido de cinc. También soluciones locales de cloruro de aluminio al 10 a 20%, 2 a 3 veces al día, aunque conllevan el riesgo de producir dermatitis por contacto. Se cuestiona el uso de los anticolinérgicos, los antiadrenérgicos, los antihipertensores (propanolol) y psicoactivos por sus efectos adversos. Se recomiendan parches transdérmicos de oxibutinina o en gel al 3%. En casos graves puede utilizarse toxina botulínica cada 6 a 9 meses, o incluso iontoforesis, tecnología de microondas (radiofrecuencia), láseres como Nd-yag y diodo, glicopirrolato y clonidina a veces en casos extremos se ha llegado a la intervención quirúrgica del tipo de la simpatectomía endoscópica torácica.

Figura 50-6. **A.** Hiperhidrosis palmar. **B.** Hiperhidrosis, evidenciada con Lugol.

50g Tricotilomanía

Sinonimia

Alopecia neuromecánica.

Definición

Neurosis compulsiva que se manifiesta por autoarrancamiento de pelos de cualquier área, que da una placa seudoalopécica de forma geométrica con pelos sanos de diferente tamaño.

Es recurrente, con sensación de tensión previa y bienestar posterior.

Datos epidemiológicos

Es más frecuente en niños y en mujeres, predomina entre los 5 y 12 años de edad y en adolescentes. La prevalencia estimada es de 0.6%. La frecuencia de afección familiar es de 5 a 8%. En universitarios o niños tratados por trastornos psiquiátricos se presenta en 1 en 1 200 y 1 en 2 000, respectivamente.

Etiopatogenia

Neurosis compulsiva de angustia o ansiedad, en la cual la persona se tira de los cabellos, a menudo de manera ritual. El cabello constituye para el paciente un objeto transicional, casi siempre de manera inconsciente. Se relaciona con problemas familiares y, en adultos, con estrés psicosocial, personalidad impulsiva o limítrofe, o con esquizofrenia; en casos de depresión grave puede haber suicidio. Algunos la han considerado un trastorno obsesivo-compulsivo con expresión dermatológica y, de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición (DSM-5; *Diagnostic and Statistical Manual*, 5th ed., de la

booksmedicos.org

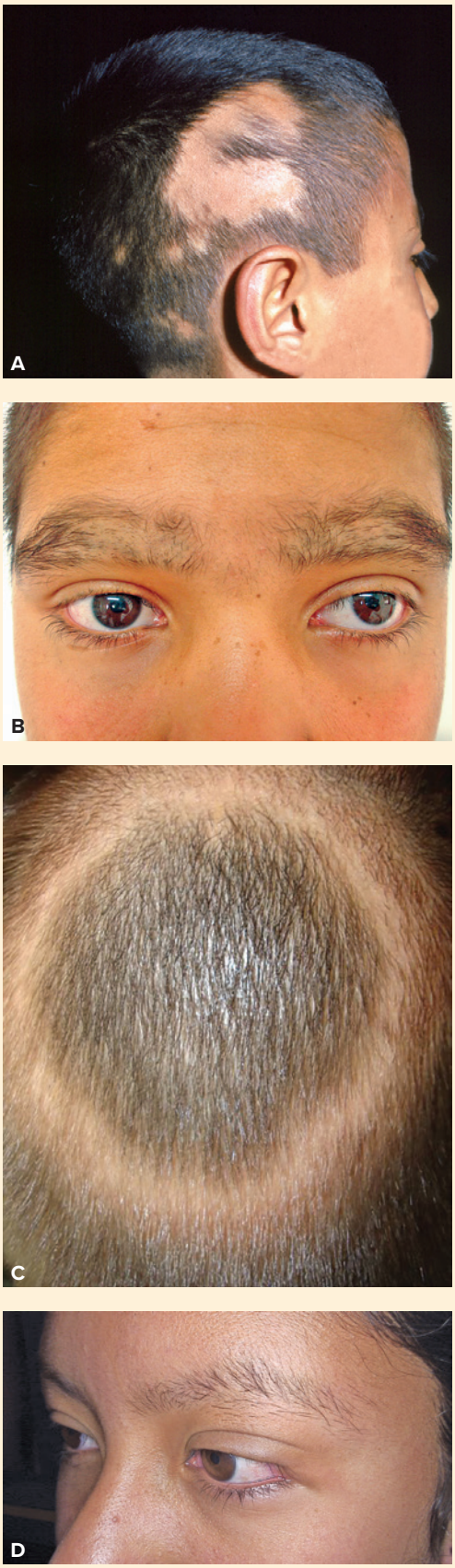


Figura 50-7 **A, B, C** y **D.** Tricotilomanía.

American Psychiatric Association), es un trastorno del espectro obsesivo-compulsivo. Cuando ocurre en adultos, algunos la consideran dermatosis facticia.

Cuadro clínico

Suele ubicarse en piel cabelluda (fig. 50-7) en zonas accesibles, pero puede afectar cualquier zona pilosa de la superficie cutánea, como cejas, barba, bigote y vello axilar o púbico; se caracteriza por placas seudoalopécicas de uno a varios centímetros de diámetro, de forma geométrica, con pelos sanos cortados a diferentes niveles: "signo de la tonsura de monje". Se observan dos formas clínicas, una precoz o infantil, que aparece antes de los siete años de edad, de evolución breve y autolimitada, y una forma tardía o del adulto, que empieza después de los 12 años y es más frecuente en mujeres. Por lo general es de evolución crónica, pero puede ser episódica.

Algunos pacientes tienen además la manía de deglutir los pelos (tricofagia), origen de un síndrome obstructivo grave: el tricobezoar. Se puede relacionar con el hábito de morderse las uñas: onicotilomanía.

Una forma neurótica limítrofe es el hábito de muchas personas de jugar con su pelo, halándolo y enroscándolo entre los dedos, lo que puede dejar ciertas zonas alopécicas. El frotamiento que deja alopecia se conoce como tricotilomanía, el hábito de cortarse o rasurarse, tricotemnomanía, y el de tragarse el pelo, tricodaganomanía.

En escolares pueden observarse zonas alopécicas por arrancamiento de pelo que a veces no realiza el paciente sino compañeros de mayor edad.

Datos histopatológicos

En casos de difícil diagnóstico se puede hacer biopsia. En casos crónicos se observan número aumentado de folículos en catágeno, tapones foliculares, vainas peripilares pigmentadas, bulbos traumatizados y folículos vacíos; existen hemorragias y vainas plegadas (fig. 50-8).

Tratamiento

En los niños no es un problema importante; mejoran si el médico hace comprender el problema a los padres. En los adultos el pronóstico es más sombrío; deben ser atendidos por un psiquiatra; puede ser necesaria la terapia cognitiva-conductual, algunos muestran respuesta a la clomipramina, clorpromazina, fluoxetina y paroxetina; se han utilizado el neuroléptico atípico risperidona, 0.5 a 3 mg/día y el ácido valproico. En pacientes con trastorno bipolar se usa litio.

Recientemente se introdujo la n-acetil-cisteína, un agente modulador de glutamato. No son útiles los inhibidores de la recaptación de serotonina. Pueden ser útiles el uso de guantes para dormir y las curas oclusivas.

50h Onicofagia

Es el hábito de morderse o comerse las uñas. Predomina en niños y adolescentes varones. En escolares puede ser muy

booksmedicos.org

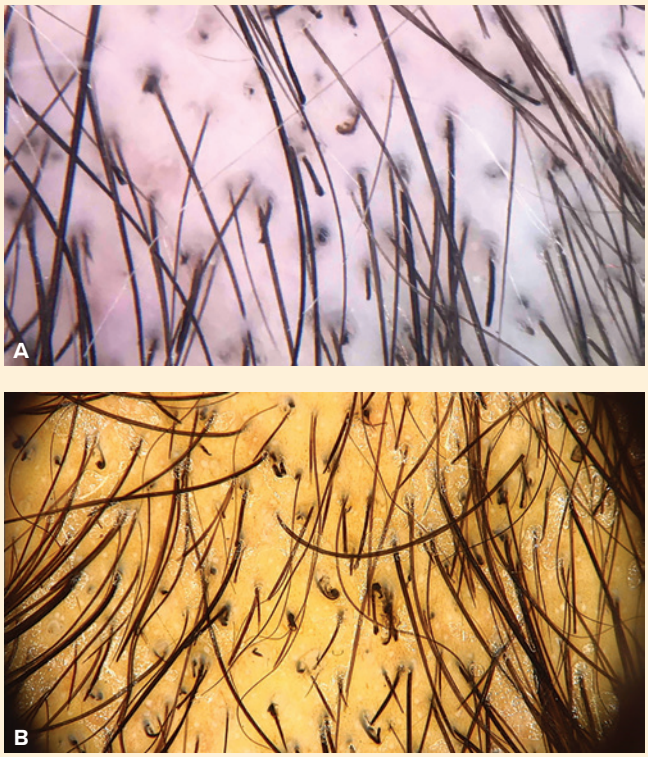


Figura 50-8 **A** y **B.** Tricotilomanía, imagen dermatoscópica.

frecuente (28 a 33%). Para algunos es la expresión de una fijación en la etapa oral, o complejo de Edipo no resuelto. Muchas veces suple el hábito de chuparse el dedo y se acompaña de ansiedad. Se manifiesta por uñas muy cortas y paroniquia. Se puede observar daño de la cutícula, onicólisis y distrofia ungueal. Por lo general se resuelve sola. Puede tratarse con antidepresivos como imipramina y una explicación amplia; en casos graves se requiere intervención psicofarmacológica.

Se ha propuesto el término queratinofagia para la manía de morder o comer las porciones superficiales de la epidermis alrededor de dedos, manos y labios. En adolescentes el término de dermatofagia o dermatodaxia se utiliza para el hábito de morderse la piel, por lo regular en nudillos. Se observan cicatrices, pigmentación, callosidades o hipertricosis. También el hábito de morderse las mejillas o labios puede dar lugar a hiperqueratosis o dermatitis perioral. Se relaciona con problemas psicosociales y afecta la calidad de vida de los pacientes.

50i Trastorno dismórfico corporal

También se denomina delirio de dismorfosis o dismorfofobia. En la población general su frecuencia es de 2%, en la consulta dermatológica de 8.5 a 15%, y entre los que buscan tratamientos cosméticos varía de 2.9 a 53.6%. Es la preocupación exagerada por defectos imaginarios en una persona de aspecto normal. No se trata de un delirio absoluto, pero los pacientes emplean horas pensando en la percepción de su imagen, se ven constantemente en el espejo, se maquillan en exceso y pueden aislarse socialmente. A menudo el paciente se queja de lesiones en la cara, y en ocasiones presenta lesiones de acné casi imperceptibles. Se presentan en ambos sexos, es más frecuente en candidatos a rinoplastia, abdominoplastia y ritidectomía; la dismorfia muscular predomina en varones. Algunos pacientes empeoran con medicamentos como ciproheptadina o consumo de marihuana. Por lo general, consultan con dermatólogos y cirujanos plásticos. Puede haber respuesta a antidepresivos como clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina o citalopram, y en casos graves, a neurolépticos como la pimozida. No se debe ceder a las presiones del paciente para efectuar tratamientos injustificados, quirúrgicos o de otros tipos, dado que el enfermo quedará insatisfecho. Es una enfermedad que depende de la importancia que la sociedad contemporánea le da al aspecto corporal, por lo que se debe ser muy cauto en saber si el paciente en realidad necesita un procedimiento cosmético o una consulta psiquiátrica.

50j Prurito psicopático

Se presenta sin causa orgánica conocida, sea dermatológica o sistémica. Se ha explicado por falta de satisfacción sexual, impulsos masoquistas, expresión de vergüenza, culpa o exhibicionismo. Puede ser general o local; predomina en las áreas anogenital y periorbitaria, así como en el conducto auditivo externo y las fosas nasales. Las manifestaciones dermatológicas son excoriaciones, pelos rotos, uñas desgastadas y pigmentación. El prurito se intensifica ante estados de estrés y ansiedad, y si es intenso y recurrente puede inducir cambios de la personalidad.

Diagnóstico diferencial

Escabiasis (fig. 88-1), pediculosis (fig. 87-7), dermatitis ocasionada por contacto, piel seca, prurito por uso de medicamentos, linfomas, leucemias, diabetes, mastocitosis (figs. 61-1 y 61-2) y enfermedades tiroideas o renales.

50k Dinias

Se estudian dentro de los trastornos sensoriales cutáneos; los más frecuentes son vulvodinia, orodinia, glosodinia, escrotodinia y coccidinia (dolor anal crónico).

Vulvodinia. Síndrome de quemazón o carne viva. Hay una forma disestésica que se presenta en posmenopáusicas, con dolor constante quemante, que persiste día y noche, o al sentarse, se acompaña de dispareunia y abstinencia. En la otra forma o vestibulitis vulvar, hay dolor a la penetración durante el coito o tras la inserción de tampón. Existe eritema en parches con puntos de hipersensibilidad.

Orodinia. Síndrome de la boca ardorosa, en 90% se presenta en mujeres solitarias de 50 a 70 años de edad. Hay dolor y quemazón en la mucosa oral, las encías y los labios;

booksmedicos.org

aparece al levantarse y no impide el sueño. Se relaciona a fobia al cáncer, estrés marital y depresión. Es necesario excluir síndrome de Sjögren.

El tratamiento es interdisciplinario, con manejo sintomático y apoyo psiquiátrico.

501 Trastornos de la conducta alimentaria

Son, fundamentalmente, anorexia y bulimia. Se presentan en mujeres de 15 a 25 años de edad. En la población general la prevalencia es de 0.5 a 1.5%, y 3%, respectivamente.

Es un miedo intenso a subir de peso, por una alteración de la percepción de la silueta corporal. Hay un tipo restrictivo por dietas y otro purgativo-compulsivo por inducción de vómito. Se observa negación de peligro y puede haber desnutrición y alteraciones multiorgánicas.

Los signos y síntomas son muy variados y muchos son inespecíficos, como fatiga, mareo, astenia y adinamia. Las alteraciones cutáneas incluyen xerosis, pérdida de grasa subcutánea, vello corporal fino y carotenodermia (carotenemia). Se observan "callosidades" en el dorso de la mano dominante o en los nudillos (signo de Russell), pérdida del esmalte dental y crecimiento de las glándulas salivales, ocasionados por inducción del vómito por comportamiento purgativo. Se dividen en cuatro grupos:

1. Secundarios a la dieta o por falta de ingestión de alimentos: xerosis, hipertricosis lanuginosa, fragilidad de pelo y uñas, carotenodermia, edema de extremidades inferiores, alopecia, dermatitis, púrpura, pelagra, escorbuto y disminución en la densidad ósea.
2. Secundarios a la autoinducción del vómito: signo de Russell, gingivitis, caries, perimilólisis, síndrome de Sjögren, enfisema subcutáneo, púrpura facial transitoria y deficiencia de vitamina K.
3. Secundarios al abuso de laxantes o diuréticos: eritema pigmentado fijo, fotosensibilidad, síndrome parecido a dermatomiositis.
4. Matosis autoinducidas, dermatitis facticia, dermatitis debida al lavado excesivo de manos, acné excoriada y tricotilomanía (fig. 50-3).

Bibliografía

Archeti-Coronado L, Hounie AG, Belo-Diniz J, *et al. Body dysmorphic disorder among dermatologic patients. Prevalence and clinical features*. J Am Acad Dermatol 2011; 63:235-43.

Bak R, Tumu P, Hui C, Kay D, Burnett J, Peng D. *A review of delusions of parasitosis; part 1: presentation and diagnosis*. Cutis 2008; 82(2):123-30.

Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Sáez-Martín LC, *et al. Preliminary Experience with Transdermal Oxybutynin Patches for Hyperhidrosis*. Actas Dermosifiliogr 2016;107(10):845-850.

Bharathan R, Datta S, Webb P, Griffin S. *Trichobezoar and postpartum gastric perforation: a case report and brief review of literature*. J Obstet Gynaecol 2008; 28(4):438-440.

Cervantes J, Perper M, Eber AE, *et al. Laser treatment of primary axillary hyperhidrosis: a review of the literature*. Lasers Med Sci 2018 Jan 11. doi: 10.1007/s10103-017-2434-0.

Dahale AB, Hatti S, Thippeswamy H, Chaturvedi SK. *Factitious disorder-experience at a neuropsychiatric center in southern India*. Indian J Psychol Med 2014; 36(1):62-5.

de Brito MJ, Nahas FX, Cordás TA, *et al. Body Dysmorphic Disorder in Patients Seeking Abdominoplasty, Rhinoplasty, and Rhytidectomy*. Plast Reconstr Surg 2016; 137(2):462-71.

del Boz J. *Systemic treatment of hyperhidrosis*. Actas Dermosifiliogr 2015;106(4): 271-7.

Duke DC, Keeley ML, Geffken GR, *et al. Trichotillomania: a current review*. Clin Psychol Rev 2010; 30(2):181-93.

Elpern DJ. *Toward a better understanding of "psychocutaneous disorders"*. Int J Dermatol 2009; 48(12):1395-6.

Fabbro S, Aultman JM, Mostow EN. *Delusions of parasitosis: ethical and clinical considerations*. J Am Acad Dermatol 2013; 69(1):156-9.

Fekih-Romdhane F, Homri W, Labbane R. *Factitious disorders in dermatology: Value of the dissociative state concept*. Ann Dermatol Venereol 2016; 143(3):210-4.

García-Hernández MJ, Ruiz-Doblado S. *Tricotilomanía: una visión actual*. Med Cut Iber Lat Am 2000; 28(5):248-55.

Gattu S, Rashid RM, Khachemoune A. *Self-inflicted skin lesions: a review of dermatitis artefacta*. Cutis 2009; 84(5):247- 51.

Gieler U, Consoli SG, Tomás-Aragones L, *et al. Self-inflicted lesions in dermatology: terminology and classification-a position paper from the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP)*. Acta Derm Venereol 2013; 93(1):4-12.

Grant JE, Mancebo MC, Eisen JL, et al. Impulse-control disorders in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 2010; 175:109-13.

Grant JE, Odlaug BL. Clinical characteristics of trichotillomania with trichophagia. Compr Psychiatry 2008; 49(6):579-84.

Gupta MA, Gupta AK. *Cutaneous sensory disorder*. Semin Cutan Med Surg 2013 ;32(2):110-8.

Halteh P, Scher RK, Lipner SR. *Onychophagia: A nail-biting conundrum for physicians*. J Dermatolog Treat 2017; 28(2): 166-172.

booksmedicos.org

Harris SS, Kushon D, Benedetto E. *Pathologic grooming behavior: Facial dermatotillomania.* Cutis 2011; 87:14-18.

Hawsawi AK, Pope E. *Pediatric Psychocutaneous Disorders. A Review of Primary Psychiatric Disorders with Dermatologic Manifestations.* Am J Clin Dermatol 2011; 12(4):247-257.

Jafferany M, Feng Y, Hornung RL. *Trichodaganomania: the compulsive habit of biting one's own skin.* J Am Acad Dermatol 2009; 60(4):689-91.

Jafferany M, Franca K. Psychodermatology: Basics Concepts. Acta Derm Venereol 2016 3;96(217):35-7.

Lee CS, Accordino R, Howard J, *et al. Psychopharmacology in dermatology.* Dermatol Ther 2008; 21(1):69-82.

Lee CS. *Delusions of parasitosis.* Dermatol Ther 2008; 21(1):2-7.

Lepping P, Freudenmann RW. *Delusional parasitosis: a new pathway for diagnosis and treatment*. Clin Exp Dermatol 2008; 33(2):113-7.

Levin EC, Gieler U. *Delusions of parasitosis*. Semin Cutan Med Surg 2013; 32(2):73-7.

Lin YC, Lin YC. *Onychotillomania, major depressive disorder and suicide*. Clin Exp Dermatol 2005; 31(4):597-9.

Lyell A. *Delusion of parasitosis*. En: Orkin M, Maibach HI. *Cutaneous infestations and insect bites*. New York: Marcel Dekker 1985:131-7.

Middelveen MJ, Bandoski C, Burke J, *et al. Exploring the association between Morgellons disease and Lyme disease: identification of Borrelia burgdorferi in Morgellons disease patients*. BMC Dermatol 2015;12 (15):1.

Mutasim DF, Adams BB. *The psychiatric profile of patients with psychogenic excoriation*. J Am Acad Dermatol 2009; 61: 611-3.

Nguyen NV, Gralla J, Abbott J, Bruckner AL. *Oxybutynin 3% gel for the treatment of primary focal hyperhidrosis in adolescents and young adults*. Pediatr Dermatol 2018 Jan 15. doi: 10.1111/pde.13404

Obermayer M. *Psychocutaneous Medicine*. Springfield: Charles C Thomas, 1955.

Pacan P, Grzesiak M, Reich A, *et al. Onychophagia as a spectrum of obsessive compulsive disorder*. Acta Derm Venereol 2009; 89(3):278-80.

Patel V, Koo JY. *Delusions of parasitosis; suggested dialogue between dermatologist and patient*. J Dermatolog Treat 2015;26(5): 456-60.

Pollice R, Bianchini V, Giuliani M, *et al. Early diagnosis of dysmorphophobia and others dysmorphic disorders: a possible operative model*. Clin Ter 2009; 160(1):5-10.

Rodríguez-Cerdeira C. *Fundamentos básicos en psicodermatología*. Galicia. tresCtres 2010.

Salido-Vallejo R, Moreno-Giménez JC. *Influencia de los factores psicosomáticos en dermatología*. En: Cerdeira C. *Fundamentos básicos en Psicodermatología*. 1ª ed. TresCtresed La Coruña 2010: 75-94.

Sandoz A, LoPiccolo M, Kusnir D, Tausk FA. *A clinical paradigm of delusions of parasitosis*. J Am Acad Dermatol 2008; 59(4):698-704.

Smith L, Tracy D, Giaroli G. *What future role might N-acetyl-cysteine have in the treatment of obsessive compulsive and grooming disorders?* J Clin Psychopharmacol 2016;36:57–62.

Thakur BK, Verma S, Raphael V, Khonglah Y. *Extensive tonsure pattern trichotillomania-trichoscopy and histopathology aid to the diagnosis*. Int J Trichology 2013; 5(4):196-8.

Toledo EL, De Togni Muniz E, Brito A, *et al. Group treatment for trichotillomania: cognitive-behavioral therapy versus supportive therapy*. J Clin Psychiatry 2015;76:447–55

Turner GA, Sutton S, Sharma A. *Augmentation of Venlafaxine with Aripiprazole in a Case of Treatment-resistant Excoriation Disorder*. Innov Clin Neurosci 2014;11(1-2):29-31.

Walling HW, Swick BL. *Psychocutaneous syndromes: a call for revised nomenclature*. Clin Exp Dermatol 2007; 32(3): 317-9.

Walling HW, Swick BL. *Treatment Options for Hyperhidrosis*. Am J Clin Dermatol 2011; 12(5):285-95.

Yalçin M, Tellioğlu E, Yildirim DU, *et al. Psychiatric Features in Neurotic Excoriation Patients: The Role of Childhood Trauma*. Noro Psikiyatr Ars 2015; 52(4): 336–341.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN VIII

Infecciones de transmisión sexual

Contenido

Capítulo 51. Sífilis
Capítulo 52. Chancroide
Capítulo 53. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

CAPÍTULO 51

Sífilis

Sinonimia

Lúes, mal gálico, mal napolitano, mal de la española.

Definición

Enfermedad infecciosa, transmisible, aguda o crónica, sistémica, causada por *Treponema pallidum*, transmitida sexualmente (sífilis adquirida) y verticalmente (sífilis congénita), a través de la placenta de la madre al feto o por contacto con una lesión genital activa en el momento del parto. En su evolución puede afectar a casi todo el organismo; predomina en piel, mucosas y anexos; se manifiesta por un chancro en el sitio de inoculación, puede pasar por años de latencia asintomática.

Datos epidemiológicos

En México la sífilis adquirida es de notificación obligatoria semanal y la sífilis congénita de notificación inmediata por el sector salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que cada año existen 5.6 millones de infecciones por *Treponema pallidum* en el mundo.

El *Global AIDS Response Progress Reporting* (GARPR) reportó en 2014 una tasa media global de sífilis adquirida de 25.7 por 100 000 adultos, en primer lugar, la región Pacífico occidental (93.0), seguida de África (46.6), América (34.1), Europa (6.2), Asia Suroriental (5.9) y Mediterráneo oriental (2.8). Los 10 países con las tasas más altas fueron: Islas Salomón (609.5), Guinea Ecuatorial (452.4), Nauru (438.5), Uganda (372.8), Mongolia (323.6), Micronesia (273.9), San Vicente y Las Granadinas (227.7), Bahamas (141.1), Afganistán (135.6) y Paraguay (127.1).

La distribución global en hombres y mujeres fue semejante con tasas de 17.2 y 17.7, más frecuente en el sexo masculino en América (34.2), Europa (10.1) y Asia Suroriental (6.7); en el sexo femenino en África (43.1) y Mediterráneo Oriental (8.1).

En 2015 la Región Europea reportó 28 701 casos, con tasa de 6.0, con incremento del 43% en relación con 2011 (4.6). La tasa más alta se observó en Dinamarca (13.7), seguida de Lituania (9.6), Malta (9.5) y Reino Unido (8.8). La relación hombre-mujer aumentó de 2.5:1 en 2005 a 7.7:1 en 2015; en Francia, Alemania, Grecia, Islandia, Irlanda, Malta, los Países Bajos, Noruega y Reino Unido e Irlanda del Norte la relación fue de 10:1. En el grupo de 25 a 34 años se reportó el mayor número de casos.

De 17 148 casos en los que se identificó el tipo de transmisión, 10 612 (62%) fue en hombres que tuvieron relaciones sexuales con hombres (HSH), 2 597 (15%) en heterosexuales masculinos, 1 615 (9%) heterosexuales femeninos y en 2 324 (14%) no se conoció la vía de contagio.

Para 2014, en América el primer lugar correspondió a San Vicente y las Granadinas con 227.2, después Bahamas 141.1, Paraguay 127.1, Uruguay 78.6, Ecuador 77.5, Panamá 66.6, Costa Rica 49.0, Barbados 41.5, Cuba 37.6, Chile 30.6, Trinidad y Tobago 25.7 Argentina 24.5, Perú 19.7, Honduras 9.1, Guatemala 7.6, Nicaragua 5.8, Guyana 5.1 y México 4.3.

En Canadá se registraron 2 357 casos con tasa de 6.6 por 100 000 adultos, observándose un incremento de 32% en relación a 2010 (5.0), también aumentó 36% en hombres, de 9.2 a 12.5, en mujeres se mantuvo estable 0.9 por

booksmedicos.org

100 000. En 2014 los grupos de edad más afectados en hombres fueron de 25 a 29 años (25.1), y 30 a 39 (24.2), en mujeres de 20 a 24 años (3.4) y de 25 a 29 (2.2).

En Estados Unidos, en 2016 se reportaron 27 814 casos, tasa de 8.7, con aumento de 17.6% en relación al 2015 (7.4). Las tasas más altas se observaron en hombres de 25-29 años (48.5), seguido del grupo de 20-24 años (37.9) y del de 30-34 años (35.0). En mujeres de 20-24 años (6.7) y de 25-29 (5.6). Las personas de raza negra presentaron la tasa más elevada (23.1) con predominio en el sexo masculino (41.3) y en el grupo de 25-29 años (144.6); después, los nativos de Hawái y otros isleños del Pacífico (12.9), más en hombres (23.0) y en el grupo de 20-24 años con tasa de 58.2. El riesgo de adquirir sífilis a partir de una pareja infectada es de 10 a 60%. En los portadores de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en los enfermos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) suelen coexistir varias enfermedades de transmisión sexual, entre ellas, la sífilis (30%).

El *Global AIDS Response Progress Reporting* (GARPR) en 2014 reportó prevalencia global de sífilis en profesionales del sexo de 2.3%, los porcentajes más altos fueron en Panamá (53.0%) y Mongolia (29.6%). Los países con porcentajes por arriba de la media por regiones fueron en África: Lesoto 27.2%, Malawi 20.0%, Senegal 19.6% y República Unida de Tanzania 7.8%. En América Latina: Argentina 22.4%, Paraguay 7.9%, Perú 6.1%, México 3.5% y Bolivia 3.0%. Asia Suroriental: Timor-Leste 9.8%, Myanmar 8.7%, Indonesia 4.1% y Bangladesh 3.8%. Pacífico occidental: China 2.3%. Mediterráneo oriental: Djibouti, 5.0%.

En hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) el global fue de 5.3%, el más alto correspondió a Panamá 32.2%. Los países con porcentajes por arriba de la media regional fueron en África: Malawi 9.4%, Mauritania 8.6%. América Latina: Bolivia 29.0%, Argentina 17.7%, Paraguay 14.1%, Barbados 13.6% y Perú 11.1%. Europa: Estonia 6.8%, Kosovo 2.7%. Asia Suroriental: Indonesia 16.4%, Timor-Leste 8.3%, Myanmar 4.4%. Pacífico occidental: Singapur 15.1%, Mongolia 7.1%. En Mediterráneo oriental, reportaron dos países por abajo de la media regional.

En México, de 2012 a 2016 se informaron 18 050 casos de sífilis adquirida, 59% en hombres y 41 % en mujeres; el 53% en el grupo de 25 a 44 años.

Los estados con tasa de incidencia por arriba de la nacional (3.0 por 100 000 habitantes mayores de un año) fueron: Colima (9.41), Baja California (9.27), Yucatán (7.64), Quintana Roo (6.92), Chihuahua (6.74), Sonora (6.68), Nayarit (6.54), Nuevo León (5.68), San Luis Potosí (5.50), Tlaxcala (5.43), Sinaloa (4.90), Tamaulipas (4.26), Campeche (3.98), Aguascalientes (3.83), Oaxaca (3.54) y Puebla (3.18).

Los casos estimados por la OMS de sífilis materna global disminuyeron en 38% de 2008 (1 488 393) al 2012 (927 936), este efecto se observó en todas las regiones, particularmente en Asia Suroriental 81%, debido principalmente a la disminución en la India de 2.3% a 0.4% e Indonesia de 5.8% a 5.2%. En los países en desarrollo 3 a 15% de las mujeres en edad reproductiva padece sífilis.

Los resultados adversos del embarazo debido a la transmisión vertical de la sífilis también disminuyeron de 520 000 a 351 000 (32.5%) (143 000 muertes fetales tempranas/nacidos muertos, 62 000 muertes neonatales, 44 000 partos prematuros/de bajo peso y 102 000 recién nacidos infectados).

La tasa de sífilis congénita global estimada por la OMS en 2014 fue de 4.9, la más alta en América (33.8), después Pacífico occidental (6.6), África (5.0), Asia Suroriental (2.3) y Europa (0.4).

Para 2014 en América se notificaron 17 400 casos de sífilis congénita y tasa de 1.3 por 1000 nacidos vivos. En esta misma región los países y territorios que eliminaron la transmisión vertical de la sífilis congénita (tasa de sífilis congénita ≤ 0,5 por 1000 nacidos vivos, cobertura de atención prenatal, prueba de sífilis durante el embarazo y porcentaje de embarazadas seropositivas que recibieron tratamiento > 95%) son Anguila, Antigua y Barbuda, Bahamas, Barbados, Bermuda, Canadá, Chile, Cuba, Dominica, Estados Unidos de América, Islas Caimán, Islas Turcas y Caicos, Islas Vírgenes (Reino Unido), Islas Vírgenes (Estados Unidos de América), Montserrat, Puerto Rico, Saba, Saint Kitt y Nevis, también Armenia, Belarús, Tailandia y la República de Moldova.

En Canadá la tasa más alta (2.6 por 100 000 nacidos vivos) se registró en 2009, posteriormente la tendencia ha sido descendente, no registrándose casos en 2014.

En Estados Unidos en el periodo 2012-2016 se observó incremento del 87% con tasas de 8.4 y 15.7 respectivamente.

La sífilis congénita disminuyó para 1998 a 20.6 en relación a 1992 que fue de 78.2 por 100 000 nacidos vivos.

En México, para 2016 la tasa fue de 5.11 por 100 000 recién nacidos vivos, reportándose 353 casos en el periodo 2012-2016. De 2008 a 2012, en México se reportaron 464 casos de sífilis congénita, los estados con tasa de incidencia por arriba de la nacional en 2016 fueron: Baja California (63.34), Sonora (24.49), Coahuila (13.01), Durango (12.16), Nuevo León (10.43), Yucatán (10.16), Quintana Roo (9.85), Morelos (8.77), Colima (7.63), Sinaloa (7.53), Baja California Sur (7.49) y Chihuahua (5.83).

Etiopatogenia

El agente causal es *T. pallidum*, espiroqueta de 5 a 20 µm de largo por 0.1 a 0.2 µm de diámetro; tiene 24 espirales y realiza movimientos en sentido longitudinal y de rotación, formando un ángulo agudo u obtuso. Al microscopio electrónico se advierte un cilindro protoplásmico, un filamento axial y una pared celular. Tiene un genoma pequeño y carece de genes que codifiquen para funciones y factores de virulencia clásicos; es en extremo sensible a las condiciones ambientales y no se ha cultivado *in vitro*; es muy infecciosa y sobrevive durante decenios en huéspedes no tratados. La viabilidad se anula con la desecación; en apósitos húmedos persiste medio día y en sangre humana refrigerada hasta una semana. Ha logrado cultivarse en células de riñón de hámster (criceto) recién nacido; también se inocula en conejos y chimpancés. En estudios experimentales se ha ob-

booksmedicos.org

servado que puede emigrar al sistema nervioso central (SNC) por medio de las fibras nerviosas.

Por lo general se adquiere por contacto heterosexual con prostitutas o heterosexual u homosexual con personas promiscuas; menos por transfusión sanguínea, y rara vez de manera accidental en el laboratorio o por contacto no sexual (sífilis del inocente); llega a observarse por abuso sexual, sobre todo en los niños. En la placenta la barrera de Langerhans del corion, que se empieza a atrofiar durante la semana 16 de gestación, puede ser una protección eficaz contra *T. pallidum*.

Se cree que *T. pallidum* evita el reconocimiento por anticuerpos al cubrir su superficie con proteínas del huésped; ello le confiere gran resistencia a la fagocitosis, y evita que se estimulen los linfocitos T y B hasta que ha invadido tejidos como el SNC, donde es menos accesible a anticuerpos; por lo anterior el treponema prolifera, ocasiona una carga excesiva de antígenos y produce inmunosupresión secundaria. La evolución inmunitaria de la enfermedad es predecible; va desde la anulación de la inmunidad celular hasta exageración de la misma; en el estadio final se alcanza equilibrio entre el microorganismo y el huésped. En la mayoría de los afectados se encuentran más células T que B en los tejidos; en la sífilis primaria predominan las subpoblaciones de linfocitos T cooperadores (CD4+) en 86%, y en el secundarismo se encuentran en menor proporción o ésta es igual a los linfocitos T supresores (CD8+), de 60%. La participación de la inmunidad humoral queda de manifiesto por la presencia de anticuerpos específicos e inespecíficos (IgG, IgA).

Evolución natural

Morgan la esquematizó gracias a los estudios de Brusgaard, Danbolt y Gjestlan. El estudio Tuskegee fue justificado entre 1932 y 1972 para conocer la evolución natural de la sífilis en la raza negra; se realizó en 412 casos tempranos y 285 murieron. Más tarde fue condenado por realizarse en una época en que ya se disponía de tratamiento. Un estudio similar en cientos de adultos y de igual modo condenable fue realizado en Guatemala entre 1946 y 1948 en pacientes indígenas o de orfanatorios.

Después del contacto, los treponemas se multiplican localmente, y en un promedio de 21 días originan el chancro o lesión primaria, que dura seis semanas; hay diseminación linfática y sanguínea, y la enfermedad pasa a una etapa latente; 2 a 3 meses después aparece la expresión de esta septicemia, el secundarismo, que dura varias semanas y se manifiesta por lesiones en piel y por síntomas generales.

Cuando aún persiste el chancro se habla de primosecundarismo; en estas etapas la transmisibilidad es alta. A continuación, se presenta otro periodo de latencia, y en algunos enfermos sobreviene, antes de dos años, una recaída o secundarismo limitado. Después de aproximadamente dos años de latencia, se inicia la fase tardía, la cual puede durar años o por vida; 33% de estos individuos puede curar de manera espontánea; otro 33% permanece latente, y el resto presenta sífilis tardía que puede ser benigna (lesiones en piel, ganglios, huesos y músculos [15%]), o maligna (lesiones cardiovasculares [10%], como aortitis, miocarditis o aneurisma, o neurosífilis [5%], con lesiones meningovasculares y parenquimatosas). Con el advenimiento del sida se ha acortado la evolución natural de la enfermedad y del secundarismo; las manifestaciones cutáneas de este último se han denominado ahora de manera incorrecta lúes maligna. Las embarazadas que presentan espiroquetemia y no son tratadas, después del cuarto mes pueden transmitir la infección al feto en 70 al 100% y dan lugar a mortinato o muerte perinatal; en los tres primeros meses dan lugar a abortos; 40% de los sobrevivientes presenta sífilis tardía sintomática (esquema 51-1).

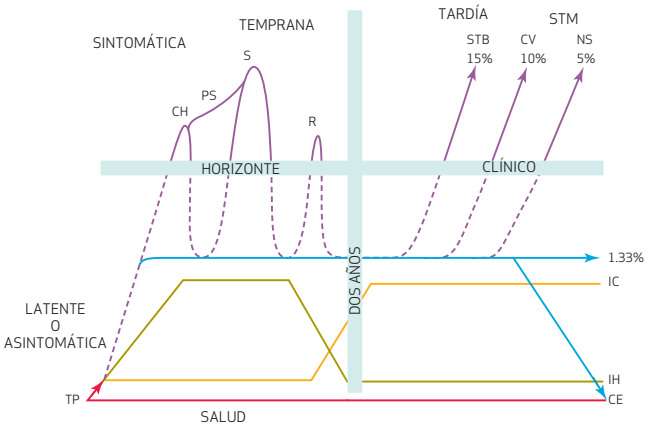
Clasificación

La sífilis se divide en temprana y tardía, con base en si las manifestaciones ocurren antes o después de dos años de la inoculación (esquema 51-2). Se subdivide asimismo en activa o sintomática y latente o asintomática; temprana activa y temprana latente, tardía activa y tardía latente. En la sífilis temprana existen abundantes treponemas y anticuerpos; es transmisible, resolutiva, curable y susceptible de estropeo por tratamientos incompletos, que hacen más frecuentes las repercusiones tardías. En la tardía no se detectan treponemas, los anticuerpos son mínimos, no es transmisible, no es resolutiva, no es susceptible de estropeo, y se observa curación con secuelas permanentes.

La Clasificación Internacional de Enfermedades la divide en: congénita, precoz, tardía y otras.

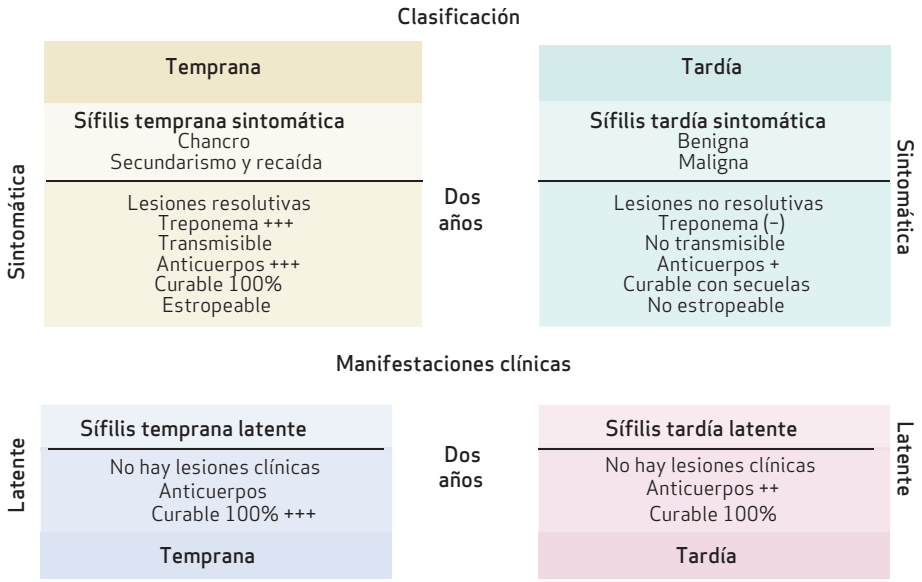
Cuadro clínico

Después de un periodo de incubación de alrededor de tres semanas (10 a 90 días), el chancro es la primera manifestación de la sífilis y se localiza en el punto de inoculación del



Esquema 51-1. Esquema de Morgan, modificado por Latapí: evolución clínica e inmunológica. CE, curación espontánea; CH, chancro; CV, cardiovascular; IC, inmunidad celular; IH, inmunidad humoral; L, latente; PS, primosecundarismo; R, recaída; S, secundarismo; STB, sífilis tardía benigna; STM, sífilis tardía maligna; TP, *Treponema pallidum*.

booksmedicos.org



Esquema 51-2. Clasificación de la sífilis.

treponema, es una pápula única o múltiple de 0.5 a 2 cm, de base indurada, indolora y que se erosiona con rapidez (fig. 51-1); a la semana, los ganglios linfáticos regionales se agrandan, son duros, y móviles en los planos profundos (fig. 51-2). Si no hay chancro se habla de *sífilis decapitada*. El chancro aparece en los genitales externos, a menudo en el surco balanoprepucial o los labios mayores o menores, pero puede aparecer en el ano o la boca (figs. 51-3 y 51-4); en 5% es extragenital.

En el *secundarismo* se observan síntomas generales como cefalea, malestar general, anorexia, pérdida de peso y febrícula. En 75% de los pacientes se presentan lesiones cutáneas o sifílides, que contienen abundantes treponemas muy diseminados y simétricos; éstas son manchas o pápulas asintomáticas, aunque recientemente se ha señalado prurito. Las manchas lenticulares son de color rosado; predominan en el tronco y se denominan roséola (fig. 51-5).

Figura 51-1. Chancro sifilítico

Figura 51-2. Adenopatía sifilítica.

Las pápulas tienen distribución simétrica, son de color rojo opaco, redondeadas o aplanadas y están cubiertas de un fino collarete de escamas (signo de Biett); predominan en piel cabelluda, frente, surcos nasogenianos y nasolabiales, fosa supramentoniana, caras internas de extremidades, y palmas, plantas y región anogenital (figs. 51-6 a 51-11). Las lesiones son pequeñas o gigantes; pueden combinarse y generar diferentes formas de sifílides: papulocostrosas, foliculares, papuloescamosas, papuloerosivas (fig. 51-10), anulares, corimbiformes, arciformes y circinadas (fig. 51-11).

Hay lesiones papuloerosivas prominentes, de base ancha, o condilomas planos (*condylomata lata*) que se localizan en zonas húmedas alrededor del ano, y en el pliegue interglúteo, escroto y vulva (figs. 51-12 y 51-13).

En los anexos del secundarismo se observa alopecia en "mordidas de ratón" en las regiones occipital y temporoparietal, y en las cejas (figs. 51-14 y 51-15) o puede ser alopecia

booksmedicos.org

Figura 51-3 Chancros múltiples en prepucio.

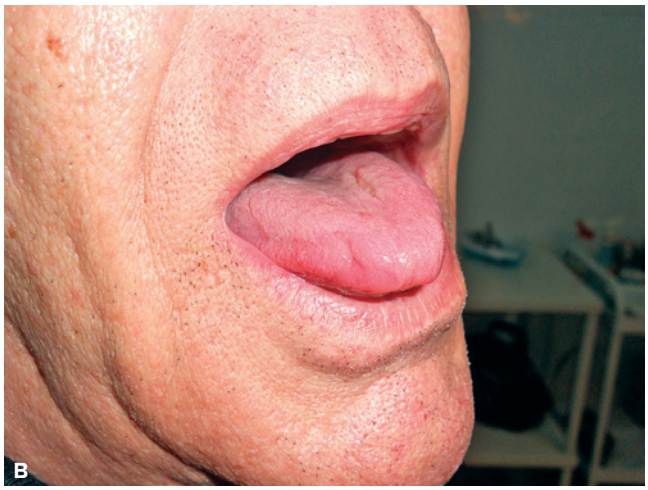


Figura 51-4 **A.** Chancros múltiples en la piel del pene. **B.** Chancro verdadero lingual.

Figura 51-5. Roséola sifilítica en el tronco.

difusa; la frecuencia es de 2.9 a 7%; se presenta alopecia sifilítica esencial difusa relacionada con sífilis latente, puede imitar efluvio telógeno y alopecia areata difusa; es excepcional la afección de todo el vello corporal. En las uñas puede haber perionixis. Se observan placas mucosas de color blanco-grisáceo en los carrillos, el velo del paladar, los labios y la lengua.

Puede haber linfadenitis, iritis o iridociclitis, queratitis, uveítis anterior, hepatitis, síndrome nefrótico, artritis, así como alteraciones cardiocirculatorias y del sistema nervioso. En la *recaída* hay escasas pápulas cubiertas de costras o escamas en los surcos nasogenianos o nasolabiales, el cuello, la piel cabelluda o la región perianal (figs. 51-16 y 51-17). En la *sífilis tardía benigna* hay nódulos o gomas en

Figura 51-6. Secundarismo sifilítico, lesiones diseminadas.

booksmedicos.org

Figura 51-7. Sifílides palmares.

placas circulares o arciformes y que producen grandes zonas destructivas; se presentan en cara (fig. 51-18), cuello o extremidades; si afectan el tabique óseo nasal producen perforación, con nariz en silla de montar. En huesos puede haber periostitis y zonas destructivas.

Ante una infección por VIH las manifestaciones son atípicas; el chancro es más inflamatorio, extenso y profun-

Figura 51-8. Sifílides palmares, con collarete de escamas.

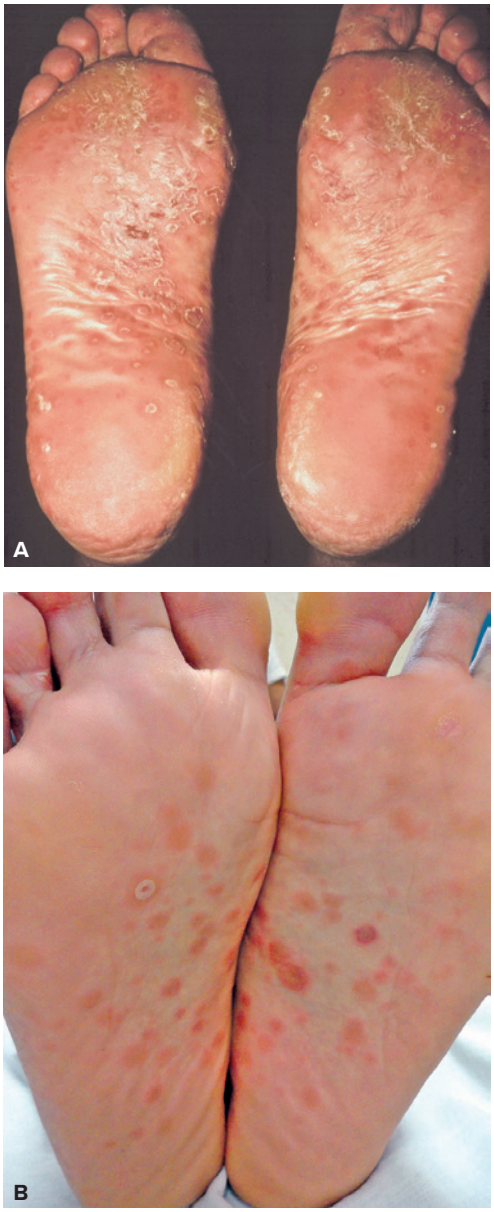


Figura 51-9. **A** y **B.** Sifílides plantares.

Figura 51-10. Sifílides papuloerosivas.

booksmedicos.org

Figura 51-11. Sifílides arciformes.

Figura 51-12. Condilomas planos.

Figura 51-13. Condilomas planos: recaída.

Figura 51-14. **A** y **B**. Secundarismo sifilítico: alopecia en mordidas de ratón.

do, o puede ser múltiple; el secundarismo se manifiesta por grandes placas eritematosas o eritematoescamosas (fig. 51-19), que se acompañan de mayor afección del estado general, y pueden presentarse lesiones correspondientes a la sífilis tardía en general ulceradas (lúes maligna) que se acompañan de fiebre y meningismo. Las lesiones orales se confunden o superponen con leucoplasia vellosa.

La sífilis congénita es adquirida *in útero*, como producto de la transmisión de la madre al feto vía transplacentaria, o bien al momento del parto, por contacto con lesiones genitales de la madre. Aunque la transmisión de *T. pallidum* de la madre al producto puede producirse en cualquier momento del embarazo, el riesgo de transmisión materno-fetal puede variar de acuerdo al estado infeccioso de la madre. Llega a ser de 10% en casos en que ésta curse con infección

booksmedicos.org

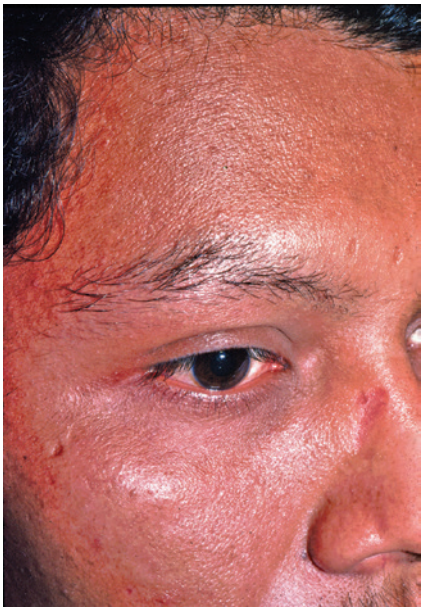


Figura 51-15. Alopecia de la cola de las cejas.

Figura 51-16. Recaída: pliegue nasogeniano.

Figura 51-17. Recaída: pápulas foliculares en el cuello.

Figura 51-18. Sífilis tardía benigna.

tardía latente o de 40% si tiene una infección temprana latente y hasta de 95% si la madre cursa con sífilis primaria no tratada. El tratamiento adecuado de la madre antes de la semana 16 de embarazo permite prevenir las lesiones fetales; por el contrario, una madre sin tratamiento puede provocar muerte fetal hasta en 40% de los casos, además de prematurez, muerte en la fase neonatal o sífilis congénita no mortal (fig. 51-20). Ésta se divide en temprana (precoz) y tardía. La primera comprende del nacimiento a los dos años de edad, se subdivide en sífilis sintomática y latente; esta última no genera manifestaciones clínicas, se acompaña de seropositividad, y la prueba en líquido cefalorraquídeo (LCR) resulta negativa.

La tardía, a partir de los dos años de edad, se subdivide en neurosífilis, oculopatía y en otras formas de sífilis congénita tardía. Las cicatrices se llaman estigmas (figs. 51-21 y 51-22).

La manifestación más temprana de la sífilis prenatal es el "pénfigo sifilítico" que consta de abundantes ampollas de contenido seroso o serohemorrágico, con la distribución simétrica en las palmas y plantas, y en ocasiones en otras

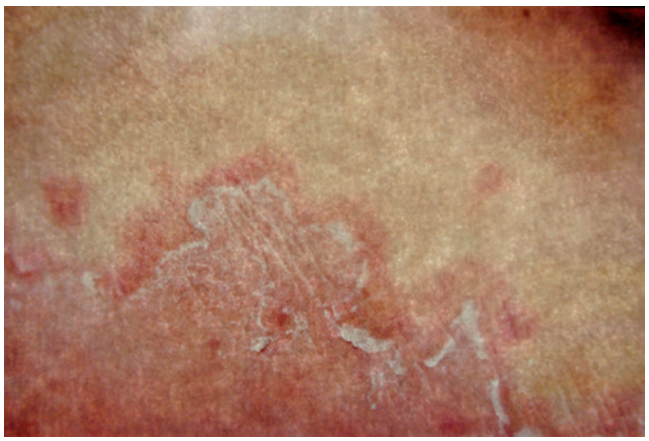


Figura 51-19. Secundarismo atípico en infección por VIH/sida.

booksmedicos.org

Figura 51-20. **A**, **B** y **C.** Sífilis prenatal temprana.

partes del cuerpo. Se observan pápulas erosionadas y condilomas perianales; se presentan fisuras y erosiones alrededor de la boca; en esta última se forman placas mucosas; sobreviene hepatoesplenomegalia, y en las extremidades hay periostitis y osteocondritis (seudoparálisis de Parrot).

Figura 51-21. Estigmas sifilíticos, nariz en silla de montar y ragadías.

Figura 51-22. Dientes en destornillador.

En la sífilis prenatal tardía se pueden encontrar queratitis intersticial que lleva a la ceguera, perforación del velo del paladar y nariz en "catalejo o silla de montar"; son menos frecuentes la sordera y las alteraciones neurológicas, así como la hidroartrosis bilateral o las articulaciones de Clutton.

Los estigmas residuales de la sífilis prenatal o posnatal curada son: nariz en silla de montar, maxilares pequeños, mandíbula en *bulldog*, arcada palatina alta, ragadías (cicatrices fisuradas alrededor de la boca), tibia en sable, frente muy saliente u olímpica, protuberancia frontal y tríada de Hutchinson (dientes en destornillador, queratitis intersticial y sordera neural del par craneal VIII) (figs. 51-21 y 51-22).

Datos histopatológicos

Las alteraciones pueden variar desde infiltrado linfocítico mínimo con algunas células plasmáticas en la dermis papilar, alrededor de pequeños vasos, hasta un proceso inflamatorio profundo con infiltrado mononuclear perianexial.

Puede haber una reacción liquenoide con degeneración de la basal, incontinencia del pigmento y exocitosis, una imagen psoriasiforme y cambios vasculares con células endoteliales prominentes e incluso un aspecto de linfoma. Las células plasmáticas sólo predominan en los condilomas. En las lesiones nodulares tardías se observan formación de granulomas con células epitelioides y plasmáticas, y destrucción de glándulas sudoríparas, folículos pilosos y músculo erector del pelo. En las zonas alopécicas puede haber datos de efluvio telógeno, sin inflamación, o datos de alopecia areata con un infiltrado peribulbar linfocítico o mononuclear, con o sin células plasmáticas. La única prueba irrefutable para el diagnóstico es la presencia de *T. pallidum*, que se localiza alrededor de los vasos o en la unión dermoepidérmica; se tiñe con dificultad, por lo que se usan impregnaciones argénticas como tinción de Warthin-Starry o de Steiner, o bien métodos de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia indirecta. Siempre se encuentra en el chancro y en 71% en el secundarismo.

booksmedicos.org

Dermatoscopia

En el secundarismo se observa mejor el signo de Biett: pápula central rodeada de un anillo homogéneo de escamas con un halo eritematoso. En la alopecia hay puntos amarillos, pelos rotos y en zigzag.

Diagnóstico de laboratorio

Métodos de detección directa

En la sífilis temprana en etapa de chancro se requiere búsqueda de treponema en microscopia de campo oscuro o por inmunofluorescencia; el material se obtiene por raspado suave de chancro primario, lesiones secundarias húmedas, lesiones mucocutáneas en recién nacidos o por punción de un ganglio linfático agrandado. En la sífilis secundaria se realizan dos tipos de pruebas serológicas: no treponémicas y treponémicas.

No treponémicas. Su sensibilidad abarca no sólo la sífilis primaria, también la secundaria; miden anticuerpos tipos IgG e IgM producidos por el huésped en respuesta a material lipídico liberado por las células afectadas como sustancias lipoproteínicas y cardiolipina. El VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) tiene una sensibilidad en sífilis primaria de 80% (74 a 87%), sífilis secundaria de 100%, sífilis latente 80% (71 a 100%), sífilis terciaria 71% (37 a 94%) y especificidad de 98% y el RPR (*rapid plasma reagin*), con sensibilidad en sífilis primaria de 86% (81a 100%), sífilis secundaria de 100%, sífilis latente 80% (53 a 100%), sífilis terciaria 73% (36 a 96%) y especificidad de 98%.

Una prueba no treponémica reactiva puede indicar infección actual, infección reciente tratada o no tratada, o un resultado falso positivo; los cuales ocurren en 0.2 a 0.8% de las pruebas realizadas, las reacciones agudas de falsos positivo (que persisten por periodos de menos de seis meses) se han encontrado en enfermedades infecciosas como la malaria, hepatitis, varicela o sarampión o con vacunación reciente. En contraste las reacciones de falsos positivos crónicas (que persisten por más de seis meses), se han relacionado con enfermedades del tejido conjuntivo, tumores malignos, infecciones crónicas como lepra, abuso de drogas intravenosas y en edad avanzada.

Durante mucho tiempo el embarazo se ha considerado una condición vinculada a falsos positivos, la mayor parte ha mostrado títulos de 1:4, la tasa de positivos erróneos en las embarazadas parece no ser mayor a la encontrada en mujeres no embarazadas. Sin embargo, títulos bajos no excluyen la sífilis, se pueden encontrar en la fase latente y tardía de la enfermedad.

Se recomienda que todos los sueros reactivos de una prueba no treponémica, deben confirmarse mediante prueba treponémica. Pueden ser negativas en las fases iniciales de la infección, o cuando el título resulta muy alto (fenómeno de prozona) y suelen negativizarse o disminuir a títulos muy bajos después del tratamiento. En los casos de sífilis tratada de manera correcta, el VDRL tiende a negativizarse con el paso del tiempo, aunque en casos excepcionales se puede mantener positivo durante mucho tiempo o de por vida.

Treponémicas. Usan *T. pallidum* o componentes de éste como antígeno y se basan en la detección de anticuerpos contra componentes treponémicos, son las pruebas específicas, más complejas y costosas. Tienen mayor sensibilidad y especificidad que las no treponémicas, no permiten diferenciar entre personas con sífilis activa (no tratada) y las que ya fueron tratadas con éxito. Se utilizan para confirmar un resultado de una prueba no treponémica, persisten positivas independientemente del tratamiento e incluyen el FTA-Abs (*fluorescent treponemal antibody absorption*), los ensayos de aglutinación treponémica TPHA (*Treponema pallidum haemagglutination assay*), TPPA (*Treponema pallidum particle agglutination*), inmunoensayo enzimático de treponemas (EIA), análisis de quimioluminiscencia (CIA) y el ensayo treponémico WB (*Treponemal Western Blot Assays*).

La prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes FTA-Abs, puede ser reactiva tres semanas después de la infección, con una sensibilidad de 98% (93 a 100%) en sífilis primaria, 100% en sífilis secundaria y latente, del 96% en sífilis tardía y especificidad del 99%; durante mucho tiempo ha sido considerada la prueba treponémica "estándar de oro", hoy día ha sido superada por pruebas más sensibles y técnicamente menos exigentes.

Los ensayos de aglutinación treponémica TPHA y TPPA son las pruebas treponémicas confirmatorias de elección en muchos laboratorios, son más fáciles de realizar y su sensibilidad es de 82% (69 a 90%) en sífilis primaria, del 100% en sífilis secundaria y latente, del 94% en sífilis tardía, muy similar a la de FTA-Abs. De modo reciente se han desarrollado las pruebas de EIA y CIA, su sensibilidad y especificidad son semejantes a las de FTA-Abs, TPHA y TPPA. La prueba de ensayo treponémico WB también se ha utilizado como prueba confirmatoria de anticuerpos treponémicos en suero de pacientes con sífilis.

Las "pruebas treponémicas rápidas" son fáciles de realizar, su sensibilidad es del 85-98% en comparación con TPHA y TPPA y especificidad del 93-98%. Se recomiendan en grupos de alto riesgo (embarazadas para prevenir sífilis congénita, personas con infecciones de transmisión sexual, profesionales del sexo, clientes de profesionales del sexo, hombres que tienen relaciones con hombres, consumidores de drogas inyectables). No necesitan refrigeración se deben de mantener entre +4 °C a +30 °C, se pueden usar en el lugar de la consulta, proporcionando resultados en minutos, lo que posibilita realizar el tratamiento en forma inmediata. Son tiras reactivas impregnadas con antígenos treponémicos que se tornan positivos (dando una reacción en color) en contacto con suero, plasma o sangre de un paciente con anticuerpos para sífilis. Suelen tener un tiempo de lectura rápido (menor a 30 minutos). Existen más de 20 pruebas en el mundo con varios grados de sensibilidad y especificidad. Son especialmente útiles cuando no se cuenta con pruebas treponémicas estándar. Su desventaja es que no pueden distinguir entre una infección activa y una anterior que fue

booksmedicos.org

tratada. Cuando las pruebas rápidas son positivas se realizan las pruebas no treponémicas que permiten, a través de la cuantificación, evaluar la respuesta al tratamiento.

A partir de 2015 se utiliza la prueba doble de diagnóstico rápido de anticuerpos para VIH y sífilis (PDR) preferentemente en embarazadas durante el primer trimestre. La sensibilidad para *Treponema pallidum* es del 87% (95% IC de 81.5–91,3%) y especificidad de 99.5% (95% IC de 97.2–100%). Para VIH, sensibilidad de 100% (IC 95% 98.2-100%) y especificidad 95% (IC 95% 97.2-100%). Los resultados deben interpretarse individualmente como si fueran pruebas realizadas por separado. Aunque esta PDR brinda la oportunidad de hacer las pruebas de detección del VIH y de la sífilis al mismo tiempo, un resultado reactivo con respecto a cualquiera de los dos agentes no debe considerarse definitivo y debe ser confirmado por exámenes adicionales, de conformidad con la estrategia de pruebas correspondiente recomendada por la OMS.

En poblaciones con prevalencia alta de sífilis que pueden incluir grupos clave (hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres o los profesionales del sexo), un resultado reactivo puede indicar infección actual o tratada en el pasado. Para diferenciar a las personas con infección activa (sin tratar) de las que han sido tratadas con éxito en el pasado puede hacerse una prueba de seguimiento con RPR o VDRL. La prueba rápida doble no puede usarse para detectar reinfección con sífilis en embarazos posteriores.

También se utiliza como prueba confirmatoria la identificación de *T. pallidum* en biopsia de tejido o líquido sospechoso. En todos los pacientes con sífilis es conveniente efectuar, previo consentimiento informado por escrito, prueba de detección de infección por VIH. Los pacientes con infección por VIH no presentan respuesta serológica típica, y el diagnóstico depende más de la biopsia y la identificación del treponema.

Para llevar a cabo el diagnóstico serológico de la sífilis materna, se consideran positivos todos los resultados reactivos, al margen de la titulación y de si se utilizó una prueba treponémica (prueba rápida o FTA-Abs) o una prueba no treponémica (VDRL o RPR). Se debe hacer prueba para sífilis a la pareja y a todos los contactos sexuales informados por la embarazada.

Respecto a las pruebas para diagnóstico de sífilis congénita, debido al paso transplacentario pasivo de IgG de la madre al feto las pruebas treponémicas y no treponémicas pueden ser positivas en caso de sífilis materna. En estos casos se recomienda llevar a cabo una determinación simultánea de VDRL o RPR en la madre y el niño (sin usar sangre de cordón por el riesgo de contaminación con sangre materna) y considerar positivos a los niños con títulos cuatro veces mayores que los títulos de la madre (por ejemplo, título de 1/8 en la madre y 1/32 en el niño), títulos menores no descartan sífilis congénita.

En 60% de los pacientes con sífilis congénita se presenta neurosífilis, que se manifiesta por LCR con resultados positivos en el VDRL, pleocitosis y aumento de proteínas. Los pacientes con infección por VIH no presentan respuesta serológica típica, y el diagnóstico depende más de la biopsia y la identificación del treponema; con el tratamiento la reducción de títulos de anticuerpos es más lenta.

Diagnóstico diferencial

Liquen plano (figs. 49-1 a 49-4), prurigos (fig. 17-3), eritema polimorfo (figs. 12-1 y 12-2), lepra dimorfa (figs. 82-11 y 82-12) y linfomas (figs. 157-2 a 157-4).

Tratamiento

Las guías para el tratamiento del *Treponema pallidum* (sífilis) 2016 de la OMS recomiendan para la sífilis temprana (sífilis primaria, secundaria y latente temprana de no más de dos años de evolución) en adultos, adolescentes no tratadas: penicilina G benzatínica, 2.4 millones de unidades internacionales (UI) por vía intramuscular (IM) en una sola dosis. El régimen alternativo consiste en penicilina G procaínica, 1.2 millones de UI por vía IM diario durante 10-14 días consecutivos. El régimen alternativo para pacientes no gestantes alérgicas a la penicilina es doxiciclina, 100 mg por vía oral, dos veces al día durante 14 días, o ceftriaxone 1 gramo IM diario por 10-14 días. Se puede utilizar azitromicina solo cuando se demuestre susceptibilidad por el treponema, dos gramos vía oral dosis única.

Para sífilis tardía o en la que se desconoce la etapa clínica, penicilina G benzatínica, 2.4 millones de UI por vía IM, una vez por semana durante tres semanas, el intervalo entre cada dosis no debe ser mayor a 14 días. Otra alternativa, penicilina G procaínica, 1.2 millones de UI por vía IM, diario por 20 días. Para pacientes no gestantes alérgica(o)s a penicilina, doxiciclina, 100 mg vía oral, dos veces al día durante 30 días.

En embarazadas con sífilis temprana, penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades vía IM dosis única. Como alternativa penicilina procaínica 1.2 millones de unidades, vía IM diario por 10 días. Si existe alergia a la penicilina y no es posible la desensibilización, se puede utilizar con precaución 500 mg de eritromicina, vía oral cada 6 horas durante 14 días o ceftriaxona 1 gramo diario, vía intramuscular durante 10-14 días o azitromicina 2 g dosis única vía oral. La eritromicina y azitromicina utilizadas en embarazadas, no cruzan la barrera placentaria por completo, por lo que es necesario tratar al recién nacido poco después del parto.

La reacción de Jarish Herxheimer consiste en fiebre y mal estado general, debido a la liberación de antígenos por la muerte de los treponemas. Cuando el tratamiento se realiza en la segunda mitad del embarazo, esta reacción podría excepcionalmente desencadenar el trabajo de parto.

Para *neurosífilis* se usa penicilina G sódica cristalina 18 a 24 millones de UI por vía IV, diariamente en dosis de 3 a 4 millones de UI, cada cuatro horas durante 14 días, o ceftriaxona 1 a 2 gramos IV, diario por 10 a 14 días, o penicilina G procaínica, 1.2 millones de UI por vía IM, una vez al

booksmedicos.org

día más probenecid, 500 mg por vía oral, cuatro veces al día, durante 10 a 14 días. Este régimen sólo debe utilizarse en pacientes en quienes se tenga la certeza de que cumplirán con el tratamiento ambulatorio.

El tratamiento adecuado de la madre que padece sífilis antes de la semana 16 de la gestación previene la sífilis prenatal, pero no siempre los estigmas.

En caso de coinfección con **VIH,** el tratamiento debe incluir penicilina G benzatínica, los CDC recomiendan para sífilis primaria, secundaria y latente temprana 2.4 millones de UI por vía IM dosis única y en sífilis latente tardía el mismo esquema por 3 semanas. El uso de la terapia antirretroviral según las pautas actuales podría mejorar los resultados clínicos.

En caso de alergia a penicilina se desensibiliza al paciente, se recomienda que sea en un medio hospitalario, puede ser realizado de forma intravenosa u oral, esta última se considera más segura y debe realizarse en un entorno hospitalario porque pueden ocurrir reacciones alérgicas graves mediadas por IgE. Después de la desensibilización, la penicilina debe mantenerse de forma continua durante todo el tratamiento. Si se requiere penicilina en el futuro, el procedimiento de desensibilización debe repetirse.

En niños con sífilis congénita confirmada o clínicamente normales, cuyas madres tienen sífilis no tratada o con tratamiento inadecuado (incluido el tratamiento dentro de los 30 días posteriores al parto) o con regímenes sin penicilina, se recomienda penicilina G sódica cristalina 100 000-150 000 U/kg/día por vía intravenosa durante 10-15 días o Penicilina procaínica 500 000 U/kg/día, IM por 10-15 días.

En niños clínicamente normales cuyas madres tuvieron sífilis tratada adecuadamente sin signos de reinfección, se recomienda estrecha vigilancia.

En la sífilis congénita en niños de dos o más años de edad, el régimen recomendado es penicilina G sódica cristalina, 200 000 a 300 000 UI/kg/día por vía intravenosa, administrada en 50 000 UI/kg/dosis cada 4 a 6 h durante 10 a 14 días. En pacientes después del primer mes de vida alérgicos a la penicilina se utiliza eritromicina, 7.5 a 12.5 mg/kg por vía oral, cuatro veces al día durante 30 días. El seguimiento de casos tratados de sífilis temprana debe hacerse con pruebas no treponémicas a los 3 y 6 meses y si los resultados así lo indican otra a los 12 meses para evaluar su estado y una posible reinfección; si existe coinfección por VIH, a los 3, 6, 9, 12 meses.

En embarazadas con sífilis, después del tratamiento se deben realizar pruebas no treponémicas mensualmente hasta el parto.

Se efectúa prueba de detección de VIH, previo consentimiento informado por escrito; en caso de resultar positiva, se debe remitir a la paciente a un servicio especializado que ofrezca tratamiento preventivo de transmisión perinatal del VIH. Todos los niños que nacen de madres seropositivas deben ser examinados en el momento del nacimiento y a intervalos mensuales durante tres meses hasta que se confirme la negatividad y la estabilidad de las pruebas serológicas.

51a Blenorragia

Sinonimia

Gonorrea, purgación, gota militar, infección gonocócica genitourinaria.

Definición

Infección bacteriana aguda de transmisión sexual, causada por *Neisseria gonorrhoeae*, de notificación obligatoria en México y Estados Unidos, es un diplococo gramnegativo. Afecta las células del epitelio cilíndrico y de transición de la uretra y trompas de Falopio, con su consiguiente destrucción.

Se transmite frecuentemente por contacto sexual sin protección. La transmisión de varón a mujer 50% de las veces es por contacto sexual, la bucofaríngea ocurre en 20% de quienes practican el sexo oral. La frecuencia durante el embarazo es de 10%.

Clasificación

Infección del tracto genitourinario inferior sin absceso periuretral o de glándula accesoria; infección del tracto genitourinario inferior con absceso periuretral y de glándulas accesorias; pelviperitonitis y otras infecciones gonocócicas genitourinarias; infección del ano y del recto.

Datos epidemiológicos

La gonorrea es la segunda infección de transmisión sexual (ITS) bacteriana más frecuente junto con infección por *Chlamydia trachomatis*. En 2012 la prevalencia estimada por la OMS fue de 78.3 millones. En 2014 la tasa global en población masculina fue de 25.5, la región del Pacífico occidental presentó la tasa más elevada (88.6), después África (50.1), América (29.3), Europa (25.5), Asia Suroriental (7.0) y Mediterráneo oriental (3.2); en esta última región se presenta la tasa más alta en Marruecos (385.5) y la más baja en el Pacífico occidental en Singapur (0.5). En 2014 los países de África con reportes fueron Seychelles (238), Guinea Ecuatorial (86.4), Gabón (50.1) y Cabo Verde (7.2).

Mediterráneo Oriental: Marruecos (38.5), Omán (3.7), Bahrein (3.7) Arabia Saudita (2.7) Irán (2.2) y Emiratos Árabes Unidos (0.9). Pacífico occidental: Fiji (317.1), Tonga (273.1), Mongolia (237.2), Estados Federados de Micronesia (88.6), China (14.1), Malasia (13.5), Kiribati (5.7) y Singapur 0.5).

En 2015, Europa informó 70 056 casos con tasa de 18.8, con un incremento del 14% en relación a 2014 (61 612). Los países con tasas por arriba de la regional fueron Reino Unido (67.3), Dinamarca (49.2) e Irlanda (27.7), la más baja ocurrió en Chipre (0.1). La relación hombre-mujer fue de 3.6: 1. Se reportaron 50 735 casos en hombres, tasa de 32; los grupos

booksmedicos.org

de edad más afectados fueron de 20-24 y de 25-34 años. En mujeres 14 214 con tasa de 8.8, en los grupos de 20 a 24 y de 15 a 19 años se presentó el mayor número de casos.

El 51% de los casos fueron en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), 22% en heterosexuales masculinos, 19% en el sexo femenino y en 8% no se identificó.

En América reportaron casos 16 países: Bahamas (153.3), Barbados (149.8), Trinidad y Tobago (74.6), Costa Rica (60.4), Cuba (59.2), San Vicente y las Granadinas (56.9), Santa Lucía (35.9), Antigua y Barbuda (29.9), Nicaragua (28.7), Honduras (27.9), Guyana (8.2), Bolivia (3.4), Guatemala (2.7), Perú (2.5), Argentina (2.5) y México (1.9).

En Canadá de 2010-2014 se incrementó un 37%, para 2014 reportaron 16 285 casos con tasa global de 45.8, en hombres 58.8 y en mujeres de 32.9.

Estados Unidos en 2016 reportó 468 514 casos, con tasa de 145.8, fue más alta entre los hombres (170.7) que en mujeres (121.0). Durante 2015-2016, aumentó en 22.2% en hombres (139.7 a 170.7) y en mujeres un 13.8% (106.3 a 121.0). El 91.9% de los casos se ubicó en el intervalo de 15 a 44 años de edad.

En 2016, en hombres los grupos más afectados fueron de 20 a 24 y de 25 a 29 años con tasas de 616.8 y 545.1. En las mujeres las de 20 a 24 años y 15 a 19 años con tasas de 595.5 y 482.1 casos.

La tasa más alta fue en la raza negra (481.2), después en indios americanos/nativos de Alaska (242.9), nativos hawaianos/otros isleños del Pacífico (165.8), hispanos (95,9), blancos 55.7) y asiáticos (28.3).

En México, de 2012 a 2016, se registraron 8 820 casos, 5 274 (59.8%) en mujeres y 3 546 (40.2%) en hombres. Para 2016 los estados con incidencia por arriba de la media nacional (1.95 por 100 000 personas mayores de 10 años) fueron Tlaxcala (8.7), Nayarit (7.73), Tabasco (7.23), Zacatecas (6.61), Colima (6.09), Guerrero (4.88), Tamaulipas (4.83), Baja California Sur (3.89), Baja California (3.73), Chiapas (3.09), Oaxaca (2.65), Campeche (2.39), San Luis Potosí (2.22), Sonora (2.18) y Sinaloa (2.09).

Cuadro clínico

Los síntomas aparecen 2 a 5 días después del contacto. La mayoría de los varones presenta uretritis aguda, con disuria y exudado purulento (75%), rara vez turbio o mucoide (fig. 51-23); 4% es asintomático. En ausencia de tratamiento oportuno habrá infección ascendente, epididimitis, orquiepididimitis, prostatitis, abscesos uretrales y estenosis de la uretra (fig. 51-23).

En mujeres y en varones homosexuales y bisexuales puede haber con más frecuencia infección bucofaríngea, rectal, o ambas, asintomáticas, o proctitis aguda con exudado mucopurulento, hemorragias y tenesmo. Algunas mujeres presentan secreción vaginal anormal y hemorragia poscoital; existe infección primaria en el endocérvix, con infección uretral concomitante en 70 a 90%.

Figura 51-23. Paciente con blenorragia e infección debida a VIH/sida.

Son raras las lesiones de tipo celulitis, el granuloma piógeno, las úlceras y las pústulas.

Las complicaciones son la fibrosis uretral y la epididimitis, y en las mujeres la bartolinitis y la infección pélvica (15%); esta última puede conducir a esterilidad y embarazo ectópico. Puede haber lesiones diseminadas por gonococemia (0.5 a 1%), y constan de manchas, pápulas o vesiculopústulas y artritis.

El gonococo tiene gran labilidad a la desecación y a los antisépticos. En el varón la muestra debe tomarse de la uretra; en homosexuales, de la uretra o del recto, y en mujeres, de la uretra, el cuello uterino o las glándulas de Skene y Bartholin y el recto; se toma antes de la primera micción o después de una hora; en los casos crónicos se toma del interior de la uretra, con el asa de cultivo o con un hisopo fino, o del sedimento de la primera orina de la mañana luego de una micción corta de 5 a 10 ml. La uretritis puede corroborarse con tinción de Gram o por el cultivo bacteriológico en medio de Thayer-Martin, o por reacción en cadena de ligasa (LCR) o de PCR en secreción uretral, o en orina, o en ambas.

Diagnóstico de laboratorio

Cultivo microbiológico. En infecciones uretrales y endocervicales su sensibilidad es del 85-95%. La confiabilidad de un cultivo para el diagnóstico está condicionada por el número de sitios en los que se toma la muestra, la técnica e hisopos usados, condiciones y duración del transporte, composición y calidad del medio de cultivo, inoculación y condiciones de incubación, reactivos y técnicas empleadas para la identificación de *N. gonorrhoeae*. Debido a la resistencia se recomienda recolectar muestras para cultivo microbiológico y prueba de susceptibilidad antimicrobiana.

booksmedicos.org

Prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Se realiza en muestras de orina, vulvovaginales, uretrales, endocervicales, recto, orofaringe y conjuntiva. Su sensibilidad es mayor al 90% y su especificidad con frecuencia es menor en muestras rectales y faríngeas.

Frotis teñidos con Gram. Pueden proporcionar un diagnóstico presuntivo de gonorrea, especialmente entre hombres sintomáticos con uretritis. Es positivo en 50-70% de infecciones asintomáticas, es menos confiable en infección cervical y rectal, no debe utilizarse en muestras de orofaringe.

Diagnóstico diferencial

Uretritis por *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Trichomonas vaginalis* y con balanitis.

Tratamiento

La guía de tratamiento de la OMS 2016 para infecciones gonocócicas en adultos, adolescentes (10-19 años de edad), personas que viven con VIH y poblaciones clave, incluidas las trabajadoras sexuales, hombres que tienen sexo con hombres, personas transgénero y embarazadas recomiendan donde no se cuenta o no están disponibles datos a nivel local de resistencia antimicrobiana en:

Infecciones gonocócicas genitales y anorrectales. Terapia doble en dosis única con: ceftriaxona 250 mg IM y azitromicina 1 g vía oral, o cefixima 400 mg y azitromicina 1 g por vía oral. Cuando existan datos recientes de susceptibilidad antimicrobiana monoterapia en dosis única con uno de los siguientes antibióticos: ceftriaxona 250 mg IM, cefixima 400 mg vía oral, espectinomicina 2 g IM.

Infecciones gonocócicas orofaríngeas. Terapia doble en dosis única: ceftriaxona 250 mg IM y azitromicina 1 g vía oral o cefixima 400 mg y azitromicina 1 gvía oral.

En embarazadas ceftriaxona 250 mg IM, dosis única.

Retratamiento de infecciones gonocócicas después del fracaso del tratamiento.

Si la falla ocurrió con esquema no recomendado, instituir régimen recomendado por la OMS. Si el fracaso fue por resistencia antimicrobiana manejar de acuerdo a susceptibilidad. Si fue después de tratamiento con terapia única recomendada por la OMS, prescribir terapia dual.

Si la falla se presentó con terapia dual, tratar con una de las siguientes terapias duales en dosis única: ceftriaxona 500 mg IM-azitromicina 2 g por vía oral o cefixima 800 mg-azitromicina 2 g por vía oral o gentamicina 240 mg IM-azitromicina 2 g por vía oral o espectinomicina 2 g IM (si no es infección orofaríngea)-azitromicina 2 g vía oral.

Si se sospecha reinfección debe administrarse el esquema recomendado por la OMS, abstinencia sexual o utilización de preservativo y tratamiento a la pareja.

En 2015 en Europa se reportó resistencia a cefixima más frecuente en Bélgica y Grecia, después España, Eslovaquia, Alemania, Reino Unido, Noruega, Hungría e Irlanda.

Para azitromicina en Reino Unido, Grecia, Irlanda, Portugal, Suecia, Países Bajos, Francia, España, Noruega, Malta, Polonia, Dinamarca, Bélgica, Hungría, Alemania, Austria, Italia y Eslovaquia.

Hubo resistencia a ciprofloxacina: España, Reino Unido, Grecia, Países Bajos, Italia, Alemania, Noruega, Eslovaquia, Bélgica, Irlanda, Suecia, Francia, Portugal, Austria, Eslovenia, Hungría, Dinamarca, Polonia, Malta, Estonia, Islandia, Croacia, Chipre y Letonia. En 2014 y en 2018 en Reino Unido se registraron dos fracasos a tratamiento doble con ceftriaxona y azitromicina. En las Américas de 2007 a 2017 a ceftriaxona en Argentina, Brasil, Canadá y Estados Unidos; en 2014 a cefixima en Argentina y de 2011 a 2017 Estados Unidos a azitromicina.

Recién nacidos con conjuntivitis gonocócica. Dosis única de uno de los siguientes antibióticos: ceftriaxona 50 mg / kg (150 mg como máximo) IM, kanamicina 25 mg / kg (máximo 75 mg) IM, espectinomicina 25 mg / kg (máximo 75 mg) IM. Se deben monitorear los efectos secundarios.

Prevención de la oftalmía neonatal gonocócica. Utilizar después del nacimiento una de las siguientes opciones: clorhidrato de tetraciclina 1%, eritromicina 0.5%, cloranfenicol 1% en pomada oftálmica, solución de povidona yodada al 2.5% (a base de agua), solución de nitrato de plata al 1%. La resistencia local a eritromicina, tetraciclina y cloranfenicol pueden determinar la elección del medicamento.

Bibliografía

Baughn RE, Musher DM. *Secondary syphilitic lesions*. Clin Microbiol Rev 2005; 18(1):205-16.

Centers for Disease Control and Prevention. *2016 sexually transmitted diseases surveillance*. Page last updated: September 26, 2017.

Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Sexually transmitted diseases treatment guidelines*. 2015 Recommendations and Reports; 64 (3).

Cuerda-Galindo E, Sierra-Valenti X, González-López E, López Muñoz F. *Syphilis and Human Experimentation From World War II to the Present: A Historical Perspective and Reflections on Ethics*. Actas Dermosifiliogr 2014; 105 (9):847-53.

European Centre for Disease Prevention and Control. *Communicable disease threats report week 13*, 25-31 march 2018.

European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance report annual epidemiological report for 2015 congenital syphilis.*

booksmedicos.org

European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance report annual epidemiological report for 2015 Gonorrhoeae*.

European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance report gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2015*.

European Centre for Disease Prevention and Control. *Syphilis*. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015.

Fuente MJ. *El resurgir de la sífilis*. Actas Dermosifiliogr 2010; 101(10):817-19.

González-López JJ, Guerrero ML, Luján R, Tostado SF, de Górgolas M, Requena L. *Factors determining serologic response to treatment in patients with syphilis*. Clin Infect Dis 2009; 49(10): 1505-11.

International Union Against Sexually Transmitted Infections Europe (STI). *Treatment Pocket European Guidelines 2018*.

Kidd S, Torrone E, Su J, Weinstock H. *Reported primary and secondary syphilis cases in the United States. Implications for HIV infection*. Sex Transm Dis. 2018; doi:10.097/OLQ.0000000000000810.

McComb ME, Telang GH, Vonderheid EC. *Secondary syphilis presenting as pseudo lymphoma of the skin*. J Am Acad Dermatol 2003; 49:S174-6.

Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. *Alerta Epidemiológica: Neisseria gonorrhoeae con resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido*. 2 de febrero de 2018.

Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. *Nota informativa de la OMS sobre el uso de la prueba doble de diagnóstico rápido del VIH y la sífilis*. 2017.

Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la salud oficina regional para las Américas. *ETMPLUS: Marco para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas*. 2017.

Organización Panamericana de la Salud. *Eliminación de la transmisión materno infantil del VIH y la sífilis en las Américas*. Actualización 2015. Washington, DC: OPS, 2015.

Public Health Agency of Canada. *Report on Sexually Transmitted Infections in Canada: 20132014. Centre for Communicable Diseases and Infection Control, Infectious Disease Prevention and Control Branch, Public Health Agency of Canada;* 2017.

Romero CCP, Martin-St James M, Hamilton J, Marinho DS, Castro R. Harnan S. *Rapid diagnostic test for antenatal syphilis screening in low-income and midle-income countries: a systemic review and meta-analysis*. BMJ Open 2018:8(2): e018132. doi: 10.1136 / bmjopen-2017-018132.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Anuarios de Morbilidad*. Distribución de casos nuevos de enfermedad por fuente de notificación. Estados Unidos Mexicanos, Población Masculina y Femenina 20012-2016.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Anuarios de Morbilidad*. Casos nuevos de infección gonocócica genitourinaria (A54.0A54.2) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos Población General 2012-2016.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Anuarios de Morbilidad*. Incidencia de infección gonocócica del tracto genitourinario (A54.0A54.2) por grupos de edad, Estados Unidos.2016.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades*. Incidencia de sífilis congénita (A50) por grupos de edad, Estados Unidos Mexicanos 2016.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades*. Casos nuevos de sífilis adquirida (A51-A53) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos. Población general 2016-2012.

Secretaria de Salud. *Dirección General de Epidemiologia*. Lineamientos para la vigilancia de laboratorio de la sífilis y otras infecciones de transmisión sexual. Instituto de diagnóstico y referencia epidemiológicos "Dr. Manuel Martínez Báez". 2017.

Secretaría de Salud. *Dirección General de Epidemiología*. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la sífilis congénita, 2012.

Taniguchi S, Osato K, Hamada T. *The prozone phenomenon in secondary syphilis*. Acta Derm Venereol 1995; 75:153-4.

Tognetti L, Sbano P, Fimiani M, Rubegni P. *Dermoscopy of Biett's sign and differential diagnosis with annular maculo-papular rashes with scaling*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2017;83(2):270-273.

WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. 2016.

WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). 2016.

World Health Organization. *Report on global sexually transmitted infection surveillance,* 2015.

World Health Organization. *Strategies methods for strengthening surveillance of sexually transmitted infection*. 2012.

World Health Organization. *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. 2014.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 52

Chancroide

Sinonimia

Chancro blando, *ulcus molle*.

Definición

Enfermedad bacteriana aguda transmitida por contacto sexual, limitada a los genitales, causada por *Haemophilus ducreyi*. El periodo de incubación es de 4 a 10 días, inicia como una pápula, evoluciona a pústula, se ulcera con rapidez, de base no indurada, dolorosa, denominada chancro, se autoinocula con facilidad y produce lesiones múltiples. De notificación obligatoria en México, Estados Unidos y Europa.

Datos epidemiológicos

La OMS no considera al chancroide en las estadísticas de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), en Estados Unidos se registra en "otras infecciones de transmisión sexual". Hasta la década de los 90, era la principal causa de enfermedad ulcerosa en algunos países de las Regiones de África, Asia suroriental, Pacífico occidental y las Américas. Con la implementación a partir del año 2000 del manejo sindromático de las úlceras genitales (GUD), ha disminuido su frecuencia global. En la región de África de 1999 al 2006 disminuyó en Malawi de 29.0% a 15.0%, en Tanzania de 11.7% a 5.1%, en Sudáfrica de 1989 al 2006 de 68.3% a 1.6%.

Su comportamiento ha sido irregular en diferentes países, en Reino Unido de 2009 a 2011 se reportaron 308 casos. En Estados Unidos de 2012 a 2016 fueron 49: California 21, Massachusetts 8, Texas 4, Alabama 3, Indiana, Michigan, Carolina del Norte con 2 casos cada uno, Arizona, Colorado, Carolina del Sur, Washington, Wyoming, Maryland y Virginia 1. En Francia la frecuencia fue del 2.8% en 2005.

La relación hombre mujer en zonas endémicas es 3:1, en brotes epidémicos esporádicos (trabajadoras sexuales, usuarios de cocaína) de 25:1; la probabilidad de trasmisión de un paciente infectado a otro, en una sola exposición sexual, es de 0.35%. En brotes epidémicos en Estados Unidos se ha observado más en personas de raza negra e hispana.

La transmisión está ligada a un alto número de parejas sexuales. El riesgo es mayor en varones no circuncidados. El contagio puede ser accidental en personal médico y paramédico.

En México, del 2012 a 2016 se informaron 2 672 casos. En 2016 la incidencia nacional fue de 0.46 por 100 000 habitantes mayores de 10 años, los estados que registraron tasas de incidencia por arriba de la media nacional fueron: Sonora (1.48), Tlaxcala (1.43), Quintana Roo (1.30), Nayarit (1.29), Nuevo León (1.24), San Luis Potosí y Colima (1.15), Baja California (0.92), Guerrero (0.84), Morelos (0.75), Tabasco (0.71), Zacatecas (0.70). Oaxaca (0.68), Chiapas (0.64), Campeche (0.53), Querétaro (0.48), Baja California Sur y Tamaulipas (0.47). Los grupos de edad más afectados en población general fueron de 25 a 44 (41%) y de 20 a 24 años (14%). La proporción en mujeres fue de 54% y en varones 46%.

Etiopatogenia

Se origina por *H. ducreyi*, cocobacilo corto, de 0.2 a 1.5 µm, no esporulado, gramnegativo, anaerobio facultativo que tiende a agregarse en cadenas de 3 a 20 bacilos que dan la impresión de cardumen. Los traumatismos o microabrasiones en la piel o en la mucosa durante las relaciones sexuales son la vía de entrada.

En experimentos en humanos al inocular 50 a 100 unidades formadoras de colonias de *Haemophilus ducreyi* se formaron pápulas en 24 horas y las pústulas o la resolución espontánea de la infección fue de 2 a 5 días, refiriendo en algunos casos prurito y dolor, no se observó fiebre ni linfadenopatía. Existe hipersensibilidad, pero no inmunidad, a la reinfección. El periodo de incubación después del contacto sexual varía de 3 a 7 días; el más breve es de 24 horas, a veces se prolonga hasta un mes. Las úlceras propias del chancro tienen una fuerte relación con VIH; es posible que exista sinergismo.

Cuadro clínico

Se localiza en genitales y región perianal; en hombres la topografía habitual es en prepucio, surco balanoprepucial y coronal, frenillo y glande, en mujeres periné, labios menores, introito, vestíbulo, pared vaginal, cuello uterino y región perianal; las lesiones extragenitales son raras: se han reportado en mucosa oral, dedos, mamas, parte interna de los muslos. Inicia como una pápula rodeada de eritema; se transforma con rapidez en pústula, y deja una o varias úlceras, que se clasifican en: a) gigantes mayores de 2-3 cm, b) enanas de 0.1 a 0.5 cm, redondas, poco profundas, base irregular, bordes puntiagudos y hemorrágicos, c) herpetiforme, d) serpiginosas, se forman por la unión de varias úlceras pequeñas, e) papular, posteriormente se ulcera, con bordes elevados, se asemeja a lesiones de condiloma acu-

booksmedicos.org

Figura 52-1. Chancroide: lesión en beso.

minado y sífilis secundaria y f) foliculares, se originan en el folículo piloso, muy dolorosas, bien delimitadas no indu-radas, con aspecto de tejido de granulación, el cual puede tener una base necrótica o un exudado sucio. Por autoinoculación puede haber múltiples úlceras, en ocasiones confluentes, en 70% de los afectados (figs. 52-1 a 52-3). La ulceración suele dar una imagen en espejo o en beso, si no se tratan pueden persistir de 1 a 3 meses.

En 33 a 60% de los enfermos aparece *linfadenopatía inflamatoria*, por lo general unilateral, superficial, eritematosa y un poco dolorosa; rara vez se presenta fiebre; no se ha informado infección sistémica. En 12 a 15% coexiste con sífilis, blenorragia, herpes genital e infección por VIH.

Figura 52-2. Chancroide: úlcera escrotal.

* Hay una tendencia actual a llamar enfermedad o síndrome ulceroso genital a las úlceras genitales vesiculares o pustulares con o sin adenopatía ocasionadas por sífilis, chancroide, herpes o clamidia. Se trata con penicilina, azitromicina y un antiviral. Consideramos que es mejor el abordaje y tratamiento etiológico específico.

Datos histopatológicos

Ulceración en una epidermis acantósica, con necrosis central, presencia de cocobacilos gramnegativos, e infiltrado inflamatorio dispuesto en tres zonas: neutrófilos, eritrocitos y fibrina; además hay linfocitos y células plasmáticas, y proliferación vascular.

Datos de laboratorio

El método más adecuado para el diagnóstico es la detección de ácido nucleico por PCR, su sensibilidad es del 98.4%, con especificidad del 99.6% en comparación con el cultivo, puede ser negativa en presencia de inhibidores de la polimerasa Taq. Actualmente existen pruebas de PCR en tiempo real múltiples para detección de *Treponema paliidum,* herpes simple 1 y 2 y *Haemophilus ducreyi*. No están disponibles comercialmente y en Estados Unidos ninguna prueba de PCR para chancroide está autorizada por la FDA.

El cultivo tiene una sensibilidad del 80%; la muestra se obtiene de la base de la úlcera, de los bordes socavados o de pus aspirado del ganglio, y se siembra en medio de Agar CC suplementado con 1-2% de hemoglobina bovina y 5% de suero bovino fetal, o en medio de Agar Mueller-Hinton-chocolate enriquecido con 5% de sangre de caballo; ambos medios requieren suplemento IsoVitaleX al 1% y 3 mg/L de vancomicina para evitar el crecimiento de organismos Gram positivos. La modificación de esta técnica mediante la sustitución de 0.2% de carbón activado por suero de ternera fetal es igual de efectiva y más barata, la utilización de más de un medio aumenta la sensibilidad.

La microscopia de un frotis teñido con Gram, Giemsa o Wright, tiene sensibilidad de 5 a 63% y especificidad 51 a 99%, es útil cuando hay gran cantidad de cocobacilos gramnegativos que se agrupan en "cardumen", "vías del ferrocarril" o "huellas digitales".

Figura 52-3. Chancroide: lesión en muslo.

booksmedicos.org

Otras pruebas diagnósticas como la inmunofluorescencia (IFI) tienen una sensibilidad y especificidad de 89% y 81% respectivamente, su desventaja es el costo y mantenimiento.

En México se denomina caso confirmado a la persona con úlcera o chancro doloroso en genitales en quien se demuestre por cultivo *H. ducreyi*.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos proponen, para fines clínicos y de vigilancia como "diagnóstico probable", todo caso que cumpla los siguientes criterios: 1) una o más úlceras genitales dolorosas, 2) exámenes negativos en campo oscuro de exudado a *Treponema pallidum* o prueba serológica para sífilis realizada al menos 7 días después de la aparición de las úlceras; 3) la manifestación clínica, y aspecto de las úlceras genitales y la linfadenopatía sean típicas de chancroide y 4) prueba de PCR o cultivo de VHS de exudado de úlcera negativo.

Se deben realizar estudios de detección de sífilis, herpes genital, linfogranuloma venéreo, y linfogranuloma inguinal.

Si la linfadenopatía no cede después del tratamiento se recomienda biopsia de ganglios para excluir una neoplasia.

Diagnóstico diferencial

Chancro sifilítico (fig. 51-1), herpes genital (fig. 105-6), linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, escabiasis (fig. 88-6), enfermedad de Behçet, eritema multiforme, dermatosis por fármacos.

Tratamiento

Las guías de tratamiento europeas 2017, de los CDC de Estados Unidos 2015 y del Reino Unido 2014 recomiendan:

- De primera línea: monodosis de azitromicina 1 g vía oral o ceftriaxona 250 mg intramuscular.
- De segunda línea: ciprofloxacina, 500 mg vía oral, cada 12 horas por tres días o eritromicina 500 mg vía oral, cuatro veces al día durante siete días. En embarazadas, lactantes y menores de 18 años se recomienda eritromicina o ceftriaxona. La ciprofloxacina está contraindicada en embarazadas, lactantes y menores de 18 años. En personas alérgicas a quinolonas utilizar eritromicina.
- En pacientes infectados por VIH, se deben utilizar esquemas de segunda línea.

Se ha reportado resistencia intermedia a ciprofloxacina y eritromicina.

Seguimiento

Los pacientes deben ser evaluados 3 a 7 días después del inicio de la terapia. Las úlceras por lo general mejoran en 3 días y la reepitelización en 7 días de iniciado el tratamiento. Si no existe mejoría clínica debe considerarse la posibilidad de coinfección con sífilis, herpes genital o resistencia de *H. ducreyi.*

El tiempo para la curación depende del tamaño de la úlcera, las grandes pueden requerir más de dos semanas; la recuperación es más lenta en algunos hombres no circuncidados que tienen úlceras debajo del prepucio. La resolución clínica de la linfadenopatía fluctuante, es más lenta que la de las úlceras, y puede requerir aspiración o incisión y drenaje, este último se recomienda debido a que no son necesarios procedimientos de drenaje posteriores, debe acompañarse con antibioticoterapia.

Las personas que tuvieron contacto sexual 10 días previos al inicio de los síntomas con el paciente deben ser tratadas. Se recomienda evitar las relaciones sexuales hasta la curación.

Complicaciones

Puede haber fimosis o pérdida parcial de tejido, las úlceras cicatrizadas pueden ocasionar retracción del tejido y predisponer la ruptura de la mucosa o sangrado, que podrían aumentar el riesgo de transmisión del VIH durante las relaciones sexuales.

52a Linfogranuloma venéreo o inguinal

Sinonimia

Linfogranuloma inguinal, enfermedad de Nicolás y Favre, bubón venéreo.

Definición

Infección sistémica de transmisión sexual genital, anogenital o faríngea, causada por *Chlamydia trachomatis*, serotipos L1, L2 (L2a, L2b, L2c, L2d, L2e, L2f, L2g) y L3, afecta a cualquier raza, ambos sexos, en el sitio de inoculación se presenta una pápula o úlcera de genitales externos, se puede acompañar de dolor anal y secreción mucosa o sanguinolenta, adenopatía inguinal unilateral dolorosa, adenopatía cervical, odinofagia, puede ser intrauretral, cervical, rectal y provocar uretritis asintomática, cervicitis o proctitis, se relaciona con infección por VIH en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y otras infecciones de transmisión sexual, de notificación obligatoria en el Sector Salud en México.

Epidemiología

Es endémico en zonas del este y oeste de África, India, América del sur y el Caribe, se consideraba raro en los paí-

booksmedicos.org

ses industrializados occidentales. A partir de 2003, se reportaron brotes en América del Norte, Europa y Australia en hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

En Europa durante 2011 a 2015 se reportaron 5 901 casos, el mayor número en Reino Unido 2 948, después Francia 1 572, Países Bajos 725, Bélgica 214, Dinamarca 147, República Checa 83, Italia 74, Irlanda 63, Finlandia 19, Portugal 11, Hungría 9, Malta y Eslovenia 1. En Alemania del 2003 a 2013 se reportaron 221 casos y 11 casos en Suiza de 2003 a 2007.

En el periodo 2004-2012 en Canadá se registraron 104 casos, en Estados Unidos se presentó un brote en Michigan de 2015 a 2016 de 21 casos.

Uno de los primeros reportes de linfogranuloma venéreo en HSH fue en Estados Unidos en la década de 1970, posteriormente en Róterdam se presentó un brote epidémico de 15 casos, 13 (87%) VIH-positivos y 8 (53%) con otra ITS concomitantes. En una revisión sistemática y metaanálisis de 2011, la frecuencia de linfogranuloma venéreo y VIH en HSH fue de 67 a 100%; estimándose que estos tienen 8 veces más de probabilidades de tener VIH que los que tenían infección por *Clamidia* sin linfogranuloma venéreo.

En Europa de 2005 a 2015 se reportaron 7 690 casos, de los cuales 3 491(45%) fueron VIH positivos. En Michigan, Estados Unidos, de 2015-2016 se registraron 21 casos, en HSH, el 100% fue VIH positivo.

En mujeres del 2004 al 2018 en Europa se reportaron 15 casos: Reino Unido (7), Portugal (4), España, Francia, Países Bajos y la República Checa con 1, el último caso coinfectada con sífilis, gonorrea, uretritis por clamidia y cervicitis, herpes genital, verrugas genitales y hepatitis C; los serotipos identificados fueron L2 y L2b.

En 2013 se reportaron los primeros cuatro casos en faringe en Londres y en 2014 el primer caso faríngeo y anal en Italia.

En México de 2012 a 2016 se registraron 1 268 casos, 65% en el sexo femenino y 35% en el masculino; el mayor número, 42% en el grupo de 25 y 44 años de edad. La incidencia nacional en 2016 fue de 0.22 por 100 000 habitantes, los estados con tasas de incidencia por arriba de la nacional fueron: Sonora (1.89), Colima (0.82), Tamaulipas (0.74), Nayarit (0.69), Zacatecas (0.68), Baja California (0.51), Guerrero (0.49), Chiapas (0.45), Tabasco (0.41) Chihuahua (0.29) y Oaxaca (0.25

Cuadro clínico

La incubación varía de 3 a 30 días y se presentan tres estadios. En el primario, o chancro, existe una pápula, o pústula, nódulo, erosión superficial o úlcera herpetiforme asintomática, con frecuencia en el surco coronal del pene, pared vaginal posterior, cuádriceps, vulva, y menos frecuente en cuello uterino, ano, labios y cavidad oral; ocasionando proctitis en aproximadamente el 96% de los casos en HSH en Europa, y con presencia de dolor, hemorragia, secreción mucoide o hematopurulenta en recto, tenesmo y estreñimiento, también puede manifestarse uretritis o cervicitis; cura en una semana. En el estadio secundario, 2 a 6 semanas después, hay una adenopatía inflamatoria y dolorosa que puede ulcerarse (bubón) (fig. 52-4). Hasta en 44% de los pacientes presentan el síndrome inguinal (signo de la muesca o del reloj de arena), que consta de adenopatías separadas en dos por el ligamento de Poupart (fig. 52-5). Puede haber síntomas generales, fiebre, artritis, neumonía o hepatitis.

Figura 52-4. Linfogranuloma venéreo: adenopatía inflamatoria.

En el tercer estadio aparece el llamado síndrome genitorrectal, más frecuente en mujeres en general y en homosexuales; puede haber proctocolitis, abscesos, fístulas o estenosis del recto; linfedema, linforroides o elefantiasis, que dan lugar al pene en saxofón.

Datos de laboratorio

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), solo confirman la presencia de *C. trachomatis*, se puede utilizar en HSH con proctocolitis, si resulta positiva continuar con método de PCR para genotipificación; no están aprobadas por la FDA. La serología para *Clamidia* con títulos de fijación de complemento mayores o iguales a 1:64 o de inmunofluorescencia mayores de 1:256, pueden apoyar el diagnóstico clínico.

El cultivo de lesiones sospechosas en células McCoy tratadas con cicloheximida con sensibilidad de 75-85%, disminuye en aspirado de bubones; este método es laborioso, costoso y su disponibilidad es cada vez menor.

Diagnóstico

El diagnóstico de linfogranuloma venéreo se confirma mediante la detección del DNA de *C. trachomatis* y serotipo específico, en el material de úlcera de lesiones primarias anogenitales, en los casos sospechosos de linfogranuloma anorrectal con hisopos anorrectales tomados de preferencia de la mucosa bajo visión proctoscópica, alternativamente, un hisopo anorrectal ciego puede ser suficiente, o aspirado de los bubones en los casos sospechosos inguinales.

A todos los casos se les deben realizar pruebas para VIH, gonorrea y sífilis.

booksmedicos.org

Figura 52-5. Linfogranuloma venéreo, signo inguinal. inflamatoria.

Tratamiento

Las guías de tratamiento 2015 de enfermedades de transmisión sexual de los CDC de Estados Unidos y Europa 2013 para el tratamiento del linfogranuloma venéreo recomiendan como medicamento por vía oral de primera línea: doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 21 días. De segunda línea eritromicina 500 mg cuatro veces al día por 21 días. Aunque falta evidencia clínica se puede utilizar azitromicina 1 g a la semana por 3 semanas. Las mujeres embarazadas y lactantes deben tratarse con eritromicina. La doxiciclina debe evitarse en el segundo y tercer trimestre del embarazo, se puede administrar en la lactancia.

Los pacientes alérgicos a las tetraciclinas deben manejarse con eritromicina o azitromicina.

Los bubones pueden requerir aspiración a través de la piel intacta o incisión y drenaje para prevenir la formación de úlceras inguinales o femorales.

Los pacientes con lesiones o fístulas fibróticas residuales no se benefician con más ciclos de antibióticos, se debe considerar la reparación quirúrgica, incluyendo la cirugía genital reconstructiva.

Se recomienda seguimiento clínico hasta que los signos y síntomas se hayan resuelto, que en infecciones agudas es de 1 a 2 semanas, incluida la proctitis en HSH; y en infecciones crónicas de 3 a 6 semanas.

Para comprobar la curación por laboratorio las muestras se deben tomar 2 semanas después de terminar el tratamiento.

Debe descartarse infección por *Clamidia* uretral, cervical, rectal o faríngea en personas que han tenido contacto sexual 60 días previos al inicio de los síntomas del paciente, y tratarse presuntivamente con monodosis de azitromicina 1 g o doxiciclina 100 mg dos veces al día por 7 días.

52b Granuloma inguinal

Sinonimia

Enfermedad de Donovan, donovanosis.

Definición

Enfermedad crónica causada por una bacteria gramnegativa intracelular *Klebsiella granulomatis* (antes *Calymmatobacterium granulomatis*), de baja infectividad, se transmite principalmente por vía sexual, afecta piel, mucosas, sistema linfático de genitales y área perineal, se manifiesta clínicamente en forma de úlceras progresivas e indoloras sin linfadenopatía regional. No es de notificación obligatoria en México ni en Estados Unidos.

Epidemiología

Es endémico en algunas zonas tropicales y subtropicales como la India, Indonesia, Papúa-Nueva Guinea, Australia y el sur de África. Se han reportado casos también en España, Francia, Reino Unido, Brasil, Bolivia, Colombia, Estados Unidos, Jamaica, Paraguay, Perú y el Salvador. Es una enfermedad poco transmisible, autoinoculable, frecuente en varones de 20 a 40 años de edad, rara en niños y adolescentes, actualmente se observa en zonas templadas, como resultado del movimiento poblacional derivado de los viajes por turismo y migraciones.

Cuadro clínico

La enfermedad se puede presentar desde 1 día hasta 1 año después de la exposición, aparecen en la parte distal del pene, labios menores, cuello uterino, ano, lesiones de aspecto papular o nodular que progresan rápidamente a úlceras de tipo granulomatoso, no dolorosas, de color rojo, que sangran fácilmente al tacto; otros tipos de úlceras menos comunes son: de tipo verrugoso, hipertróficas, irregulares, secas, difíciles de diferenciar de condiloma lata o acuminado; las necróticas, se caracterizan por el mal olor y causan destrucción tisular, pueden ser escleróticas o cicatriciales (fig. 52-6).

Datos de laboratorio

El diagnóstico se confirma al observar cuerpos de Donovan dentro de grandes vacuolas (25 a 90 µm de diámetro), en el citoplasma de histiocitos grandes y ocasionalmente en células plasmáticas y leucocitos polimorfonucleares presentes en los frotis tomados preferentemente de los bordes de la úlcera que se tiñen con colorantes de Wright o Giemsa; en cortes histológicos de biopsia de tejidos con impregnación con plata de Warthin-Starry.

El cultivo es difícil, solo se realiza en centros especializados que utilizan cultivos de monocitos y células Hep-2.

Se han descrito métodos moleculares, ninguno aprobado por la FDA. En laboratorios de investigación se ha desarrollado una PCR dirigida al gen *phoE*, que incorpora la digestión de amplicones con la enzima de restricción *HaeIII* posterior a la amplificación. Este método se ha refinado dando lugar a una PCR colorimétrica. No se dispone de ningún ensayo serológico.

booksmedicos.org

Figura 52-6. Granuloma inguinal.

Biopsia

Si a pesar del manejo con antibioticoterapia no hay resolución de las úlceras, se recomienda tomar biopsia.

Tratamiento

Las guías de tratamiento para enfermedades de transmisión sexual 2015 de los CDC de Estados Unidos y la Europea 2016, recomiendan como primera línea por vía oral azitromicina 1 g una vez a la semana o 500 mg diario por 3 semanas.

Régimen alternativo, con una de las siguientes opciones por vía oral: doxiciclina 100 mg dos veces al día, ciprofloxacina 750 mg cada 12 horas, eritromicina 500 mg cada 6 horas, trimetoprim con sulfametoxazol (160 mg/800 mg) cada 12 horas, por 3 semanas o hasta que las lesiones hayan cicatrizado; si no existe mejoría dentro de los primeros días de terapia o si el paciente esta coinfectado por VIH agregar gentamicina 1 mg/kg IV por cada ocho horas, el tratamiento debe continuar hasta lograr la epitelización completa de todas las lesiones. Las embarazadas deben manejarse con eritromicina; la doxiciclina y ciprofloxacina están contraindicadas. En niños tratar con azitromicina 20 mg/kg/día.

Pueden presentarse recaídas 6 a 18 meses después de terminado el tratamiento.

Los hijos de madres con donovanosis deben recibir profilaxis con azitromicina 20 mg/kg una vez al día por 3 días. Es útil la corrección quirúrgica.

Las personas que han tenido contacto sexual con un paciente con granuloma inguinal 60 días antes del inicio de los síntomas deben ser examinadas; el valor de la terapia empírica en la ausencia de signos clínicos y síntomas no se ha establecido.

Diagnóstico diferencial

Linfogranuloma venéreo, chancro sifilítico primario, chancroide, úlceras herpéticas crónicas, condilomas acuminados ulcerados, carcinoma de pene y amebiasis.

Complicaciones

Puede diseminarse localmente y dar lugar a cicatrices, linfedema y elefantiasis de genitales (fig. 52-6). Produce mutilación local; rara vez hay diseminación hematógena a huesos, articulaciones e hígado. En la India, de 2003 a 2015 se registraron 7 casos de carcinoma epidermoide en úlceras de granuloma inguinal de vulva, glande, escroto e ingles, de 2 meses a 5 años de evolución.

Úlceras cutáneas crónicas por *Haemophilus ducreyi*

Haemophilus ducreyi ha sido aislado en úlceras cutáneas crónicas no transmitidas sexualmente en regiones endémicas de Pian en las islas del Pacífico Sur y África ecuatorial. Se documentó el primer caso en 1989; se han publicado 63 casos, en Papúa Nueva Guinea, Islas Salomón, Samoa, Vanuatu e Indonesia. 39 (62%) de sexo masculino y 24 (38%) femenino, 49 (78%) menores de 15 años. Se han reportado casos de úlceras mixtas por *Haemophilus ducreyi* y *Treponema pallidum* subespecie *pertenue*.

La OMS ha recomendado que, en países endémicos de Pian, *Haemophilus ducreyi* debe considerarse como diagnóstico diferencial.

Bibliografía

Aldama Caballero A, Mendoza de Sánchez G, Guglielmone Pintos C, Galeano de Valdovinos G. *Donovanosis en mujeres indígenas.* An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción) 2011; 44(2):65-72.

Arora AK, Kumaran MS, Narang T, Saikia UN, Handa S. *Donovanosis and squamous cell carcinoma. The relationship conundrum.* Int J STD AIDS. 2017; 28(4): 411-4

Basta-Juzbašić A, Čeović R. *Chancroid, lymphogranuloma venereum, granuloma inguinale, genital herpes simplex infection, and molluscum contagiosum*. Clin Dermatol 2014; 32(2): 290-8.

Behets FM, Brathwaite AR, Hylton-Kong T, Chen CY, Hoffman I, Weis JB, *et al. Genital ulcers: Etiology, clinical diagno-*

booksmedicos.org

sis, and associated human inmmunodeficiency virus infection in Kingston, Jamaica. Clin Infect Dis. 1999; 28(5):1086-90

Bong CT, Bauer ME, Spinola SM. *Haemophilus ducreyi: clinical features, epidemiology and prospects for disease control.* Microbes Infect. 2002; 4(11):1141-8.

Bright A. *National Notifiable Diseases Surveillance System surveillance report: Sexually transmissible infections in Aboriginal and Torres Strait Islander people.* Commun Dis Intell Q Rep 2015; 39(4): E584-9

Centers for Disease Control and prevention. *Sexually transmitted diseases surveillance. 2016.* Page last reviewed: September 2017.

Cruz PC, Ramos AU, González RA. *Guía de prevención, diagnóstico y tratamiento de las ITS dirigido a personal de servicios de salud*. Fundación Mexicana para la Salud A.C. 1ª. Edición. 2011.

de Voux A, Kent JB, Macomber K, *et al. Notes from the Field: Cluster of Lymphogranuloma Venereum Cases Among Men Who Have Sex with Me - Michigan, August 2015–April 2016.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65:920–1.

Dekoven J, Shier M. *Granuloma inguinale: Three cases diagnosed in Toronto Canada.* Int J Dermatol. 1992; 31(10): 696-9

Dosekun O, Edmonds S, Stockwells S, French P, White JA. *Limphogranuloma venereum detected from the pharynx in four London men who have sex with men.* Int J STD SIDA. 2013; 24(6): 495-6

Espínola A, Samaniego S, Taboada A, Benítez G. *Donovanosis.* Rev Inst Med Trop 2009; 4(2):26-30

European Centre for Disease Prevention and Control. *Lymphogranuloma venereum.* In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.

Ferreira VPE, Macedo de SE, Belda JW. *Donovanosis*. Braz J Infect Dis 2008; 12(6):521-5.

Foschi C, Banzola N, Gaspari V, DÁntuono A, Cevenini R, Naranjoni A. *A case of reactive arthritis associated with limphogranuloma venereum infection in a woman.* Sex Trans Dis. 2016; 43(9):584-6.

Foschi C, Filippini A, D'Antuono A, Compri M, Macca F, Banzola N, *et al. Lymphogranuloma venereum in an Italian MSM: concurrent pharyngeal and rectal infection*. New Microbiol. 2014; 37(3):399-402.

Galaza C. *Donovanosis.* Dermatol Peru .2000; 10 (1):35-8.

Garcia GE, Ribot LL, Muñoz SC, Lleberia JJ, Martí ML, Canet EY. *Donovanosis genital.* Prog Obstet Ginecol. 2010; 53(2):65-8.

Gaviria SV, Monterrosa CA, Fernandez DE. *Úlcera genital por* Klebsiella granulomatis *(donovanosis) en una pareja heterosexual.* Rev Chil Obstet Ginecol. 2015; 80(4):324-30

Golfo EB, Galindo LM. *Diagnosis of an unusual abdominal presentation of granuloma inguinale by fine needle aspiration cytology.* Acta Cytol.1990; 34(4):570-2

González BC, Marks M, Chen ChY, Roberts S, Mitja O. *Epidemiology of Haemophilus ducreyi infections.* Emerg Infect Dis. 2016; 22(1):1-8.

González González SE. *Chancroid (soft chancre).* Tropical Dermatology. Georgetown. Landes 2001: 187-9.

Götz HM, Ossewaarde JM, Nieuwenhuis RF, van der Meijden WI, Dess J, Thio B, *et al. A cluster of lymphogranuloma venereum among homosexual men in Rotterdam with implications for other countries in Western Europe.* Ned Tijdschr Geneeskd. 2004; 148(9):441-2

Hacker P, Fischer BK, Dekoven J, Shier M. *Granuloma inguinale: three cases diagnosed in Toronto Canada.* Int J Dermatol. 1992; 31(10): 696-9.

Huerfano C, Grillo-Ardila CF, Romero L, Gaitán HG, Ruiz-Parra AI. *Macrolides for treatment of Haemophilus ducreyi infection in sexually-active adults.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD012492. DOI: 10.1002/14651858.CD012492.

Jorge MJM, Sandoval JJ, Pittar APP. *Donovanosis, reporte de un caso.* Revista Mexicana de Coloproctología. 2007; 13(2):59-65.

Juzlova K, Rob F, Zakoucka A, Secnikova Z, Kuvatova A, Krasova M, *et al. The first case of lymphogranuloma venereum in a woman in East-Central Europe and its multiple co-infections.* Folia microbiuol (Praha). 2018; 63(1):93-5.

Kamarashey J, Riess CE, Mosimann J, Läuchli, S. *Lymphogranuloma venereum in Zurich, Switzerland; Chlamydia trachomatis serivar L2 proctitis among men who have sex with men.* Swiss Medical Weekly. 2010; 140(13-14):209-12.

Lautenschlager S, Kemp M, Christensen JJ, Mayans MV, Moi H. 2017 European guideline for the management of chancroid. Int J STD AIDS. 2017;28(4):324-9.

Lázaro MJ, López PM, Vall-Mayans M, Fernández FL, Rodríguez GA. *A case of late-stage lymphogranuloma venereum in a woman inEurope.* Sex Trans Dis. 2013; 40(10):792-3.

Lewis DA. *Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of Haemophilus ducreyi a disappearing patho gen?* Expert Rev Anti Infect Ther 2014; 12(6):687-96.

Lupi O, Madkan V, Tyring SK. *Tropical dermatology: bacterial tropical diseases*. J Am Acad Dermatol 2006; 54(4):559-78.

Martin-Iguacel R, Llibre JM, Nielsen H, *et al. Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29:917-25.

Mitjá O, Luke hart SA, Pokowas G, Moses P, Kapa A, Godornes C, *et al. Haemophilus ducreyi as a cause of skin ulcers in children from a yaws-endemic area of Papuan New Guinea: a prospective cohort study.* Lancet Glob Health. 2014; 2(4): e235-41.

Mohrmann G, Noah C, Sabranski M, Sahly H, Stellbrink H. *Ongoing epidemic of lymphogranuloma venereum in HIV-positive men who have sex with men: how symptoms should guide treatment.* J. Int AIDS Soc. 2014;17(4 suppl 3): doi: 10.7448/IAS.17.4.19657.

Moreno VK, Ponce ORM, Ubbelohde HT. *Chancroide (enfermedad de Ducrey).* Dermatol Rev Mex. 2014; 58(1):33-39.

O´Farrell N, Lazarao N. *UK National Guideline for the management of chancroid 2014.* Int J STD &AIDS. 2014; 25(14):975-83.

O´Farrell N, Moi H. *2016 European guideline on donovanosis.* Int J STD &AIDS. 2016; 27(8):975-83.

Okhremchuk I, Marmottant E, Abed S, Nguyen AT, Fournier B, Boye T, *et al. Donovanose contractée en France.* Ann Dermatol Venereol. 2016; 143(11):697-700.

OPS/OMS. *Diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.* 2014.

Peuchant O, Baldit C, Le Roy C, Trombert-Paolantonis S, Clerc M, Bébéar C, *et al. First case of Chlamydia trachomatis L2b proctittis in a woman.* Clin Microbiol Infect 2011; 17(12): E21-23.

booksmedicos.org

Rönn MM, Ward H. *The association between lymphogranuloma venereum and HIV among men who have sex with men: systematic review and meta-analysis.* BMC Infect Dis. 2011; 11:70 doi: 10.1186/1471-2334-11-70.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida NORMA Oficial Mexicana NOM-039-SSA2-2014, Para la prevención y control de las infecciones de transmisión sexual.* DOF 01/JUNIO/2017.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades*. Anuarios de morbilidad. Distribución de casos nuevos de enfermedad por fuente de notificación. Estados Unidos Mexicanos. Población general 2012-2016.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades*. Anuarios de morbilidad. Distribución de casos nuevos de enfermedad por fuente de notificación. Estados Unidos Mexicanos. Población masculina y femenina 2012-2016.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades*. Anuarios de morbilidad. Casos nuevos de chancro blando (A57) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos. 2012-2016.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades*. Anuarios de morbilidad. Incidencia de chancro blando (A57) por grupos de edad, Estados Unidos Mexicanos: Población General 2016.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades*. Anuarios de morbilidad. Casos nuevos de linfogranuloma venereo por clamidias (A55) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos. Población general. 2012-2016.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades*. Anuarios de morbilidad. Incidencia de linfogranuloma venéreo por clamidias (A55) por grupos de edad, Estados Unidos Mexicanos: Población General 2016.

Stary G, Meyer T, Bangert C, *et al*. *New Chlamydia trachomatis L2 strains identified in a recent outbreak of lymphogranuloma venereum in Vienna, Austria.* Sex Transm Dis 2008; 35(4):377-82.

Totten S, MacLean R, Payne E, Severini A. *Chlamydia and lymphogranuloma venereum in Canada: 2003-2012 summary report.* Can Commun Dis Rep 2015; 41(2):20-5.

Van Hatten JM, Langeveld TJC, Bruisten SM, *et al*. *Haemophilus ducreyi cutaneous ulcer contracted at Seram Island, Indonesia, presented in the Netherlands.* PLoS Negl Trop. 2018; 12(4): e0006273. doi: 10.1371/journal.pntd.0006273.

Verweij SP, Ourburg S, de Vries H, Morré SA, van Ginkel CJ, Bos H, *et al*. *The first case record of a female patient with bubonic limphogranuloma venereum (LGV) serovariant L2b.* Sex Transm Infect. 2012; 88(5):346-7.

White J, O´Farell N, Daniel D. 2013 *UK National Guideline for the management of lymphogranuloma venereum.* Int J STD SIDA. 2013; 24(8): 593-601.

Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010*. MMWR Recomm Rep. 2010 17; 59(RR-12): 1-110.

World Health Organization. *Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus*. 2013

booksmedicos.org

CAPÍTULO 53

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Sinonimia

Sida, AIDS.

Definición

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipos VIH-1 y VIH-2 en una fase avanzada, en personas de cualquier edad y sexo, con recuento de linfocitos T CD4 igual o menor a 200 células/ml que puede tardar entre 2 y 15 años en manifestarse. Se caracteriza por la presencia de enfermedades oportunistas que van desde superficiales hasta las que ponen en riesgo la vida. Incluye principalmente enfermedades infecciosas, pero también hay inflamatorias y neoplásicas asociadas.

Datos epidemiológicos

Desde el comienzo de la epidemia del sida, más de 78 millones de personas se han infectado por el VIH y 39 millones han muerto. Al 2018 se estiman 42 millones de personas infectadas en el mundo y 22 millones que no conocen su estado de VIH positivo. En México se reportaron 220 000 casos en 2018. Es una pandemia que avanza a 570 nuevos casos por hora. Cada día se infectan 14 000 personas por el VIH, 90% por transmisión sexual, y fallecen 8 000 de sida. Esto supone entre 4 y 5 millones de nuevos infectados al año. La OMS y ONUSIDA prevén que 70 millones de personas morirán antes del 2020; es decir, se triplicarán los fallecimientos hasta ahora, si algo no lo remedia.

El mayor número de casos se encuentran en la región del África subsahariana, 24.7 millones. Asia y el Pacífico 4.8 millones. Europa Occidental, Central y América del Norte 2.3 millones, cinco países representan el 80%, EUA 56%, Francia 8%, España 6%, Reino Unido e Italia 5%. América Latina 1.6 millones, de los cuales el 79% de los casos se concentra en cinco países: Brasil 47%, México 11%, Colombia 9%, Venezuela 7% y Argentina 5%. Europa oriental y Asia central 1.1 millones de infectados. El Caribe, 250 000, de los cuales el 84% está en cuatro países Haití 51%, Cuba 13%, Jamaica 12%, República Dominicana 8%. Oriente Medio y África del norte 230 000.

El número de casos estimados de niños es de 3.2 millones, el 91% vive en África subsahariana, 6% en Asia y el Pacífico y el 3% restante se encuentra en el resto del mundo. Los adolescentes son 2.1 millones y 4.2 millones en personas mayores de 50 años de edad.

En 15 países se encuentra más del 75% de estos casos, en Sudáfrica 16%, Nigeria 10%, Uganda 7%, India 6%, Mozambique, Kenia 5%, la Federación Rusa 4%, República Unida de Tanzania, Zimbabue, China, Zambia 3%, Estados Unidos, Camerún y Brasil 2%.

En 2018, un estimado de 1.5 millones de mujeres embarazadas viven con el VIH, cifra que se mantiene prácticamente sin cambios desde 2009. De los 35 millones de personas que viven con el VIH, se estima que de 2 a 4 millones tienen hepatitis B y 4 a 5 millones hepatitis C, la coinfección acelera la progresión de la enfermedad hepática entre estas personas.

El número estimado de personas que se inyectan drogas en el mundo es de 12.7 millones, y alrededor de 1.7 millones (13%) están viviendo con el VIH. Por lo general cuando la inyección de heroína alcanza una nueva comunidad, hay un aumento exponencial de la transmisión del VIH. La prevalencia del VIH entre los jóvenes menores de 25 años de edad que consumen drogas intravenosas fue del 5.2%.

La prevalencia de la infección por el VIH reportada en 110 países es casi 12 veces más alta entre los trabajadores sexuales que en la población general de 15 a 49 años de edad. De 2009 al 2013, en 12 países se estimó la proporción entre la población de trabajadores sexuales y VIH positivos; y en Ruanda, con 12 278 trabajadores sexuales, había 58% positivos, Camerún 38 582 y 36.8% positivos, Burundi 27 546 y 22.5% positivos, Nigeria 236 146 y 24.5% positivos, Camboya 37 000 con 14.7%, Haití 176 400 y 8.4%, Ucrania 80 000 con 7.3%, México 237 798 y 7%, Brasil 546 848 con 4.9%, Tailandia 123 530 y 3.2%, India 868 000 con 2.8%, Marruecos 85 000 y 2%.

En 2013 había 1.5 millones de muertes relacionadas con el sida, 1.3 millones en adultos y 190 000 en menores de 15 años de edad, esas cifras han disminuido un 35% desde 2005, cuando se registró el mayor número. En 15 países se concentra el 74% de los decesos, Nigeria 14%, Sudáfrica 13%, India 8%, República Unida de Tanzania y Mozambique 5%, Zimbabue, Uganda y Kenia 4%, Malaui, Camerún, Etiopía 3%, China, Federación Rusa, República Democrática del Congo e Indonesia 2%. Las muertes por VIH de mujeres en edad reproductiva (15 a 49 años) han disminuido a 7 100 en 2013 comparado con 12 000 en 2005.

En México desde 1983 hasta 2018 se han diagnosticado 220 000 casos de sida y 48 587 (22.4%) seropositivos a VIH. La prevalencia de VIH y sida en adultos de 15 y más años, 0.2%. Adultos y niños que cada año adquieren el VIH,

booksmedicos.org

9 300. Porcentaje de personas infectadas por el VIH que no lo saben, 50% del total de casos de sida, 82% son del sexo masculino y 18% del femenino. Los cinco estados con la mayor prevalencia fueron la Ciudad de México (15.4%), Estado de México (10.5%), Veracruz (9.1%), Jalisco (7.5%) y Chiapas (4.7%). Los grupos de edad más afectados son: 30 a 34 años (19.5%), 25 a 29 años (17.9%) y 35 a 39 años (16.2%). En 2013, los cinco estados con mayor incidencia por 100 000 habitantes fueron Campeche (16.6), Guerrero (8.3), Chiapas (8.2), Distrito Federal (8) y Tlaxcala (7.5).

El mecanismo de transmisión se conoce en 118 446 (70%), por vía sexual fueron 111 538 (94.2%), sanguínea que incluye postransfusión y por exposición ocupacional 2 869 (2.4%), transfusión perinatal 2 439 (2%) y usuarios de drogas 1 600 (1.4%).

Los casos seropositivos a VIH de 1983 a 2013 fueron 48 587, corresponden al sexo masculino 74% y femenino 26%. Se reportan vivos 48 216, muertos 18 y en 353 se desconoce su estado. Los cinco estados con la mayor prevalencia son Distrito Federal (21.2%), Veracruz (13.5%), Estado de México (5.4%), Chihuahua (4.5%) y Chiapas (3.9%).

El mayor número de casos se ubica en los grupos etarios de 25 a 29 (21%), de 20 a 24 años (19%) y de 30 a 34 años (17.5%). En 2013 los cinco estados con tasas de incidencia mayor por 100 000 habitantes son Zacatecas (12.1), Quintana Roo (10.5), Yucatán (8.7), Campeche (8.4) y Distrito Federal (7.7). En 47 312 casos (97%) se conoce el mecanismo de transmisión, por vía sexual 45 909 (97.04%), 861 perinatal (1.82%), usuarios de drogas 521 (1.10%) y por transmisión sanguínea 21 (0.04).

En el 2012 las embarazadas que viven con VIH que recibieron medicamentos antirretrovirales para prevenir la transmisión materno-infantil fueron 773. Las defunciones por sida de 1990 a 2012 fueron 95 925, la tasa más alta fue en 2008 con 4.6 por 100 000 personas.

Hay varios modelos epidemiológicos de transmisión: el modelo I incluye HSH y varones bisexuales, consumo de drogas por vía intravenosa (IV), hemofílicos, receptores de transfusiones, y las parejas heterosexuales e hijos de personas en estos grupos; el II comprende la población activa joven heterosexual, receptores de transfusiones e hijos de mujeres infectadas. El I se observa en Estados Unidos, Europa occidental, Asia y Australia, y el II en regiones no industrializadas como África y el Caribe, con excepción de Puerto Rico, donde depende del consumo de drogas IV. En Latinoamérica el modelo está cambiando de I a II, y ahora se considera I/II. El modelo III aparece en lugares de reciente introducción, como Europa oriental, norte de África, Oriente Medio y en general Asia y el Pacífico.

En los pacientes con sida se han encontrado como antecedentes importantes otras enfermedades de transmisión sexual, entre las que destacan el herpes genital, gonorrea y sífilis, así como las hepatitis B, A y C.

Las manifestaciones cutáneas se han informado en más del 90% de los pacientes con sida. La incidencia del síndrome inflamatorio de reconstrucción inmune (SIRI) está poco precisada y es muy variable, va del 14.3 al 31.7%, se presenta semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral (en 10 a 25% de todos los pacientes de cualquier edad) y hasta en el 45% de quienes tienen una infección oportunista previa. Es consecuencia del tratamiento con TAR y consiste en la aparición, reactivación o empeoramiento de entidades infecciosas (p. ej., lepra, leishmaniasis, micobacteriosis atípicas y otras), de procesos inflamatorios (ver: foliculitis eosinofílica, acné vulgar, dermatitis seborreica), condiciones neoplásicas (p. ej., sarcoma de Kaposi) o de otras enfermedades asociadas con sida y que es atribuible a la recuperación de las células del sistema inmunitario (incremento del conteo CD4+) y sus funciones; tiene una incidencia de entre 14.3 y 31.7%.

Más de la mitad de los afectados tiene manifestaciones dermatológicas, principalmente herpes zóster y herpes simple, molusco contagioso, SK, e infecciones por VPH, micobacterias y hongos. La duración del síndrome es de semanas a meses, la mayoría son leves, generalmente no requiere interrupción del tratamiento antirretroviral ya establecido y se resuelve espontáneamente.

Etiopatogenia

El agente causal es un retrovirus identificado originalmente como virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) III o virus relacionado con linfadenopatía (LAV), hoy denominado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), pertenece a la familia *Retroviridae* y subfamilia lentivirus, hay dos tipos principales el VIH-1 que se subdivide en tres grupos: M (subtipos A-K), N y O y VIH-2. Su envoltura lipídica contiene dos glucoproteínas, entre ellas la gp120, a la que se unen los linfocitos CD4+ y gp41. La nucleocápside contiene cuatro proteínas: p24, p17, p9 y p7. Después de tres meses los individuos infectados producen anticuerpos contra las proteínas gp120, gp41 y p24. Al penetrar en la célula el virus pierde su cubierta, y por medio de la enzima transcriptasa inversa se hace una copia de DNA a partir del RNA viral. Poco después de la infección primaria, una de cada 100 células T puede contener el virus; disminuyen entonces los mecanismos de defensa, y cuando el número de linfocitos CD4+ cae por abajo de 600 células/μL se inicia el deterioro de la inmunidad celular. Para penetrar en las células del humano el virus requiere el receptor CCR5 y el correceptor CXCR4, y si se presentan mutaciones del receptor CCR5 existe entonces resistencia a la infección. Algunas de las manifestaciones en la piel son consecuencia de la respuesta de Th2, como el sarcoma de Kaposi (SK), que se relaciona con el herpesvirus 8 (VHS-8) que promueve la angiogénesis, o la foliculitis eosinofílica relacionada con antígenos foliculares inocuos, como *Malassezia* sp. o *Demodex* sp.

La transmisión está influida por el grado de infecciosidad de la fuente (tamaño del inóculo y antigenemia), estado del huésped (úlceras genitales) y susceptibilidad inducida, quizá genética. Las infecciones oportunistas parecen relacionarse con aumento de la carga viral que podría acelerar el progreso y la transmisión de la infección por VIH.

booksmedicos.org

El virus es citotóxico e infecta preferentemente linfocitos CD4 auxiliares e inductores, y poblaciones de monocitos y macrófagos; puede haber daño directo de células de Langerhans, lo cual origina un grave defecto de la inmunidad mediada por células, así como susceptibilidad a infecciones y a enfermedades malignas. En el sistema nervioso central suele afectar células de la microglía y células neurales.

La seroconversión ocurre 4 a 6 meses después de la infección. En la fase temprana se observa expansión policlonal de células B, y el suero contiene cifras altas de IgG, IgM e IgA; en las etapas finales hay gran decremento de las inmunoglobulinas séricas. Los estudios genéticos han permitido identificar marcadores de susceptibilidad determinantes en su evolución clínica, y han contribuido al esclarecimiento de los controles intracelulares de la replicación del VIH; así, se sabe que APOBEC3G y TRIM5 son bloqueadores y, por tanto, un punto importante en la implementación de terapias antivirales.

Después de la infección se observan signos clínicos transitorios en 10 a 15% de los afectados; luego permanecen asintomáticos durante periodos prolongados o presentan linfadenopatía generalizada persistente. En 10 a 15% de los pacientes los síntomas aparecen a los tres años; en 20 a 25%, en seis, y en 50%, en 10. La evolución natural puede modificarse por los factores que siguen: infecciones de transmisión sexual (ITS), consumo de drogas IV, embarazo y activación celular por diferentes virus o antígenos, y factores diversos, como desnutrición, administración de inmunosupresores y susceptibilidad genética. Algunos antígenos de histocompatibilidad muestran vínculo con avance de la enfermedad. Por ejemplo, el SK se ha relacionado con el HLA-DR5, y la linfadenopatía con el HLA-B35. El SIRI depende de la restauración del sistema inmunitario; ocurre al inicio de la terapia antirretroviral TAR (antes HAART); se ha descrito en enfermedades virales, por micobacterias y hongos, así como en enfermedades no infecciosas.

En África occidental se ha encontrado un serotipo diferente, el VIH-2, que genera un modelo epidemiológico similar al que se observa en el resto de África. La infección se transmite por contacto sexual, transfusión sanguínea y transplacentaria.

Clasificaciones

En 1993 se propuso una clasificación revisada para adolescentes y adultos, según el recuento de linfocitos T CD4+ indicador de sida (cuadro 53-1).

Clasificación inicial de la infección por VIH

a) Infección asintomática.
b) Síndrome de linfadenopatía crónica (pre-sida, síndrome *gay*).
c) Complejo relacionado con sida.
d) Sida completo.

Clasificación para adultos propuesta por los CDC (1992)

Grupo 1. Infección aguda. Síndrome de tipo mononucleosis con meningitis aséptica común o meningitis aséptica relacionada con seroconversión para anticuerpos contra VIH.
Grupo 2. Infección asintomática.
Grupo 3. Linfadenopatía generalizada persistente: ganglios linfáticos palpables de uno o más centímetros en dos o más sitios extragenitales, que persisten más de 3 a 5 meses, en ausencia de enfermedad concomitante diferente de la infección por VIH.
Grupo 4. Otras enfermedades: la linfadenopatía no es prerequisito para su inclusión.

- *Subgrupo A.* Enfermedad constitucional: fiebre que persiste más de un mes, pérdida de peso mayor de 10%, diarrea que persiste más de un mes.
- *Subgrupo B.* Enfermedad neurológica: demencia, mielopatía, neuropatía periférica.
- *Subgrupo C.* Enfermedades infecciosas agregadas.
  Categoría C1. Enfermedades infecciosas específicas agregadas: neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*) y toxoplasmosis, candidosis esofágica y bronquial o pulmonar, criptococosis, micobacteriosis por citomegalovirus (CMV).
  Categoría C2. Otras enfermedades infecciosas específicas agregadas: leucoplasia vellosa, herpes zoster multidermatómico, candidosis.
- *Subgrupo D.* Cánceres secundarios, SK, linfoma no Hodgkin, linfoma cerebral primario.
- *Subgrupo E.* Otros padecimientos: neumonitis crónica linfoide intersticial.

Clasificación propuesta para los trópicos

Las infecciones y otras características clínicas varían según las enfermedades más frecuentes en cada región geográfica.

1. Enfermedades endémicas prevalentes, p. ej., tuberculosis.
2. Infecciones tropicales raras o exóticas, p. ej., *Penicillium marneffei* y *Chromobacterium violaceum*.
3. Infecciones de transmisión sexual.
4. Trastornos nutricionales.
5. Sobreposición de manifestaciones observadas en cualquier región geográfica.

Cuadro clínico

La latencia varía de algunos meses a más de 10 años. La *fase inicial* se caracteriza por fiebre inexplicable, diarrea, pérdida de peso (síndrome de desgaste) (40 a 68%), adenopatías, prurito y otras manifestaciones dependientes de la inmunosupresión celular (fig. 53-1).

booksmedicos.org

Cuadro 53-1. Clasificación por categoría clínica y recuento linfocítico.

Linfocitos T CD4+	*Asintomática, aguda (primaria) o linfadenopatía generalizada persistente	Sintomática	Sida
>500 células/µL	A1	B1	C1
200 a 499 células/µL	A2	B2	C2
<200 células/µL	A3	B3	C3

* Recuento de células T indicador de sida (*AIDS-indicator T-cell count*).

Figura 53-1. Sarcoma de Kaposi en contraposición con angiomatosis bacilar.

Se ha descrito un síndrome retroviral agudo por, VIH, asintomático hasta en 50 a 80%, y en esta etapa es más infeccioso. Tiene un periodo de incubación de 3 a 6 semanas; se manifiesta por una erupción maculopapular, papuloescamosa o vesicular que predomina en tronco, palmas y plantas de los pies. Cursa con síntomas generales, como fiebre, cefalea, faringitis, artralgias, diarrea y poliadenopatías. Dura cinco días y se observa resolución espontánea. En 10 a 12% se presenta un síndrome de tipo mononucleosis.

En el *complejo relacionado con sida* (*AIDS related complex* [ARC]) aparecen enfermedades neurológicas o sistémicas, infecciones por oportunistas como candidosis oral y herpes zoster multidermatómico, atípico y de mayor duración que lo habitual, leucoplasia oral vellosa, dermatitis seborreica, y afecciones intraoculares; es posible que haya empeoramiento de dermatosis previas, como dermatitis atópica, psoriasis y síndrome de Reiter.

Al establecerse el sida pueden presentarse: SK (7 a 50%); linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; neumonía por *P. jiroveci* (74%) que origina infiltrados alveolares bilaterales observados en las radiografías; micobacteriosis típicas y atípicas (tuberculosis) (17.1%); criptococosis meníngea; toxoplasmosis cerebral; infecciones intestinales por *Cryptosporidium* sp., que se manifiestan por diarrea profusa y acuosa a veces con sangre, dolor epigástrico, náuseas, vómito y anorexia, con grandes pérdidas de líquido (hasta 3 L diarios) y tendencia a la cronicidad; candidosis extensa de mucosas, e infecciones diseminadas por citomegalovirus (CMV) y por el virus de Epstein-Barr (EBV), herpes simple crónico, aspergilosis y leucoencefalopatía progresiva multifocal por papovavirus.

Las manifestaciones cutáneas y sus causas son muy variadas y generan síntomas propios (cuadros 53-2 y 53-3).

La erupción papular pruriginosa afecta la cabeza, cuello, tronco y extremidades superiores; las pápulas miden 2 a 5 mm (fig. 53-2).

La *foliculitis eosinofílica* es una dermatosis crónica de causa desconocida que indica enfermedad avanzada, muestra vínculo con una reacción inmunitaria tipo 2 a un antígeno desconocido y con frecuencia se relaciona con SIRI.

Se caracteriza por pápulas foliculares milimétricas, eritematosas y pruriginosas que predominan en el tronco y la porción proximal de las extremidades (figs. 53-3 y 53-4).

El *exantema maculopapular* que dura 1 a 2 semanas es dependiente de CMV y EBV.

El *sarcoma de Kaposi* (SK), *variedad epidémica*, es de evolución rápida y asintomática; se manifiesta por lesiones desde 1 mm hasta varios centímetros de diámetro (figs. 53-1,

Cuadro 53-2. Manifestaciones cutáneas del sida.

Neoplasias	Sarcoma de Kaposi, linfoma, angiomatosis bacilar, carcinoma basocelular y espinocelular.
Infecciones (cuadro 53-3)	Virus, protozoarios, hongos, micobacterias.
Dermatosis primarias	Foliculitis eosinofílica, exantema, erupciones papulares pruriginosas, leucoplasia vellosa.
Trastornos nutricionales	Acrodermatitis enteropática.
Otras	Dermatitis seborreica, reacciones a medicamentos, vasculitis, púrpura trombocitopénica, piel ictiosiforme o eccema, telangiectasias, síndrome de tromboflebitis hiperalgésica, aftas, onicodistrofias, granuloma anular, alteraciones del pelo, prurito y prurigo.

booksmedicos.org

Cuadro 53-3. Agentes infecciosos que causan enfermedades en pacientes con infección por VIH.

Bacterias	*Staphylococcus aureus, Haemophilus* sp., *Branhamella* sp., *Pseudomonas aeruginosa, Salmonella* spp., *Treponema pallidum, Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias, *Chlamydia trachomatis, Calymmatobacterium granulomatis, Bartonella henselae* y agentes de botriomicosis.
Virus	Herpes simple y VZV, CMV, HPV, EBV y el virus del molusco contagioso.
Hongos	Dermatofitos, *Candida* sp., *Malassezia* sp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma capsulatum*, Coccidioides spp., *Sporothrix complex, Penicillium marneffei, P. jiroveci.*
Protozoarios y otros	*Entamoeba histolytica, Sarcoptes scabiei, Leishmania* spp.

Figura 53-4. Datos histopatológicos de la foliculitis eosinofílica (HE, 40×).

Figura 53-2. Erupción papular pruriginosa en sida.

Figura 53-3. Foliculitis eosinofílica.

53-5 a 53-7) que predominan en el tronco y la cabeza. Existen lesiones maculares, papulares o francamente tumorales de aspecto angiomatoso (cap. 150); se divide en tres estadios: mancha, placa y nódulo (tumoral). Se relaciona con infección por VHS-8 y predomina en MSH. Su frecuencia ha disminuido con la terapia antirretroviral.

La *leucoplasia oral vellosa*, que ha mostrado vínculo con el EBV, predomina en los bordes laterales de la lengua; carece de valor pronóstico (fig. 53-8).

El *herpes simple, bucal, genital y perianal* se caracteriza por tener una evolución prolongada, recurrente y grandes ulceraciones (37.9%) (cap. 105, fig. 53-9). Particularmente, en la zona perianal, pueden evidenciarse como placas verrugosas, denominadas herpes vegetans o hipertrófico.

Figura 53-5. Sarcoma de Kaposi en el pecho.

booksmedicos.org

Figura 53-6. Sarcoma de Kaposi: lesiones diseminadas.

La *varicela* puede dar formas progresivas y verrugosas y se puede acompañar de neumonía, encefalitis y lesiones viscerales; es grave y diseminada, con necrosis y neuritis (8%).

El *molusco contagioso* (gigante) predomina en cara y genitales; las lesiones pueden ser de gran tamaño (> 1 cm), y por lo regular son abundantes a nivel facial (fig. 53-10). También son frecuentes como manifestación del SIRI.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) como condilomas y papulosis bowenoide, se manifiesta por lesiones muy diseminadas y múltiples que dan lugar a grandes placas vegetantes; pueden tener localizaciones atípicas y propensión a malignizarse o mostrar cambios tipo epidermodisplasia verruciforme adquirida. Existe el riesgo aumentado de aparición de carcinoma epidermoide (cap. 113). Las verrugas vulgares (fig. 53-10B), sobre todo en las manos y los pies, son más comunes que en la población

Figura 53-7. Sarcoma de Kaposi: lesión única.

Figura 53-8. Leucoplasia vellosa en la lengua.

abierta del mismo grupo de edad. La mayoría de los cánceres asociados con VPH son causados por VPH 16 o 18 (65% mujeres, 63,3% varones) 10% son atribuibles a 5 tipos adicionales HPV 31, 33, 45, 52, 58.

En 10 a 25% se presenta afección cutánea por CMV, que puede manifestarse por erupciones maculopapulares, purpúricas, úlceras o vesículas.

En la mucosa oral son frecuentes las aftas, que pueden ser mayores o menores, y son dolorosas, muy recurrentes y de larga duración. Se correlacionan con progresión de la enfermedad ya que generalmente los pacientes tienen conteos CD4 <50 céls/mm^3 (cap. 105).

La *candidosis* se observa en 50%, y afecta la orofaringe y el esófago; puede ser diseminada (fig. 53-11).

Las *dermatofitosis* se manifiestan por queratodermia por *Trichophyton rubrum*, infecciones extensas en la piel y

Figura 53-9. Ulceraciones virales perianales.

booksmedicos.org

Figura 53-10. **A.** Molusco contagioso, lesiones gigantes y múltiples **B.** Verrugas vulgares.

las ingles, y onicomicosis subungueal distal y lateral, o con menor frecuencia blanca superficial o blanca proximal subungueal (fig. 53-12).

La *criptococosis* es una micosis oportunista causada por la levadura encapsulada *Cryptococcus neoformans* (cap.104). Se adquiere por vía respiratoria y es pulmonar en 90%; puede afectar cualquier víscera, músculo, huesos o mucosas, o todos o una combinación de los anteriores; muestra gran afinidad por el sistema nervioso central, y ocasiona meningitis y encefalitis. La evolución es aguda, subaguda o crónica, y en la piel depende de diseminación sistémica; hay celulitis, úlceras, abscesos, papulopústulas, lesiones vegetantes o de tipo moluscoide o parecidas a pioderma gangrenoso, o una combinación de los anteriores.

La *histoplasmosis*, una micosis pulmonar, figura entre las enfermedades concurrentes más comunes del sida; se presenta en 11 a 75% en áreas endémicas y se relaciona con exposición a guano de murciélago. Se manifiesta por fiebre, pérdida de peso, tos y disnea, y en 20% se observa encefalitis o meningitis. En Latinoamérica se ha observado cierto tropismo de *Histoplasma capsulatum* por la piel (fig. 53-13).

Figura 53-11. Candidosis oral en sida.

Figura 53-12. Onicomicosis blanca superficial y proximal subungueal por *T. rubrum*.

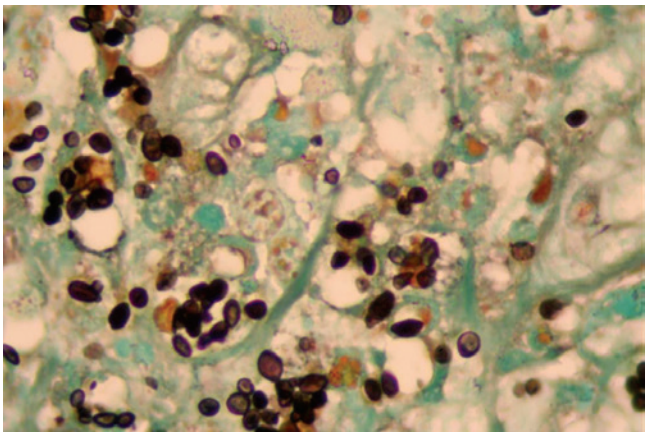


Figura 53-13. *Histoplasma capsulatum* (Gomori-Grocott, 100×).

booksmedicos.org

Figura 53-14. Histoplasmosis cutánea: lesiones moluscoides.

Figura 53-16. Micobacteriosis atípica, tipo ectima.

Puede haber erupciones maculopapulares, papulopustulosas, moluscoides, rosaceiformes, psoriasiformes o vegetantes, celulitis y eritema nudoso o multiforme (fig. 53-14).

Se han observado *otras micosis* profundas en zonas endémicas, como coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis, esporotricosis y, en estadios avanzados, aspergilosis e infecciones por *Penicillium marneffei.*

En la *sífilis* se acorta el periodo de latencia; puede observarse neurosífilis antes de dos años. Hasta en 25% puede haber neurosífilis asintomática, por lo que en la infección por VIH el examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) debe realizarse en el momento del diagnóstico (cap. 51, fig. 53-15). Pueden presentarse también junto con manifestaciones atípicas otras infecciones de transmisión sexual, como chancro blando, linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal (cap. 52).

La sífilis maligna, también llamada sífilis nódulo-ulcerativa o lúes maligna es una infrecuente pero grave forma de secundarismo que se ha descrito especialmente entre hombres homosexuales coinfectados por el VIH. Se caracteriza por un cuadro prodrómico (fiebre, escalofríos, cefalea, malestar general, pérdida de peso y adenopatías generalizadas) que se sigue de lesiones diseminadas, irregularmente distribuidas, clínicamente similares al chancro primario. Las lesiones inicialmente suelen ser papulares y progresivamente evolucionan a placas ovaladas bien delimitadas ulceronecróticas. La mitad de los pacientes con sífilis maligna tienen alteraciones del LCR, aunque la mayoría no manifestarán datos clínico-neurológicos.

Las *micobacteriosis* tienen manifestaciones cutáneas inespecíficas, con pápulas, pústulas, ectima y celulitis (fig. 53-16); los microorganismos aislados con mayor frecuencia son *M. avium-intracellulare*, *M. marinum* y *M. fortuitum*. Puede haber tuberculosis pulmonar o ganglionar (cap. 83, fig. 53-17).

La *escabiasis* es atípica o existen formas costrosas (cap. 88). Puede haber infecciones extensas por *Demodex* sp. y *Acanthamoeba* sp.

Figura 53-15. Secundarismo sifilítico: pápulas grandes en las palmas.

Figura 53-17. Tuberculosis colicuativa en el cuello, en sida.

booksmedicos.org

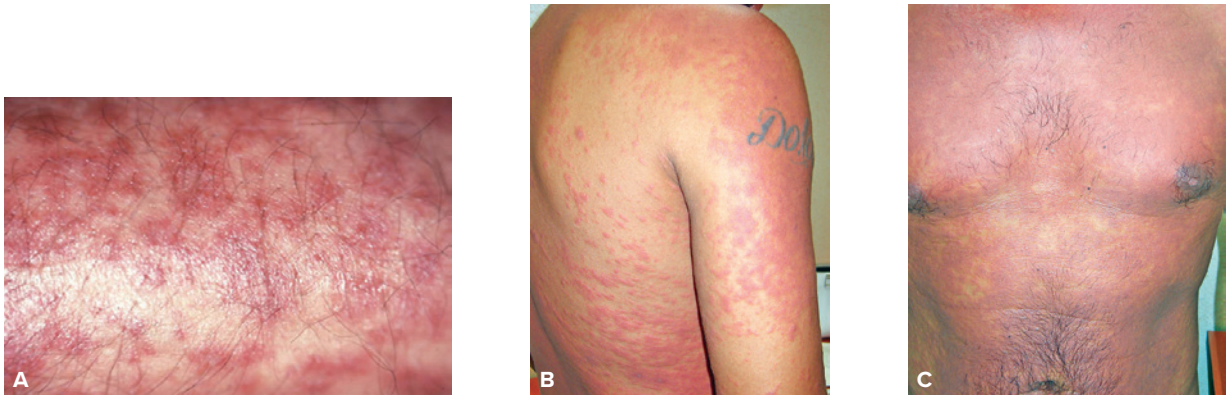


Figura 53-18. **A.** Reacción purpúrica por efavirenz. **B.** Erupción medicamentosa por antirretrovirales. **C.** Eritrodermia medicamentosa por antirretrovirales.

En ocasiones aparece carcinoma basocelular o epidermoide.

La *angiomatosis bacilar* o *epitelioide* se origina por *Bartonella henselae*, un bacilo semejante al que produce la enfermedad por arañazo de gato; las lesiones son de aspecto papulonodular, de color rojo-violáceo, escasas o abundantes, parecidas al SK, y pueden tener propagación sistémica o resolverse con antibióticos (cap. 150, fig. 53-1).

La *desnutrición* se relaciona con las enfermedades crónicas y debilitantes, infecciones agregadas y diarrea. Se manifiesta por xerosis, cambios pelagroides, manifestaciones de deficiencia de cinc, fragilidad de uñas, caída de pelo y cambios de color tanto del pelo como de la piel.

Las *reacciones a medicamentos* principalmente dependen de trimetoprim-sulfametoxazol, dapsone, zidovudina y abacavir; hay erupción maculopapular con citopenia periférica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Las reacciones tipo DREES pueden ser fatales hasta en un 10%. El síndrome de hipersensibilidad por abacavir tiene predisposición HLA-B * 5701. Hay reacciones purpúricas, así como pigmentación (fig. 53-18). Se han descrito dermatosis relacionadas con el tratamiento antirretroviral: alopecia difusa o areata, hipertricosis, paroniquia, lesiones tipo granuloma piógeno/paroniquia, semejantes al uso de retinoide sistémico (indinavir) exantemas morbiliformes o urticariformes, y lipodistrofia (lipoatrofia en cara, extremidades y nalgas; lipohipertrofia en cuello, tronco y abdomen) vinculada al tratamiento prolongado con inhibidores de proteasas (>2 años), que frecuentemente se asocian con anomalías metabólicas como hiperlipidemia y resistencia a la insulina.

La dermatitis seborreica se presenta hasta en 80% de los pacientes; es grave, extensa y muy recurrente; también pueden observarse *síndrome de las uñas amarillas, piodermias* y *tricomegalia de las pestañas*. La frecuencia de psoriasis es más alta, así como de porfiria cutánea *tarda* o aumento asintomático de porfirinas (fig. 53-20).

Para todas las enfermedades dermatológicas presentes en el sida, véanse los capítulos respectivos.

Se consideran dermatosis altamente indicativas de estudio serológico para VIH: exantema del síndrome retroviral agudo, onicomicosis blanca superficial y subungueal proximal, úlceras herpetiformes crónicas, leucoplasia vellosa

Figura 53-19. Melanoniquia por AZT.

Figura 53-20. Porfiria cutánea tarda, relacionada con sida y hepatitis C.

booksmedicos.org

oral, SK, foliculitis eosinofílica y molusco contagioso genital o en la cara, herpes zóster en un adulto joven o dermatitis seborreica muy extensa en la cara. El paciente VIH tiene propensión a presentar cáncer cutáneo no melanoma (CBC > CEC) y melanoma, con mayor riesgo de recurrencia y a neoplasias intraepiteliales y carcinoma epidermoide en el área anogenital. En años recientes, se ha incrementado la incidencia de cánceres no previamente asociados a VIH/sida (NADC), siendo importante subrayar los siguientes: pulmón, orofaríngeos, hígado, riñón, ano, cuello uterino y linfoma de Hodgkin. Otros a considerar, aunque con menor frecuencia son: carcinoma epidermoide de piel, carcinoma de células de Merkel, síndrome mielodisplásico, policitemia vera y carcinoma epidermoide de la conjuntiva.

Datos de laboratorio

La inmunodeficiencia se manifiesta en el laboratorio por linfopenia, e inversión de la relación de los linfocitos T auxiliares y supresores (CD4/CD8) y anergia cutánea.

La inmunidad humoral es normal o puede haber aumento de IgA.

El diagnóstico definitivo de la infección por el VIH sólo puede establecerse por métodos de laboratorio. Los métodos directos detectan al propio virus o alguno de sus componentes, como proteínas o ácidos nucleicos; éstos incluyen el cultivo del virus, determinación del antígeno p24 en plasma o suero y la demostración del genoma viral mediante técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa [PCR], DNA ramificado [*branched DNA*, bDNA], amplificación basada en la transcripción o TMA [*transcription mediated amplification*] o amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos o NASBA [*nucleic acid sequence based amplification*]). Los indirectos reconocen los anticuerpos específicos producidos por el sistema inmunitario como respuesta a la infección viral. Entre los indirectos están: *a)* las pruebas de detección con técnicas inmunoenzimáticas (EIA), que son las más empleadas; los EIA de cuarta generación permiten la detección simultánea del antígeno viral p24 y anticuerpos, y *b)* técnicas confirmadoras, como inmunoelectrotransferencia Western (*Western blot* [WB]), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o la radioinmunoprecipitación (RIPA); la WB es la más recomendada.

En menores de 18 meses de edad, una prueba positiva no es definitiva, dado que los anticuerpos pueden ser de origen materno. El diagnóstico requiere resultado positivo en la inmunoelectrotransferencia, el cultivo de virus, determinación de antígeno viral (p24) y PCR, o bDNA.

Los indicadores pronósticos de avance son: recuento bajo de CD4+, aumento de las copias de RNA viral y cifras bajas de hemoglobina.

Las pruebas para sífilis VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) y absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (*fluorescent treponemal antibody absorption* [FTA-Abs]) deben solicitarse con diluciones para evitar resultados negativos falsos por el efecto de prozona. Ante la sospecha de enfermedades por hongos deben efectuarse estudios micológicos. La criptosporidiosis se diagnostica al identificar los ovoquistes en heces por examen directo, o con tinción de Kinyoun modificada, o de Giemsa. Se investiga la detección de antígenos.

En general los exámenes por efectuar y sus resultados dependen de la enfermedad concurrente.

Datos histopatológicos

Las biopsias son de gran utilidad en la práctica clínica. Los resultados histológicos dependerán del tipo de lesión que se analice. En general, se toman biopsias para confirmar, corroborar o para hacer el diagnóstico de enfermedades inflamatorias, infecciosas y neoplásicas.

El SK es una neoplasia vascular con gran neoformación capilar y proliferación de tejido conjuntivo perivascular; la tinción de Pearls demuestra hemosiderina. En la angiomatosis bacilar puede haber una imagen semejante a la del SK, pero la tinción de Warthin-Starry revela el agente causal (argirofilia). En la leucoplasia vellosa se presenta hiperqueratosis y paraqueratosis, con acantosis y células balonoides; se han aislado virus y *Candida* sp. En erupciones papulares pruriginosas la biopsia muestra infiltrado inflamatorio perivascular con eosinófilos.

Puede haber una dermatitis de interfaz, que simula reacción a medicamentos; hay vacuolización de la basal y queratinocitos necróticos sin eosinófilos ni polimorfonucleares.

Tratamiento

El tratamiento es multidisciplinario, incluye antirretrovirales de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2018 y corrección de actores nutricionales, psicológicos, quimioprofilaxis y tratamiento específico para las enfermedades agregadas. En el momento actual hay alrededor de 15 fármacos que se están utilizando en el tratamiento de la infección por VIH. Incluye la combinación de varios fármacos antirretrovirales que evitan el deterioro inmunológico y suprimen la replicación viral. El principio activo de los medicamentos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa son: emtricitabina, tenofovir, zidovudina, didanosina, zalcibatina, estavudina, lamivudina, abacavir, ziagen. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa son: nevirapina, delavir dina y efavirenz. Es muy importante su exacta dosificación y administración. Tres días sin tomar correctamente la medicación pueden ser suficientes para hacer fracasar el tratamiento. Asimismo, se ha de cuidar con esmero el estado nutricional del paciente con VIH, de lo contrario, se incrementa la morbilidad y empeora la tolerancia al tratamiento. La iniciación del tratamiento antirretroviral en adultos seropositivos con un conteo de CD4+ de más de 500 céls/mm^3, proporciona ventajas netas sobre comenzar tal terapia en pacientes después del conteo de CD4+ que han disminuido a menos de 350 céls/mm^3.

booksmedicos.org

Tratamiento antirretroviral (TAR) en adultos y adolescentes (de 10 a 19 años de edad)

Iniciar el TAR en todos los casos, independientemente del número de células CD4 en una infección grave o avanzada por VIH (estadios clínicos 3 o 4 de la OMS). También en infección por VIH (estadios clínicos 1 o 2 de la OMS) si el número de células CD4 es ≤500/mm^3 (prioritario si es ≤500/mm^3).

Independientemente del estadio clínico de la OMS y del número de células CD4, se debe iniciar en toda persona que se encuentre en alguna de las situaciones siguientes: infección por VIH y tuberculosis activa; coinfección por VIH y virus de la hepatitis B (HBV) con signos de hepatopatía crónica grave; miembro seropositivo de una pareja serodiscordante, con el fin de reducir la transmisión del VIH al miembro no infectado; embarazadas y mujeres lactantes infectadas por VIH.

El TAR de primera línea para adultos debe consistir en dos inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) más un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa (INNRT). De manera inicial se recomienda efavirenz, emtricitabina y tenofovir. En dependencia de la resistencia de los virus, se hacen combinaciones particulares para cada caso con otros antirretrovirales como: zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + efavirenz (EFV) o zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + nevirapina (NVP) o tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) (o emtricitabina, FTC) + nevirapina (NVP). Es necesario que se abandone la utilización de la estavudina (d4T) en los regímenes de primera línea debido a su toxicidad metabólica.

TAR en embarazadas y mujeres lactantes

En toda embarazada o mujer lactante con VIH se debe iniciar un tratamiento con tres antirretrovirales (ARV) (TAR), el cual se mantendrá, como mínimo, mientras dure el riesgo de transmisión materno-infantil del VIH (TMI). Las mujeres que cumplan los criterios para recibir tratamiento seguirán con el TAR de por vida. En algunos países, en mujeres que no cumplan los criterios para recibir TAR por motivos relacionados con su propia salud, se puede considerar la posibilidad de interrumpirlo después de que haya terminado el periodo con riesgo de transmisión materno-infantil del VIH (TMI).

El TAR de primera línea recomendado para mujeres lactantes y embarazadas, incluidas las que se encuentren en el primer trimestre de la gestación, así como para mujeres en edad fértil es una combinación de dosis fijas de tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) (o emtricitabina, FTC) + efavirenz (EFV) administrada una vez al día. La recomendación se aplica tanto al TAR de por vida como al TAR iniciado con fines de prevención de la transmisión materno-infantil del VIH (PTMI) y más tarde suspendido.

Cuándo iniciar el TAR en niños

Lactantes de menos de 1 año. Debe iniciarse, independientemente del estadio clínico de la OMS y del número de células CD4. Se debe iniciar un TAR en todo niño de menos de 18 meses de edad en el que se haya establecido un diagnóstico clínico de sospecha de infección por VIH. En lactantes alimentados al seno materno cuyas madres estén recibiendo TAR recibirán seis semanas de profilaxis con nevirapina (NVP) una vez al día. Los que estén recibiendo lactancia artificial recibirán 4 a 6 semanas de profilaxis con nevirapina (NVP) una vez al día (o zidovudina [AZT] dos veces al día). La profilaxis para el lactante debe empezar al nacer o una vez que se reconozca la exposición al VIH tras el parto.

Niños de 1 a 5 años de edad. Debe iniciarse, independientemente del estadio clínico de la OMS y del número de células CD4; asimismo, es preciso dar tratamiento a todos los casos (de forma prioritaria a los menores de dos años, a los niños en estadio 3 o 4 de la OMS y a los niños con un número de células CD4 ≤750/mm^3 o <25%). El TAR de primera línea para menores de tres años es abacavir (ABC) o zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + lopinavir/ritonavir (LPV/r), los regímenes alternos son abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) + nevirapina (NVP). Zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + nevirapina (NVP). Cuando se pueda determinar repetidamente la carga viral, es necesario considerar la posibilidad de sustituir el lopinavir/ritonavir (LPV/r) por un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa (INNRT), después de que se haya logrado una supresión viral sostenida, la cual se define como una carga viral ≤400 copias/mm^3.

En lactantes y niños menores de tres años infectados por VIH que presenten TB mientras estén recibiendo un régimen ARV que contenga nevirapina (NVP) o lopinavir/ritonavir (LPV/r), se recomienda abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) + zidovudina (AZT). Una vez que se haya completado el tratamiento de la TB, se detendrá este régimen y se reinstaurará el inicial.

Niños de más de 5 años. Independientemente del estadio clínico de la OMS, se debe iniciar si el número de células CD4 es ≤500/mm^3, de forma prioritaria en todo niño con enfermedad clínica por VIH grave o avanzada (estadios clínicos 3 o 4 de la OMS) o ≤350 células CD4/mm^3. También debe hacerse así independientemente del número de células CD4 en caso de estadio clínico 3 o 4 de la OMS o tuberculosis activa.

TAR de primera línea para niños mayores de 3 años (incluidos los adolescentes)

En niños de 3 a 10 años (y en adolescentes de peso <35 kg) el régimen de primera línea es abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) + efavirenz (EFV). Los regímenes alternativos son: abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) + nevirapina (NVP). Zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + efavirenz (EFV).

booksmedicos.org

Zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + nevirapina (NVP). Tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) (o emtricitabina FTC) + efavirenz (EFV). Tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) (o emtricitabina, FTC) + nevirapina (NVP).

En adolescentes (10 a 19 años de edad) de peso >35 kg, el TAR de primera línea es tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) (o emtricitabina, FTC) + efavirenz (EFV). Los regímenes alternativos son: zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + efavirenz (EFV). Zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + nevirapina (NVP). Tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) (o emtricitabina, FTC) + nevirapina (NVP). Abacavir (ABC) + lamivudina (3TC) + efavirenz (EFV) (o nevirapina (NVP).

El tratamiento adecuado puede generar un efecto paradójico que se ha denominado SIRI (véase antes). En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de la talidomida en el sida (véase cap. 169); reduce las úlceras bucales y el síndrome de desgaste, seguramente por su acción inhibidora del factor de necrosis tumoral-α (TNF-α). También puede inhibir la replicación del VIH, incrementar la producción de interferón-γ (IFN-γ), y alterar la relación de las subpoblaciones Th1 y Th2. Sin embargo, no se recomienda en presencia de neuropatía o encefalopatía, y debe usarse con anticoncepción estricta (cap. 82).

En la actualidad se desarrollan señuelos para las proteínas de la superficie celular, incluidos los correceptores de quimiocinas que participan en el ingreso del virus. Se enfoca la atención en los inhibidores de esta entrada, junto con los inhibidores de fusión del virus, ya que pueden servir de blanco para el armamento de fármacos anti-VIH.

El tratamiento quedará en manos de personal capacitado, y en México se siguen las recomendaciones de la *Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas que Viven con VIH 2015* y los *Lineamientos para el uso de recursos públicos en la aplicación de la Guía de Manejo Antirretroviral para las Personas con VIH*. En países como Uganda, Zimbabwe, Malawi y Kenia, con infección avanzada de VIH, se ha diseñado un "paquete terapéutico complementario" que incluye fluconazol (100 mg diariamente por 12 semanas), azitromicina (5 días), albendazol (dosis única), y una dosis fija combinación de tabletas de trimetoprim-sulfametoxazol, isoniazida, y piridoxina, está diseñado para proporcionar protección contra las principales causas infecciosas de la hospitalización y la muerte, en particular, tuberculosis, criptococosis e infecciones bacterianas graves.

Prevención

Es prioritaria, pues la enfermedad no se circunscribe a sujetos de alto riesgo, ni a sectores sociales o áreas geográficas específicas. Se debe recalcar la conveniencia de una relación fiel con una pareja sana, y en el caso de las parejas nuevas, práctica de sexo seguro, con hincapié en el uso de preservativo o condón, así como la circuncisión; evitar compartir agujas o jeringas en el consumo de drogas por vía intravenosa; selección meticulosa de donadores para disminuir el riesgo de transmisión por transfusiones de sangre y sus derivados, y uso adecuado de aparatos de diálisis.

Por ahora, la mejor medida preventiva es la educación, puesto que las posibilidades de un tratamiento curativo o de una vacuna son remotas en un futuro cercano. Se estudia la inmunoterapia con neumococos y bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

La notificación y la evaluación de los contactos sexuales son indispensables para poder interrumpir la cadena de transmisión. La caravana itinerante de ciencia y humanidad de quienes trabajan contra el VIH en cualquier frente ha dejado constancia de que la colaboración es creciente. Se sabe de la capacidad de VIH para evadir la respuesta inmune humoral (plasticidad), lo que conduce al rápido escape del virus a la mayoría de las respuestas de anticuerpos. Un nuevo campo para la cura del VIH es la continua búsqueda de mejores herramientas para limpiar células persistentemente infectadas a través de la ingeniería de anti-anticuerpos ENV para múltiples epítopes capaces de reconocer las células VIH-infectadas *in vivo*. Esto significará un avance para el diseño de un efector directo que destruya el reservorio latente, donde los antígenos virales son expresados intermitentemente.

Bibliografía

Abraham A. *AIDS in the tropics*. En: Parish LCH, Millikan LE: *Dermatologic Clinics.* Philadelphia. Saunders 1994; 12(4): 747-52.

Ameen M. *Cutaneous Markers of HIV Infection and Progression*. Current HIV Research 2010; 8(6):1-6.

Bechara FG, Sand M, Potthoff A, *et al. HIV-associated facial lipoatrophy review of current therapy options*. Eur J Med Res 2008; 13(3):93-9.

Beyrer C, Pozniak A. *HIV Drug Resistance - An Emerging Threat to Epidemic Control.* N Engl J Med 2017; 377;17, 1605-7.

Bloom BR. *A. Neglected Epidemic.* N Engl J Med 2018; 378 (3), 291293.

Bonifaz A, Chang P, Moreno K, Fernández-Fernández V, Montes de Oca G, Araiza J *et al. Disseminated cutaneous histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome: report of 23 cases.* Clin Exp Derm. 2009; 34: 481-6.

Castro-Sansores C, Santos-Rivero A, Salazar-Rendón JC, *et al. Síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección HIV que reciben tratamiento antirretroviral.* Med Int Mex 2008; 24(1):8-15.

Censida.salud.gob.mx El portal único del gobierno. | https://www.gob.mx/censida, Feb. 2018.

CENSIDA/ Secretaría de Salud 2018. *El VIH/SIDA* en México. 2018.

booksmedicos.org

Córdova-Villalobos JA, Ponce de León S, Valdespino JL. *25 años de SIDA en México. Logros, desaciertos y retos.* México. Instituto Nacional de Salud Pública 2008; 2755,101-19.

Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Satter E, *et al. Cutaneous malignancies among HIV-infected persons*. Arch Intern Med.

D. Lundgren, Abdel G. Babiker, Fred Gordin, Sean Emery *et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection.* N Engl J Med 2015; 373:795-807.

De Castro Viana GM, Soares Brandão MD, de Menezes-Ferreira A, *et al. Evaluation of laboratory markers of progression of HIV disease to death*. Rev Soc Brasil Med Trop 2011; 44(6) 657-660.

dos Santos T, de Castro I, Dahia M *et al. Malignant syphilis in an AIDS patient.* Infection 2015; 43(2), 231–236.

Drouhet E, Dupont B. *Infection a Penicillium marneffei: mycose systemyque a manifestations cutanees associee au SIDA*. J Mycol Med 1995; 5(Suppl 1):21-34.

Feller L, Lemmer J. *Insights into pathogenic events of HIV associated Kaposi sarcoma and immune reconstitution syndrome related Kaposi sarcoma*. Infectious agents and cancer 2008; 3:1.

Ford N, Doherty M. *The Enduring Challenge of Advanced HIV Infection.* N Engl J Med 2017; 377;3, 283-4.

Ford N, Meintjes G, Vitoria M, Greene G, Chiller T. *The evolving role of CD4 cell counts in HIV care.* Curr Opin HIV AIDS 2017; 12: 123-8.

Gormley RH, Kovarik CL. *Dermatologic manifestations of HPV in HIV-infected individuals*. Curr HIV/AIDS Rep 2009; 6(3):130-8.

Hakim J, Musiime V, Szubert AJ, *et al. Enhanced prophylaxis plus antiretroviral therapy for advanced HIV infection in Africa.* N Engl J Med 2017; 377: 233-45.

Handa S, Narang T, Wanchu A. *Dermatologic immune restoration syndrome: report of five cases from a Tertiary care center in north India*. J Cutan Med Surg 2008; 12(3):126-32.

Hanson C, Fischer R, Fraga G, *et al. Lues maligna praecox: an important consideration in HIV-positive patients with ulceronodular skin lesions.* Dermatology online journal. 2014; 21(3).

Herbeck JT, Muller V, Maust BS. *Is the virulence of HIV changing? A meta-analysis of trends in prognostic markers of HIV disease progression and transmission*. AIDS 2012; 26(2):193-205.

Horenstein MG, Moontasri NJ, Cesarman E. *The pathobiology of Kaposi's sarcoma: advances since the onset of the AIDS epidemic*. J Cutan Pathol 2008; 35 Suppl 2:40-4.

Huiras E, Preda V, Maurer T, Whitfield M. *Cutaneous manifestations of immune reconstitution inflammatory syndrome*. Curr Opin HIV AIDS 2008; 3:453-60.

Jalili A, Mosleh M , Grabmeier-Pfistershammer K *et al. Malignant Syphilis in a HIV Infected Patient.* Sexually Transmitted Diseases. 2015;42(4), 223–225.

Kumar S, Kumar-Ghosh M, Sarkar S, Mallik S, Biswas P, Saha B. *Tuberculoid leprosy and cytomegalovirus retinitis as immune restoration disease in a patient with AIDS.* Int J Infectious Dis 2012; 16:e146–e148.

Lautenschlager S. *Cutaneous manifestations of syphilis: recognition and management*. Am J Clin Dermatol 2006; 7(5):291-304.

Lehloenya R, Meintjes G. *Dermatologic manifestations of the immune reconstitution inflammatory syndrome*. Dermatol Clin 2006; 24:549-570.

Lockwood D, Lambert S. *Human Immunodeficiency Virus and Leprosy: An Update.* Dermatol Clin 2011;29:125–128.

Luu HN AE, Chan W, Beasley RP, Piller LB, Scheurer ME. *CD4+ cell count and HIV load as predictors of size of anal warts over time in HIV-infected women.* The Journal of Infectious disease. 2012; 205(4):578-85.

Manga NM, Poda A, Bazolo N, Sané O, Batista G, Guèye NF, *et al. Syndrome de reconstitution immunitaire et co-infection lèpre et VIH.* Médecine et maladies infectieuses 2011; 41:390–391.

Nervi SJ, Schwartz RA, Dmochowski M. *Eosinophilic pustular folliculitis: a 40-year retrospect*. J Am Acad Dermatol 2006; 55(2):285-9.

Onyekonwu CL,Chukwuka CJ, Nwandu A, Patel D. *Vitiligo immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)-An incidental finding in a tertiary teaching hospital in southeast Nigeria.* JAAD Case Reports 2018; 4:145-8.

Pfohler C, Koerner R, von Muller L, Vogt T, Muller CS. *Lues maligna in a patient with unknown HIV infection.* BMJ case reports. 2011; 2011.

Ramírez-Amador VA, Esquivel-Pedraza L, Ponce de León S, *et al. Thalidomide as therapy for human immunodeficiency virus-related oral ulcers: a double-blind placebo controlled clinical trial.* Clin Infect Dis 1999; 28:892-4.

Reyes Terán G, Sierra Madero JG, Martínez del Cerro V, *et al. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. AIDS 1996; 10:1501-7.

Rodwell GE, Bayles CL, Towersey L, Aly R. *The prevalence of dermatophyte infection in patients infected with human immunodeficiency virus*. Int J Dermatol 2008; 47(4):339-43.

Rubegni P, Sbano P, De Aloe G, *et al. Thalidomide in the treatment of Kaposi's sarcoma*. Dermatology 2007; 215(3):240-4.

Orozco Topete R, Arenas R. *Pityrosporum ovale en dermatitis seborreica: estudio en 26 pacientes con SIDA y 21 controles*. Dermatología Rev Mex 1995; 39(6):343-6.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH/SIDA* (CENSIDA) VIH/SIDA en México 2012.

Secretaría de Salud. *Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica del VIH-SIDA* 2012.

Secretaría de Salud. *Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro nacional de casos de SIDA*. Actualización al cierre de 2013.

Sepkowitz KA. *AIDS: the first 20 years*. N Engl J Med 2001; 344(23):1764-72.

UNAIDS. *The Gap Report*. 2014.

Walker NF, Scriven JMeintjes G, Wilkinson RJ. *Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients.* HIV AIDS (Auckl). 2015; 7:49-64.

Wernham AG, Vydianath B, Chua SL. *Thalidomide: A novel therapeutic approach for pruritic papular eruption of HIV.* JAAD Case Reports 2015; 1:109-11.

Wilkins K, Turner R, Dolev J, LeBoit PE, Berger TG, Maurer TA. *Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus*. J Am Acad Dermatol 2006; 54:189-206.

Yarchoan R, Uldrick TS, *HIV-Associated Cancers and Related Diseases.* NEJM 2018; 378:11, 1029-41.

booksmedicos.org

SECCIÓN IX

Genodermatosis

Contenido

Capítulo 54. Neurofibromatosis
Capítulo 55. Enfermedad de Pringle
Capítulo 56. Ictiosis
Capítulo 57. Queratodermias palmoplantares hereditarias
Capítulo 58. Epidermólisis ampollar
Capítulo 59. Enfermedad de Darier
Capítulo 60. *Incontinentia pigmenti*
Capítulo 61. Mastocitosis
Capítulo 62. *Aplasia cutis*
Capítulo 63. Acrodermatitis enteropática
Capítulo 64. Displasias ectodérmicas
Capítulo 65. Genotricosis
Capítulo 66. Enfermedad de Ehlers-Danlos
Capítulo 67. Enfermedad de Sturge-Weber
Capítulo 68. Hipoplasia dérmica focal
Capítulo 69. Síndrome de Papillon-Lefèvre
Capítulo 70. Síndrome de Peutz-Jeghers
Capítulo 71. Xeroderma pigmentoso

CAPÍTULO 54

Neurofibromatosis

Sinonimia

Enfermedad de von Recklinghausen.

Definición

Genodermatosis autosómica dominante de origen mesoectodérmico, que se caracteriza por manchas pigmentadas y tumores neurofibromatosos, y se acompaña de trastornos neurológicos, viscerales, endocrinos, óseos y psiquiátricos. En el tipo I (NF-I) predominan las manchas café con leche, las pecas en las axilas y los neurofibromas múltiples; en el tipo II (NF-II) predomina el schwannoma bilateral vestibular. También incluye la NF-I segmentaria, las manchas café con leche familiares y la schwannomatosis.

Datos epidemiológicos

Del tipo I se estima 1 caso por cada 3 000 a 4 000 enfermos, y del II, 1 por cada 40 000 a 50 000. Afecta a cualquier raza, pero es más frecuente en la negra. Se encuentra en ambos sexos, con ligero predominio en varones. La tipo I se presenta en 85% de los casos.

Etiopatogenia

Genodermatosis mesoectodérmica autosómica dominante o por mutación del gen supresor de tumor NF1; en el tipo I (NF-I) el gen defectuoso se ha localizado en la región precentromérica del brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2), y en el II (NF-II), en el cromosoma 22 (22q11-q13 y 22q12). El gen del cual depende la NF-I codifica para una proteína denominada neurofibromas que participa en el control del crecimiento y la diferenciación celular, regulador negativo del proto-oncogen Ras;* el gen del cual depende la NFII es un gen supresor tumoral que codifica las proteínas denominadas merlina y schwannomina.

*Rasopatías son enfermedades con mutaciones en la línea germinal de la vía de señalización RAS/MAPK *(mitogen activated protein kinase pathway)* que provocan, dependiendo del gen afectado, anomalías en el desarrollo del individuo como dismorfismo facial, cardiopatía congénita, retraso mental o dificultades de aprendizaje, anomalías cutáneas, esqueléticas y predisposición a tumores. Entre estas están la neurofibromatosis tipo I, el síndrome de Noonan, de Legius, LEOPARD, de Costello, cardiofaciocutáneo y el síndrome linfoproliferativo autoinmune.

booksmedicos.org

Hay antecedentes familiares en 50% de los pacientes; ocurren mutaciones *de novo* en 50% y no se incrementan con la edad avanzada de los padres. Las neoformaciones parecen originarse en las dos vainas del tejido conjuntivo perineural; se ha señalado proporción aumentada de melanocitos, así como la presencia de melanosomas gigantes.

Clasificación

Dada la heterogeneidad genética se consideran ocho tipos:

I. Clásica o enfermedad de von Recklinghausen.
II. Central o acústica.
III. Mixta.
IV. Variantes intermedias.
V. Segmentaria.
VI. Con manchas café con leche y sin neurofibromas.
VII. De inicio tardío.
VIII. Independiente de las anteriores.

Sin embargo, se considera que sólo los tipos I y II (NF-I y NF-II) están bien definidos y que existen otras formas mucho más raras, como la NF-I segmentaria o en mosaico, las manchas café con leche puras familiares y la schwannomatosis.

Cuadro clínico

Es congénita o se manifiesta durante la pubertad; la facies es peculiar. Dermatológicamente se caracteriza por manchas y tumores neurofibromatosos (fig. 54-1) que se dividen en fantasma, plexiformes y elefantiasis neuromatosa.

En 90% de los pacientes aparecen *manchas*, que pueden ser "hepáticas" o café con leche, lenticulares (efélides) y melanodermias, que se observan en el transcurso de los primeros tres años de vida. En 75% de los enfermos hay más de seis manchas pigmentadas de más de 1.5 cm, un dato que confirma el diagnóstico; las efélides axilares ocurren en 20% de los enfermos. Es rara la pigmentación de las mucosas.

Los *tumores cutáneos* aparecen en escolares o adolescentes; son circunscritos, o abundantes y diseminados a toda la superficie corporal; predominan en tronco, cuello y cabeza; son sésiles o pediculados, del color de la piel; miden entre algunos milímetros y varios centímetros; son de consistencia blanda.

A la palpación, el dedo se hunde con facilidad en el tumor ("tumores fantasmas"); rara vez son duros y están adheridos a tejidos vecinos (fig. 54-2). Los tumores plexiformes son blandos y difíciles de delimitar; éstos y la elefantiasis neuromatosa o dermatólisis son muy raros (fig. 54-3).

Los *tumores nerviosos* o *neuromas* se encuentran en los filetes terminales de los nervios, o son tronculares; se palpan como tumores duros y no dolorosos.

Los tumores también afectan al sistema nervioso central (SNC) y los pares craneales, en especial el óptico y el acústico. En 20% de los sujetos con NF-I se observan hamartomas pigmentados del iris o nódulos de Lisch antes de los seis años de edad, y después en 95%, y en quienes tienen NF-II aparece neuroma (schwannoma) acústico, muchas veces bilateral, que es raro en casos de NF-I. Las manifestaciones auditivas en el tipo II son sordera y *tinnitus*, en general después de los 20 años de edad; una manifestación de las neoplasias vestibulares es la desorientación bajo el agua.

En 10% de los pacientes se presentan *convulsiones* y *retraso mental*, y en 63%, alteraciones psiquiátricas. En los huesos (40%) se presentan cifoescoliosis, cambios erosivos (sobre todo en las costillas), falta de crecimiento o retraso del mismo y alteraciones de la pared posterosuperior de la órbita.

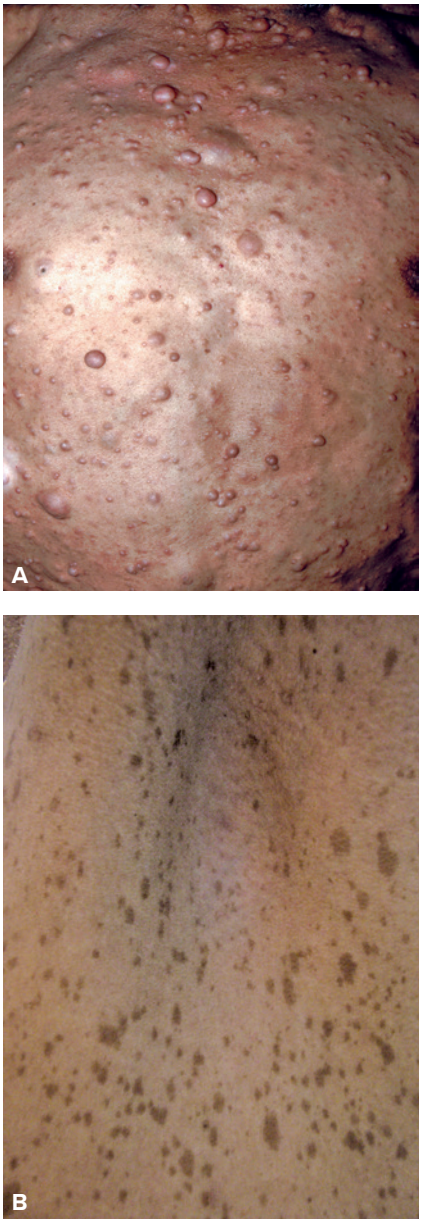


Figura 54-1. **A** y **B**. Neurofibromatosis. **A.** Tumores fantasma. **B.** Manchas color café con leche.

booksmedicos.org

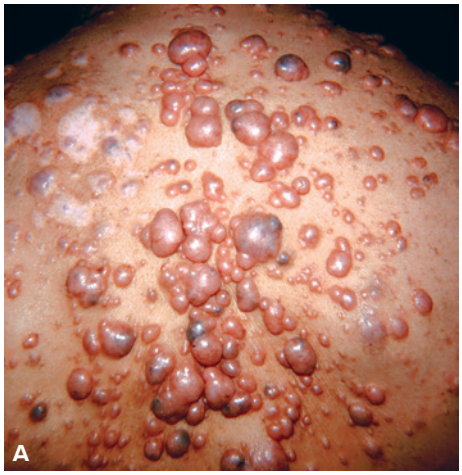


Figura 54-2. **A.** Neurofibromatosis: tumores fantasma gigantes. **B.** Neurofibromatosis: tumores fantasmas. **C.** Neurofibroma plexiforme.

También existen alteraciones oculares, articulares, endocrinas, gastrointestinales (afección oral en 1 a 5%) y de vías respiratorias, así como estenosis de las arterias renales, aneurismas en vasos de gran calibre, y otras malformaciones congénitas.

La evolución es benigna y progresiva; las lesiones aumentan de número con la edad y se agravan con el embarazo, la menopausia, los traumatismos y las infecciones. En ocasiones muestran incremento rápido y se acompañan de

Figura 54-3. Elefantiasis neurofibromatosa.

síntomas generales. Muchos pacientes consultan por dolor en las lesiones. El padecimiento se acompaña de introversión en el aspecto social, por inhibición consecutiva a las malformaciones.

En 5 a 10% de los neuromas plexiformes ocurre *transformación maligna* de tipo sarcomatoso; es rara antes de los 40 años de edad y, según algunos, se desencadena por intervenciones quirúrgicas.

En la neurofibromatosis *segmentaria* o NF-I en mosaico localizada existen manchas café con leche, pecas o neurofibromas en un solo segmento. En la forma familiar sólo hay manchas y no se observan los estigmas de la NF-I.

En NF-II se presentan neurofibromas subcutáneos, escasas manchas café con leche y tumores del SNC.

Diagnóstico

Tipo I (NF-I) clásica.

Por lo menos dos de las manifestaciones siguientes:

- Seis o más manchas café con leche, con diámetro mayor de 5 mm en prepúberes, y de 15 mm en pospúberes.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme.
- Pecas en las regiones axilar e inguinal.
- Tumor del nervio óptico (glioma).
- Dos o más hamartomas del iris (nódulos de Lisch).
- Una alteración ósea, como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la corteza de huesos largos, con seudoartrosis o sin ella.
- Un familiar de primer grado (padre, hermano, hijo) con los criterios anteriores.

Tipo II (NF-II) central

Cualquiera de las manifestaciones siguientes:

A. Tumor bilateral del par craneal VIII (auditivo o vestibulococlear) (observado con estudios de imagen apropiados, como tomografía computarizada [CT] o resonancia magnética [MRI]) o

booksmedicos.org

B. un familiar de primer grado las dos siguientes:

1. Tumor unilateral del par craneal VIII.
2. Dos de los siguientes:

- Neurofibroma.
- Meningioma.
- Glioma.
- Schwannoma.
- Opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil.

En pacientes que no presentan schwannoma bilateral, los criterios del diagnóstico preliminar (presuntivo) o probable son poco sensibles, tanto por el consenso de los *National Institutes of Health* de Estados Unidos, como por el *Manchester Group*, del Reino Unido, y la *National Neurofibromatosis Foundation* (NNFF), también de Estados Unidos.

Datos histopatológicos

Los neurofibromas son tumores de origen neural no encapsulados, localizados en la dermis y constituidos por una proliferación de células fusiformes de núcleo ondulado, dispuestos en finos fascículos celulares, en un estroma mucinoso o fibroso, con numerosos mastocitos. Su variante plexiforme presenta fascículos gruesos con disposición vermiforme y pueden ocupar la dermis y el tejido celular subcutáneo (fig. 54-4). En las manchas café con leche existen melanocitos densamente pigmentados, y un número aumentado de terminaciones nerviosas. El diagnóstico de la NF-I es clínico, y la biopsia debe reservarse para cuando se presenta sospecha de enfermedad maligna.

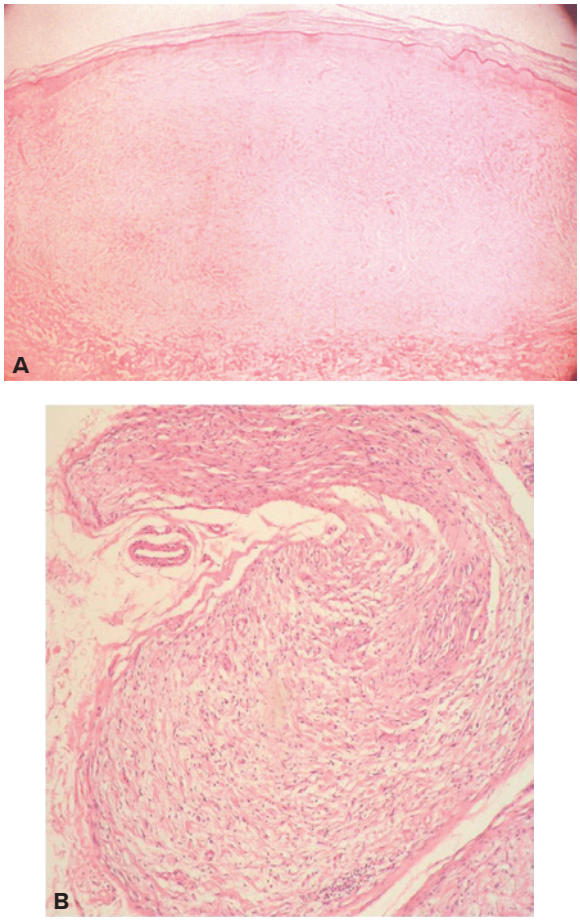


Figura 54-4. **A** y **B.** Neurofibromas (HE, 20×).

Exámenes especiales

Luz de Wood para facilitar la observación de manchas oscuras; examen con lámpara de hendidura para buscar nódulos de Lisch. Se puede hacer diagnóstico genético de la mutación.

Diagnóstico diferencial

Lipomas, enfermedad de Pringle (figs. 55-1 a 55-3), glomus (fig. 143-1), lepra (fig. 82-3), nevo lipomatoso (fig. 132-1), cisticercosis cutánea, síndrome de McCune-Albright y con lentiginosis progresiva cardiomiopática, síndrome de los lentigos múltiples o síndrome LEOPARD (lentigines múltiples, alteraciones electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anormalidades de genitales, retraso del crecimiento y sordera).

Tratamiento

El manejo es multidisciplinario; con fines estéticos se han usado en manchas localizadas láser de conmutación Q, erbio y rubí. Pueden efectuarse intervenciones quirúrgicas con fines estéticos o para corregir síntomas compresivos por las tumoraciones, especialmente en tumores plexiformes. Tratamiento ortopédico o quirúrgico en escoliosis y seudoartrosis tibial. Es indispensable una psicoterapia adecuada. En la NF-I se requieren consejo genético y diagnóstico prenatal; se evalúa la lovastatina para tratar problemas cognitivos. En la NF-II los tumores son más sensibles a radioterapia; la piedra angular es el tratamiento quirúrgico de meningiomas, tumores espinales y schwannoma vestibular; para este último se ensayan los inhibidores de crecimiento endotelial vascular.

Se están probando quimioterapias; en gliomas ópticos se usan vincristina y carboplatino. En tumores plexiformes no se recomiendan inhibidores de mTOR como sirolimus y se ensayan análogos de rapamicina como everolimus y sorafenib, un inhibidor multiquinasa; en las páginas web de la *Children's Tumor Foundation* (http://www.ctf.org), y de la *Neurofibromatosis, Inc.* (http://www. nfinc.org) hay información disponible (en idioma inglés).

booksmedicos.org

Bibliografía

Ardern-Holmes SL, North KN. *Therapeutics for Childhood Neurofibromatosis Type 1 and Type 2*. Curr Treat Options Neurol 2011. En prensa.

Baser ME, Friedmann JM, Wallace AJ, *et al*. *Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis-2*. Neurology 2002; 59:1759-65.

Hirbe AC, Gutmann DH. *Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care*. Lancet Neurol 2014;13(8):834-43.

Ortonne N. *Cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1.* Ann Dermatol Venereol 2008; 135(6-7):525-8.

Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, *et al*. *Neurofibromatosis segmentaria en niños. Presentación de 43 pacientes*. Rev Neurol 2008; 47(8):399-403.

Ruiz Maldonado R. *Síndromes neurocutáneos*. En: Ruiz Maldonado R, Parish LCH, Beare LM. *Tratado de Dermatología Pediátrica*. México: Interamericana/McGraw-Hill, 1992: 326-62.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005:82-87.

Suenobu S, Akiyoshi K, Maeda T, *et al*. *Clinical presentation of patients with neurofibromatosis type 1 in infancy and childhood: genetic traits and gender effects*. J Child Neurol 2008; 23(11):1282-7.

Tajan M, Paccoud R, Branka S, *et al*. *The Rasopathy family: Consequences of germline activation of the RAS/MAPK pathway*. Endocr Rev. 2018 Jun 18. doi: 10.1210/er.2017-00232.

Vargas-Martínez F, Arenas R. *Enfermedad de von Recklinghausen. Una visión actual de la neurofibromatosis.* DCMQ 2009; 7(3):181-90.

Weiss B, Widemann BC, Wolters P, *et al*. *Sirolimus for nonprogressive NF1-associated plexiform neurofibromas: an NF clinical trials consortium phase II study.* Pediatr Blood Cancer 2014; 61(6):982-6.

Zvulunov A, Esterly NB. *Neurocutaneous syndromes associated with pigmentary skin lesions*. J Am Acad Dermatol 1995; 32:915-35.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 55

Esclerosis tuberosa

Sinonimia

Enfermedad de Pringle, complejo esclerosis tuberosa, esclerosis tuberosa de Bourneville-Pringle, epiloia.

Definición

Síndrome neurocutáneo de origen mesoectodérmico, caracterizado por angiofibromas cutáneos faciales, manchas hipomelanóticas, fibromas subungueales, epilepsia y retraso mental. Comprende dos trastornos autosómicos dominantes con penetrancia variable que se caracterizan por alteraciones cutáneas o neurológicas (100%), así como por hamartomas viscerales.

Datos epidemiológicos

La prevalencia es de 1 en 6 000 a 170 000 nacidos vivos. Afecta a cualquier raza y sexo. Es congénita o se manifiesta durante la niñez. Se observa en 1 de cada 50 pacientes con retraso mental.

Etiopatogenia

Es una genodermatosis autosómica dominante de expresividad variable; en 50 a 75% de los casos se trata de mutaciones nuevas. La heterogeneidad genética explica la variabilidad clínica. Las mutaciones ocurren en los genes supresores de tumores *TSC-1* y *TSC-2* localizados en los cromosomas 9q34 y 16p13.3, respectivamente; cuando depende de este último el fenotipo es más grave. Estos genes codifican para hamartina y tuberina, dos proteínas que al parecer actúan en la diferenciación celular y regulan la actividad de la GTPasa en la familia de genes GAP. Hay antecedentes familiares en 33% de los enfermos. Las alteraciones son de origen mesoectodérmico. No se entiende bien la patogenia; intervienen factores del crecimiento, enzimas y alteraciones de la migración de células neurales. El crecimiento de los angiofibromas es promovido por la vía de mTOR.

Cuadro clínico

La tríada clásica consta de angiofibromas cutáneos, epilepsia y retraso mental, de expresividad y gravedad variables. La mayoría de los pacientes presenta manifestaciones cutáneas, e incluyen angiofibromas faciales, máculas hipomelanóticas o acrómicas, placas fibrosas faciales, piel de zapa y fibromas ungueales.

Los *angiofibromas cutáneos*, antes llamados adenomas sebáceos, son tumores pequeños, semiesféricos, de 1 a 10 mm, lisos, aislados o confluentes, que se distribuyen de manera simétrica en la parte central de la cara. Afectan dorso y alas nasales, surcos nasogenianos, mejillas y mentón; son duros, del color de la piel o rojo-violáceos, con telangiectasias; empiezan durante la niñez, se extienden hasta la pubertad y persisten de por vida (figs. 55-1 a 55-3); se presentan en 75 a 90% de los enfermos.

Las lesiones más tempranas son las *manchas acrómicas lanceoladas*, muchas veces congénitas; se presentan en 85%; son más frecuentes en tronco y extremidades, tienen forma de hoja de fresno, miden 1 a 3 cm y son poco notorias (fig. 55-4). Siempre deben buscarse en niños con crisis convulsivas no febriles. Se deben observar 3 o más de ellas y deben medir al menos 5 mm. Las hipopigmentaciones en confeti son menos frecuentes, se presentan en piernas y antebrazos, son múltiples y miden 2 a 3 mm.

En cualquier parte de la piel, pero sobre todo en la región lumbosacra, se presenta una lesión denominada piel de zapa o *peau de chagrin* (50%) (fig. 55-5); se trata de una

Figura 55-1. Enfermedad de Pringle: angiofibromas faciales.

booksmedicos.org

Figura 55-2. Angiofibromas faciales en la adolescencia.

Figura 55-3. Angiofibromas faciales en la edad adulta.

Figura 55-4. Mancha hipocrómica lanceolada.

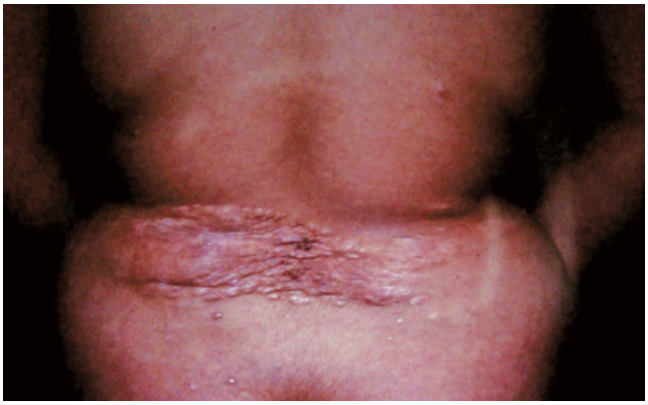


Figura 55-5. Enfermedad de Pringle: mancha lanceolada y piel de zapa.

neoformación elevada, de color café (marrón) o del de la piel, bien delimitada, de uno a varios centímetros de diámetro, que tiene el aspecto de cáscara de naranja; al comienzo puede aparecer como una mancha eritematosa, antes de adquirir sus características típicas. También surgen placas fibrosas cefálicas (20 a 40%) en frente, párpados, mejillas y piel cabelluda.

Durante la pubertad, en los bordes ungueales de las manos y los pies aparecen los llamados *tumores de Koënen*: pequeños fibromas periungueales o subungueales, de color rosado, alargados, de 5 a 10 mm, que deforman la uña (fig. 55-6); su frecuencia varía de 15 a 52%, no se observan en niños, y aparecen en 88% de los adultos. Se requieren ≥2 para cumplir el criterio diagnóstico. Además, pueden observarse surcos longitudinales, atrofia ungueal, leuconiquia longitudinal y hemorragias en astilla.

Se presentan *síntomas neurológicos* en 93% de los enfermos, como crisis convulsivas y retraso mental (62%). Las convulsiones se observan en todos los pacientes con retraso mental y en 50% de quienes no lo padecen; en general aparecen a los cinco años de edad.

Las neoplasias cerebrales son las que dan el nombre de esclerosis tuberosa a la enfermedad. Este padecimiento se ha incluido en las facomatosis, por la presencia de tumores retinianos o facomas. Puede acompañarse de nevos, manchas café con leche, angiomas, fibromas péndulos y gingivales, poliosis, astrocitomas, gliomas, angiolipomas y quistes renales, rabdomiomas cardiacos, hamartomas hepáticos y otros.

La mayoría de los adultos afectados muestra fosillas en el esmalte dentario, signo muy específico, cuando se observan, al menos, 3 de ellas en toda la dentadura, que puede hacerse más evidente por medio de colorantes de alimentos o rosa de Bengala. En el cuadro 55-1 se presentan los criterios diagnósticos revisados en 2012.

Datos histopatológicos

Los angiofibromas constan de tejido fibroso y vasos sanguíneos (fig. 55-7). Las manchas hipocrómicas lanceoladas

booksmedicos.org

Figura 55-6. **A** y **B.** Fibromas periungueales o tumores de Köenen.

presentan disminución del pigmento melánico, como consecuencia de alteración en la maduración de melanosomas. La piel de zapa es un hamartoma de tejido conjuntivo (colagenoma).

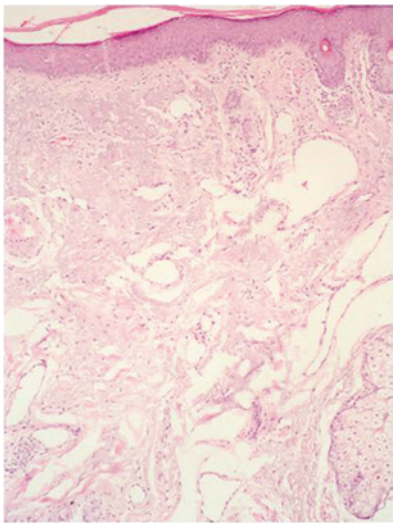


Figura 55-7. Angiofibromas (HE, 40×).

Datos de laboratorio y gabinete

La prueba de pilocarpina resulta negativa. Las manchas acrómicas cutáneas se hacen más evidentes con luz de Wood. En el examen de fondo del ojo se encuentran manchas blancas o facomas. Las radiografías de cráneo revelan calcificaciones intracraneales en los hamartomas (14 a 60%). El electroencefalograma y el neumoencefalograma muestran datos anormales. La tomografía computarizada es superior a la resonancia magnética para demostrar calcificaciones intracraneales, pero esta última demuestra mejor los tubérculos corticales, y se correlaciona con la gravedad de la afección neurológica.

Diagnóstico diferencial

Acné (fig. 2-1), tricoepitelioma (fig. 147-1), siringomas (fig. 146-1), cisticercosis cerebral.

Tratamiento

Se requiere atención neurológica y administración de anticonvulsivos como la fenitoína (difenilhidantoína) y carbamazepina; existe poca experiencia con el ácido valproico.

Puede haber mejoría del aspecto estético mediante dermoabrasión física o química, tratamiento con láser (CO_2,

Cuadro 55-1. Criterios para diagnóstico de la esclerosis tuberosa o enfermedad de Pringle. Se destacan las lesiones cutáneas y orales.

Mayores	Menores
Angiofibromas faciales o placa frontal	Hoyuelos múltiples en el esmalte dental
Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos	Fibromas gingivales
Máculas hipomelanóticas (tres o más)	Hamartomas renales polipoides
Nevo de tejido conjuntivo (piel de zapa)	Lesiones en confeti
Hamartomas nodulares múltiples en la retina	Hamartomas no renales
Tubérculo cortical	Quistes óseos
Nódulo subependimario	Líneas blancas cerebrales
Astrocitoma subependimario gigante	Mancha acrómica retiniana
Rabdomioma cardiaco	Quistes renales múltiples
Linfangiomiomatosis	
Angiomiolipomas renales	

Diagnóstico definitivo: dos mayores o uno mayor y dos menores.
Diagnóstico probable: uno mayor y uno menor.
Diagnóstico posible: uno mayor o dos o más menores.
Modificado de Roach, Gómez y Northrup, 1998.

booksmedicos.org

argón, anilinas), podofilotoxina o extirpación quirúrgica, pero son frecuentes las recidivas, cicatrices o alteraciones de pigmentación a largo plazo. La observación accidental de la involución de los angiofibromas faciales en una paciente con esclerosis tuberosa que recibió rapamicina oral tras un trasplante renal ha desarrollado su uso por vía tópica en crema al 0.1%, en angiofibromas. El everolimus que se usa en trasplante de órganos tiene indicación compasiva para el astrocitoma de células gigantes no resecable. En angiofibromas faciales se han ensayado inhibidores de rapamicina como el sirolimus sistémico y el everolimus tópico.

Es muy importante el consejo genético; si uno de los padres tiene la enfermedad, la posibilidad de que la descendencia herede la mutación es de 50%. Se puede realizar diagnóstico prenatal con amniocentesis, o con ecocardiografía, ecografía o resonancia magnética fetal al detectar rabdomiomas cardiacos; estos últimos con frecuencia son asintomáticos, tienen pronóstico favorable y a menudo disminuyen en número y tamaño. En la página web de la *Tuberous Sclerosis Alliance, http://www.tsalliance.org*, hay información disponible en español.

Pronóstico

La evolución es muy lenta; 33% de los enfermos muere antes de los 10 años de edad; 33% antes de los 25 años por epilepsia, neoplasias cerebrales, insuficiencia renal, problemas cardiovasculares, fibrosis pulmonar o infecciones, y 50% antes de los 30 años, regularmente por problemas renales. La inteligencia permanece normal en pacientes sin convulsiones, o si éstas aparecen después de los cinco años de edad; si el desarrollo mental es normal hasta la adolescencia, el retraso subsiguiente es raro.

Bibliografía

Aldrich CSL, Hong CH, Groves L, *et al. Acral lesions in tuberous sclerosis complex: Insights into pathogenesis*. J Acad Dermatol 2011; 63:244-51.

Bittencourt RCA, Huilgol SC, Seed PT, *et al. Treatment of angiofibromas with a scanning carbon dioxide laser: a clinicopathologic study with long-term follow-up*. J Am Acad Dermatol 2001; 45:731-5.

Bouguéon G, Lagarce F, Martin L, *et al. Formulation and characterization of a 0.1% rapamycin cream for the treatment of Tuberous Sclerosis Complex-related angiofibromas*. Int J Pharm 2016;509 (1-2): 279-84.

Dill PE, De Bernardis G, Weber P, Lösch U. *Topical Everolimus for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex.* A First Case Report. Pediatr Neurol 2014; (14);144-51.

Fernández-Guarino M, Boixeda P, Anaya MJ, *et al. Esclerosis tuberosa. Hallazgos clínicos en 67 pacientes*. Actas Dermosifiliogr 2009; 100:596-601.

Grieb S, Kruse R, Bruch-Gerharz D, *et al. Tuberous sclerosis: diagnostic criteria and new treatment approaches*. Hautarzt 2008; 59(10):774-6.

Jacks SK, Wtiman PM. *Tuberous sclerosis complex: an update for dermatologists*. Pediatr Dermatol 2015; 32:563-70.

Koenig MK, Butler IJ, Northrup H. *Regression of subependymal giant cell astrocytoma with rapamycin in tuberous sclerosis complex*. J Child Neurol 2008; 23(10):1238-9.

Krueger DA, Franz DN. *Current management of tuberous sclerosis complex*. Pediatric Drugs 2008; 10(5):299-313.

Lygidakis NA, Lindenbaum RH. *Pitted enamel hypoplasia in tuberous sclerosis patients and first-degree relatives*. Clin Genet 1987; 32:216-21.

Northrup H, Krueger DA, International tuberous sclerosis complex consensus group. *Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference.* Pediatr Neurol 2013; 49:243-54.

Sciacca P, Giacchi V, Mattia C, *et al. Rhabdomyomas and Tuberous sclerosis complex: our experience in 33 cases*. BMC Cardiovasc Disord 2014; 14(1):66.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005:-88-9.

Wataya M, Tanaka M, Yang L, Yang F, Tsurata D, Nakamura A, Matsumoto S, Hamasaki T, Tanemura A, Katayama I, *Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex*. JAMA Dermatol 2015; 151(7):722-730.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 56

Ictiosis

Definición

Grupo heterogéneo de genodermatosis que tienen en común un trastorno de la queratinización o cornificación. Pueden ser congénitas o aparecer durante los primeros años de la vida; se caracterizan por piel reseca, descamación, hiperqueratosis extensa y persistente que recuerda las escamas de un pez (de ahí el nombre de ictiosis), y frecuentemente se asocia con eritrodermia; se pueden acompañar de susceptibilidad a infecciones, dermatitis atópica, sordera neurosensorial, afección de los anexos y alteraciones sistémicas o neurológicas.

La mayoría son hereditarias y congénitas (esquema 56-1). Se confunden con estados ictiosiformes e hiperqueratosis epidermolíticas.

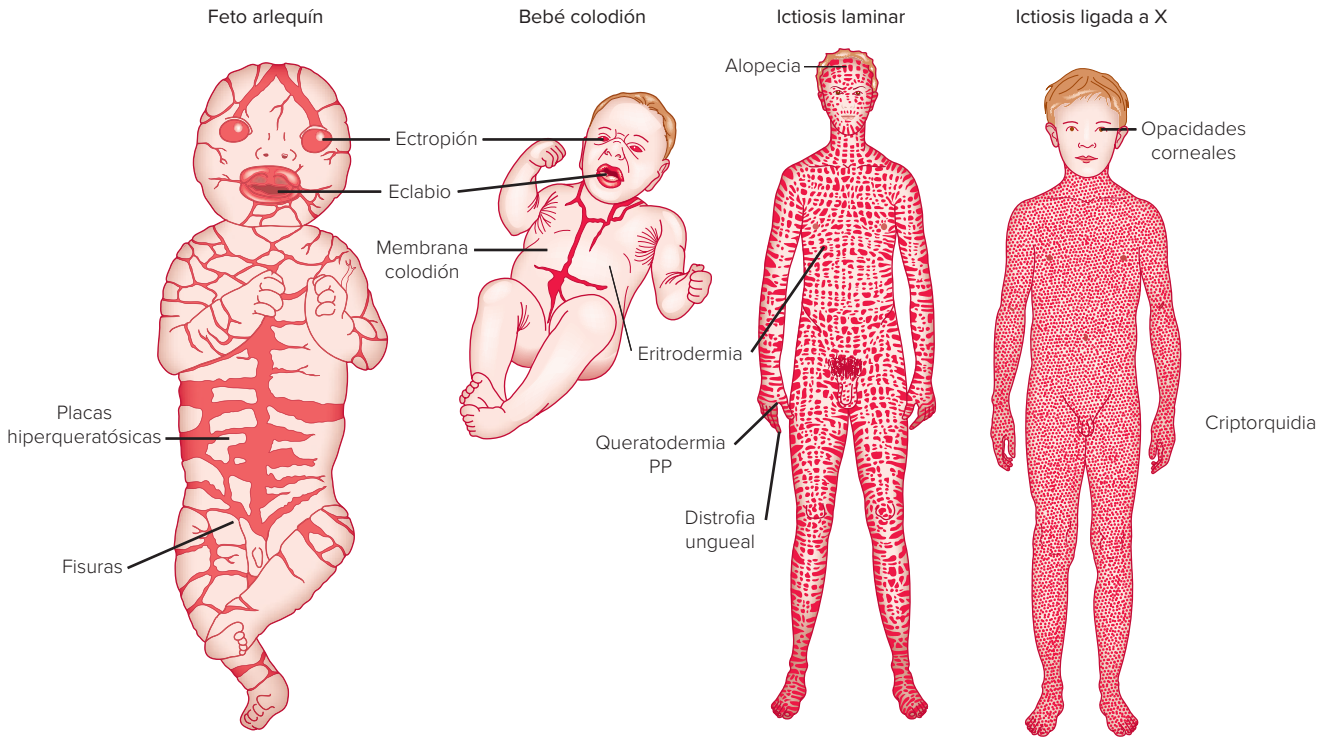
Datos epidemiológicos

Representan 0.11% de la consulta dermatológica, y constituyen 50% de las genodermatosis; según la forma clínica, la incidencia varía de 1 caso por 2 000 a 300 000 nacimientos. Son más frecuentes en varones, con una proporción de 9:1. Predominan en niños y adolescentes, principalmente durante los primeros 10 años de la vida.

Etiopatogenia

La herencia es dominante, recesiva o ligada a X. Casi siempre se desconoce la causa del trastorno de la queratinización, pero en la mayoría hay alteración del metabolismo de los lípidos, que lleva a la formación de membranas dobles en los espacios intercelulares de la capa córnea, lo que da pie a trastornos de la permeabilidad y a descamación. Un paso final podría ser la retención anormal de desmosomas entre los queratinocitos (cap. 1).

La filagrina y su precursor profilagrina (el principal componente de la queratohialina) están reducidos o faltan, lo que refleja un defecto del control postranscripcional de su expresión.



Esquema 56-1. Representación esquemática de las ictiosis.

booksmedicos.org

Clasificación

Depende del modo de herencia, los datos clínicos y anatomopatológicos, y el defecto fundamental (cuadro 56-1). No existe terminología ni tampoco una clasificación internacional aceptada. Las nuevas clasificaciones tienen bases moleculares y genéticas, lo que permite entender mejor su fisiopatología y su tratamiento.

En la *First Ichthyosis Consensus Conference* realizada en 2009 se propuso que la nosología se base en la clínica, y distingue las ictiosis sindrómicas y no sindrómicas, y la expresión fenotípica cuando se afecta la piel y otros órganos o

Cuadro 56-1. Clasificación de los trastornos de la queratinización

I Ictiosis verdaderas o ictiosis no sindromáticas	Genes
1. Ictiosis comunes	
Ictiosis vulgar	*FLG*
Ictiosis recesiva ligada al X	*STS*
2. Ictiosis congénita autosómica recesiva	
Formas mayores	
Ictiosis arlequín	*ABCA12*
Ictiosis laminar	*ABCA12, ALOXE3, ALOX12B, CERS3, CYP4F22 NIPAL4/ICTINA PNPLA1, TGM1*
Eritrodermia ictiosiforme congénita	*ABCA12, ALOXE3, ALOX12B, CERS3, CYP4F22, LIPN, NIPAL4/ICTINA, PNPLA1, TGM1*
Formas menores	
Bebé colodión auto-resolutivo	*ALOXE3, ALOX12B, TGM1*
Bebé colodión acral auto-resolutivo	*TGM1*
Ictiosis en "traje de baño"	*TGM1*
II Estados ictiosiformes	
1. Hereditarios: síndromes de Sjögren-Larsson, Rud, Conradi-Hunermann, Comel (lineal circunfleja), Tay, Refsum, Netherton, KID y BID; eritroqueratodermia simétrica progresiva	
2. Adquiridos: en linfomas, lepra, desnutrición y por medicamentos	
III Hiperqueratosis epidermolíticas o ictiosis epidermolíticas	**Genes**
Formas mayores	
Ictiosis epidermolítica	*KRT1, KRT10*
Ictiosis epidermolítica superficial	*KRT2*
Formas menores	
Ictiosis epidermolítica anular	*KRT1, KRT10*
Ictiosis de Curth-Macklin	*KRT1*
Ictiosis epidermolítica autosómica recesiva	*KRT10*
Nevo epidermolítico	*KRT1, KRT10*
Eritodermia ictiosiforme reticular congénita	*KRT1, KRT10*
IV Otras formas de ictiosis	**Genes**
1. Queratoderma por loricrina Se caracteriza por ictiosis leve y queratodermia palmo-plantar en panal de abeja; se puede asociar con *pseudoainhum*	*LOR*
2. Eritroqueratodermia variabilis de Mendes da Costa: se caracteriza por placas queratósicas circunscritas y eritema migratorio	*GJB3, GJB4*
3. Síndrome de la piel decidua ("*peeling skin*") Existen 2 variedades, la no inflamatoria o A y la inflamatoria o B. Se observa como eritrodermia ictiosiforme congénita con piel continuamente desprendiéndose originando placas exfoliativas	*CDSN*

booksmedicos.org

exclusivamente la piel. El término ictiosis queratinopática se propone para aquellas causadas por mutaciones en genes de queratina como la hiperqueratosis epidermolítica, ictiosis epidermolítica superficial (ictiosis ampollar, eritrodermia ictiosiforme congénita ampollar) e ictiosis de Curth-Macklin; en la ictiosis congénita autosómica recesiva se incluyen la ictiosis arlequín, ictiosis laminar y la eritrodermia ictiosiforme congénita. Se presentan 36 formas de ictiosis heredadas.

Ictiosis comunes

Incluye a la ictiosis vulgar y la ictiosis recesiva ligada al X, por su alta prevalencia. En general inician más tarde que las otras ictiosis no sindromáticas.

Ictiosis vulgar

Sinonimia

Ictiosis simple, enfermedad de piel de pescado.

Definición

Genodermatosis autosómica dominante; es congénita o empieza durante los primeros meses de vida; causa dermatosis generalizada, con escamas finas y adherentes que respetan los pliegues de flexión. En la biopsia se observan hiperqueratosis, granulosa sin cambios o disminuida, y menos mitosis que lo normal.

Datos epidemiológicos

Es la más frecuente de las ictiosis, la incidencia es de 1 por cada 2 000 nacimientos; constituye 65 a 80% de estas enfermedades; afecta a todas las razas y a ambos sexos. Se calcula 1 caso por cada 550 pacientes con enfermedades de la piel.

Etiopatogenia

Forma autosómica dominante con penetrancia incompleta. La alteración se localiza en el cromosoma 10q22.3-q24.2; hay afección del gen *FLG* que codifica para profilagrina, y se observa falta de filagrina. La epidermopoyesis es normal o está disminuida; la hiperqueratosis se origina por aumento de la adhesividad de las células del estrato córneo, quizá por desintegración tardía de las placas desmosómicas.

Cuadro clínico

Casi siempre se inicia después de los primeros tres meses de vida, con piel reseca, descamación; es más grave en quienes habitan en zonas con clima seco y frío; empeora con los años hasta la pubertad, después de la cual tiende a mejorar, o lo hace con el clima húmedo y caliente; desaparece en 33% de los adultos (fig. 56-1).

La dermatosis es difusa y simétrica; respeta cara y grandes pliegues de flexión: axilares, antecubitales, inguinocrurales y poplíteos. Puede ser generalizada y predominar en las caras de extensión de los brazos y las piernas, la espalda, y las regiones dorsolumbar y sacra. Las escamas son abundantes, pequeñas, finas, adherentes, translúcidas, poligonales o cuadrangulares, de color blanco nacarado o castaño, y de superficie brillante o áspera (figs. 56-2 y 56-3). A veces se confunde con xerosis (fig. 56-4).

Las secreciones sudoral y sebácea están disminuidas. La afección es asintomática o causa prurito, sobre todo en invierno, con mejoría en épocas calurosas; los enfermos toleran mal los solventes, y están propensos a infecciones; se relaciona con queratosis pilar, y 48% de los pacientes padece atopia. En las palmas y plantas los pliegues están bien demarcados; se observan hiperqueratosis y grietas. En 70% de los afectados se observa queratosis pilar en brazos, nalgas y muslos. El pelo y las uñas tienen aspecto normal o hay descamación fina. Las alteraciones oculares son raras.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis ortoqueratósica moderada y compacta, tapones córneos, granulosa reducida o falta de la misma, y adelgazamiento de la capa de Malpighi; aparecen pequeños infiltrados linfocíticos perivasculares; puede haber hipotrofia de glándulas sebáceas y sudoríparas. En el estrato basal se observan menos mitosis que lo normal (fig. 56-5). La mi-

Figura 56-1. Ictiosis vulgar.

Figura 56-2. Ictiosis: escamas adherentes oscuras.

booksmedicos.org

croscopia electrónica revela gránulos de queratohialina pequeños o mal formados.

Ictiosis recesiva ligada a X

Sinonimia

Ictiosis *nigricans*, ictiosis del varón o saurodermia.

Definición

Genodermatosis recesiva ligada a X que puede ser indistinguible de la ictiosis vulgar desde los puntos de vista clínico e histológico, pero presenta deficiencia de sulfatasa esteroidea (arilsulfatasa C).

Datos epidemiológicos

Es menos frecuente que la vulgar; constituye 23% de las ictiosis; se ha calculado 1 caso por cada 2 000 a 6 000 nacimientos.

Etiopatogenia

Está ligada al cromosoma X; la transmiten las mujeres y la padecen los varones; puede aparecer por una mutación genética individual *de novo*. Hay afección del gen *STS*, mapeado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.3), y déficit de la sulfatasa esteroidea en fibroblastos, queratinocitos, leucocitos y otras células. La proliferación epidérmica es normal; la hiperqueratosis depende de retención; el metabolismo de lípidos es anormal con acumulación de sulfato de colesterol.

Cuadro clínico

Si es congénita, origina el trastorno denominado bebé colodión (5 a 17%) (véase más adelante; fig. 56-6); en general, las manifestaciones comienzan a los tres meses de edad en 84 a 90% de los pacientes, y rara vez luego del primer año. La dermatosis es generalizada; respeta cara, palmas de las manos, plantas de los pies y pliegues de flexión; existe afección difusa del tronco, pero en adultos se intensifica en abdomen, piernas, dorso de los pies y los huecos poplíteos. Es muy intensa en codos y rodillas.

Figura 56-3. Ictiosis: escamas con aspecto sucio.

Figura 56-4. Ictiosis vulgar: aspecto de xerosis.

Las escamas son grandes y gruesas, de 4 mm de diámetro, muy adherentes, de color castaño o gris, que recuerda la piel de saurios (fig. 56-7). En 80% de los enfermos se presentan grandes escamas en piel cabelluda que pueden dejar áreas alopécicas; el pelo es reseco y quebradizo; en 33% afecta la frente, las partes laterales de la cara, el cuello y los pliegues de flexión. La dermatosis persiste de por vida, sin tendencia a mejorar con la edad. La mayoría de los pacientes en el segundo y tercer decenios de la vida presenta opacidades corneales (50%) que pueden estar presentes en portadoras; en varones hay criptorquidia (20%).

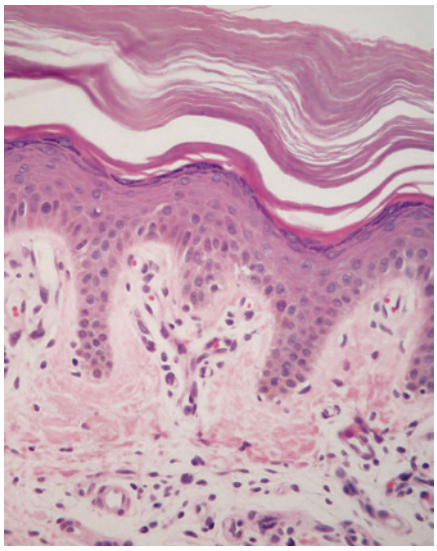


Figura 56-5. Ictiosis: hiperqueratosis moderada (HE, 20×).

booksmedicos.org

Figura 56-6. Bebé colodión.

Diagnóstico

Se confirma por deficiencia de la sulfatasa esteroidea en los tejidos o en el suero. La electroforesis muestra mayores índices de migración de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Es posible el diagnóstico prenatal mediante amniocentesis a la mitad del primer trimestre del embarazo, al no detectarse actividad de la sulfatasa esteroidea en las células, a lo cual se atribuye una mortalidad perinatal más alta. En la biopsia se observa hiperqueratosis y puede haber hipergranulosis.

Ictiosis congénita autosómica recesiva

Sinonimia

Eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollar, ictiosis laminar.

Definición

Grupo heterogéneo de genodermatosis raras de origen autosómico recesivo que se manifiestan en el momento del nacimiento por eritrodermia ictiosiforme, y luego ictiosis laminar, por grandes escamas laminares que no respetan pliegues de flexión; dura toda la vida. Las formas sindrómicas se acompañan de alteraciones en otros órganos.

Datos epidemiológicos

Es la más rara, se presenta en ambos sexos; se informa 1 caso por cada 100 000 a 300 000 nacimientos.

Etiopatogenia

La herencia es autosómica recesiva con expresión variable. A menudo existe consanguinidad en los progenitores. La membrana adherente en el bebé colodión (véase más adelante) parece originarse por disfunción de la queratinización epidérmica. Se menciona alteración de la transglutaminasa 1 (TGM1) y TGM4 (EI) por mutaciones en 14q11.

Clasificación

Existen 3 fenotipos mayores y 3 menores, aunque tiene 11 subtipos genéticos. Véase Ictiosis congénita autosómica recesiva, en el cuadro 56-1.

Cuadro clínico

Si el trastorno se manifiesta como ictiosis arlequín (véase más adelante), el niño muere poco después de nacer (fig. 56-8). En 80 a 90% de los casos hay bebé colodión (véase más adelante), que puede evolucionar hacia eritrodermia generalizada (*eritrodermia ictiosiforme*) congénita, la cual no respeta los pliegues de flexión y se acompaña de descamación difusa, de intensidad y distribución variables (fig. 56-9); en otros sobreviene *ictiosis laminar*, que se caracteriza por escamas grandes, de tipo laminar, sueltas o despegadas en su periferia y adheridas por el centro, de color blanco-amarillento o castaño (fig. 56-7). Es posible que el eritema sea leve o que no exista. En casos graves el engrosamiento

Figura 56-7. **A.** Ictiosis: escamas laminares. **B.** Ictiosis ligada al X

booksmedicos.org

y la rigidez de la piel producen ectropión; puede haber eclabio, alopecia cicatrizal, distrofia ungueal e hipohidrosis. Se presenta queratodermia palmoplantar (PP).

El padecimiento dura de por vida; la cara suele ser eritematosa y brillante, y los pabellones auriculares tienen aspecto momificado; con la edad desaparece el eritema y quedan descamación y un engrosamiento de la piel con aspecto verrugoso en el cuello, la cicatriz umbilical o las aréolas; puede haber mejorías transitorias. Se observan alteraciones ungueales y de la piel cabelluda, como eritema, escamas y pelo seco. La sudoración está disminuida y puede haber hiperpirexia, pero puede estar aumentada en las palmas, las plantas y los pliegues. En general se observa intolerancia al calor. Se ha encontrado relación con alteraciones oculares, talla baja, retraso mental y malformaciones esqueléticas y viscerales.

La eritrodermia ictiosiforme e ictiosis laminar son expresiones fenotípicas que se encuentran en los extremos del espectro de la ictiosis congénita autosómica recesiva.

El trastorno llamado *bebé colodión* (fig. 56-6) se transmite de manera autosómica recesiva (TGM1); en 8% hay antecedentes de consanguinidad; predomina en varones y se caracteriza por presentarse en el momento del nacimiento una membrana translúcida, brillante, color rosado amarillento o rojo castaño; da aspecto de un niño barnizado con colodión o envuelto en papel celofán o plástico; al desecarse se torna rígida y limita los movimientos; existe ectropión y eclabio. Estos niños están inmóviles y son inexpresivos. La descamación ocurre en grandes láminas, y se completa en 3 a 10 semanas; deja eritema y descamación fina; entonces mejora con rapidez el estado general. Un porcentaje alto de estos niños (30%) muere a los pocos días, por prematuridad o infecciones agregadas.

Lo habitual es que esta enfermedad transitoria evolucione hacia un tipo definido de ictiosis, en 80 a 90% hacia la laminar; la inteligencia generalmente es normal, pero la mayoría de los enfermos tiene poco desarrollo intelectual por el rechazo social. Cuando la curación es completa se denomina bebé colodión auto-resolutivo.

La ictiosis arlequín (fig. 56-8), quizá se transmite de un modo autosómico recesivo con expresividad variable (ABCA12); puede haber deleción del cromosoma 18q21; estos casos corresponden a prematuros de 6 a 7 meses de gestación; predomina en varones; es la forma más grave de las ictiosis congénitas. La cara adopta aspecto de payaso, con boca grande, ovalada, labios gruesos y en eversión (boca de sapo o pescado); se observa ectropión, nariz y pabellones auriculares aplastados o inexistentes; en todo el cuerpo aparecen placas hiperqueratósicas romboides que semejan un traje de arlequín, una armadura o caparazón. Si se hace biopsia se encuentra hiperqueratosis excesiva y orificios foliculares dilatados. La muerte ocurre en horas o días, por inanición, insuficiencia respiratoria e infecciones bacterianas. Sin embargo, con cuidados apropiados en una unidad de terapia intensiva neonatal y la introducción temprana de retinoides sistémicos, se ha incrementado la sobrevida de estos pacientes.

Figura 56-8. Feto arlequín.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis ortoqueratósica, tapones córneos y focos de paraqueratosis (en la EI las alteraciones son más acentuadas); se presenta acantosis con aspecto psoriasiforme; la granulosa está aumentada, y muestra células vacuoladas que también se observan en la capa espinosa, y las mitosis abundantes.

Se observa edema leve del colágeno, con infiltrados inflamatorios perivasculares linfocíticos; las glándulas sebáceas son normales y las sudoríparas están disminuidas o son hipotróficas. La microscopia electrónica revela gránulos de queratohialina pequeños y escasos. Se puede hacer diagnóstico prenatal mediante fetoscopia y biopsia.

Figura 56-9. Eritrodermia ictiosiforme.

booksmedicos.org

56a Hiperqueratosis epidermolíticas o ictiosis queratinopáticas

Sinonimia

Ictiosis *hystrix* de Curth y Macklin, eritrodermia ictiosiforme congénita ampollar, *nevus unius lateris*.

Definición

Genodermatosis con displasia dermoepidérmica que se manifiesta por eritrodermia ictiosiforme ampollar, lesiones hiperqueratósicas o verrugosas, o queratodermia palmoplantar; la biopsia se caracteriza por hiperqueratosis, degeneración vacuolar de la capa granulosa y células acantolíticas. Tradicionalmente se estudia entre las ictiosis, porque al principio se describió dentro de este grupo de genodermatosis.

Datos epidemiológicos

La prevalencia es de 1 en 200 000 a 300 000 habitantes. Afecta a ambos sexos.

Etiopatogenia

La herencia es autosómica dominante, con expresión variable. Hay mutaciones genéticas en las bandas cromosómicas 12q y 17q que codifican las queratinas K1 y K10, respectivamente; esto produce fragilidad epidérmica, anormalidad de proteínas y lisis de células suprabasales, y da lugar a las ampollas. Se encuentran mutaciones en K9 en formas limitadas en las palmas y plantas (Vörner). En ictiosis *hystrix* existen mutaciones en KRT1, alteraciones de K1 y la clínica varía de queratodermia palmoplantar a aspecto de puerco espín.

Clasificación

Véase en el cuadro 56-1, III. Hiperqueratosis epidermolíticas o ictiosis queratinopáticas.

Es un grupo donde se incluyen la ictiosis epidermolítica y su variante anular y recesiva, el nevo epidermolítico y la eritrodermia ictiosiforme reticular congénita. Todas son secundarias a mutaciones en la familia de genes de queratina.

Cuadro clínico

En el momento del nacimiento no hay lesiones o se observa eritema generalizado. Después aparecen ampollas flácidas de tamaño variable, que predominan en el tronco y las extremidades. Se presenta eritrodermia persistente e hiperqueratosis difusa que en los pliegues adopta aspecto verrugoso (fig. 56-10); las ampollas se acompañan de infección agregada y mal olor. Los brotes ampollares se hacen menos frecuentes y más circunscritos; continúan en adultos en 20%. Puede haber hiperqueratosis palmoplantar, distrofia ungueal y ectropión (fig. 56-11).

Figura 56-10. Ictiosis epidermolítica: forma verrugosa.

La ictiosis epidermolítica es la más prevalente. Al nacimiento hay formación generalizada de ampollas y múltiples erosiones. Las ampollas disminuyen con la edad. Se puede acompañar de queratodermia palmo-plantar. En la variedad recesiva no se ha documentado queratodermia palmoplantar y puede haber formas letales y otras más leves.

La forma superficial corresponde a la ictiosis ampollar de Siemens con un patrón superficial de epidermólisis, con hiperqueratosis leve en áreas flexurales y áreas denudadas.

La ictiosis epidermolítica anular se caracteriza por la aparición intermitente de placas eritemato-escamosas, anulares, policíclicas en extremidades proximales y tronco. La de Curth-Macklin (fig. 56-12) se caracteriza por hiperqueratosis en forma de espinas en grandes articulaciones y tronco, con o sin queratodermia palmo-plantar. El nevo epidermolítico se caracteriza por neoformaciones verrugosas circunscritas, que siguen líneas de Blaschko con imagen histológica de hiperqueratosis epidermolítica (fig. 56-13). La eritrodermia ictiosiforme reticular congénita, también llamada ictiosis con confeti, se caracteriza al nacimiento por eritrodermia, escamas prominentes y queratodermia palmo-plantar. Tam-

Figura 56-11. Ictiosis epidermolítica con queratodermia palmoplantar.

booksmedicos.org

Figura 56-12. Ictiosis *hystrix*.

bién aparecen de forma temprana miles de manchas semejantes a confeti a lo largo de la superficie corporal, que aumentan en número y tamaño con la edad.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis compacta y acantosis, capa granulosa muy engrosada, con gránulos de queratohialina irregulares; en ésta y en el estrato espinoso se observa vacuolización (espacios claros alrededor de los núcleos de las células acantolíticas); se forman grietas, y las mitosis están aumentadas. Hay incremento de las glándulas sudoríparas en la dermis, y en las formas ampollares, vesículas intraepidérmicas (fig. 56-14). Puede realizarse diagnóstico prenatal mediante fetoscopia y biopsia fetal.

Diagnóstico diferencial

Epidermólisis ampollar (fig. 58-1), *incontinentia pigmenti* (fig. 60-1), enfermedad de Ritter (fig. 78-2), sífilis prenatal (fig. 51-20), pitiriasis *rubra* pilar (fig. 46-1), queratodermias palmoplantares (fig. 57-1), xerosis y otros estados ictiosiformes.

Tratamiento

En la mayor parte de los casos el estudio histopatológico no ayuda al diagnóstico; es más orientador el estudio inmunohistoquímico. No están disponibles los estudios moleculares, pero son la base de una adecuada clasificación que puede permitir el consejo genético y un diagnóstico prenatal. Es importante la interacción con otros especialistas. En la ictiosis ligada a X debe efectuarse examen testicular periódico.

Con ningún tratamiento se logra involución definitiva. En las fases iniciales a veces se requiere hospitalización para control de la temperatura y la humedad del ambiente. En casos de bebé colodión no debe eliminarse mecánicamente la membrana, para evitar daño de la epidermis subyacente. Se aconseja la incubadora, con cifras altas de humedad y oxígeno, profilaxis con penicilina, lavados con antisépticos, lubricación de los ojos y aplicación local de cremas con urea al 10%. Se aplican medidas similares en el feto arlequín, en el cual se ha señalado sólo un caso con buena respuesta al etretinato.

La terapéutica es permanente; por ello se ofrece una instrucción adecuada al enfermo y se le recomiendan baños de agua tibia, y evitar o limitar el uso de detergentes y jabones. El tratamiento local es por tiempo indefinido, y paliativo; está enfocado a controlar la hiperqueratosis y conservar la piel hidratada; se prefieren ungüentos hidrófilos. Se puede utilizar *cold cream* o propilenglicol con ácido salicílico al 1 o 3%; cuando se aplican en grandes extensiones pueden absorberse y son tóxicas. También se usan enjuagues diarios con agua con sal o bicarbonato, soluciones o cremas con urea a 10 o 30%; α-hidroxiácidos al 5%, como ácido láctico, cítrico, tartárico y otros; en ocasiones son útiles las cremas con ácido retinoico al 0.1 o 0.01% (véase cap. 169), tretinoína al 0.1%, o tazaroteno al 0.05% y adapaleno. El calcipotriol (vitamina D_3) produce mejoría; no deben aplicarse más de 100 g por semana (véase cap. 169); su absorción puede causar alteraciones del metabolismo del calcio.

Cuando estaba disponible, por vía oral se utilizaba el etretinato, 1 a 2 mg/kg/día durante semanas o meses; la dosis de sostén era de 0.5 a 1 mg/kg de peso corporal/día; los efectos secundarios eran queilitis, dermatitis facial, xerosis, fragilidad capilar, conjuntivitis y resequedad de mu-

Figura 56-13. Hiperqueratosis epidermolítica lineal con aspecto de nevo verrugoso.

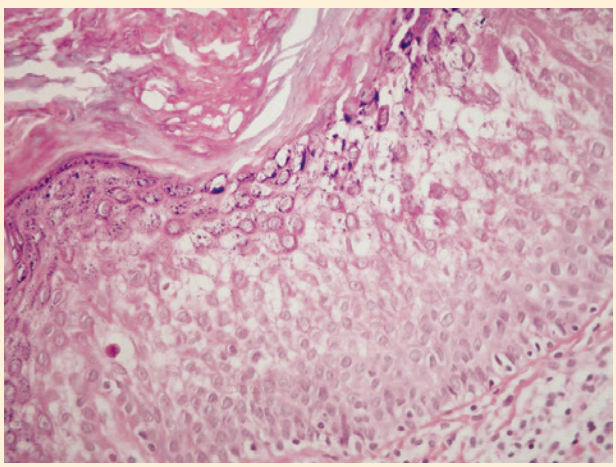


Figura 56-14. Hiperqueratosis: vacuolización de células epidérmicas con acantólisis (HE, 40×).

booksmedicos.org

cosas, y cierre prematuro de cartílagos de crecimiento. En la actualidad se usa acitretina, 0.5 a 0.9 mg/kg/día, que ha mostrado eficacia similar. El efecto de la isotretinoína es menor. En mujeres junto con los retinoides deben administrarse anticonceptivos (véase cap. 169), y hasta un año después de suspender aquéllos. Prácticamente ningún tratamiento resulta eficaz contra la queratodermia palmoplantar (cap. 2). El liarozol, sigue en estudio, ya que es un inhibidor del metabolismo del ácido retinoico que bloquea la actividad de citocromo P450 aumentando las concentraciones naturales de retinoides (véase cap. 169).

En la ictiosis epidermolítica los brotes disminuyen con antibióticos como la penicilina; también puede usarse etretinato o acitretina, los cuales deben utilizarse al principio en dosis bajas, para evitar la formación de ampollas. En ciertos pacientes puede recurrirse a la terapéutica quirúrgica por medio de abrasión, escisión o injertos.

En todos los casos es fundamental el apoyo psicológico y la información sobre organizaciones y fundaciones. Una promesa futura es la terapia génica especialmente en padecimientos monogénicos recesivos, pero deberán enfrentarse los efectos colaterales y las regulaciones éticas.

Bibliografía

Abdul-Wahab A, Qasim W, McGrath JA. *Gene therapies for inherited skin disorders*. Semin Cutan Med Surg 2014; 33(2): 83-90.

Bremmer SF, Hanifin JM, Simpson EL. *Clinical detection of ichthyosis vulgaris in an atopic dermatitis clinic: implications for allergic respiratory disease and prognosis.* J Am Acad Dermatol 2008; 59(1):72-8.

Elias PM, Williams ML, Choi EH, Feingold KR. *Role of cholesterol sulfate in epidermal structure and function: lessons from X-linked ichthyosis.* Biochim Biophys Acta 2014; 1841(3):-353-61.

Fernandes NF, Janniger CK, Schwartz RA. *X-linked ichthyosis: An oculocutaneous genodermatosis*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:48-5.

Hernández-Martin A, Aranegui B, Martin-Santiago A, Garcia Doval I. *A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris.* J Am Acad Dermatol 2013; 69(4):544-549.

Küster W. *Ichthyoses: suggestions for an improved therapy*. Dtsch Arztebl 2006; 103:A1684-9.

Liu P, Yang Q, Wang X, *et al. Identification of a genetic locus for ichthyosis vulgaris on chromosome 10q22.3-q24.2*. J Invest Dermatol 2008; 128(6):1418-22.

Maruthappu T, Scott CA, Kelsell DP. *Discovery in genetic skin disease: the impact of high throughput genetic technologies.* Genes (Basel) 2014; 5(3):615-34.

Ogawa M, Akiyama M. *Successful topical adapalene treatment for the facial lesions of an adolescent case of epidermolytic ichthyosis*. J Am Acad Dermatol 2014; 71(3):e103-5.

Oji V, Tadini G, Akiyama M, *et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis.* Consensus Conference in Soreze 2009. J Am Acad Dermatol 2010; 63:607-41.

Oji V, Traupe H. *Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics*. Eur J Dermatol 2006; 16(4):349-59.

Rositto A. *Genodermatosis.* En Larralde de Luna M. *Dermatología neonatal y pediátrica*. Buenos Aires: Edimed 1995: 112-41.

Ruiz-Maldonado R, Tamayo-Sánchez L, Orozco-Covarrubias ML. *The use of retinoids in the pediatric patient*. Pediatr Dermatol 1998; 16(3):553-69.

Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, *et al. Loss-of function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris*. Nat Genet 2006; 38(3):337-42.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005:-2-14.

Takeichi T, Akiyama M. *Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms*. J Dermatol 2016; 43:242-51.

Vahlquist A, Blockhuys S, Steijlen P, *et al. Oral liarozole in the treatment of patients with moderate/severe lamellar ichthyosis: results of a randomized, double-blind, multinational, placebo-controlled phase II/III trial.* Br J Dermatol 2014; 170(1):173-81.

booksmedicos.org

Queratodermias palmoplantares hereditarias

CAPÍTULO 57

Definición

Grupo heterogéneo de genodermatosis autosómicas dominantes, recesivas o ligadas a X. Se caracterizan por engrosamiento de la capa córnea en las regiones palmoplantares; pueden ser difusas, focales o punteadas; son crónicas, y su gravedad varía de un defecto funcional a la incapacidad, son siempre de tratamiento difícil.

Se presentan aisladas o como parte de síndromes ectodérmicos. Se han descubierto defectos de genes que codifican para componentes de queratinocitos, y que se relacionan con trastornos del pelo, uñas y dientes, pero también con miocardiopatías, defectos del desarrollo neurológico y cáncer de esófago. Cada día se conocen más formas clínicas, nuevos genes y mutaciones por lo que muchas veces es necesario el estudio genético molecular.

Datos epidemiológicos

Afectan a todas las razas y a ambos sexos; por lo general se manifiestan desde la niñez. En Suecia las queratodermias difusas se observan en 1 por cada 200 habitantes, y en Irlanda en 1 por cada 25 000 a 40 000.

Etiopatogenia

La herencia es autosómica dominante (AD), recesiva (AR) o ligada a X; trastorna el queratinocito y origina aumento de la formación de queratina. Puede haber anomalías del esqueleto, dientes, pelo y uñas. Las alteraciones genéticas se relacionan con mutaciones en genes que codifican para queratinas, conexinas y componentes desmosomales. Se ha informado relación con anormalidades en filamentos intermedios de queratina, así como en proteínas desmosomales y de unión, por lo que recientemente se han clasificado con base en sus alteraciones moleculares.

Las mutaciones afectan citoqueratinas, que son proteínas heteropoliméricas que forman los filamentos intermediarios del citoesqueleto en las células epidérmicas. Las citoqueratinas de tipo 1 incluyen de K9 a K20, y las de tipo 2, de K1 a K8. Los genes que las codifican se encuentran en los cromosomas 17q y 12q. La queratodermia de UnnaThost es AD causada por mutación en los genes que codifican para K1 y K16; la de Vörner es AD, con mutación en genes que codifican para K9 y K1, localizados en los cromosomas 17q21 y 12q13; en variantes del síndrome de Vohwinkel AD, existe alteración de la loricrina y de los genes GJB2 y GJB6 que codifican para la conexina 26 (localizados en los cromosomas 1q21 y 13q11-q12) y 30; en la queratodermia palmoplantar estriada AD hay mutaciones en los genes (DSG1, DSP, KRT1) que codifican para desmogleína, desmoplaquina y queratina K1 (cromosoma 6p24), y en el mal de Meleda que es AR se presenta mutación en el gen ARSB que codifica para la proteína SLURP-1.

Clasificación

De acuerdo al patrón de herencia:

I. Queratodermias dominantes:
   De Unna-Thost no epidermolítica.
   De Vörner o epidermolítica.

Punctata.

II. Queratodermias recesivas:
   Mal de Meleda.
   Con periodontosis.
III. Ligadas al X.
IV. Mitocondriales.

Clasificación clínica-morfológica

Difusas, afecta toda la superficie de palmas y plantas.

Transgrediente, las lesiones se extienden fuera de piel palmoplantar.

Cicatrizal o mutilante, con bandas constrictoras alrededor de los dedos.

Focal o estriada, las zonas de presión muy engrosadas.

Punteada, lesiones discretas pequeñas.

Clasificación fenotípica

1. Simple o no sindromática aislada, sólo con QPP.
2. Compleja no sindromática, QPP vinculada con otras lesiones cutáneas, o en pelo, dientes, uñas o glándulas sudoríparas, incluso displasias ectodérmicas.
3. Sindromática, QPP relacionada con las alteraciones de otros órganos, incluso sordera, miocardiopatía y cáncer.

Clasificación molecular

- Filamentos intermedios de queratina
- Desmosomas
- Uniones gap
- Canales de agua
- Señalización EGFR

booksmedicos.org

Cuadro clínico

En general empiezan con eritema; pronto se produce engrosamiento de la capa córnea, que puede ser difuso, en bandas o punteado y se acompaña de descamación y fisuras (figs. 57-1 a 57-3).

Queratodermia palmoplantar difusa de Unna-Thost. La más frecuente; es autosómica dominante. Es congénita o aparece en los primeros meses de vida. El límite es eritematoso, de aspecto céreo; no rebasa los bordes palmoplantares (*no transgrediens*). Se acompaña de hiperhidrosis, trastornos ungueales y pigmentación reticular; se puede relacionar con dermatofitosis. Puede dividirse en una forma circunscrita y otra difusa. Se observa afección de los nudillos, dedos esclerodermiformes y uñas en pico de loro. El epónimo debe abandonarse porque la familia original tuvo una forma epidermolítica.

Figura 57-1. Queratodermia palmoplantar en el síndrome de Papillon-Lefèvre.

Queratodermia epidermolítica palmoplantar o de Vörner. Autosómica dominante, indistinguible en clínica de la anterior, es simétrica, bien demarcada y de aspecto sucio; forma parte de las hiperqueratosis epidermolíticas (fig. 57-3). *Queratodermia punctata o Buschke-Fischer-Brauer*. Se presenta en jóvenes; causa lesiones puntiformes, queratósicas y translúcidas en punta de lápiz; evoluciona por brotes; puede haber alteraciones neurológicas, distrofias ungueales y algunos casos se relacionan a cáncer de estómago, mama y colon. Hay una variante focal también llamada callosidades hereditarias dolorosas que puede obligar a usar silla de ruedas.

Mal de Meleda o queratodermia mutilante de Gamborg-Nielsen. Se identificó por primera vez en la isla de este nombre, en Croacia; es autosómico recesivo, aparece a los 2 o 3 años de edad; la queratodermia es difusa en guantes y calcetines; rebasa los límites de las palmas y plantas (*transgrediens*); afecta los codos, rodillas y muñecas, y el dorso de las manos y plantas de los pies, donde se observan cojinetes interfalángicos, bandas constrictivas que pueden amputar los dedos (seudoainhum), y alteraciones en las uñas; las lesiones son inflamatorias con maceración y pueden sobreinfectarse con dermatofitos.

Queratodermia palmoplantar relacionada con periodontosis. Se estudia en el capítulo del síndrome de Papillon Lefèvre (fig. 57-1 y cap. 69).

Queratodermias relacionadas con otras genodermatosis. Suelen acompañar a ictiosis; displasias ectodérmicas; síndromes de Jadassohn-Lewandowsky (paquioniquia congénita), de los nevos basocelulares, de Cowden, de Vohwinkel (mutilante hereditaria) y de Olmsted (mutilante con queratosis periorificial); enfermedad de Darier; pitiriasis *rubra* pilar; acroqueratosis verruciforme; acroqueratosis paraneoplásica de Bazex, y acantosis *nigricans*.

Hiperqueratosis, hipergranulosis, paraqueratosis, acantosis e infiltrados inflamatorios en la dermis superior. En la forma *punctata* las alteraciones son limitadas. En la forma epidermolítica existen además papilomatosis y epidermólisis

Figura 57-2. **A.** Queratodermia palmoplantar grave, con grietas. **B** y **C.** Queratodermia marginal.

booksmedicos.org

Figura 57-3. **A** y **B.** Queratodermia palmoplantar epidermolítica.

de los estratos espinoso y granuloso. En la práctica no se realizan análisis bioquímicos, tampoco investigaciones ultraestructurales.

Diagnóstico diferencial

Dermatitis por contacto y queratodermias ocupacionales, psoriasis palmoplantar (figs. 48-4, 48-14 y 48-15), liquen plano (fig. 49-17), queratosis arsenicales (fig. 151-4), verrugas vulgares (fig. 113-6), pitiriasis *rubra* pilar (fig. 46-1) y otras queratodermias adquiridas.

Tratamiento

Es indispensable la diferenciación de queratodermias adquiridas y congénitas para el tratamiento. Es sintomático; para disminuir el dolor se recomiendan calzado especial, pérdida de peso si hay obesidad, ayuda para caminar, y tratamiento de la hiperhidrosis, de la maceración y de infecciones agregadas. Se usan pomadas saliciladas al 1 a 10%, soluciones o cremas con urea al 10 a 30%, cremas o lociones con ácido retinoico al 0.05 a 0.1% (véase cap. 169). Se han usado queratolíticos combinados con glucocorticoides (véase cap. 169) o propilenglicol; α-hidroxiácidos como ácido láctico o glicólico al 20% en petrolato. Es discutible la utilidad del 5-fluorouracilo, calcipotriol (véase cap. 169), radioterapia y extirpación quirúrgica. No son muy eficaces los retinoides aromáticos (isotretinoína, acitretina, alitretinoína), además de que necesitan usarse por tiempo indefinido y existen problemas de efectos tóxicos. El futuro está en la terapia génica.

Bibliografía

Antonio JR, Oliveira GB, Rossi NC, Pires LG. *Exuberant clinical picture of Buschke-Fischer-Brauer palmoplantar keratoderma in bedridden patient.* An Bras Dermatol 2014; 89(5):819-21.

Bakija-Konsuo A. *Mal de meleda through history and today*. Acta Dermatovenerol Croat 2014; 22(2):79-84.

Cooke N, McKenna K. *A case of keratosis punctata palmoplantaris successfully treated with acitretin*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(6):834-6.

Guerra L, Castori M, Didona B, *et al. Hereditary palmoplantar keratodermas. Part I. Non-syndromic palmoplantar keratodermas: classification, clinical and genetic features*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32(5):704-19.

Has C, Technau-Hafsi K. *Palmoplantar keratodermas: clinical and genetic aspects*. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14(2):123-39;

Itin PH, Fistarol SK. *Palmoplantar keratodermas*. Clin Dermatol 2005; 23:15.

Kelsell DP, Leigh IM. *Inherited Keratodermas of Palms and Soles.* En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, *et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. Vol 2. New York. McGraw-Hill 2008: 424-31.

Kimyai-Asadi A, Kotcher L, Jih MH. *The molecular basis of hereditary palmoplantar keratoderma*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:327-43.

McGrath JA. *Inherited disorders of desmosomes*. Australas J Dermatol 2005; 46:221.

Raone B, Raboni R, Patrizi A. *Alitretinoin: A new treatment option for hereditary punctate palmoplantar keratoderma (Brauer-Buschke-Fischer syndrome).* J Am Acad Dermatol 2014; 71(2): e48-9.

Ratnavel RC, Griffiths WAD. *The inherited palmoplantar keratodermas*. Br J Dermatol 1997; 137(4):485-90.

Schiller S, Seebode C, Hennies HC, *et al. Palmoplantar keratoderma (PPK): acquired and genetic causes of a not so rare disease*. J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12(9):781-8

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005:30-7.

Zemtosov A, Veitschegger M. *Keratodermas*. Int J Dermatol 1993; 32(7):493-8.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 58

Epidermólisis ampollar

Colaboración: Julio Cesar Salas-Alanís

Sinonimia

Epidermólisis bulosas, epidermólisis ampollosa, enfermedades mecanoampollares

Definición

Genodermatosis que se caracterizan por gran fragilidad de piel y mucosas; se manifiestan por ampollas, erosiones y úlceras que aparecen de manera espontánea o con traumatismo mínimo, y se presentan en el momento del nacimiento o durante la infancia.

Se denominan enfermedades mecanoampollares y según la herencia, son autosómicas dominantes o recesivas (que suelen ser graves) y *de novo*.

Datos epidemiológicos

Se observan en todo el mundo y son propias de la infancia; afectan a ambos sexos por igual y a todas las razas. Son raras; la frecuencia en la consulta dermatológica es de 0.03%. La forma simple se presenta en 92%, la distrófica en 5% y la de unión en 1%. La incidencia se calcula en 1 caso por cada 50 000 a 500 000, y 1 caso por cada 17 000 nacidos vivos. En México los datos epidemiológicos no son absolutos o totales; sin embargo, en el Registro Nacional de las epidermólisis ampollosas (ReNac-eb) México, creado en 2009 bajo la iniciativa de DEBRA (*Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association*) México, se presentan alrededor de 500 casos registrados, lo cual incluye los casos del Instituto Nacional de Pediatría, el Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua y DEBRA México. En el periodo de 1989-2009 en el Centro Dermatológico Pascua se reportaron 107 pacientes, los cuales con base en los datos clínicos se clasificaron como forma simple (47%), forma distrófica (33%), sin clasificar (30%) y un solo caso de la forma de unión.

Etiopatogenia

La epidermis y membrana basal epidérmica contienen gran cantidad de proteínas y colágenos organizados en forma de uniones celulares, de ahí su gran resistencia y capacidad de unión. La ausencia, defecto o poca cantidad de alguna de estas proteínas o colágeno causa inestabilidad y la formación de las ampollas. Se sabe que las mutaciones de los componentes de la membrana basal son la causa de las diferentes formas y pueden identificarse por secuencia de genes; se conocen 20 genes de los cuales depende cada tipo y subtipo, y se han documentado más de 1 000 mutaciones.

En las formas simples (EAS) casi todas las mutaciones se localizan en los genes *KRT5* y *KRT14*, y afectan las citoqueratinas 5 y 14; al microscopio óptico se observa citólisis en la capa basal, con ampolla intraepidérmica. Las mutaciones en el gen *PLEC1* que codifica para la plectina, una proteína de la placa hemidesmosómica interna, también dan lugar a separaciones intraepidérmicas. En las formas de unión (EAU) existe afección de proteínas de la membrana basal, como laminina 332 (antes laminina 5) (genes *LAMA3, LAMB3* y *LAMC2*), integrina α6β4 (genes *ITGA6* e *ITGB4*) y colágeno XVII (gen *COL17A1*); esta alteración favorece la aparición de una ampolla subepidérmica al nivel de la lámina lúcida. En las formas distróficas (EAD) dominantes o recesivas sólo hay mutaciones en el gen *COL7A1*, que codifica colágeno tipo VII, principal componente de las fibrillas de anclaje, lo que separa la piel bajo la lámina densa y da lugar a la ampolla subepidérmica (cuadro 58-1).

El síndrome de Kindler o cuarto tipo es un trastorno autosómico recesivo en el cual hay una pérdida de la proteína klindina 1 por mutación en el gen *KIND1* o *FERMT1*; esta proteína estabiliza la unión dermoepidérmica al unir los microfilamentos de actina del citoesqueleto con la matriz extracelular. El síndrome LOC (laringo-onicocutáneo) una forma autosómica recesiva de epidermólisis ampollosa, se origina por una mutación en el gen *LAMA3A* que codifica la proteína llamada laminina alfa 3. y se caracteriza por presentar exceso de tejido de granulación en la piel y mucosas, ocasionando retardo en la cicatrización, así como obstrucción laríngea y ceguera.

Las técnicas de análisis molecular y genético han permitido encontrar diferentes tipos de mutaciones (deleciones, inserciones y otras) en los genes que codifican para las moléculas de adherencia de la membrana basal epidérmica, incluso se llegan a observar dos mutaciones diferentes en el mismo individuo (heterocigosidad compuesta). Esta variabilidad fenotípica explica el espectro de las manifestaciones clínicas.

Clasificación

Se reconocen tres subgrupos principales: epidermólisis ampollar (EA) simple con separación intraepidérmica, EA de unión, con separación subepidérmica al nivel de la lámina lúcida, y EA distrófica, también subepidérmica, por debajo

booksmedicos.org

Cuadro 58-1. Tipos principales de EA con alteración de proteínas, y genes. Clasificación según la Reunión del Consenso Internacional en el diagnóstico y Clasificación de EA (2014).

Tipo	Subtipo	Proteína	Gen afectado	Cromosoma
EAS	Dowling-Meara	Cq 5 o 14	*KRT5* o *KRT14*	17 o 12
EAS	Weber-Cockayne	Cq 5 o 14	*KRT5* o *KRT14*	17 o 12
EAS	Distrófica muscular	Plectina	*PLES1*	8
EAU	Herlitz	Laminina 5	*LAMA3*, *LAMB3* o *LAMC2*	18 o 1
EAU	No de Herlitz	Colágeno XVII	*COL17A1*	10
EAU	Atresia pilórica	Integrina α-6β-4	*ITGA6* o *ITGB4*	2 o 17
EAD	Hallopeau-Siemens	Colágeno VII	*COL7A1*	3
EAD	Recesiva mitis	Colágeno VII	*COL7A1*	3
EAD	Dominante	Colágeno VII	*COL7A1*	3

Abreviaturas: Cq, citoqueratina; EAD, epidermólisis ampollar distrófica; EAS, epidermólisis ampollar simple; EAU, epidermólisis ampollar de unión.

de la lámina densa; actualmente se describe una nueva forma, llamada mixta o de Kindler en la cual la separación puede ocurrir en cualquiera de los niveles descritos. Las biopsias de piel teñidas con hematoxilina y eosina y observadas con microscopia óptica no permiten distinguir entre las diferentes formas, de ahí la gran importancia en realizar como primera prueba diagnóstica el inmunomapeo antigénico y observarlo con el microscopio de inmunofluorescencia.

A continuación, se muestran las clasificaciones de acuerdo la Reunión del Consenso Internacional en el Diagnóstico y Clasificación de Epidermólisis Ampollosa (2014) (cuadros 58-1 y 58-2).

Cuadro clínico

Al nacer es imposible realizar el diagnóstico certero con sólo los datos clínicos. La dermatosis suele ser diseminada, con predominio en pies, manos, cara, codos, rodillas y sitios de roce; se observan ampollas, erosiones y úlceras pequeñas o de hasta 7 cm, tensas o flácidas, de contenido seroso o hemorrágico; al romperse quedan exulceraciones y costras melicérico-sanguíneas (fig. 58-1). La enfermedad es dolorosa durante toda la vida, los recién nacidos y lactantes son extremadamente irritables por las ampollas y úlceras que aparecen y cicatrizan; durante la infancia y juventud los pacientes se acostumbran al dolor y evitan traumatizarse para impedir la aparición de ampollas. La evolución es crónica, con remisiones y exacerbaciones sobre todo en verano du-

Cuadro 58-2. Clasificación según el *Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB* (Viena, 2007).

Tipo 1: Intraepidérmica (simple)
Tipo 2: De unión
Tipo 3: Dermolítica (distrófica)
Tipo 4: Mixta (síndrome de Kindler)

Se incluyen entidades clínicas que comparten características con los tipos bien establecidos y cuya transmisión obedece a un modelo hereditario: síndrome de Kindler, síndrome LOC (laringo-onico-cutáneo), epidermólisis acantolítica letal, cercenada migratoria y deficiencia de placofilina. Se ha eliminado el término "epidermólisis desmosomal" y se ha cambiado el epónimo de algunos subtipos a un nombre descriptivo.

Figura 58-1. **A.** EA: lesiones típicas. **B.** EA: ampollas y costras melicéricas. **C.** EA: lesiones acrales y ungueales.

booksmedicos.org

Figura 58-2. EAS dominante.

rante el cual existe un aumento de ampollas principalmente en las formas simples.

Las *formas simples* (fig. 58-2) son las más frecuentes, y en general la herencia es autosómica dominante; sin embargo, con las técnicas de biología molecular se han diagnosticado algunas formas recesivas, acantolítica letal, otra relacionada a distrofia muscular y, por último, la vinculada con atresia pilórica. Aparecen desde el nacimiento con el traumatismo del parto y después con roces mínimos como el de la ropa.

La más común de éstas es la localizada (EAS-loc), hay ampollas de base eritematosa originadas por fricción y exacerbadas por la sudoración y calor excesivos. Se diagnostica poco, ya que las manifestaciones no son graves como para causar preocupación en quienes la padecen. Las formas generalizadas con hiperqueratosis palmoplantar deben orientar hacia la variante de *Dowling-Meara* (EAS-DM), con afección de mucosas y uñas, o hacia la generalizada no *Dowling-Meara* (EAS gen-nonDM). La primera representa la forma más grave; clásicamente se manifiesta con ampollas herpetiformes, y afecta las manos, pies, tronco y cara; las ampollas son grandes y se rompen con facilidad; es posible que las uñas sean frágiles y estriadas, o que haya

Figura 58-3. Epidermólisis palmoplantar.

Figura 58-4. Ampollas, costras y cicatrices residuales.

hirsutismo e hiperhidrosis, o queratodermia palmoplantar; genera mortalidad más alta.

La *forma de Koebner* afecta de manera primaria manos y pies; se origina por calor o fricción y no deja cicatriz (fig. 58-3). La erupción ampollar recidivante de manos y pies (de Weber-Cockayne) aparece al año de edad o en adultos; muchas veces depende del traumatismo por el calzado al caminar. Ésta y la *forma de Ogna* (EAS) mejoran luego de la pubertad, existen lesiones ante traumatismos mínimos y las ampollas pueden ser hemorrágicas. La *moteada* y el tipo *maculatus* de Mendes da Costa son raras.

Las formas de unión por lo general son de herencia autosómica recesiva y casi siempre dejan cicatriz (fig. 58-4).

En la *forma letal* (de Herlitz) aparecen ampollas a partir del momento del nacimiento en casi toda la superficie cutánea y en las mucosas laríngea, bronquial, esofágica, rectal y corneal, con grandes ulceraciones, relacionadas con tejido de granulación hiperplásico en las regiones perioral, perinasal, ungueales o en sitios donde se localizan las ampollas (fig. 58-5).

En las *formas distróficas* la herencia puede ser autosómica dominante o recesiva; las ampollas son localizadas o generalizadas dependiendo del subtipo, y dejan cicatrices al desaparecer. Se presenta afección de mucosas y anexos; al cicatrizar las ampollas pueden dejar áreas de hipopigmentación leve y cicatrices que persisten de por vida (figs. 58-6 y 58-7). De las formas distróficas, las formas dominantes son las más comunes y menos graves, y las formas recesivas son poco frecuentes, pero mucho más graves. El espectro clínico de las formas dominantes varía desde formas localizadas hasta generalizadas.

booksmedicos.org

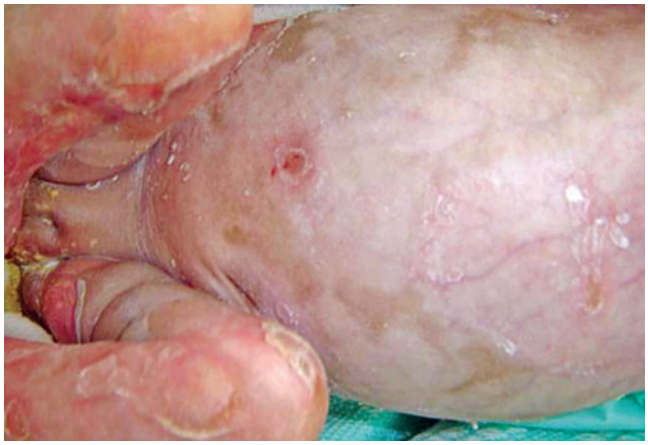


Figura 58-5. Epidermólisis en un recién nacido.

La *forma distrófica dominante* (de Cockayne-Touraine) aparece en el momento del nacimiento; hay quistes de *milium*; en 50% de los enfermos se observa distrofia ungueal, que puede ser la única manifestación. Existen placas leucoplásicas y puede observarse afección de las mucosas nasal y ocular. Son variantes la forma albopapuloide (de Pasini) que origina pápulas perifoliculares de color marfil en el tronco, cuyo tamaño muestra aumento progresivo de hasta 10 a 15 cm.

En las formas recesivas también puede haber los dos extremos de fenotipo, desde la forma localizada hasta la grave generalizada letal. La forma grave generalizada (de *Hallopeau-Siemens*) suscita lesiones diseminadas en piel y mucosas, que dan lugar a deformidades en flexión en las manos, pies y otros sitios; puede causar seudosindactilia, así como estrecheces esofágicas e infecciones respiratorias; suele haber falta de uñas, o distrofia ungueal, o ambas, así como alteraciones dentales y alopecia. La forma inversa distrófica es rara y afecta las ingles y axilas. El síndrome de Bart consiste en la vinculación de EA con aplasia *cutis* (cap. 62).

En general, las formas distróficas recesivas aparecen en el momento del nacimiento; los brotes de ampollas dejan, después de meses o años, cicatrices eritematosas y atróficas (piel de cebolla); pueden originar sinequias digitales que

Figura 58-6. EAD recesiva.

Figura 58-7. EAD con distrofia ungueal.

dejan los pies y las manos prácticamente envueltos en guantes epidérmicos y con mutilaciones (fig. 58-8). En la piel cabelluda hay alopecia cicatrizal y la piel se frunce alrededor de la boca; son frecuentes los quistes de *milium* y siempre se presenta distrofia ungueal. Sobrevienen disfagia y lesiones orales que dificultan la alimentación. En los dientes hay hipoplasia del esmalte, retraso de la erupción, desprendimiento precoz y deformaciones. Se observa retraso del crecimiento y desnutrición. Existe afección de las mucosas ocular, nasal, rectal y de las vías urinarias, así como trastornos psíquicos. Debido a sus complicaciones, la morbilidad es alta.

El síndrome de Kindler se caracteriza por ampollas con distribución acral y fotosensibilidad durante el periodo neonatal y la infancia, con poiquilodermia en años posteriores. Entre otras alteraciones se encuentran queratodermia palmoplantar, distrofia ungueal, alopecia, estenosis esofágica, anal, uretral, fimosis y seudosindactilia.

Figura 58-8. EAD: guantes epidérmicos por sinequias.

booksmedicos.org

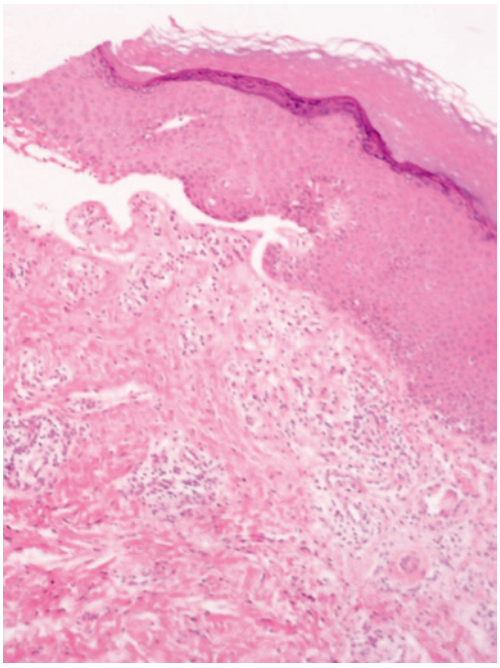


Figura 58-9. EAS, ampolla intraepidérmica (HE, 10×).

El síndrome LOC (laringo-onico-cutáneo) presenta tejido de granulación en la laringe relacionada a distrofia ungueal y erosiones cutáneas.

Complicaciones

Hiperpigmentación residual, infecciones agregadas, seudosindactilia, anquilosis, microstomía, estenosis esofágica, queratitis, infecciones genitourinarias y respiratorias, anemia, falta de crecimiento, dilatación cardiaca y otras afecciones. En la forma distrófica recesiva aparecen carcinoma espinocelular de piel o mucosas alrededor de los 30 años de edad y más de 66% de los pacientes muere por metástasis.

Datos histopatológicos

Es mejor realizar biopsia de la piel perilesional o inducir la ampolla con una goma de borrar de lápiz. En la forma simple y recidivante de manos y pies se encuentra una ampolla intraepidérmica verdaderamente epidermolítica, no acantolítica (fig. 58-9). En las formas de unión y distrófica la ampolla es subepidérmica, con fibrina y eritrocitos en su interior; se trata aquí de una ampolla dermolítica.

Inmunofluorescencia y microscopia electrónica

En la actualidad, la sospecha clínica se debe confirmar mediante el inmunomapeo antigénico por inmunofluorescencia, la cual es útil para determinar el plano de separación (clivaje) o formación de las ampollas, y la proteína que falta o es defectuosa (figs. 58-10 a 58-12).

Con esta técnica es fácil conocer el tipo y subtipo de las EA, se hace en fresco o bien la piel obtenida de un borde de una ampolla se fija en solución de Michel. A diferencia de la microscopia electrónica, esta técnica es un método sencillo, económico y rápido.

La microscopia electrónica (ME) de transmisión es el método más importante para demostrar el nivel de la ampolla: los tonofilamentos de los queratinocitos basales, la lámina densa, las fibrillas de anclaje o colágeno de la dermis superior. En la forma simple las ampollas son intraepidérmicas, en las distróficas se ubican en un plano por debajo de la lámina densa, y en las formas de unión de Herlitz dentro de la lámina lúcida (cap. 1).

El análisis de mutaciones es el método ideal para determinar el patrón de herencia y la alteración genética específica de cada individuo; además, constituye una excelente herramienta de investigación, y la base del diagnóstico prenatal.

La fetoscopia y la biopsia prenatal (para ME) se efectúan a las 18 a 20 semanas de gestación.

En países como Inglaterra, Estados Unidos y algunos de Europa es posible realizar el diagnóstico prenatal cuando es conocida la mutación de la familia y existe embarazo. A partir de la sexta semana de embarazo se puede efectuar biopsia de vellosidades coriónicas con la finalidad de conocer si el embrión está afectado o no. También se realiza diagnóstico preimplantación en el blastocisto de ocho células; en esta técnica se analiza una sola célula, y si es normal, el blastocisto es implantado en el útero.

Diagnóstico diferencial

Porfiria eritropoyética (fig. 120-10), eritrodermia ictiosiforme congénita ampollar (fig. 56-8), *incontinentia pigmenti* (fig. 60-1), mastocitosis (fig. 61-4), acrodermatitis enteropática (fig. 63-1), impétigo (figs. 72-1 y 72-2), sífilis prenatal, herpes simple (figs. 105-1 a 105-3) o zoster (figs. 107-1 a 107-3), varicela (fig. 106-1), penfigoide (fig. 40-1) y der-

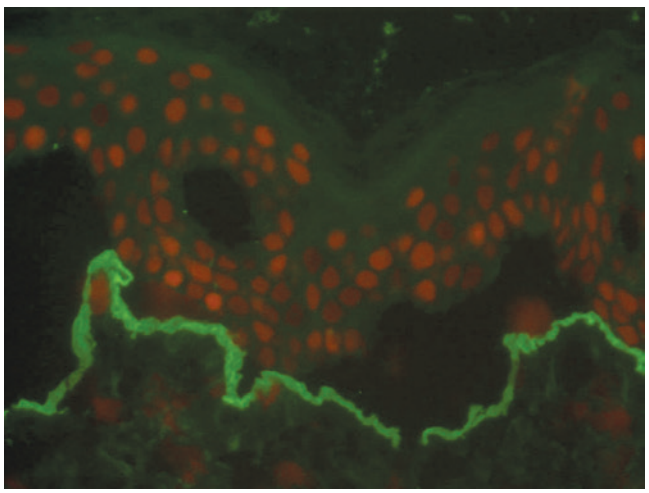


Figura 58-10. Modelo lineal en la basal, C3 e IgG (IFD).

booksmedicos.org

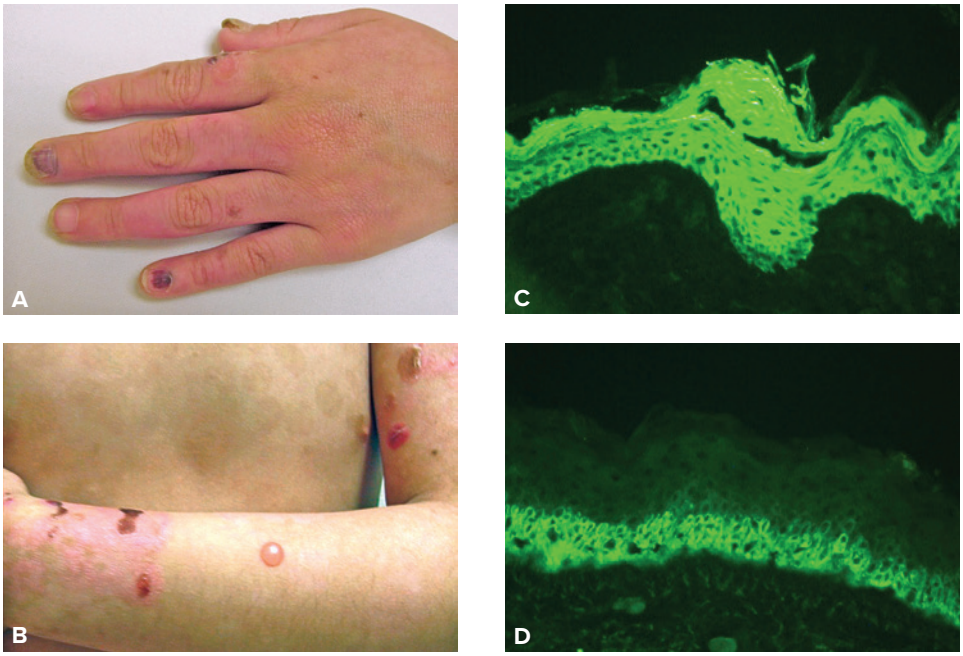


Figura 58-11. EA de unión. **A** y **B**. Manifestaciones clínicas en un paciente con epidermólisis ampollar simple: erosiones y ampollas tensas; **C** y **D**. Tinción para citoqueratinas 5 y 14, las cuales muestran ampollas intraepidérmicas basales (20× y 10×).

matosis ampollares debidas a medicamentos (figs. 13-1 y 14-1), pénfigo (figs. 38-1 a 38-3), dermatitis herpetiforme (fig. 42-1), aplasia *cutis* (fig. 62-1).

Pronóstico

En la forma simple y en las formas distróficas dominantes la evolución por lo general es benigna y la mortalidad es baja. En las formas de unión (letales) y distróficas graves el pronóstico es reservado; el porcentaje de incapacidad es alto, y el carcinoma espinocelular es una causa común de muertes.

Tratamiento

Para el manejo óptimo se requiere la integración de un equipo multidisciplinario con la participación de dermatólogo, cirujano, nutriólogo, odontólogo, fisioterapeuta, enfermera, psicólogo, especialista en medicina del dolor y genetista, entre muchos otros, porque cada paciente tiene diferentes necesidades. Se recomiendan medidas generales como uso de materiales biosintéticos para protección de las lesiones activas y reepitelización de las mismas; evitar traumatismos, uso de ropa y de calzado adecuados, así como de juguetes y muebles de material blando; dieta blanda en presencia de lesiones esofágicas, y prevención de infecciones secundarias.

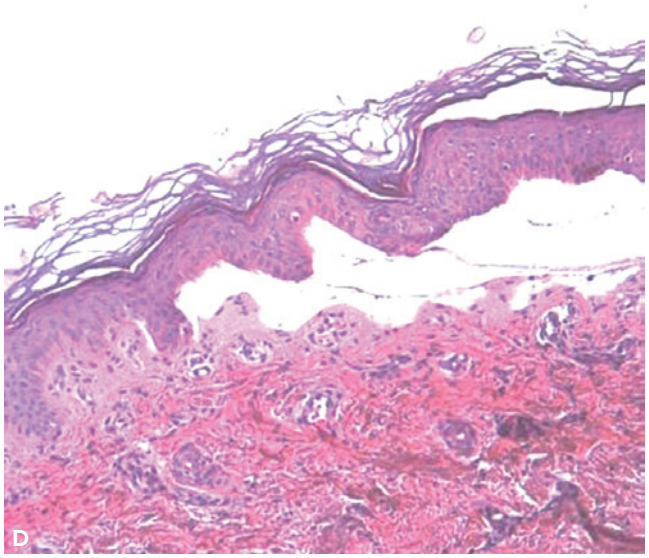
Son importantes la curación de las heridas para su cicatrización, y sobre todo realizar una biopsia de piel de aquéllas en las cuales se sospeche carcinoma espinocelular. Se recomienda ampliamente realizar vendaje de las extremidades; se pone atención especial a la separación de los dedos de las manos a fin de evitar la seudosindactilia. Se recomienda el uso de antibióticos tópicos y sistémicos en caso de infecciones de la piel, tratando de cambiarlos de acuerdo con la resistencia de los agentes causales. Se necesita dieta rica en vitaminas, hierro, proteínas y calorías debido al alto gasto que generan las heridas y principalmente la pérdida de proteínas, electrólitos y sangre.

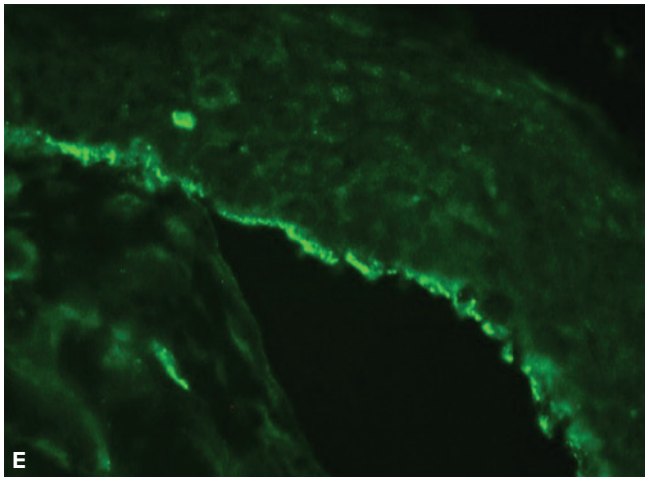
Es importante brindar asesoramiento genético para que se eviten los matrimonios consanguíneos; también lo son la prevención y la rehabilitación, dado que la enfermedad casi siempre origina discapacidad.

Los tratamientos para esta genodermatosis han tenido un gran avance en los últimos años, entre ellos el reemplazo celular, de proteínas, de genes o bien el uso de medicamentos. Por ejemplo, se han aplicado fibroblastos en úlceras crónicas por vía intralesional, e inyecciones de colágeno VII puro en las formas distróficas. Desde 2009 el trasplante de médula ósea parece ser uno de los tratamientos más promisorios para algunas formas de epidermólisis con ciertas características muy bien definidas; sin embargo, son pocos los pacientes tratados y a pesar de obtener muy buenos resultados, el costo y los riesgos que conlleva este tratamiento obligan a esperar cambios futuros. La modificación genómica a través de técnicas de edición del ADN como el CRISPR/Cas-9, representan una herramienta molecular para corregir enfermedades asociadas a mutaciones, las cuales han sido utilizadas como una opción de tratamiento *ex vivo*, donde se corrige la mutación de los queratinocitos para posteriormente realizar el trasplante de piel sana.

Instituciones como DEBRA ofrecen, en América y Europa, asesoramiento y asistencia para el diagnóstico y tratamiento: www.debra.org.mx email: debramexico@hotmail.com

booksmedicos.org





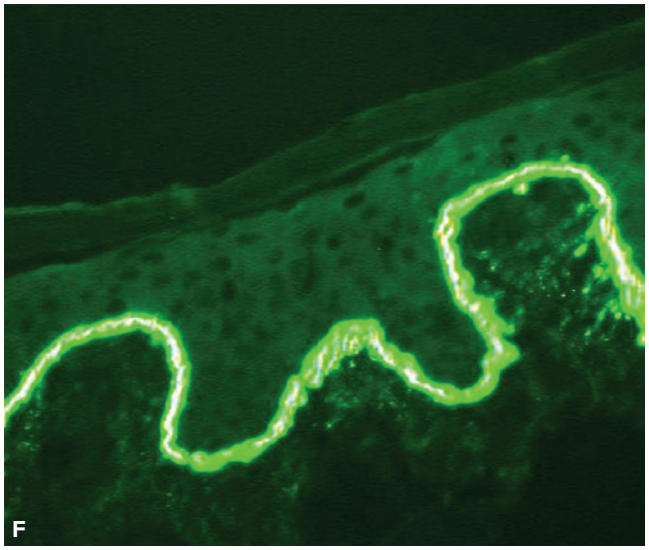


Figura 58-12. **A**, **B** y **C.** EAD. Ampolla EADR-sev gen (epidermólisis ampollosa distrófica recesiva grave generalizada) con erosiones y ampollas en sitios de fricción y seudosindactilia completa en ambas manos acompañada de contracturas. **D** y **E.** Ampolla en la dermis papilar debajo de la lámina lúcida (10×) (colágeno tipo VII). **F.** Control normal comparado con una ampolla en la dermis papilar con colágeno tipo VII marcadamente reducido de intensidad (20×).

booksmedicos.org

Bibliografía

Colgrove N, Elkattah R, Herrell H. *Dystrophic epidermolysis bullosa in pregnancy: a case report of the autosomal dominant subtype and review of the literature*. Case Rep Med 2014; 2014:242046.

El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, *et al. Multicenter consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa*. Orphanet J Rare Dis 2014; 20;9(1):76.

Featherstone C. *Epidermolysis bullosa: from fundamental molecular biology to clinical therapies*. J Invest Dermatol 2007; 127:256-9.

Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, *et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification.* J Am Acad Dermatol 2014; 70(6).

Fine JD, Eady RA, Bauer EA, *et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB.* J Am Acad Dermatol 2008; 58:931-50.

Fine JD, Hintner H. *Vivir con epidermólisis bullosa (EB): Etiología, diagnóstico, asistencia multidisciplinaria, interdisciplinaria y tratamiento*. Viena-Nueva York, Springer-Ver- lag, 2009.

Fine JD, Lady RAJ, Bauer EA, *et al. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa*. J Am Acad Dermatol 2000; 42:1051-66.

Gedde-Dahl T Jr. *Sixteen types of epidermolysis bullosa*. Acta Dermatol Venereol 1981; [suppl] 95:74-87.

Groves RW, Lu Liu P, Dopping-Hepenstal J, *et al. A Homozygous Nonsense Mutation within the Dystonin Gene Coding for the Coiled-Coil Domain of the Epithelial Isoform of BPAG1 Underlies a New Subtype of Autosomal Recessive Epidermolysis Bullosa Simplex*. J Invest Dermatol 2010; 130:1551-1557.

Hon KL, Li JJ, Cheng BL, Luk DC, Murrell DF, Choi PC, Leung AK. *Age and etiology of childhood epidermolysis bullosa mortality.* J Dermatolog Treat 2014:1-5.

Larangeira de Almeida Jr H. *Molecular Genetics of Epidermolysis Bullosa.* An Bras Dermatol 2002; 77(5):519-32.

Salas-Alanís JC. *Las epidermólisis bullosas. El proyecto DEBRA.* Med Cutan Iber Lat Am 2007; 35:165-6.

Salas-Alanís JC, McGrath JA. *Las epidermólisis bulosas distróficas en México: 2470insG representa la mutación más común en 21 familias.* Gac Méd Mex 2006; 142:29-34.

Siañez González C, Pezoa Jares R, Salas-Alanís JC. *Epidermólisis bullosa congénita: Revisión del tema.* Actas Dermosfil 2009; 100:842-856.

Tamayo L. *Epidermólisis bulosa.* En: Ruiz-Maldonado R, Parish LC, Beare JM. *Tratado de dermatología pediátrica*. México DF: Interamericana/McGraw-Hill, 1992: 149-59.

Tolar J, Blazar BR, Wagner JE. *Concise review: Transplantation of human hematopoietic cells for extracellular matrix protein deficiency in epidermolysis bullosa.* Stem Cells 2011; 29(6):900-6.

Uitto J, Richard G. *Progress in epidermolysis bullosa: from eponyms to molecular genetic classification*. Clin Dermatol 2005; 23:33-40.

Vanden Oever MJ, Tolar J. *Advances in understanding and treating dystrophic epidermolysis bullosa.* F1000 Prime Rep 2014; 6:35.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 59

Enfermedad de Darier

Sinonimia

Disqueratosis folicular, enfermedad de Darier-White.

Definición

Genodermatosis autosómica dominante, caracterizada por "pápulas foliculares" hiperqueratósicas, aisladas o agrupadas en placas de aspecto sucio, que predominan en regiones seborreicas y pliegues. La evolución es crónica, y la biopsia muestra acantólisis y disqueratosis folicular que forma granos y cuerpos redondos.

Datos epidemiológicos

Enfermedad rara, con prevalencia estimada de 1 por 55 000 a 100 000 habitantes, e incidencia de 4 por millón en 10 embriogénesis temprana. En teoría, estos pacientes pueden tener hijos que presentan la enfermedad generalizada, por pérdida de la heterocigosidad.

Etiopatogenia

La herencia es autosómica dominante, con penetrancia completa, pero de expresión variable, o sobreviene por neomutación. Se han confirmado anomalías estructurales en el componente de los desmosomas, de uniones de adherencia y citoesqueleto, pero se desconoce la causa de las alteraciones de la cohesión celular. El defecto esencial parece sobrevivir en el complejo desmosoma-tonofilamento (acantólisis, que precede a la hiperqueratosis, pero no la determina) durante la diferenciación del queratinocito, o depender de la regulación anormal de proteasa; hay queratinización epidérmica aberrante. No se han demostrado anormalidades inmunitarias constantes.

Esta enfermedad, algunos cánceres y el pénfigo benigno familiar se deben a una mutación en el gen que codifica para la ATPasa (*ATP2A2*), que se ha ubicado en un *locus* único en el cromosoma 12q23-24.1.

El producto de dicho gen, *SERCA2*, es una bomba de calcio del retículo sarcoplasmático; al parecer la mutación interfiere con las vías de emisión de señales dependientes de calcio que regulan procesos como proliferación celular, diferenciación, montaje desmosomal y adherencia intercelular. Se han descrito más de 270 mutaciones del gen *ATPsA2*.

Las formas localizadas o nevoides tal vez reflejen mosaicismo genético por mutaciones poscigóticas durante la embriogénesis temprana. En teoría, estos pacientes pueden tener hijos que presentan la enfermedad generalizada, por pérdida de la heterocigosidad.

Cuadro clínico

Aparece durante la niñez y empeora durante la adolescencia y la edad adulta. Se circunscribe al cuello, parte alta de la espalda, región esternal, piel cabelluda, pliegues auriculares y nasogenianos, así como dorso de las manos; predomina en sitios seborreicos (92%), pliegues (82%), o es prácticamente generalizada (fig. 59-1). Se caracteriza por elevaciones queratósicas, del color de la piel o rojo-amarillentas ("pápulas foliculares"), aisladas o agrupadas en placas escamosas, de superficie rugosa y aspecto sucio; puede haber pústulas y ampollas (fig. 59-2).

Las lesiones en pliegues y en los pies adoptan aspecto papilomatoso o verrugoso. Existe hiperqueratosis palmoplantar (84%); 50% de los pacientes muestra lesiones verruciformes acrales (fig. 59-3).

En la cavidad oral se observan lesiones papulares en "papel de lija". Puede observarse leucoplasia (19%) oral, esofágica, genital o rectal. Las uñas son frágiles y presentan estrías longitudinales, lesiones distales en "V", e hiperqueratosis subungueal (fig. 59-4).

Figura 59-1. **A.** Enfermedad de Darier: lesiones en áreas fotoexpuestas. **B.** Enfermedad de Darier: pápulas disqueratósicas.

booksmedicos.org

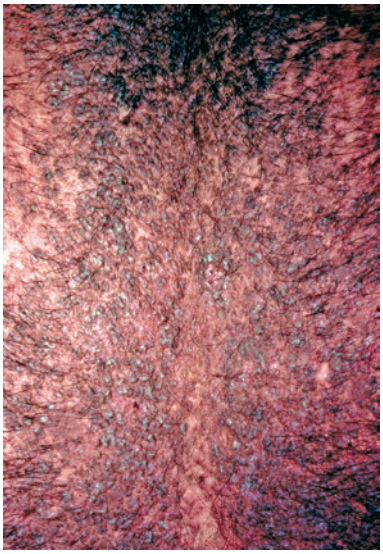


Figura 59-2. Enfermedad de Darier: lesiones en el tronco.

Inicia durante la primera o segunda década de la vida. La evolución es crónica; las lesiones aumentan con la edad o evolucionan con periodos prolongados de estabilidad; empeoran con la exposición a la luz solar (58%), sudoración y traumatismos menores e incluso estrés; a menudo comienzan durante el verano, y pueden generar prurito, dolor y mal olor; suele haber infecciones bacterianas agregadas, especialmente en pliegues, y dependen de la maceración. Pueden acompañarse de alteraciones neuropsiquiátricas (incapacidad intelectual y cognitiva) y otras anomalías óseas, salivales, renales y ectodérmicas.

Se han descrito varias formas clínicas: vesiculoampollar, hiperqueratósica o cornificante, comedónica, acral, punteada, hemorrágica y segmentaria. Algunos consideran

Figura 59-3. Enfermedad de Darier: lesiones verruciformes en las piernas.

Figura 59-4. **A.** Uñas con estrías longitudinales y lesiones en V. **B.** Enfermedad de Darier: lesiones ungueales.

enfermedades distintas a las formas abortivas en banda o zoniformes; se señalan dos fenotipos, el 1 o circunscrito y el 2 que se combina con afección difusa. La dermatosis lineal metamérica también se conoce como nevo epidérmico acantolítico disqueratósico; cuando se localiza en el dorso de las manos se conoce como acroqueratosis verruciforme de Hopf (fig. 59-5).

Datos histopatológicos

En la epidermis, disqueratosis, con formación de cuerpos redondos y granos; los primeros son células con núcleo basófilo y citoplasma eosinófilo; los granos son células con núcleo alargado y picnótico, y citoplasma escaso; también se presenta acantólisis suprabasal, con formación de fisuras y células acantolíticas, papilas alargadas o vellosidades (fig. 59-6).

Asimismo, se observan hiperqueratosis, acantosis, papilomatosis, tapones córneos e incluso hiperplasia seudoepiteliomatosa. En la dermis existe infiltrado crónico inflamatorio.

booksmedicos.org

Figura 59-5. Nevo verrugoso disqueratósico acantolítico.

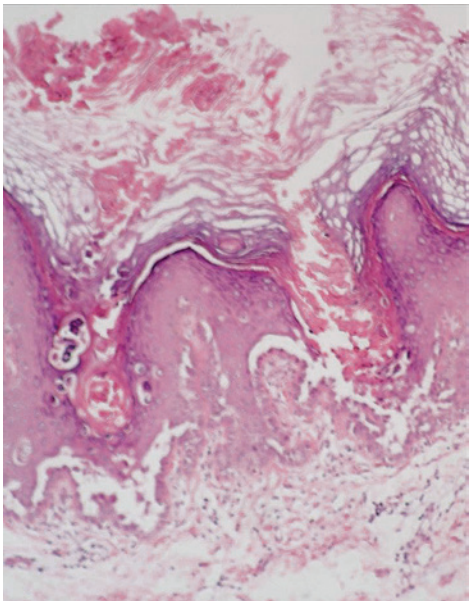


Figura 59-6. Acantólisis suprabasal: cuerpos redondos y granos (HE, 20×).

Datos de laboratorio

El citodiagnóstico de Tzanck muestra las estructuras de los granos córneos.

Diagnóstico diferencial

Epidermodisplasia verruciforme (figs. 115-1 y 115-2), verrugas planas (figs. 113-7 y 113-8), acroqueratosis verruciforme, hiperqueratosis epidermolítica (figs. 56-10 y 56-11), ictiosis (figs. 56-1 y 56-2), pénfigo benigno familiar (fig. 39-1), papilomatosis confluente y reticulada (figs. 165-1 y 165-2), acantosis *nigricans* (fig. 116-1), efélides, nevos (figs. 125-1, 124-1 y 124-2), pitiriasis versicolor (figs. 95-3 y 95-4), dermatosis acantolítica transitoria, enfermedad de Kyrle, dermatitis seborreica y queratosis pilar (cap. 10).

Tratamiento

Queratolíticos en dosis altas, como ácido salicílico al 3 a 20% en vaselina o en glicerolado de almidón. El ácido retinoico local es activo, pero irritante; se aplica loción al 0.05 a 0.1%, o crema al 0.5%, 2 o 3 veces al día (véase cap. 169). Se usan otros retinoides tópicos, como el adapaleno y tazaroteno (véase cap. 169); urea en crema o loción al 10 a 20%, dos veces al día, o 5-fluorouracilo al 5%. El gel de diclofenaco de sodio al 3%. Hasta antes del advenimiento de los retinoides aromáticos se usó la vitamina A en dosis altas, hasta 300 000 UI/día.

Se recomiendan los retinoides aromáticos por vía oral (véase cap. 169). Puede usarse acitretina, 10 a 25 mg/día, e incluso isotretinoína, 0.5 mg/kg/día durante 16 semanas; el etretinato ya no está disponible; una nueva alternativa es la alitretinoína. Deben administrarse de manera continua para evitar recidivas; al parecer con estas dosis bajas de sostén los efectos adversos son mínimos (se requiere anticoncepción estricta; cap. 2).

Los glucocorticoides tópicos sólo generan alivio transitorio, o bien exacerban la enfermedad (véase cap. 169). Se pueden usar protectores solares y evitar exposición a la luz. En algunos casos se ha utilizado electrocirugía y láser YAG, pulsado de anilinas y CO_2.

El apoyo psicológico y la reintegración social son muy importantes.

Bibliografía

Anuset D, Goutorbe C, Bernard P, Reguiai Z. *Efficacy of oral alitretinoin for the treatment of Darier disease: A case report*. J Am Acad Dermatol 2014; 71(2):e46-8.

Berg D, Basset AS. *Darier's disease: current understanding of pathogenesis and future role of genetic studies*. Int J Dermatol 1993; 32(6):397-400.

Burge SM, Wilkinson JD. *Darier-White disease. A review of clinical features in 163 patients*. J Am Acad Dermatol 1992; 27:-40-50.

Campos-Fernández MM, Serra E, Alomar A, *et al. Enfermedad de Darier-White: revisión.* Dermatología CMQ 2006; 4(4): 261-7.

Cederlöf M, Karlsson R, Larsson H, *et al.* Intellectual disability and cognitive ability in Darier disease: Swedish nation-wide study. Br J Dermatol 2015;173(1):155-8.

Chacon GR, Wolfson DJ, Palacio C, Sinha AA. *Darier's disease: a commonly misdiagnosed cutaneous disorder*. J Drugs Dermatol 2008; 7(4):387-90.

booksmedicos.org

Degos R. *Dermatologie*. Paris: Flammarion 1981:311-6.

Engin B, Kutlubay Z, Erkan E, Tüzün Y. *Darier disease: A fold (intertriginous) dermatosis*. Clin Dermatol 2015;33(4):448-51.

Fong G, Capaldi L, Sweeney SM, *et al. Congenital Darier disease*. J Am Acad Dermatol 2008; 59(2 Suppl 1):S50-1.

Godic A, Korosec B, Miljkovic J, *et al. Four novel ATP2a2 mutations in Slovenian patients with Darier Disease*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:819-23.

Iglesias-Díez L, Guerra-Tapia A, Ortiz-Romero PC. *Tratado de dermatología*. 2a ed. Madrid. Interamericana McGrawHill 2004; 290-2.

Leong IUS, Stuckey A, Ahanian T, *et al. Novel mulations in Darier disease and association to selfreported disease severity*. PLoS One 2017; 12(10):e0186356.

Letulé V, Herzinger T, Ruzicka T, Molin S. *Treatment of Darier disease with oral alitretinoin.* Clin Exp Dermatol 2013; 38(5):523-5.

Millán-Parrilla F, Rodrigo-Nicolás B, Molés-Poveda P, *et al. Improvement of Darier disease with diclofenac sodium 3% gel.* J Am Acad Dermatol 2014; 70(4):e89-90.

Moriuchi R, Akiyama M, Onozuka T, Shimizu H. *A novel ATP2A2 missense mutation p.Asp254Gly in Darier disease restricted to the extremities*. J Am Acad Dermatol 2008; 58(5 Suppl 1):S116-8.

Palacios-Álvarez I, Andrés-Ramos I, Silva MY, Simal G. *Treatment of Darier's disease with diclofenac sodium 3% gel*. Dermatol Ther. 2017 May;30(3).

Roos S, Karsai S, Ockenfel HM, Raulin C. *Successful treatment of Darier disease with the flashlamp-pumped pulsed-dye laser*. Arch Dermatol 2008; 144(8):1073-5.

Santos-Alarcon S, Sanchis-Sanchez C, Mateu-Puchades A. *Diclofenac sodium 3% gel for darier's disease treatment*. Dermatol Online J. 20168;22 (4)

Schmidt H, Ochsendorf FR, Wolter M, *et al. Topical 5-fluorouracil in Darier disease*. Br J Dermatol 2008; 158(6):1393-6.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005: 42-3.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 60

Incontinencia *pigmenti*

Sinonimia

Síndrome de Bloch-Sulzberger.

Definición

Enfermedad multisistémica hereditaria rara, de transmisión dominante, ligada a X y mortal en varones. Es casi exclusiva de mujeres y se caracteriza por manifestaciones en etapas tempranas de la vida. Ocurre en recién nacidos y lactantes. Pasa por cuatro fases: inflamatoria, verrugosa, pigmentada y atrófica, además de posibles anomalías del desarrollo que siguen las líneas de Blaschko.* Se relaciona con alteraciones dentales, oculares y del sistema nervioso central (SNC); existe una variedad acromiante.

Datos epidemiológicos

Es rara; predomina en mujeres, con una proporción de 35:1 en el ámbito mundial. El pronóstico es benigno, salvo ante anomalías sistémicas. En cerca de 50% de los casos existen antecedentes familiares. Hasta 1976 la bibliografía médica mundial reunía 653 casos, y de ellos sólo 30 en varones; en Italia en un solo centro han reunido 386 casos en 13 años. A la fecha se tienen registrados entre 900 y 1 200 casos. De la forma de Ito se calcula un caso por cada 8 000 pacientes en hospitales pediátricos, y la bibliografía médica registra alrededor de 200 casos. En México, en el Instituto Nacional de Pediatría se han informado 30 casos; predomina en mujeres, con una proporción de 2.5:1, y es más frecuente en personas de piel morena o negra.

Etiopatogenia

Es una displasia neuroectodérmica rara con herencia dominante ligada a X (Xq28) originada por mutaciones en el gen *IKBKG* [antes denominado *NEMO* (NF-κB essential modulator)]. La mayoría de las mutaciones ocurren en los exones 4 a 10 del gen, lo que da lugar al fracaso de la activación del factor nuclear κB (NF-κB), factor de transcripción esencial en procesos de inflamación, inmunidad y apoptosis. Cuando se presenta supresión total de la síntesis de la proteína (mutación amórfica), hay incontinencia pigmentaria, pero si la mutación no suprime del todo la función del gen (mutación hipomórfica), causa displasia ectodérmica o inmunodeficiencia en los varones. La transmisión al varón casi siempre origina muerte fetal, y se debe a una mutación del cromosoma X en la banda Xp11, o a mutación de media cromátide (*half chromatid*). Quizás haya roturas cromosómicas frecuentes, pero con cariotipo normal.

En la hipomelanosis de Ito se ha demostrado mosaicismo cromosómico en menos de 50%; se ha sugerido herencia autosómica dominante y se ha documentado translocación de los cromosomas 2 y 7. Se considera un fenotipo con manchas lineales que siguen las líneas de Blaschko, en relación con enfermedad sistémica.

Clasificación

De Bloch-Sulzberger, e *incontinentia pigmenti achromians* (forma acromiante o hipomelanosis de Ito). La existencia de esta última no tiene aceptación universal, dado que se engloba dentro del término mosaicismo pigmentario.

Cuadro clínico

El tipo de Bloch-Sulzberger evoluciona en cuatro etapas, que en ocasiones se superponen; casi nunca afecta la cara:

1. *Eritematovesicular o inflamatoria*. Aparece en las dos primeras semanas posteriores al nacimiento (87 a 96%), excepcionalmente después del primer año, y se caracteriza por lesiones papulovesiculares sobre una zona eritematosa, con distribución lineal o zoniforme a menudo en las extremidades (fig. 60-1).
2. *Hipertrófica o verrugosa liquenoide.* Empieza entre la segunda y sexta semanas de vida, y persiste 6 a 12 meses; las lesiones son verrugosidades hiperqueratósicas en el sitio de otras que ya desaparecieron, o pueden coexistir; se resuelve sola (fig. 60-1).
3. *Pigmentada*. Se manifiesta entre los 12 y 26 meses de edad (figs. 60-2 y 60-3); hay manchas de color café (marrón) oscuro, lineales, jaspeadas o en arabesco, que predominan en el tronco y siguen las líneas de Blaschko; por lo general desaparecen luego de la adolescencia.

* En 1901, Blaschko describió el modelo lineal que lleva su nombre (véase esquema 60-1); se expresa en un dibujo de líneas perpendiculares con forma de espiral o banda en las extremidades, de "V" en el dorso, "S" en el abdomen y "U" invertida en la cara anterior de uno u otro hemitórax. Parecen reflejar cambios embrionarios tempranos, resultado de quimerismo y mosaicismo. No deben confundirse con dermatomas, que son las áreas de piel inervadas por un nervio y que en las extremidades dependen de la rotación embrionaria.

booksmedicos.org

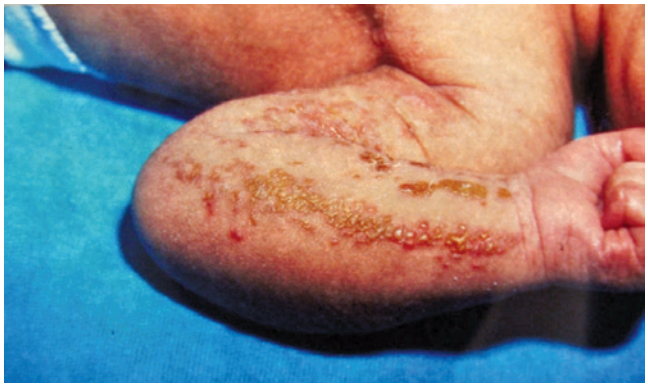


Figura 60-1. *Incontinentia pigmenti*: etapa inflamatoria y verrugosa.

4. *Atrófica*. Se informa poco con este nombre, dado que no se incluía en la clasificación original; se caracteriza por líneas de hipopigmentación (14%) y atrofia poco notorias en las extremidades inferiores, con decremento de la sudoración. En 14 a 40% las lesiones son pigmentadas sin haber pasado por las etapas previas; con frecuencia se acompañan de alteraciones sistémicas.

Se encuentran manifestaciones extracutáneas en 74 a 94% de los enfermos, especialmente en SNC (81%), como convulsiones, retraso mental, hemiparesia, microencefalia, espasticidad, ataxia cerebelosa y coma; el músculo estriado (40%); los ojos (20 a 40%) lo grave es la vasculopatía retiniana, así como estrabismo e hipertelorismo y en los dientes, como adoncia y displasia dental. Las lesiones suelen ser bilaterales.

Figura 60-2. *Incontinentia pigmenti*: fase pigmentada.

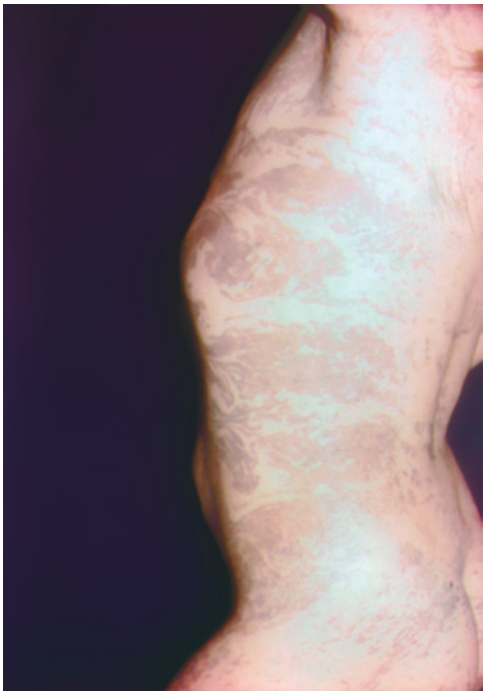


Figura 60-3. Lesiones pigmentadas que siguen las líneas de Blaschko.

Es posible que la *variedad acromiante* de Ito sólo corresponda a una fase resolutiva terminal hipopigmentada; existe una reducción de la melanina epidérmica. Las bandas hipopigmentadas siguen las líneas de Blaschko ("panqué marmoleado"); cuando estas bandas en remolino se encuentran en más de dos dermatomas son muy sugestivas del diagnóstico; en general son congénitas y permanecen estables durante la niñez (fig. 60-4). Esta variedad no va precedida por lesiones inflamatorias. También se relaciona con múltiples defectos congénitos. Ruiz Maldonado y colaboradores han propuesto algunos criterios para separar la hipomelanosis de otras alteraciones pigmentarias (cuadro 60-1). En 50 a 80% de los enfermos se observan lesiones cutáneas y sistémicas concomitantes: alopecia atrófica por aplasia (30%); distrofia ungueal (10%); alteraciones de la queratinización; apéndices cutáneos; alteraciones dentales mayores en 65%, como anodoncia parcial (43%), retraso de la erupción dentaria, y dientes en clavija o cónicos (30%); alteraciones oculares (25 a 35%), como estrabismo (18%), catarata, atrofia óptica y desprendimiento de retina.

Hay afección del SNC en 33%, con convulsiones, retraso mental, alteraciones del lenguaje, psiquiátricas, parálisis espástica y anomalías estructurales musculoesqueléticas; puede haber diferentes alteraciones óseas.

En varones se ha relacionado con síndrome de Klinefelter.

Datos histopatológicos

En la fase inflamatoria se observan vesículas intraepidérmicas bajo la capa córnea, con espongiosis e infiltrado infla-

booksmedicos.org

Cuadro 60-1. Criterios diagnósticos en la hipomelanosis de Ito.

Criterio	Características
1. *Sine qua non*	Hipopigmentación en bandas lineales o placas en más de dos segmentos, congénita o de adquisición temprana.
2. Mayor	Una o más anormalidades del sistema nervioso o musculoesquelético.
3. Menor	Dos o más malformaciones diferentes (pelo, dientes, uñas); anormalidades del pezón; alteraciones cromosómicas; queratinocitos apoptósicos.

Diagnóstico definitivo: criterio 1, más uno o más criterios mayores o dos o más menores.
Diagnóstico preliminar: criterio 1, solo o aunado a uno menor.

matorio superficial polimorfo con muchos eosinófilos; en la verrugosa, hiperqueratosis y acantosis, a veces con células disqueratósicas; en la pigmentada, adelgazamiento epidérmico, degeneración hidrópica de la basal, con melanina y melanófagos en dermis superior (*incontinentia pigmenti*). En la forma acromiante se observa disminución del tamaño y el número de melanocitos y melanosomas, así como de los anexos (unidades pilosebáceas y glándulas ecrinas); existen cuerpos apoptósicos en la epidermis y la dermis papilar.

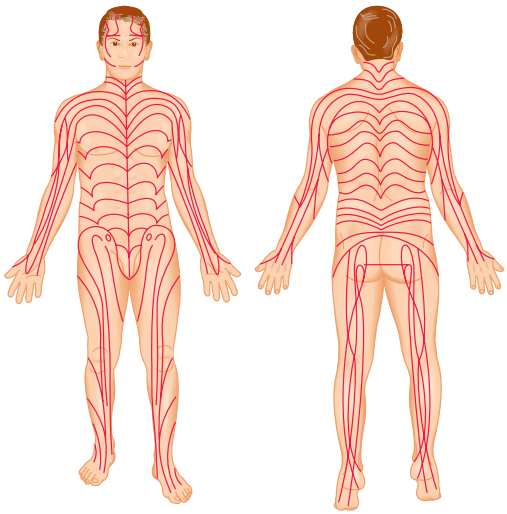
Datos de laboratorio

Es útil la luz de Wood, principalmente en caso de hipocromía. La biometría muestra leucocitosis con eosinofilia de más de 5% durante la tercera y cuarta semanas de vida. Se ha encontrado defecto de la quimiotaxis de polimorfonucleares.

Figura 60-4. *Incontinentia pigmenti achromians.*

Diagnóstico diferencial

Depende de la fase; puede incluir impétigo (fig. 72-1), herpes simple (fig. 105-3), dermatitis herpetiforme (fig. 42-1), prurigos (figs. 17-2 y 17-3), epidermólisis ampollar (figs. 58-1 y 58-2), mastocitosis (figs. 61-1 a 61-5), *nevus unius lateris*, liquen plano (fig. 49-1), ictiosis *hystrix* (fig. 56-12), acantosis *nigricans* (fig. 116-1), fotodermatosis (fig. 4-7), pigmentación residual e hipermelanosis nevoide en remolino. Esta última a diferencia de la *incontinentia pigmenti* aparece desde el nacimiento con manchas en remolino que siguen las líneas de Blaschko (sin etapa inflamatoria previa), se presenta pigmentación de la capa basal epidérmica y no hay alteraciones extracutáneas (esquema 60-1).



Esquema 60-1. Líneas de Blaschko.

60a Síndrome de Franceschetti Jadasshon-Naegeli

Es una variedad de displasia ectodérmica hipohidrótica, con pigmentación reticulada del cuello, cintura y axilas, además de distrofia ungueal y dientes amarillos. Se relaciona con queratodermia palmoplantar, hipoplasia e hipofunción sudoral y trastornos vasomotores. Afecta a ambos sexos, y no se observan anormalidades oculares ni del pelo (figs. 64-1 y 65-1).

booksmedicos.org

Tratamiento

No hay tratamiento específico. Cuando la primera fase es muy intensa se administran antiinflamatorios. Deben tratarse las infecciones agregadas. Son importantes los estudios neurológico, oftalmológico y odontológico; si no existen convulsiones durante la niñez, el desarrollo es normal. La vigilancia oftalmológica es importante antes del primer año de edad. En casos de retinopatía se recurre a fotocoagulación y criocirugía. Se requiere consejo genético.

Bibliografía

Azizzadeh M, Rezaei M, Hashemi N. *Incontinentia pigmenti: a newborn with characteristic skin lesions and bilateral optic atrophy: case report and review of literature*. Acta Med Iran 2013; 51(11):805-10.

Berlin AL, Paller AS, Chan L. *Incontinentia pigmenti: A review and update on the molecular basis of pathophysiology*. J Am Acad Dermatol 2002; 47(2):169-87.

Bodemer C. *Incontinentia pigmenti and hypomelanosis of Ito*. Handb Clin Neurol 2013; 111:341-7.

Carney RG Jr. *Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis.* Arch Dermatol 1976; 112:535-42.

Fusco F, Paciolla M, Conte MI, *et al. Incontinentia pigmenti: report on data from 2000 to 2013.* Orphanet J Rare Dis 2014; 9:93.

Greene-Roethke C. *Incontinentia pigmenti: a summary review of this rare ectodermal dysplasia with neurologic manifestations, including treatment protocols.* J Pediatr Health Care 2017;31:e45-e52.

Hadj-Rabia S, Rimella A, Smahi A, *et al. Clinical and histologic features of incontinentia pigmenti in adults with nuclear factor-kB essential modulator gene mutation.* J Am Acad Dermatol 2011; 64:508-15.

Loh NR, Jadresic LP, Whitelaw A. *A genetic cause for neonatal encephalopathy: incontinentia pigmenti with NEMO mutation*. Acta Paediatr 2008; 97(3):379-81.

Lu Y, Zhu WY. *Linear and whorled nevoid hypermelanosis complicated with inflammatory linear verrucous epidermal nevus and ichthyosis vulgaris*. J Dermatol 2007; 34(11):7658.

Marques GF, Tonello CS, Sousa JM. *Incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a rare X-linked genodermatosis.* An Bras Dermatol 2014; 89(3):486-9.

Mullan E, Barbarian M, Trakadis Y, Moroz B. *Incontinentia pigmenti in an XY boy: case report and review of the literature*. J Cutan Med Surg 2014; 18(2):119-22.

Orlow SJ, Watsky KL, Bolognia JL. *Skin and bones*. J Am Acad Dermatol 1991; 25:205-21.

Portaleone D, Taroni E, Micheli S, *et al. Incontinentia pigmenti: case report*. Pediatr Med Chir 2007; 29(6):343-5.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders.* 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005:-70-75.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 61

Mastocitosis

Sinonimia

Urticaria pigmentaria, urticaria pigmentosa eruptiva de Nettelship.

Definición

Cuadros heterogéneos producidos por presencia anormal de mastocitos (células cebadas) en diferentes tejidos, por lo regular en la piel, que pueden manifestarse por manchas, ampollas, tumores o eritrodermia; se forman ronchas al frotar las lesiones; la evolución es benigna, con tendencia a la curación espontánea, pero puede afectar otros sistemas, como el esquelético, hematopoyético, gastrointestinal, cardiopulmonar y nervioso central, o ser de tipo neoplásico.

Datos epidemiológicos

Afecta más a niños (60 a 80%); la edad predominante de inicio es el primer año de vida y es congénita en 18 a 31%; el trastorno es raro en adultos; se han descrito menos de 100 casos de la forma familiar. Ocurre en ambos sexos y cualquier raza; se estima una incidencia de 1 en 1 000 a 8 000 casos dermatológicos.

Etiopatogenia

Desconocida. Representa una respuesta hiperplásica a un estímulo anormal; se debe a proliferación y acumulación patológica de mastocitos, y los síntomas (eritema, ronchas, prurito) se producen por liberación de sus mediadores inflamatorios, principalmente histamina, que causa más desgranulación, y la liberación de otros mediadores como heparina, triptasa, quimasa, leucotrienos, prostaglandinas. También puede haber dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, cefalea, inestabilidad vascular, hipotensión y alteraciones neuropsiquiátricas. Los mastocitos tienen su origen en una célula madre pluripotencial de la médula ósea, que expresa CD34. La diferenciación de células madres hacia mastocitos es promovida por el factor de células madre derivado de fibroblastos o factor de crecimiento de mastocitos, que es el ligando del receptor c-kit expresado en los mastocitos. Además de regular el desarrollo y la proliferación de éstos, el ligando puede amplificar la liberación de histamina inducida por otros mediadores.

C-kit también se expresa en los melanocitos, lo que pudiera explicar la hiperpigmentación. Se han encontrado mutaciones somáticas activadoras en c-kit (codones 816, 560 y 839) en pacientes con mastocitosis pediátrica y leucemia mastocitaria; la mayor parte de las formas familiares se vinculan a dichas mutaciones. La mastocitosis se puede relacionar con trastornos mieloproliferativos y mielodisplásicos.

Clasificación de la OMS

I. Mastocitosis cutáneas:
   - *a)* Urticaria pigmentaria o maculopapular.
   - *b)* Mastocitoma.
   - *c)* Mastocitosis cutánea difusa.

II. Mastocitosis sistémicas indolentes.
   - *a)* Mastocitosis latente.
   - *b)* Mastocitosis aislada de médula ósea.

III. Mastocitosis sistémica con enfermedad hematológica asociada, clonal de linaje no-mastocito.
IV. Mastocitosis sistémica agresiva.
V. Leucemia mastocitaria.
VI. Sarcoma mastocitario.
VII. Mastocitoma extracutáneo.

Cuadro clínico

En la *urticaria pigmentaria* (fig. 61-1) las lesiones se localizan en tronco (92%), cuello y extremidades, con excepción de cara, palmas de las manos y plantas de los pies. Se encuentran manchas (82%) de algunos milímetros a 1 o 2 cm, de color café (marrón) claro o amarillento, que recuerdan la piel de leopardo; puede haber pápulas y con menos frecuencia nódulos, ampollas, telangiectasias, petequias o equimosis; excepcionalmente hay eritrodermia, que por lo general empieza como ampollas hemorrágicas, y luego adopta aspecto de cáscara de naranja (figs. 61-2 a 61-4). Los estímulos físicos, químicos, mecánicos o emocionales ocasionan ronchas pruriginosas; en formas muy extensas puede haber hipotensión, choque, diarrea y complicaciones gastrointestinales.

Siempre existe signo de Darier: formación de una roncha al frotar una mancha o pápula; en ocasiones se forma una ampolla (fig. 61-5). En 50% de los enfermos simula dermografismo.

booksmedicos.org

Figura 61-1. Urticaria pigmentaria.

Figura 61-2. Mastocitosis papulosa.

Figura 61-3. Mastocitosis ampollar.

Figura 61-4. Mastocitosis nodular: lesiones en la cabeza.

Las lesiones aparecen entre los 3 y 9 meses de vida, y desaparecen en 50% en la adolescencia. Pueden exacerbarse con cambios climáticos, ingestión de bebidas calientes, alimentos condimentados, alcohol o medicamentos (cuadro 61-1).

Se han reconocido diferentes variedades clínicas según el tipo de lesiones, éstas son: papulares (fig. 61-2), nodulares (fig. 61-4), ampollares (fig. 61-3) y telangiectásicas. Pueden evolucionar hacia una anetodermia secundaria.

El *mastocitoma solitario* es congénito o aparece en el tronco o las extremidades a las pocas semanas de vida, como una o varias lesiones de algunos milímetros a varios

Figura 61-5. Signo de Darier, con formación de ampolla.

booksmedicos.org

Cuadro 61-1. Desgranuladores de mastocitos.

Estímulo inmunitario (IgE)
Anafilatoxinas (C5A, C3A)
Estímulo físico (frío, calor, luz, fricción)
Toxinas bacterianas
Venenos (de víbora, abejas, moluscos)
Polipéptidos biológicos (liberados por áscaris, langostas y langostinos)
Polímeros (dextrano)
Alcohol
Fármacos: ácido acetilsalicílico, alcohol, narcóticos (codeína, morfina, meperidina), polimixina B, anfotericina B, d-tubocurarina, quinina, medios de contraste radiográfi cos (yodo), escopolamina, galamina, decametrina, reserpina

centímetros, de color café claro o amarillento, con signo de Darier (fig. 61-6).

La *mastocitosis cutánea difusa* es casi exclusiva de los niños. Se caracteriza por piel engrosada, con aspecto de piel de naranja, con una coloración eritematomarrón. Hay dermografismo y con frecuencia formación de ampollas hemorrágicas.

Estos cuadros evolucionan con rapidez, pero una vez establecidos permanecen estacionarios durante años, con brotes de agudización y mejoría progresiva con la edad. Si se inician en el transcurso de la niñez, 50% remite durante la adolescencia. La recuperación total es rara, aunque se han informado curaciones espontáneas.

En la telangiectasia macular eruptiva *perstans,* que es la variante más rara (no aparece en la clasificación de la OMS) y casi exclusiva de adultos, se observan máculas telangiectásicas de color eritemato-marrón, aunados a prurito y dermografismo. No se presenta afección sistémica.

Las mastocitosis sistémicas son raras y predominan en adultos. Puede o no haber manifestaciones cutáneas. La urticaria pigmentaria se observa en >90% de los pacientes con mastocitosis sistémica indolente y en <50% de los pacientes

Cuadro 61-2. Criterios para el diagnóstico de mastocitosis sistémica.

(Mayor y uno menor, o tres menores)
Mayor
Infiltrado multifocal de mastocitos en MO y/u otros órganos
Menores
Más de 25% de mastocitos atípicos en aspirados de MO o en cortes histológicos
Mutación de c-kit 816*
Mastocitos con expresión de CD25 o CD2*
Triptasa mayor de 20 ng/por mL

MO, médula ósea; *MO, sangre o tejido afectado.

con mastocitosis sistémica con enfermedad hematológica asociada o mastocitosis sistémica agresiva y pueden desaparecer con el tiempo, sin que ello signifique mejoría de la enfermedad. Se afectan órganos o tejidos extracutáneos, sobre todo huesos, hígado, bazo y tubo digestivo; puede haber osteoporosis u osteoesclerosis, náuseas, vómito o diarrea. Se considera que 24% de estas formas son neoplásicas, y suelen relacionarse con leucemia, linfomas o con síndromes mieloproliferativos (cuadro 61-2).

Datos histopatológicos

La biopsia confirma el diagnóstico; debe obtenerse con infiltración anestésica de la región adyacente, y de preferencia sin epinefrina, a fin de evitar la desgranulación de mastocitos. En las partes superior y media de la dermis se observan conglomerados de mastocitos, o estos últimos pueden ser perivasculares y perianexiales, a veces de tipo tumoral; estas células se demuestran mejor con azul de toluidina (fig. 61-7) o Giemsa, debido a su metacromasia; a menudo se observa edema y eosinófilos. Las alteraciones epidérmicas son secundarias; hay aumento de pigmento melánico.

Figura 61-6. Mastocitoma.

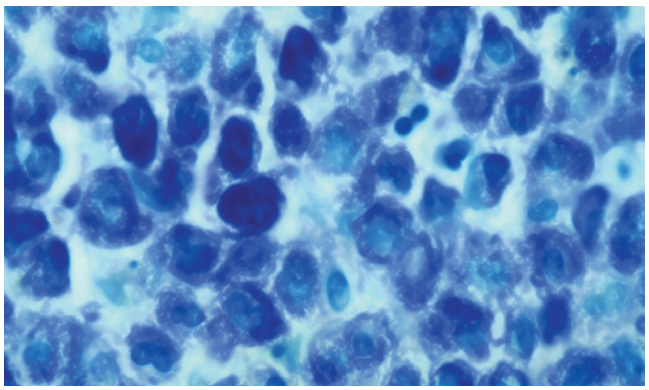


Figura 61-7. Datos histopatológicos de la mastocitosis (azul de toluidina, 40×).

booksmedicos.org

Datos de laboratorio

Pueden observarse cantidades aumentadas de ácido hialurónico y otros mucopolisacáridos en la orina, y linfocitosis relativa. Si están disponibles podrían efectuarse cuantificaciones bioquímicas de mediadores de mastocitos como triptasa, histamina y sus metabolitos, prostaglandina D_2 (PgD_2) y heparina. Las formas sistémicas se diagnostican por la presencia de infiltrados densos de mastocitos en la médula ósea u otros órganos internos; aspirado de médula ósea o biopsia de tejido con más de 25% de mastocitos atípicos, triptasa sérica total de más de 20 ng/mL, mutaciones de c-kit, y aumento de fosfatasa alcalina y β_2-microglobulina. Se evalúa la utilidad de la dermatoscopia por la presencia de una red de pigmento y un patrón vascular reticular.

Diagnóstico diferencial

Urticaria (fig. 20-1), eritema pigmentado fijo (figs. 11-2 a 11-4), liquen plano (figs. 49-1 y 49-10), sifílides papulosa (figs. 51-5 y 51-6), púrpuras (figs. 168-10 a 168-13), xantomas (figs. 122-2 y 122-3), xantogranuloma (fig. 145-1).

Tratamiento

No existe uno eficaz, pero debe ser conservador y sintomático. Han de observarse medidas higiénicas que incluyan evitación de estímulos inmunitarios y de otros tipos, como exposición a cambios bruscos de temperatura y frote de la piel durante el baño; se evita la ingestión de plátanos y de algunos medicamentos (cuadro 61-1), dado que estimulan la aparición de las ronchas y el prurito. En presencia de este último pueden usarse diferentes antihistamínicos o antiserotonínicos; hidroxicina o clorfeniramina; ketotifeno o azelastina; cromoglicato de sodio, 5 mg/kg/día, que en adultos es más eficaz antes de las comidas; pueden resultar útiles la doxepina o la nueva generación de antihistamínicos como cetirizina y fexofenadina.

El ácido acetilsalicílico es motivo de controversia; genera desgranulación, pero bloquea las prostaglandinas, reduce el enrojecimiento y la taquicardia, pero puede causar colapso o exacerbar úlcera péptica. En mastocitosis ampollar se ha empleado nifedipina, 0.3 mg/kg/día en dosis divididas cada 8 h. En caso de síntomas gastrointestinales se administran cimetidina o ranitidina. Se han llegado a usar glucocorticoides bajo oclusión y por vía intralesional (véase cap. 169); inhibidores de calcineurina como tacrolimus y pimecrolimus. Puede ser útil la terapia con PUVA; en la forma telangiectásica, láser de anilinas.

El mastocitoma puede extirparse quirúrgicamente. En las formas extensas es necesario advertir a la familia respecto a la posibilidad de anafilaxia, y dar educación en cuanto a métodos de urgencia, en especial disponer de epinefrina. En las formas malignas está indicado el tratamiento de la neoplasia. Hay poca experiencia con el interferón α_{2b}, inhibidores de leucotrienos; los inhibidores de la tirosina cinasa, como el imatinib y otros biológicos como el omalizumab (véase el cap. 169); la esplenectomía, o el trasplante de médula ósea. En Estados Unidos existe una Sociedad de Mastocitosis que promueve la investigación y educación.

Bibliografía

Akin C, Valent P. *Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014.* Immunol Allergy Clin N Am 2014;34:207-18.

Avshalumov K, Pichardo R, Jorizzo JL, *et al. Bullous mastocytosis: report of a patient and a brief review of the literature.* Am J Dermatopathol 2008; 30(5):455-7.

Briley LD, Phillips CM. *Cutaneous mastocytosis: a review focusing on the pediatric population*. Clin Pediatr 2008; 47:75761.

Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. *Mastocytosis.* Immunol Allergy Clin North Am 2014;34:181-96.

Escribano L, Álvarez-Towse I, Sánchez-Muñoz L, *et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients*. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:514-21.

Heide R, Beishuizen A, De Groot H, *et al. Dutch National Mastocytosis Work Group. Mastocytosis in children: a protocol for management*. Pediatr Dermatol 2008; 25(4):493-500.

Jennings S, Russell N, Jennings B, *et al. The Mastocytosis Society survey on mast cell disorders: patient experiences and perceptions*. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2(1):70-6.

Larralde de Luna M, Barrón E. *Mastocitosis: una revisión con énfasis en la mastocitosis pediátrica*. Dermatol Arg 1999; 5:-375-83.

Leong IUS, Stuckey A, Ahanian T, *et al. Novel mutations in Darier disease and association to self-reported disease severity*. PLoS One 2017;12(10):e0186356.

Longley JL, Duffy TP, Kohn S. *The mast cell and mast cell disease.* J Am Acad Dermatol 1995; 32:545-61.

Matito A, Blázquez-Goñi C, Morgado JM, *et al. Short-term omalizumab treatment in an adolescent with cutaneous mastocytosis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2013; 111(5):425-6.

Molina-Garrido MJ, Mora A, Guillén-Ponce C, *et al. Mastocitosis sistémica. Revisión sistemática*. Ann Med Intern 2008; 25(3):134-40.

Pollard WL, Beachkofsky TM, Kobayashi TT. *Novel R634W ckit Mutation Identified in Familial Mastocytosis.* Pediatr Dermatol 2014 en prensa.

Ruiz-Maldonado R, Niebauer G, Ebner E. *Urticaria pigmentosa: estudio clínico, histopatológico y evolutivo de 56 casos*. Dermatología Iber Latin Amer 1970; 4(12):391-407.

Stein DH. *Mastocytosis: a review*. Pediatr Dermatol 1986; 3:-365-75.

Sukesh MS, Dandale A, Dhurat R, *et al. Case Report: Solitary mastocytoma treated successfully with topical tacrolimus.* F1000Res 2014; 3:181.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 62

Aplasia cutis

Sinonimia

Falta congénita de piel.

Definición

Defecto congénito raro, caracterizado por falta de epidermis, dermis y a veces hipodermis en una o más áreas circunscritas, principalmente de la piel cabelluda. Es la expresión de diversas alteraciones que ocurren *in útero*.

Datos epidemiológicos

Es bastante rara, se presenta en ambos sexos; se han informado menos de 500 casos en todo el mundo y 16 casos de la forma ampollar. Los daneses han registrado 65 casos (1;13 000).

Etiopatogenia

Al parecer, participan factores teratogénicos o genéticos. Se observan antecedentes familiares en los casos de limitación a la cabeza, y puede o no haberlos en los casos diseminados. Se sugiere herencia autosómica recesiva, pero no puede excluirse la autosómica dominante con mosaicismo. Parece ser la expresión clínica de diversas alteraciones que ocurren *in utero*, como un defecto del desarrollo embrionario por traumatismo intrauterino (p. ej., pólipos del útero), enfermedad materna generalizada, o anomalías del tipo de amnionitis o bandas amnióticas, teratógenos (metamizol, misoprostol, ácido valproico, metotrexate, benzodiacepinas, cocaína) e infecciones virales (varicela, herpes simple). Se ha propuesto como causa una trombosis vascular que originaría necrosis cutánea secundaria; también se ha señalado una posible rotura por tensión mecánica; cuando la aplasia cutis se relaciona con trisomía 13, las alteraciones son mayores. Las causas parecen ocurrir entre las 10 y 15 semanas de gestación.

La aplasia *cutis cerebri* representa una forma frustrada de defectos del tubo neural. Quizás haya acrania parcial, con exposición de la duramadre. Puede relacionarse con feto papiráceo (feto momificado relacionado con una gestación gemelar o múltiple).

Clasificación

Se clasifica en nueve grupos, de acuerdo con Frieden:

Grupo 1. De piel cabelluda sin anormalidades múltiples.

Grupo 2. De piel cabelluda con alteraciones de extremidades (síndrome de Adams-Oliver).

Grupo 3. De piel cabelluda con nevos organoides y epidérmicos.

Grupo 4. Sobre malformaciones embrionarias (mielomeningocele, onfalocele, gastrosquisis, otros).

Grupo 5. Relacionada con feto papiráceo o infartos placentarios.

Grupo 6. Relacionada con epidermólisis ampollar; existe afección de las extremidades.

Grupo 7. Limitada a las extremidades, sin ampollas.

Grupo 8. Causada por teratógenos específicos.

Grupo 9. Relacionada con síndromes.

Cuadro clínico

Se presenta falta congénita de piel en una o varias zonas (figs. 62-1 a 62-3). En 65% afecta la cabeza, con franco predominio en *piel cabelluda*, vértice (*vertex*) sobre la línea media o cara, mejillas y regiones auriculares. El defecto varía de 1 a 150 cm, en promedio 29 cm. Se encuentra una úlcera aislada en 75% y múltiples en 25% (fig. 62-1); es raro que haya más de tres y casi todas son <3 cm. Las úlceras pueden ser puntiformes, ovaladas, triangulares o de forma estrellada, y están cubiertas de una membrana fina.

Ocurre después una reacción granulomatosa o cicatrizal que puede dejar alopecia permanente; es excepcional la presencia de ampollas; en algunos casos se observa un anillo

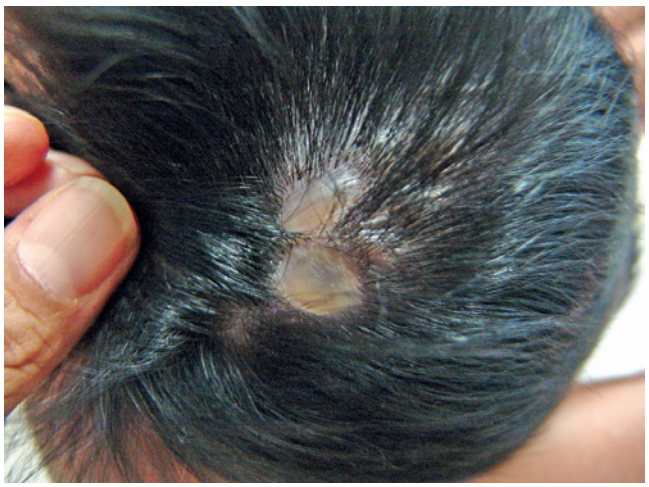


Figura 62-1. Aplasia cutis en piel cabelluda.

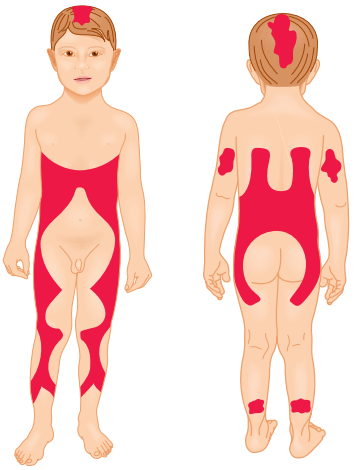
booksmedicos.org

Figura 62-2. Aplasia cutis: lesión en H.

de pelo oscuro que hace más evidente el defecto del tubo neural (subtipo ampollar). Estas formas circunscritas no generan otros trastornos, salvo alopecia. En la cara una forma que va de la región periauricular al ángulo de la boca se conoce como hipoplasia dérmica focal facial.

Las lesiones que no están en el cráneo suelen ser múltiples y simétricas. Se presentan en tronco, antebrazos, piernas y rodillas; predominan en el primero, donde se puede observar la *lesión en H* o combinarse con lesiones en la piel cabelluda (esquema 62-1). Cuando se presenta en la región lumbosacra debe descartarse asociación con disrafismo espinal, nevo en cola de fauno, mielomeningocele y déficit neurosensorial de extremidades inferiores; si el disrafismo afecta piel cabelluda se presenta el signo del collar del pelo. Las úlceras son de mayor tamaño, irregulares, con bordes angulosos (figs. 62-2 y 62-3), y tienden a cerrarse con formación de tejido cicatrizal. Los casos extensos son graves y el niño puede morir durante los primeros años de vida. Se encuentran alteraciones óseas en 20 a 30% de los enfermos. Puede haber polidactilia o sindactilia, así como bandas de constricción en las extremidades; en ocasiones también se observan labio leporino y paladar hendido, agenesia de dedos y alteraciones oculares, gastrointestinales, genitourinarias, cardiovasculares o neurológicas, o bien, el trastorno forma parte de otros síndromes, como los de Opitz, oculocerebrocutáneo, de Adams-Oliver con anomalía de extremidades, de Bart, de Johanson-Blizzard y otros, así como de la trisomía D.

En formas diseminadas el pronóstico es grave.



Esquema 62-1. Áreas de aplasia y lesión en H.

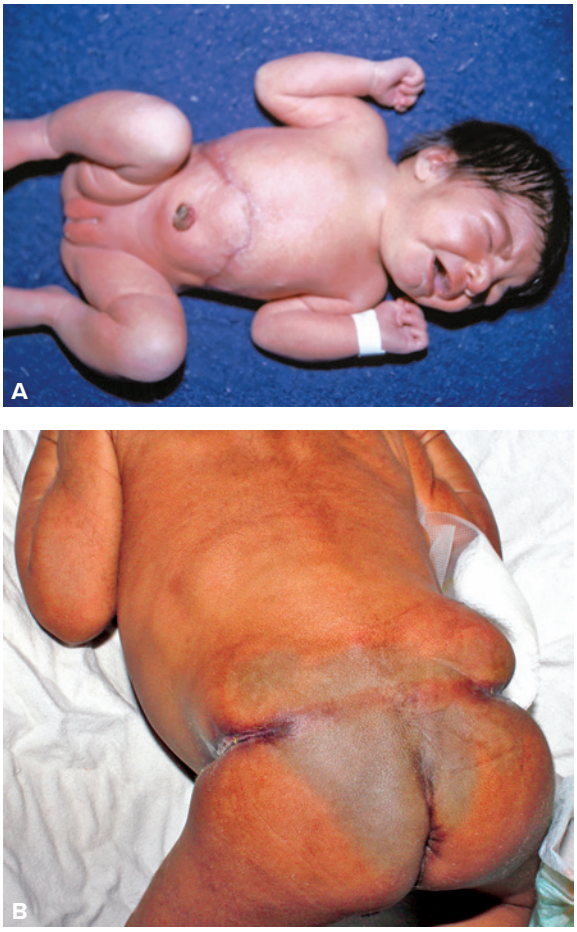


Figura 62-3. **A.** Aplasia cutis: cicatriz de lesión en H. **B.** Aplasia cutis: lesión en H y mancha mongólica.

Dermatoscopia

Bulbos pilosos elongados y visibles con disposición radial a través de una epidermis semitraslúcida.

Datos histopatológicos

Falta de epidermis; en ocasiones se observan 1 o 2 hileras de células epiteliales; los apéndices epidérmicos son rudimentarios o inexistentes; casi no se encuentran fibras elásticas. Puede haber fibrosis o reacción granulomatosa.

Diagnóstico diferencial

Traumatismo por fórceps, aplasia de otros tejidos, como en la aplasia muscular propia del síndrome de abdomen en ci-

booksmedicos.org

ruela pasa, sífilis prenatal, nevo sebáceo (fig. 126-1), tiña de la cabeza (figs. 94-3 a 94-5), foliculitis decalvante (fig. 73-7), síndrome de Bart y alopecia triangular congénita (fig. 62-4).

Tratamiento

El tratamiento tiene riesgo alto, ya sea conservador o quirúrgico. En las úlceras es sintomático, y consiste en fomentos con soluciones de antisépticos débiles, como sulfato de cobre 1:1 000, pastas al agua o yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol [Vioformo®]) al 0.5 a 3%, solución de nitrato de plata al 1%, o antibióticos tópicos como mupirocina o fusidato de sodio (ácido fusídico) para evitar infecciones agregadas. Se requiere intervención quirúrgica reconstructiva para corregir los anillos constrictores o colocar injertos de piel. La atención es multidisciplinaria: oftalmológica, neuropsiquiátrica y pediátrica. Puede constituir un problema médico legal, por la confusión con traumatismos perinatales.

62a Síndrome de Bart

Genodermatosis autosómica dominante de evolución benigna, relacionada con la epidermólisis ampollar simple, de unión o distrófica, que se caracteriza principalmente por aplasia congénita de la piel en las extremidades inferiores desde la cara anterior de las rodillas hasta los pies, y presencia de ampollas superficiales. Se puede acompañar de alteraciones ungueales.

62b Alopecia triangular temporal congénita

Se presenta como una zona de falta de pelo de unos 3 cm en su diámetro mayor, caracterizada por miniaturización de los folículos en la región frontotemporal. Se observa en los primeros seis meses de vida o entre los 2 y 4 años de edad, y puede relacionarse con síndrome de Down o con retraso mental (fig. 62-4).

Figura 62-4. Alopecia triangular congénita.

Bibliografía

AAkar M, Dilli D, Sandal G, *et al. Aplasia cutis congenita due to methimazole exposure within the first trimester of pregnancy: case report*. J Perinat Med 2011. En prensa.

Alexandros B, Dimitrios G, Elias A, *et al. Aplasia cutis congenita: Two case reports and discussion of the literature*. Surg Neurol Int 2017;8:273.

Aloulou H, Chaari W, Khanfir S, *et al. Aplasia cutis congenita of the scalp (5 observations)*. Arch Pediatr 2008; 15(4):382-7.

Bassi A, Greco A, de Martino M. *Aplasia cutis with 'hair collar sign*. Arch Dis Child 2014; 99(11):1003.

Blouin MM, Bernard J, Caron F, Auger I. *Aplasia cutis congenita of the trunk and scalp associated with fetus papyraceus*. Int J Dermatol 2011; 50(6):733-5.

Drolet BA. *Developmental abnormalities.* En: Eichenfi eld LF, Frieden IJ, Esterly NB. *Textbook of neonatal dermatology*. Philadelphia. Saunders 2001:126-30.

García-Romero MT, Narváez-Rosales V, Hojyo-Tomoka MT. *Bullous aplasia cutis congenita: case report and review of the literature*. Indian J Dermatol 2011; 56(3):337-8.

Kumar P, Gharami RC. *Aplasia cutis congenita on lumbosacral area.* Indian Dermatol Online J 2014; 5(1):103-4.

Munkvad JM, Nielsen AO, Asmussen T. *Aplasia cutis congenita*. Arch Dermatol 1981; 117(4):232-237.

Rakowska A, Maj M, Zadurska M, *et al. Trichoscopy of Focal Alopecia in Children New Trichoscopy Findings: Hair Bulbs Arranged Radially along Hair-Bearing Margins in Aplasia Cutis Congenita*. Skin Appendage Disord 2016; 2(1-2):1-6.

Roche-Gamón E, Febrer-Bosch I, Alegre de Miquel V. *Signo del collar del pelo asociado a aplasia cutis congénita.* Actas Dermosifiliogr 2007; 98(6):442-3.

Silberstein E, Pagkalos VA, Landau D, *et. al. Aplasia cutis congenita: clinical management and a new classification system*. Plast Reconstr Surg 2014;134(5):766e-774e.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005:160-63.

Tincopa-Wong ON, Peláez G, Esparza UN, *et al. Epidermólisis bulosa y aplasia cutis congénita (Sx de Bart): reporte de 3 casos*. Med Cut ILA 1988; 16:149-54.

Ustüner P, Dilek N, Saral Y, Ustüner I. *Coexistence of aplasia cutis congenita, faun tail nevus and fetus papyraceus.* J Dermatol Case Rep 2013; 7(3):93-6.

booksmedicos.org

Acrodermatitis enteropática

CAPÍTULO 63

Sinonimia

Enfermedad de Danbolt-Closs.

Definición

Enfermedad rara de herencia autosómica recesiva, causada por un error congénito del metabolismo que da lugar a malabsorción o deficiencia de cinc, caracterizada por lesiones cutaneomucosas, alopecia, diarrea crónica y alteraciones del desarrollo general y psíquico; es mortal sin terapéutica.

Datos epidemiológicos

Es rara, se observa un caso por 1 000 000 a 1 500 000 habitantes. Hay antecedentes familiares en 65% de los enfermos; no tiene predilección por sexo. Aparece entre las tres semanas y los 10 años de edad, con un promedio de nueve meses. Hasta 1976 se conocían 75 casos en la bibliografía mundial.

Etiopatogenia

Enfermedad con herencia autosómica recesiva, causada por malabsorción o deficiencia de cinc; se han encontrado mutaciones en el gen *SLC39A4* del cromosoma 8q24.3 en humanos, y en ratones en el gen *SLC30* (*ZnT4*). Este gen codifica para un transportador de cinc (proteína ZIP4) expresado en el duodeno y yeyuno; se han descrito 42 variantes de mutaciones. El cinc es un oligoelemento esencial en la nutrición humana. Se absorbe en el tubo digestivo por un factor de enlace o ligando que es una proteína específica transportadora de cinc, que fija el cinc y facilita su transporte a través de la mucosa intestinal.

Se ha afirmado que en la acrodermatitis este enlace es ineficaz, por lo que se necesitan grandes cantidades de cinc; luego de la absorción el metabolismo es normal. También se cree que en esta enfermedad existe un oligopéptido quelante del cinc, que evita su absorción. Dado que la leche humana tiene ligandos para cinc que facilitan su transporte a las células epiteliales, aparece después del destete, o cuando se consume leche de vaca desde el nacimiento.

Cuadro clínico

Las lesiones cutáneas son *periorificiales* y *acrales*; afectan las zonas vecinas a ojos, nariz, ano, codos, rodillas, manos, pies y regiones periungueales; tienen distribución simétrica, y son vesículas, ampollas, pústulas, exulceraciones, costras melicéricas y placas escamosas bien delimitadas (figs. 63-1 y 63-2); más tarde adoptan aspecto psoriasiforme. Las lesiones cutáneas comienzan cuando se interrumpe el amamantamiento, porque en la leche materna hay más cinc, pero carece de un transportador que facilita su absorción.

En las mucosas hay *estomatitis*, con placas eritematosas, queilitis angular, glositis con edema y lengua sin papilas; rinitis costrosa; blefaritis, conjuntivitis con lagrimeo y fotofobia, vulvitis y balanitis, así como proctitis por candidosis gastrointestinal.

En los anexos se observan *alopecia* de la piel cabelluda, cejas y pestañas, y adelgazamiento del pelo; en las uñas se observan erosiones, depresiones transversales, canaladuras, estriaciones, destrucción del borde libre, cambios pigmentarios y perionixis.

En 90% se observa *diarrea crónica*, con heces abundantes y esteatorrea, resistente a los tratamientos habituales. Se observan retraso del crecimiento, apatía, tristeza, irritabilidad, agresividad y depresión.

Evoluciona con remisiones y exacerbaciones; es mortal sin terapéutica. Algunos pacientes pueden mejorar después de la pubertad; los graves requieren control continuo para evitar recaídas. Las lesiones cutáneas no dejan cicatriz ni atrofia, y la alopecia es reversible con el tratamiento.

Datos histopatológicos

La epidermis es de aspecto verrugoso, con palidez de la tinción en las capas superiores, donde puede haber necrosis

Figura 63-1. Acrodermatitis enteropática.

booksmedicos.org

Figura 63-2. Acrodermatitis enteropática.

focal o extensa de queratinocitos. Cuando se presentan lesiones ampollares, esta lesión es intraepidérmica no acantolítica; puede haber cambios "balonizantes" y vacuolares, así como necrosis epidérmica. Las lesiones crónicas presentan hiperplasia epidérmica psoriasiforme con hiperqueratosis, paraqueratosis e infiltrados inflamatorios dérmicos.

Enfermedades concurrentes

Puede coexistir con β-lipoproteinemia, agammaglobulinemia, intolerancia a la lactosa-3-fructosa, fibrosis quística, cifras bajas de deshidrogenasa succínica y aminopeptidasa en la mucosa intestinal y deficiencias de inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM).

Datos de laboratorio

El estudio de heces muestra esteatorrea y *G. lambia*; las radiografías pueden mostrar tránsito intestinal acelerado; la biopsia de intestino, atrofia de las vellosidades y vasos linfáticos dilatados, y la biometría hemática, anemia. Se efectuará un estudio micológico de piel, mucosas y heces para buscar *Candida albicans*; puede cuantificarse el cinc en el plasma, suero y cabello. Estas mediciones son difíciles, por lo que se recomienda administrar cinc, que al producir una respuesta clínica adecuada confirmará el diagnóstico. La muestra se toma con jeringa de plástico para prevenir contaminación con cinc de tapones y tubos de vidrio (normal 75 a 125 mg/dL, en niños latinos, de 82 a 280 µg/dL).

Diagnóstico diferencial

Enfermedad celiaca, fibrosis quística, candidosis generalizada (figs. 96-11 y 96-12), epidermólisis ampollar (figs. 58-1 y 58-2), desnutrición (fig. 167-6), defectos ectodérmicos congénitos (figs. 64-1 y 65-1), paquioniquia congénita (fig. 137-2), impétigo (fig. 72-1), dermatitis seborreica (figs. 8-3 y 8-4), dermatitis de la zona del pañal (figs. 7-1 a 7-3), enfermedad de Dühring-Brocq (fig. 42-1), enfermedades metabólicas hereditarias como las acidemias propiónica y metilmalónica; deficiencia de cinc por otras causas (acrodermatitis adquirida) como nutrición parenteral total y prolongada o dieta hipoproteica, consumo tardío exclusivo de leche materna en neonatos, enfermedad de Crohn, derivación intestinal, alcoholismo crónico, dietas restrictivas, anorexia nerviosa, neoplasias malignas, quemaduras e infecciones, medicamentos como penicilamina, diuréticos, valproato, hierro y antimetabolitos.

También deben excluirse errores congénitos del metabolismo de aminoácidos, y aminoacidurias, que producen lesiones indistinguibles.

Tratamiento

La ración alimentaria de cinc es de 0.5 a 1 mg/kg/día; en la acrodermatitis se recomiendan 10 a 15 mg/kg/día (50 a 200 mg) de sulfato o gluconato de cinc en dosis fraccionadas, y dosis de sostén de 2 a 5 mg/kg/día; 1 o 2 días por semana suelen ser suficientes. Pueden utilizarse complementos alimentarios disponibles en el comercio.

La utilidad de las diyodohidroxiquinoleínas, que solían emplearse, parece deberse a que corrigen la deficiencia de cinc al atraparlo y transportarlo a través de la barrera intestinal.

Bibliografía

Ackland ML, Michalczyk A. *Cinc deficiency and its inherited disorders-a review*. Genes Nutr 2006; 1(1):41-9.

Azevedo PM, Gavazzoni-Dias MF, Avelleira JC, *et al*. *Acrodermatitis enteropathica in a full-term breast-fed infant:case report and literature review*. Int J Dermatol 2008; 47(10): 1056-7.

Ciampo IRLD, Sawamura R, Ciampo LAD, *et al*. *Acrodermatitis enteropathica; clinical manifestations and pediatric diagnosis.* Rev Paul Pediatr 2018 Jan 15:0. doi: 10.1590/1984-0462/; 2018;36;2;00010.

Corbo MD, Lam J. *Zinc deficiency and its management in the pediatric population: a literature review and proposed etiologic classification.* J Am Acad Dermatol. 2013 Oct; 69(4): 616-624.

Danbolt N. *Acrodermatitis enteropathica*. Br J Dermatol 1979; 100:37-40.

booksmedicos.org

Gehring KA, Dinulos JG. *Acrodermatitis due to nutritional deficiency*. Curr Opin Pediatr 2010; 22(1):107-12.

Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. *Zinc therapy in dermatology: a review*. Dermatol Res Pract 2014; 2014:709152.

Kharfi M, El Fékih N, Aounallah-Skhiri H, *et al. Acrodermatitis enteropathica: a review of 29 Tunisian cases*. Int J Dermatol 2010; 49(9):1038-44.

Martínez-Bustamante ME, Peña-Vélez R, Almanza-Miranda E, *et al. Acrodermatitis enteropathica.* Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74(4):295-300

Maverakis E, Lynch PJ, Fazel N. *Acrodermatitis enteropathica*. Dermatol Online J 2007 13; 13(3):11.

Ricci G, Ferrari S, Calamelli E, *et al. Heterogeneity in the genetic alterations and in the clinical presentation of acrodermatitis enteropathic: Case report and review of the literature.* Int J Immunopathol Pharmacol 2016;29(2):274-9.

Schmitt S, Kury S, Giraud M, *et al. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica*. Hum Mutat 2009; 30(6):926-33.

Sojo Aguirre A, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Martínez Ezquerra N, *et al. Enteropathic-like acrodermatitis in propionic acidaemia.* An Pediatr (Barc) 2009;70(2):197-8.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005:328-29.

Vitoria Miñana I, Dalmau Serra J. *Enteropathic acrodermatitis-like lesions in valine deficiency methylmalonic acidaemia.* An Pediatr (Barc) 2010;72(1):96-7.

Zeriouh L, Hali F, Khadir K, Benchikhi H. *Acrodermatitis enteropathic-like disease in a full-term exclusively breast-fed infant.* Arch Pediatr 2013; 20(10):1129-32.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 64

Displasias ectodérmicas

Sinonimia

Síndrome de Clouston, síndrome de Fischer-Jacobsen-Clouston.

Definición

Grupo de genodermatosis caracterizadas por alteraciones que pueden afectar, al menos, dos de los tejidos originados del ectodermo: piel, pelo, uñas y dientes.

Se conocen más de 170 displasias ectodérmicas que se clasifican, según el tejido mayormente afectado, en genodermatosis del pelo, dientes, uñas o de glándulas sudoríparas. Asociada a esta última, la más común es la displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X.

Las displasias que afectan las glándulas sudoríparas se han clasificado en hipohidróticas y anhidróticas, sin embargo, estos términos tienden a desaparecer por las dificultades para diferenciarlos.

Al menos 90% de los casos de las displasias hipo/anhidróticas está ligado al cromosoma X; el resto son autosómicas dominante y recesivas.

Los pacientes y portadores de esta enfermedad muestran diferentes signos y síntomas. Por ejemplo, expresan la típica triada caracterizada por manifestaciones en tres tejidos derivados del endodermo: hipohidrosis, anhidrosis, alteraciones del cabello y ungueales.

Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial y su frecuencia variable. Se reporta un caso por cada 17 000 nacidos.

Etiopatogenia

Las displasias ectodérmicas hipohidróticas/anhidróticas se deben a alteraciones en los genes que codifican la proteína llamada *ectodisplasina 1*. Esta señalización intracelular está relacionada con el factor de necrosis tumoral (FNT) y desempeña un rol muy importante en el desarrollo de tejidos embrionarios, sobre todo en las capas del ecto/endodermo. De ahí su prevalencia en tejidos derivados de estas. Los genes son: *EDA1*, *EDAR*, *EDARADD* y el gen *NEMO*.

Cuadro clínico

Su factor hereditario la hace más común en varones. Los portadores muestran escasos síntomas, como ausencia de dientes o zonas de hipohidrosis.

Se manifiesta desde el nacimiento, la niñez o la pubertad por la triada de cabello delgado, alteraciones ungueales (30%) y de sudoración. Es importante reconocer este síndrome desde el nacimiento del niño, para prevenir la muerte por fiebre durante el primer año. Los afectados presentan hipotricosis, dificultades para sudar, alteraciones dentales (muy difíciles de valorar en un recién nacido) y distrofia de uñas. Durante los primeros años de vida los pacientes pueden presentar xerosis, atopia, asma e infecciones frecuentes de las vías respiratorias (figs. 64-2 a 64-5).

En 75% de los pacientes hay anormalidades del pelo, que puede faltar o ser escaso, fino y quebradizo. Las pestañas también son escasas y las cejas son delgadas o muestran alopecia en los dos tercios externos; en los adultos es total. El vello corporal, axilar y púbico es escaso o no existe. (figs. 65-3 a 65-6).

La *distrofia ungueal* se caracteriza por uñas gruesas, estriadas y de crecimiento lento; puede haber paroniquia, onicólisis, microniquia y anoniquia. Hay *hiperqueratosis palmoplantar difusa* (*transgrediens*). El patrón de dermatoglifos muestra gran destrucción de crestas epidérmicas. Rara vez

Figura 64-1. Paroniquia en displasia ectodérmica hidrótica.

booksmedicos.org

Figura 64-2. Paroniquia y distrofia ungueal.

se observan epiteliomas espinocelulares o poromas ecrinos. En las regiones axilares y en las prominentes óseas sobreviene hiperpigmentación.

La facies muestra nariz en silla de montar, labios gruesos, así como oscurecimiento de los ojos. Los dientes pueden ser normales, cónicos, con hipodoncia, o bien anodoncia. En la boca suelen aparecer placas leucioqueratósicas. También se observan, con frecuencia, alteraciones óseas (falanges en penacho), neurológicas u oculares, como conjuntivitis y blefaritis.

Figura 64-3. Displasia ectodérmica, facies característica.

Figura 64-4. Displasia ectodérmica, hipotricosis.

Figura 64-5. Displasia ectodérmica, dientes cónicos.

Figura 64-6. Displasia ectodérmica, alteraciones dentales.

booksmedicos.org

Figura 64-7. **A** y **B**. Displasia ectodérmica anhidrótica.

Datos histopatológicos

Inespecíficos, se recomienda biopsia de piel de la región tenar de la mano en busca de glándulas sudoríparas. Puede haber hiperortoqueratosis con granulosa normal en palmas y plantas; asimismo, hipoplasia de pelos y glándulas sebáceas. La microscopia electrónica revela incremento del número de desmosomas.

Datos de laboratorio y gabinete

Por lo general son todos normales a excepción de las pruebas de sudoración.

En la dermatoscopia de piel cabelluda se ha observado un pelo por unidad folicular, anormalidades de la pigmentación del tallo, *pili torti*, tricotiodistrofia, tricorrexis nodosa y rara vez alopecia cicatrizal.

En la microscopia electrónica del pelo se observa diámetro disminuido, surcos longitudinales y cutícula defectuosa. Las radiografías de manos y pies muestran las falanges terminales con penachos que sugieren acromegalia.

Diagnóstico diferencial

Displasia ectodérmica anhidrótica (fig. 64-7), disqueratosis congénita, paquioniquia congénita (fig. 137-2), síndrome de Rothmund-Thompson.

Tratamiento

Ninguno es eficaz. Puede obtenerse cierta mejoría de la resequedad de la piel con lubricantes, y de la queratodermia palmoplantar con pomadas saliciladas y urea local; si existe dolor se practica ablación de la matriz ungueal. Se recomienda ortodoncia con remplazo dental y, como recurso estético, una peluca y vivir en lugares de climas frescos y templados, evitar calores y climas secos. Actualmente, se cuenta con el tratamiento de terapia de remplazo de la proteína recombinante EDA1 para las formas ligadas al X, los estudios en ratones y perros han mostrado éxito y los estudios en humanos aún se están realizando. Se requiere consejo genético.

Bibliografía

Baris HN, Zlotogorski A, Peretz-Amit G, *et al. A novel GJB6 missense mutation in hidrotic ectodermal dysplasia 2 (Clouston syndrome) broadens its genotypic basis*. Br J Dermatol 2008; 159(6):1373-6.

García-Martín P, Hernández-Martín A, Torrelo A. *Displasias ectodérmicas: una revisión clínica y molecular*. Actas Dermosifiliogr 2013; 104(6):451-70.

García-Zubillaga P, Constantakos N. *Defectos dérmicos y ectodérmicos*. En: Pueyo ST, Massimo JA. *Dermatología Infantil en la Clínica Pediátrica,* 1a. ed. Buenos Aires: Artes Gráficas Buschi 1999:49-54.

Itin PH. *Etiology and pathogenesis of ectodermal dysplasias*. Am J Med Genet A. 2014; 164(10):2472-7.

booksmedicos.org

Lamartine J. *Towards a new classification of ectodermal dysplasias*. Clin Exp Dermatol 2003; 28:351.

Monroy-Jaramillo N, Abad-Flores JD, García-Delgado C Villaseñor-Domínguez A, Mena-Cedillos C, Toledo-Bahena ME, Valencia-Herrera AM,Sánchez-Boiso A, Akaki-Carreño YI, Del Río Navarro B, Aguirre-Hernández J, López-López M, Cervantes A, Cerbón M , Morán-Barroso VF. *Mutational spectrum of EDA and EDAR genes in a cohort of Mexican mestizo patients with hypohidrotic ectodermal dysplasia*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31(7):e321-e324.

Rakowska A, Górska R, Rudnicka L, Zadurska M. *Trichoscopic Hair Evaluation in Patients with Ectodermal Dysplasia*. J Pediatr 2015;167(1):193-5.

Salas-Alanis JC, Wozniak E, Mein CA, Duran Mckinster CC, Ocampo-Candiani J, Kelsell DP, Hua R, Garza-Rodriguez ML, Choate KA, Barrera Saldaña HA. *Mutations in EDA and EDAR Genes in a Large Mexican Hispanic Cohort with Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia*. Ann Dermatol 2015;27(4):474-7.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005:286-7.

Torres-Peris V, Aloy-Pantin M, Jordá E. *Displasia ectodérmica hidrótica (síndrome de Clouston)*. Arch Argent Dermatol 1985; 35(1):3-9.

Vasconcelos Carvalho M, Romero Souto de Sousa J, Paiva Correa de Melo F, *et al*. *Hypohidrotic and hidrotic ectodermal dysplasia: a report of two cases.* Dermatol Online J 2013; 14; 19(7):1895.

Wright JT, Grange DK, Fete M. *Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia*. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.

Zhang XJ, Chen JJ, Yang S, *et al*. *A mutation in the connexin 30 gene in Chinese Han patients with hidrotic ectodermal dysplasia*. J Dermatol Sci 2003; 32(1):11-7.

booksmedicos.org

Genotricosis

Colaboración: Julio César Salas-Alanís

CAPÍTULO 65

Sinonimia

Enfermedades genéticas del pelo, genodermatosis del pelo*.

Definición

Las genotricosis son aquellas enfermedades genéticas que afectan principalmente el pelo. Sin embargo, como en otras genodermatosis, pueden estar vinculados uno o más tejidos del ectodermo (displasias ectodérmicas) e, inclusive, del endodermo.

Diagnóstico

El problema de clasificar entidades genéticas radica en que al nacimiento, por lo general, los signos y síntomas no se manifiestan claramente. La forma de llegar al diagnóstico podría ser con el inicio de una historia clínica precisa y el análisis de los signos y síntomas asociados, así como un examen clínico que revise el grosor del cabello, localización de la alteración, su cantidad y calidad.

En estos padecimientos no se han realizado suficientes estudios de dermatoscopia, debido a que el pelo es casi siempre de aspecto normal. Sin embargo, estas pruebas son un excelente instrumento para el diagnóstico de las anormalidades del tallo o del folículo piloso. Los tricogramas y las pruebas del "*pull test*" no se han estudiado a detalle en las genotricosis.

La biopsia es una opción muy recomendable para analizar las expresiones de las diferentes moléculas producidas por el o los genes candidatos. Estos estudios incluyen la realización de imnuofluorescencia o de cultivos celulares de queratinocitos y/o fibroblastos, útiles en el análisis del ADN o ARN.

Algunas entidades, como las tricotiodistrofias, pueden diagosticarse con luz polarizada a través del microscopio de luz. De manera ocasional, son necesarios estudios con el microscopio de barrido y para medir el azufre en el pelo. Se recomienda la realización de cariotipo así como estudio FISH (flourescencia de hibridación *in-situ*), el primero para verificar los cromosomas y, el segundo, para la rápida determinación de aneuploidías, microdeleciones, duplicaciones, inversiones, así como la adjudicación de un marcador genético a un cromosoma (fig. 65-1).

Los estudios genéticos son obligatorios para conocer el gen causal o el locus del mismo. En la actualidad, los estudios de secuenciación del exoma humano han logrado lo que en años anteriores llevaba mucho tiempo encontrar.

Figura 65-1. **A** y **B.** Hipotricosis en paciente con tricotiodistrofia (síndrome Sabinas).

* Las genodermatosis son enfermedades hereditarias ocasionadas por genes específicos y que afectan la piel. En algunas se conocen los genes afectados que la causan, por ejemplo, en la epidermólisis ampollar; sin embargo, existe un gran número de ellas cuyo gen causal se desconoce, a pesar de haberse detectado su locus, como en el caso de las hipertricosis universales congénitas.

booksmedicos.org

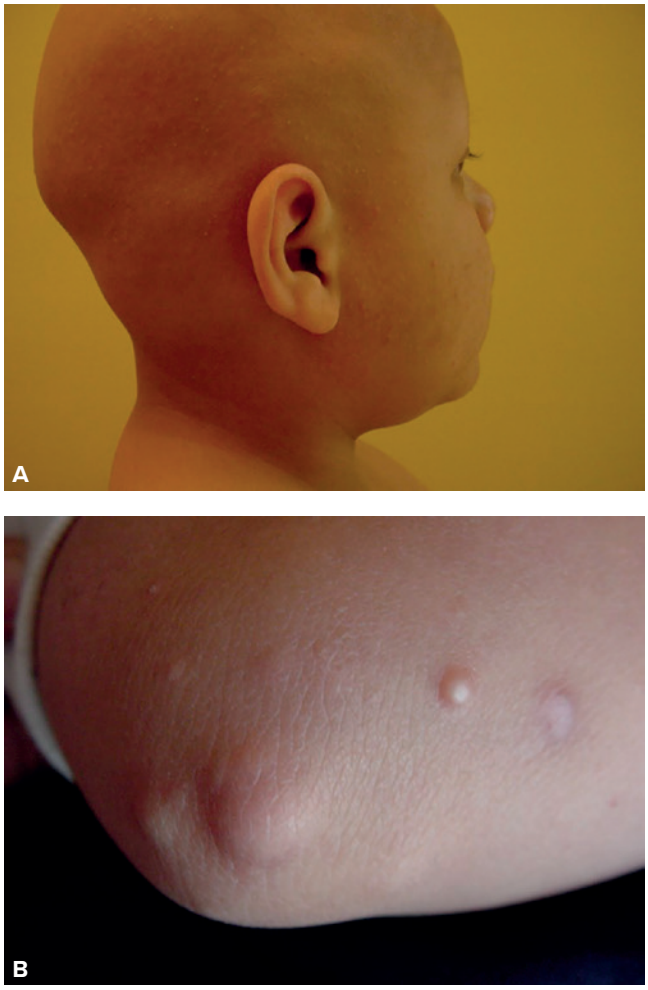


Figura 65-2. **A.** Atriquia congénita y pápulas en masculino de 6 años de edad, ausencia total de pelo. **B.** Quistes epidérmicos.

Clasificación

Las genotricosis pueden clasificarse por la cantidad de pelo (nada, poco o mucho) así como por su distribución (localizadas y/o generalizadas). Por la cantidad de cabello se pueden dividir en:

I) Atriquias: generalizadas, localizadas, otras.
II) Hipoatriquias: verdaderas (juvenil, Marie-Unne, simple), alteraciones del tallo piloso (congénitas y adquiridas), displasias ectodérmicas, otras.
III) Hipertricosis: generalizadas (Ambras, Cantú, ligada al X), localizadas (anterior del cuello, tricomegalia, de los codos).

Algunas publicaciones recientes tratan de englobar varias enfermedades genéticas que afectan el pelo; sin embargo, aún no existe consenso sobre la forma de clasificarlas. En este capítulo se propone una clasificación sencilla, práctica y clínica, que en el futuro deberá ser modificada de acuerdo a nuevas técnicas de investigación en padecimientos genéticos.

I. Atriquias

Las atriquias se definen como la ausencia total de folículos pilosos al nacer (congénita) o durante los primeros meses de vida. Pueden ser generalizadas o localizadas.

Las generalizadas están representadas por varios padecimientos, incluyendo la atriquia congénita (previamente conocida como alopecia universal congénita) asociada con pápulas. Esta genotricosis es de patrón autosómico recesivo y el gen causal —localizado en el cromosoma 18p12— ha sido llamado "*hairless gene*". Este gen desempeña un rol crucial en mantener el delicado balance de la proliferación celular del folículo piloso, la diferenciación y la apoptosis (fig. 65-2).

Para realizar el diagnóstico de este padecimiento es necesario conocer los siguientes criterios:

a) Mayores: ausencia total y permanente de folículos pilosos desde los primeros meses de vida, pápulas que recuerdan milia en cara, piel cabelluda, codos, brazos y piernas, reemplazo de los folículos pilosos maduros por quistes llenos de material córneo en la biopsia de piel, mutación(es) en el *hairless gene*. Antes de establecer un diagnóstico debe descartarse la mutación del gen del raquitismo por deficiencia de vitamina D.
b) Menores: historia familiar de consanguinidad, ausencia de pelo en cejas, pestañas, región púbica y axilas, desarrollo normal de diente, uñas, hueso, líneas de hipopigmentación en la piel cabelluda y ausencia de respuesta a tratamientos convencionales.

Existe otra forma de alopecia congénita relacionada con deficiencia de vitamina D, específicamente el raquitismo tipo II. Esta entidad se caracteriza por debilidad muscular grave, así como por signos de raquitismo, dolor óseo pélvico, de columna y piernas, y alopecia generalizada. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen receptor de la vitamina D y el en gen 1-alfa (OH)asa.

Entre las alopecias localizadas pueden incluirse la aplasia cutis, la alopecia triangular y el nevo sebáceo de Jadassohn. Sin embargo, en estas tres patologías no se ha descubierto ningún gen involucrado. Recientemente se publicó la posible relación de esta neoplasia con una mutación puntual en HRAS (gen relacionado con la división celular), en un paciente con síndrome de nevo sebáceo.

II. Hipotricosis

Las hipotricosis se definen como la presencia parcial de folículos pilosos en la piel cabelluda y pueden representar un reto clínico por la variedad de síndromes con los cuales pueden estar asociadas. Podríamos dividir este grupo de la siguiente manera:

a) Hipotricosis verdaderas

- Hipotricosis juvenil asociada con degeneración macular, de patrón autosómico recesivo y con mutaciones en el gen de la caderina 3 (CDH3). Estos pacientes

booksmedicos.org

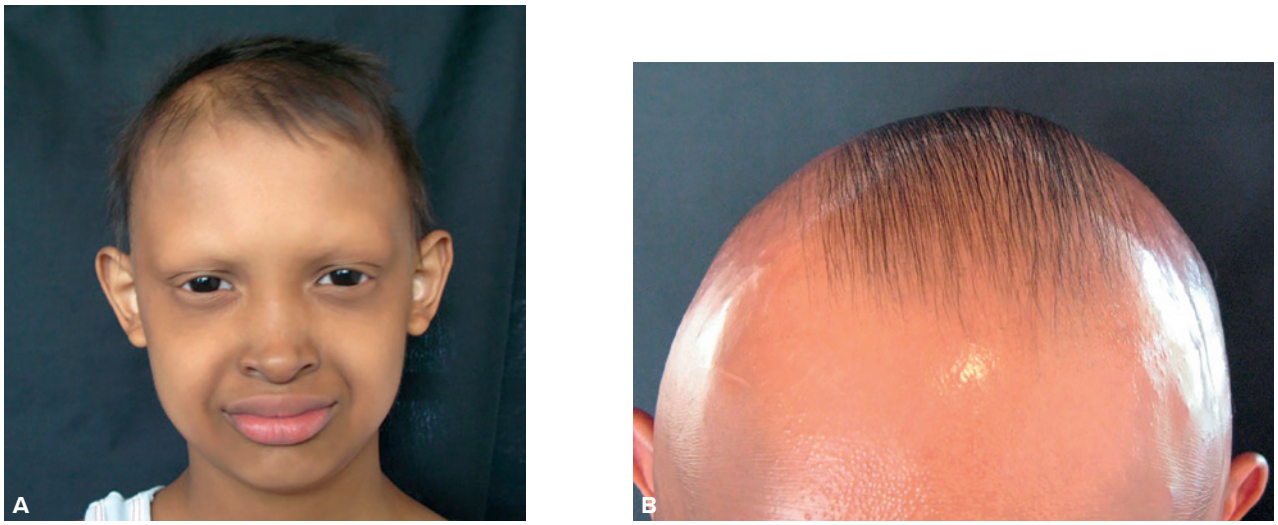


Figura 65-3. Hipotricosis en displasia ectodérmica hipohidrótica. **A.** Paciente de 12 años. **B.** Paciente de 23 años de edad.

presentan, además de la caída y poco pelo, degeneración macular progresiva con ceguera temprana.
- Hipotricosis de Marie-Unna, de patrón autosómico dominante y probablemente relacionado con mutaciones en el gen EPS8L3 y/o HR gene (U2HR).
- Hipotricosis simple asociada con cabello lanoso (*woolly hair*) de patrón autosómico recesivo y relacionado con el gen de la lipasa H (LIPH).

b) Alteraciones del tallo piloso

Se definen como anormalidades congénitas del tallo piloso; sin embargo, también pueden observarse en forma adquirida y se dividen en frágiles y no frágiles. Las formas frágiles son representadas por la tricorrexis nodosa congénita, tricosquisis, tricorrexis invaginata, tricotiodistrofia, tricoclasia, *pili torti*, monilethrix y síndrome de alopecia en anágeno (fig. 65-3).

Las formas no frágiles son las pili annulati, síndrome del cabello impeinable, síndrome del cabello lanoso, *pili trianguli* y canaliculi, las diferentes formas del pelo lanoso familiar y el nevo del pelo lanoso.

c) Displasias ectodérmicas (DE)

Grupo de más de 200 enfermedades genéticas en las cuales dos o más tejidos diferentes derivados de ectodermo —como el cabello, las uñas, los dientes o las glándulas sudoríparas— pueden verse afectados. Asimismo, pueden afectarse otros tejidos u órganos.

La DE hipohidrótica es la más frecuente y se caracteriza por hipotricosis, hipohidrosis e hipoanodoncia. La enfermedad puede ser heredada en forma autosómica dominante, autosómica recesiva o bien ligada al X (ver capítulo 64 y fig. 65-4).

d) Otras genodermatosis por descubrir

Nuevas enfermedades y genes por descubrir y/o describir.

III. Hipertricosis

Las hipertricosis son un grupo de enfermedades poco frecuentes caracterizadas por el crecimiento excesivo de pelo (terminal, vello o lanugo) en áreas del cuerpo que no son dependientes del estimulo hormonal de andrógenos, sin importar la edad, el sexo o la raza. Existen más de 50 diferentes entidades relacionadas con hipertricosis y solo en algunas se han localizado el locus o el gen candidato.

Generalizada

Las hipetricosis congénitas generalizadas (HCG), son un grupo de diferentes entidades sindromáticas que son conocidas desde hace muchos años, los primeros casos conocidos de HCG fueron la familia de Petrus González (1537–1618). Desde entonces se han descrito una gran cantidad de diferentes síndromes asociados con HCG (fig. 65-5).

Síndrome Ambras es probablemente el más conocido, sin embargo, este término ha sido aplicado a varias formas de hipertricosis congénita, incluyendo, hipertricosis universalis e hipertricosis laguninosa, entre otras. Por lo general,

Figura 65-4. Pelo arrosariado de *Monilethrix*.

booksmedicos.org

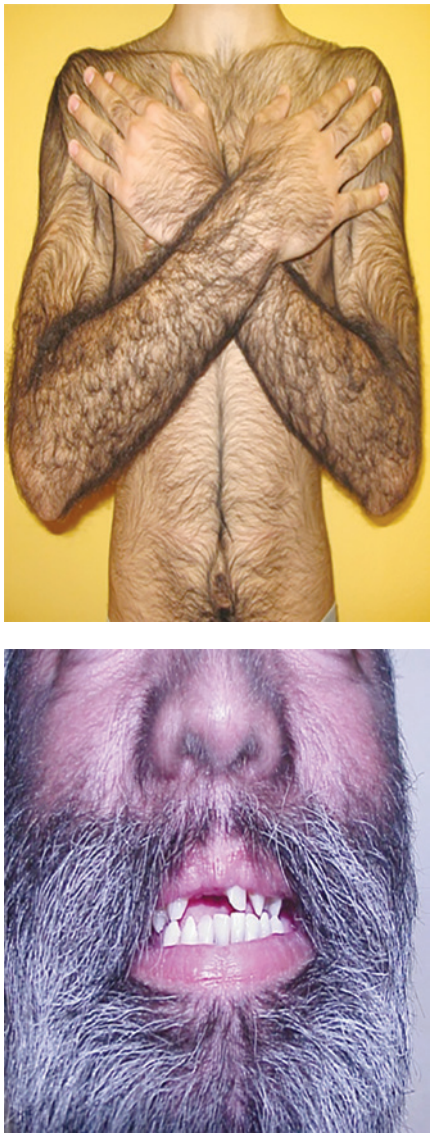


Figura 65-5. Pacientes con hipertricosis congénita generalizada.

estos pacientes tienen gran cantidad de pelo en cara, hombros, orejas y puede estar asociado con hiperplasia gingival. Estos casos son heredados en forma autosómica dominante. En 2008, se publicó un posible efecto en el gen *TRSP1* como responsable de este síndrome.

Los casos de HCG y su relación con la herencia genética han sido publicados por autores en todo el mundo, incluso mexicanos, como Macías-Flores y José María Canú en 1984, quienes describieron una nueva forma de hipertricosis ligada al cromosoma X. Estos pacientes presentan exceso de pelo en todo el cuerpo, incluyendo las portadoras.

El síndrome Cantu, se caracteriza por anormalidades vasculares y cardiacas incluyendo dilatación, tortuosidad vascular, cardiomegalia e hipotensión sistémica. Recientemente se descubrió que es causado por la ganancia de función de los genes codificadores de los poros (*Kir6.1*, *KCNJ8*) y los accesorios (*SUR2* y *ABCC9*) y las subunidades del canal ATP-sensitivo al potasio.

En 2013 DeStefano GM y colaboradores publicaron una familia mexicana con HCG ligada al X, asociada con sordera nuerosensorial, mudez y anomalías dentales. Utilizando microanálisis de polimorfismos de simples nucleótidos y secuenciación de todo el genoma, indentificaron la inserción de 389-kb en un sitio extragénico de la región Xq27.

En estas familias, las mujeres portadoras muestran hipertricosis en todo el cuerpo, sin embargo, no es tan notorio como los varones que heredan el gen mutado.

Localizadas

Existen tres formas de hipetricosis congénitas asociadas con alteraciones de posibles genes:

1. Hipertricosis anterior del cuello (casos esporádicos y algunos familiares, sin embargo, no ha sido encontrado el gen que pudiese estar involucrado).
2. Tricomegalia de las pestañas causada por mutaciones en el gen del factor del crecimiento fibroblástico (gen *FGF5*).
3. Hipertricosis de los codos asociada con mutaciones del gen MLL, que codifica la enzima histona-metiltransferasa.

Tratamiento

Debido al gran abanico de estas entidades, es difícil explicar qué tratamientos son utilizados en estos casos. Muchos de ellos atraviesan la fase de experimentación, motivo por el cual deberemos esperar a que el tiempo y las investigaciones nos den la oportunidad de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

65a *Monilethrix*

Sinonimia

Moniletrix, pelo arrosariado, pelo nudoso o moniliforme.

Definición

Distrofia del pelo rara, autosómica dominante, caracterizada por estrechamientos en el pelo, que le da aspecto arrosariado. Se acompaña de alopecia difusa y queratosis pilar; esta última es más ostensible en la región occipital.

booksmedicos.org

Figura 65a-1. Monilethrix.

Datos epidemiológicos

Dermatosis rara que afecta a ambos sexos.

Etiopatogenia

La herencia es autosómica dominante, con expresividad variable y penetrancia alta; al parecer, el fenotipo de esta genodermatosis no es estable, y puede haber regresión de las manifestaciones, determinada por factores ambientales e influencias hormonales. Se han informado mutaciones en los genes que codifican para queratina del pelo tipo II en la región 2A, KRT81, KRT83 y KRT86 (antes *hHb1*, *hHb3* y *hHb6*), en el cromosoma 12q11-q13 y alteraciones consiguientes en las queratinas básicas del pelo. Las mutaciones en la desmogleína 4 (DSG4) producen cuadros similares en el pelo con herencia autosómica recesiva.

El proceso de queratinización folicular es anormal, y ocasiona constricciones en el pelo por la presencia de acanaladuras longitudinales en las partes internodales, así como gran variación de la configuración de los nódulos. La microscopia electrónica y la estereografía computarizada revelan invaginación de la cutícula en la porción suprabulbar, y se ha establecido que la afección de los pelos es individual, con presencia de células corticales anormales y disminuidas en número por la alteración de macrofibrillas, material no fibrilar homogéneo y desviación del eje de microfibrillas, lo que provoca adelgazamiento de la vaina. Las mismas alteraciones de la queratinización explicarían la queratosis pilar y la mejoría con retinoides.

Cuadro clínico

El pelo tiene aspecto normal en el momento del nacimiento, pero en casos graves se observa alopecia total, con aspecto de afeitado. Durante los primeros meses aparecen estrechamientos y abultamientos, que dan al pelo la forma de rosario o moniliforme; no todos los pelos quedan afectados al mismo grado. Existe alopecia difusa, con pelos resecos, rotos y quebradizos, y lesiones foliculares queratósicas, más notorias en la región occipital (fig. 65a-1).

No afecta el estado general; las lesiones persisten sin cambios o mejoran progresivamente con la edad o el embarazo; empeoran después de la pubertad; se ha señalado un caso aunado a retraso mental, así como peso y talla bajos.

Datos histopatológicos

El folículo piloso es normal. El pelo presenta constricciones, donde se pierde la médula. Estos cambios, y las acanaladuras de los estrechamientos, son muy evidentes al microscopio electrónico, pero lo más sencillo es el examen directo del pelo o su estudio con dermoscopio donde se observan los tallos pilosos con un aspecto nodular elíptico y constricciones intermitentes (fig. 65a-2). En recién nacidos se raspa la piel cabelluda con un portaobjetos y en el material reunido se encuentran los pelos típicos.

Diagnóstico diferencial

Pili torti o pelo torcido, tricorrexis nudosa, piedras (fig. 135-1), dermatitis seborreica (fig. 8-3); también displasias ectodérmicas (fig. 64-1) y alopecia congénita (fig. 62-2), y el seudomonilethrix que es un trastorno adquirido parecido en clínica y que se produce por manejo traumático del pelo, las constricciones son irregulares y el pelo no se rompe.

Tratamiento

Ninguno es eficaz. Los anticonceptivos, la griseofulvina, tretinoína al 0.5%, minoxidil al 2 a 5%, ácido glicólico y N-acetilcisteína o acitretina VO, dan lugar a mejoría temporal, lo mismo que el embarazo y el decremento de los traumatismos de origen estético o mecánico. Una opción reciente es el minoxidil oral a dosis bajas (0.25 mg al día).

Figura 65a-2. *Monilethtix*: pelo arrosariado. (Actualmente 135-5)

booksmedicos.org

Bibliografía

Ahmad W, Irvine AD, Lam H, Buckley C, Bingham EA, Panteleyev AA, Ahmad M, McGrath JA, Christiano AM. *A missense mutation in the zinc-finger domain of the human hairless gene underlies congenital atrichia in a family of Irish travellers*. Am J Hum Genet1998;63(4):984-91.

Awatef Kelati, Hannane Baybay, Fatima Zahra Mernissi. *Temporal Triangular Alopecia in Children: The Same Clinical Feature for Two Distinct Entities*. Skin Appendage Disord 2017; 3(2): 64–66.

Berrgman R, Schein-Goldshmid R, Hochberg Z, Ben-Izhak O, Sprecher E. *The alopecias associated with vitamin D-dependent rickets type IIA and with hairless gene mutations: a comparative clinical, histologic, and immunohistochemical study*. Arch Dermatol 2005;141(3):343-51.

Castañeda-Yépiz R, Simón-Díaz P, Olvera-Rojas A, Martínez-Velasco MA, *et al. Monilethrix: A case report imaged by trichoscopy, reflectance confocal microscopy and histopathology*. Australas J Dermatol 2018 Feb 5. doi: 10.1111/ajd.12786.

Chen W, Ring J, Happle R. *Congenital generalized hypertrichosis terminalis: a proposed classification and a plea to to avoid the ambiguous term "Ambras syndrome"*. Eur J Dermatol. 2015;25(3):223-7.

DeStefano GM, Fantauzzo KA, Petukhova L, Kurban M, Tadin-Strapps M, Levy B, Warburton D, Cirulli ET, Han Y, Sun X, Shen Y, Shirazi M, Jobanputra V, Cepeda-Valdes R, Cesar Salas-Alanis J, Christiano AM. *Position effect on FGF13 associated with X-linked congenital generalized hypertrichosis*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013:7;110(19):7790-5.

Huang Y, McClenaghan C, Harter TM, Hinman K, HalabiCM, Matkovich SJ, Zhang H, Brown GS, Mecham RP, England SK, Kovacs A, Remedi MS, Nichols CG. *Cardiovascular consequences of KATP overactivity in Cantu syndrome*. JCI Insight. 2018 9;3(15).

Fantauzzo KA, Tadin-Strapps M, You Y, Mentzer SE, Baumeister FA, Cianfarani S, Van Macías-Flores MA, García-Cruz D, Rivera H, Escobar-Luján M, Melendrez-Vega A, Rivas-Campos D, Rodríguez-Collazo F, Moreno-Arellano I, Cantú JM. *A new form of hypertrichosis inherited as an X-linked dominant trait*. Hum Genet. 1984;66:66-70.

Maldergem L, Warburton D, Sundberg JP, Christiano AM. *A position effect on TRPS1 is associated with Ambras syndrome in humans and the Koala phenotype in mice*. Hum Mol Genet. 2008 15;17(22):3539-51.

Rakowska A, Slowinska M, Czuwara J, *et al. Dermoscopy as a tool for rapid diagnosis of monilethrix*. J Drugs Dermatol 2007;6(2):222-4.

Sinclair R. *Treatment of monilethrix with oral minoxidil*. JAAD Case Rep 2016;2(3):212-5.

Singh G, Miteva M. *Prognosis and Management of Congenital Hair Shaft Disorders without Fragility-Part II*. Pediatr Dermatol 2016;33(5):481-7.

Singh G, Miteva M.*Prognosis and Management of Congenital Hair Shaft Disorders with Fragility-Part I*. Pediatr Dermatol 2016;33(5):473-80.

Sun BK, Saggini A, Sarin KY, Kim J, Benjamin L, LeBoit PE, Khavari PA. *Mosaic activating RAS mutations in nevus sebaceus and nevus sebaceus syndrome*. J Invest Dermatol 2013;133(3):824-827.

Tanahashi K, Sugiura K, Kono M[1], Takama H, Hamajima N, Akiyama M. *Highly prevalent LIPH founder mutations causing autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis in Japan and the genotype/phenotype correlations*. PLoS One. 2014 Feb 19;9(2):e89261.

Wen Y, Liu Y, Xu Y, Zhao Y, Hua R, et al X. *Loss-of-function mutations of an inhibitory upstream ORF in the human hairless transcript cause Marie Unna hereditary hypotrichosis*. Nat Genet 2009;41:228–33.

Zhang X, Guo BR, Cai LQ, Jiang T, Sun LD, *et al. Exome sequencing identified a missense mutation of EPS8L3 in Marie Unna hereditary hypotrichosis*. J Med Genet 2012; 49(12): 727-730.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 66

Enfermedad de Ehlers-Danlos

Sinonimia

Cutis hyperelastica (cutis hiperelástico).

Definición

Grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conjuntivo con manifestaciones en piel, articulaciones, vasos sanguíneos y órganos internos, que varían de leves a graves y mortales. Se caracteriza por hipermovilidad articular, hiperelasticidad y fragilidad cutáneas que dejan de manera secundaria zonas de atrofia y seudotumores moluscoides. También hay manifestaciones gastrointestinales, cardiovasculares y oculares, que varían desde formas asintomáticas hasta casos de hemorragias graves. La expresión fenotípica presenta gran variabilidad clínica y heterogeneidad genética que depende del tipo de mutación y de la proteína dérmica afectada.

Se clasificaba en 11 tipos, sin embargo, desde 1998 se consideran 6 subtipos con nombre de acuerdo con las manifestaciones características.

Datos epidemiológicos

Es rara, la forma clásica ocurre en 1 de cada 10 000 a 20 000 niños; se observa en ambos sexos. Hasta 25% de los casos ocurre antes de los 20 años de edad. La edad media de supervivencia es de 48 años. La principal causa de mortalidad es rotura arterial.

Etiopatogenia

Displasia mesenquimatosa congénita, de herencia autosómica dominante con expresividad variable y dominancia irregular, o en algunos casos autosómica recesiva; depende de cambios en el colágeno tipos I, III o V, o de deficiencia de las enzimas que participan en su metabolismo. Las mutaciones en el gen que codifica para colágeno tipo III dan por resultado anormalidades de la estructura, el procesamiento o la biosíntesis del colágeno.

La **clásica** es autosómica dominante; se observan alteraciones del colágeno tipo V o I, y depende de mutaciones en los genes *COL5A1, COL5A* y *COL1A1,* que residen en los cromosomas 9q34.3, 2q32.2, y 17q21.33 respectivamente. La **semejante a la clásica**, autosómica recesiva, se debe a mutaciones en el gen *TNXB* localizado en 6p21.33-p21.32.

La **cardiaca-valvular** tiene un patrón autosómico recesivo con alteraciones en la colágena tipo I por mutaciones en *COL1A2* localizado en 7q21.3. La **vascular** es autosómica dominante, y la mutación ocurre en el gen *COL3A1* o *COL1A1,* en el cromosoma 2q31 o 17q21.33. En la **hipermóvil** el patrón de herencia es autosómico dominante pero la mutación es desconocida hasta el momento. La **artrocalasia**, también autosómica dominante, obedece a mutaciones en el los genes *COL1A1* o *COL1A2,* cuyos locus ya han sido referidos. La **dermatocalasia** obedece a mutaciones en el gen *ADAMTS2* que codifica para una proteína del mismo nombre y se localiza en el locus 5q35.3. La **cifoescoliótica** es autosómica recesiva, por mutaciones en el gen que codifica para la lisil hidroxilasa 1 (*PLOD1*) localizado en el cromosoma 1p36.3-p36.2.

El **síndrome de córnea frágil**, autosómico recesivo, se manifiesta por mutaciones en 2 genes, *ZNF469* y *PRMD5,* en los locus 16q24 y 4q27. La **espondilodisplásica** puede deberse a mutaciones en uno de tres genes, *B4GALT7*, *B3GALT6* o *SLC39A13*, con locus en 5q35.3, 1p36.33 o 11p11, respectivamente, y es autosómica recesiva. La **músculo-contractural,** también autosómica recesiva, se asocia con mutaciones en los genes *CHST14 o DSE,* localizados en los cromosomas 15q15.1 y 6q22.1. La **miopática** se debe a mutaciones en el gen que codifica para la colágena XII (*COLAXIIA1*) en el locus 6q13-q14 y puede ser autosómica dominante o recesiva. Por último, la **periodontal,** de patrón autosómico dominante, es ocasionada por mutaciones en los genes *C1R* o *C1S* localizados en el locus 12p13.31.

Clasificación

Como se aprecia en el cuadro 66-1, la clasificación del Ehlers-Danlos (ED) ha cambiado a través de los años. Por mucho tiempo se sostuvo la de Villefranche, sin embargo, en 2017 apareció una nueva clasificación internacional de los síndromes ED.

Cuadro clínico

Se caracteriza por hiperlaxitud articular, hiperelasticidad y fragilidad cutáneas.

La hiperelasticidad de las articulaciones no es dolorosa, y puede ocasionar subluxación espontánea o provocada de grandes articulaciones; se presenta marcha de pato, y cadera en muelle; los niños muestran retraso para aprender a caminar, dificultad para correr, cifoescoliosis y alta frecuencia de enfermedad articular degenerativa. El examen físico revela hiperextensión del índice hasta tocar el dorso

booksmedicos.org

Cuadro 66-1. Clasificación de la enfermedad de Ehlers-Danlos.

Tipo de ED (abreviatura)	Herencia	Clasificación molecular (proteína)	Características predominantes
Clásica (cEDS)	Autosómica dominante	La mayoría *COL5A1, COL5A2* (*colágena tipo V*); raro *COL1A1* (*colágena tipo I*)	Hiperelasticidad cutánea y articular, cicatrices atróficas, equimosis, esferoides subcutáneos, seudotumores moluscoides, hernias.
Semejante a la clásica (clEDS)	Autosómica recesiva	*TNXB* (*tenascina XB*)	Hiperelasticidad cutánea sin cicatrices atróficas, hipermovilidad articular y equimosis.
Cardiaca-valvular (cvEDS)	Autosómica recesiva	*COL1A2* (colágena tipo 1)	Afección valvular progresiva (aórtica o mitral), hperelasticidad cutánea, cicatrices atróficas, hipermovilidad articular, *pectus excavatum*, luxaciones.
Vascular (vEDS)	Autosómica dominante	La mayoría *COL3A1* (colágena tipo III); raro *COL1A1* (colágena tipo I)	Fragilidad cutánea, nariz y labios delgados, lesiones cardiovasculares y gastrointestinales, acroosteólisis, contracturas articulares, rotura uterina durante el embarazo, várices de inicio temprano.
Hipermóvil (hEDS)	Autosómica dominante	Desconocida (-)	Hipermovilidad articular, luxaciones, osteoartritis
Artrocalasia (aEDS)	Autosómica dominante	*COL1A1, COL1A2* (colágena tipo I)	Hiperelasticidad articular y luxaciones, sobre todo de cadera en forma bilateral, hiperelasticidad cutánea, hipotonía.
Dermatosparaxis (dEDS)	Autosómica recesiva	*ADAMTS2* (ADAMST-2)	Retraso en el desarrollo fetal, cierre tardío de fontanelas, micrognatia, escleras azules (por adelgazamiento), hiperplasia gingival, dentición anormal, extremidades cortas.
Cifoescoliótica (kEDS)	Autosómica recesiva	*PLOD* (lisilhidroxilasa 1) *FKBP14* (FKBP-22)	Hipotonía severa al nacimiento, cifoescoliosis congénita progresiva, fragilidad de esclerótica, microcórnea, ruptura de globo ocular. En la originada por mutaciones por *FKBP14* se agrega sordera sensorineural.
Síndrome de cornea frágil (BCS)	Autosómica recesiva	*ZNF469* (ZNF469) *PRDM5* (PRDM5)	Córnea adelgazada con o sin rupture, queratocono progresivo, keratoglobo progresivo, escleras azules, aracnodactilia, hipermovilidad de articulaciones distales, piel delgada traslúcida.
Espondilodisplásica (spEDS)	Autosómica recesiva	*B4GALT7* (b4GalT7) *B3GALT6* (b3GalT6) *SLC39A13* (*ZIP13*)	Estatura baja, hipotonía muscular, extremidades arqueadas, hiperelasticidad cutánea, retraso psicomotor, osteopenia. Además en *B4GALT7*: sinostosis radiocubital, hipermetropía severa. *B3GALT6*: cifoescoliosis, hipermovilidad articular, dedos peculiares, decoloración dental, aneurisma de aorta ascendente. *SLC39A13*: ojos protuberantes con escleras azules, atrofia de músculos tenares.
Músculo-contractural (mcEDS)	Autosómica recesiva	*CHST14* (*D4ST1*) *DSE* (*DSE*)	Cifoescoliosis progresiva, pulgares aducidos en la infancia, deformidad en el pie, aracnodactilia, hipermovilidad articular, hiperelasticidad cutánea y cicatrices atróficas.
Miopática (mEDS)	Autosómica dominante o recesiva	*COL12A1* (colágena tipo XII)	Hipotonía muscular congénita y/o atrofia muscular, contracturas proximales, hipermovilidad articular distal, miopatía en biopsia de músculo.
Periodontal (pEDS)	Autosómica dominante	*C1R* (C1r) *C1S* (C1s)	Periodontitis grave e intratable de inicio temprano, ausencia de encía insertada, equimosis, hiperelasticidad cutánea e hiperlaxitud articular distal, acrogeria.

booksmedicos.org

del antebrazo (fig. 66-1), dorsiflexión pasiva del quinto dedo, hiperextensión de codos y rodillas, y capacidad para tocar el piso con las palmas al doblar el tronco con las rodillas extendidas.

En 50% de los pacientes que presentan la forma clásica se observa el signo de Gorlin o capacidad para tocarse la nariz con la lengua.

La *piel hiperelástica* es de aspecto normal o brillante, suave y aterciopelada, sin panículo adiposo, y muy extensible (fig. 66-2); al tacto da la sensación de humedad o gamuza. Después de tracción vuelve a su estado inicial; es más notoria la elasticidad en codos, rodillas, mejillas, cuello y lados del abdomen. Por los datos articulares y cutáneos, estos pacientes se denominan "hombres de goma" (fig. 66-3). La *fragilidad cutánea* se manifiesta por soluciones de continuidad de cicatrización lenta, producidas por traumatismos mínimos, que dan lugar a zonas de atrofia en "papel de cigarrillo" o seudotumores moluscoides; se observan acrocianosis, vasos de gran calibre dilatados y arrugas prematuras. Hay tendencia hemorragípara en la piel (equimo sis) y el tubo digestivo (hematemesis y melena); puede haber divertículos y dilataciones.

A veces aparecen *nódulos subcutáneos*, denominados esferoides subcutáneos, que se calcifican en 30%; puede haber alteraciones oculares (escleróticas azules, desprendimiento de retina), óseas, dentarias, periodontales, neurológicas (retraso psicomotor, crisis convulsivas), cardiovasculares (aneurismas, prolapso mitral), de las vías urinarias, musculares y obstétricas coexistentes. La variabilidad clínica puede ir desde formas subclínicas asintomáticas hasta el tipo vascular con hemorragias incontrolables que pueden ocasionar la muerte.

Figura 66-2. Enfermedad de Ehlers-Danlos: hiperelasticidad cutánea.

Figura 66-1. **A.** y **B.** Enfermedad de Ehlers-Danlos: hiperelasticidad cutánea.

Datos histopatológicos

Haces de colágeno atróficos, partidos y separados por el edema; a veces las fibras elásticas están rotas. La atrofia del colágeno hace ver aumentado el tejido elástico. Hay incremento del número de capilares y vasodilatación. Los seudotumores contienen grasa y tejido conjuntivo.

Diagnóstico diferencial

Epidermólisis ampollar distrófica (fig. 58-6), enfermedad de von Recklinghausen (fig. 54-1), anetodermia (fig. 35-8) y *cutis laxa* o dermatocalasia generalizada, que es una elastólisis

Figura 66-3. Enfermedad de Ehlers-Danlos: hipermovilidad articular.

booksmedicos.org

generalizada congénita o adquirida que genera una piel péndula y aspecto de envejecimiento prematuro.

Tratamiento

Es multidisciplinario, educacional y preventivo. Instrucción a los pacientes y la familia para evitar los traumatismos; medidas ortopédicas y físicas si son necesarias, hidroterapia o procedimientos quirúrgicos. Es necesario tener cuidado durante procedimientos quirúrgicos, porque en algunos pacientes sobrevienen hemorragias graves. Consejo genético y diagnóstico prenatal, ya que el embarazo es de alto riesgo.

Se presenta información disponible (en idioma inglés) para médicos y pacientes en http://www.ehlers-danlos.org y en http://www.ednf.org

Bibliografía

Badauy CM, Gomes SS, SantAna Filho M, Chies JA. *Ehlers-Danlos syndrome (EDS) type IV: review of the literature*. Clin Oral Investig 2007;11(3):183-7.

Cavalieri R, Lasagni C. *Anomalías hereditarias cutáneas*. En: Giannetti A, Galimberti RL. *Tratado de Dermatología*. Padova. Piccin 2012:1585-1616.

Dubruc E, Dupuis-Girod S, Khau Van Kien P, *et al. Pregnancy and Ehlers-Danlos vascular syndrome: patients' care and complications*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2013;42(2):-159-65.

Erez Y, Ezra Y, Rojansky N. *Ehlers-Danlos type IV in pregnancy. A case report and a literature review*. Fetal Diagn Ther 2008;23(1):7-9.

Gawthrop F, Mould R, Sperritt A, Neale F. *Ehlers-Danlos syndrome*. BMJ 2007;335(7617):448-50.

Germain DP. *Clinical and genetic features of vascular EhlersDanlos syndrome*. Ann Vasc Surg 2002;16(3):391-7.

Giordani A, Tugnoli G, di Saverio S, *et al. The Elhers-Danlos syndrome: an insidious pathology. Presentation of a familiary group*. Ann Ital Chir 2010;81(1):31-5.

Malfait F, Francomano C, Byers P, *et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes.* Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017;175:8-26.

Mataix J, Bañuls J, Muñoz C, *et al. Periodontal Ehlers-Danlos syndrome associated with type III and I collagen deficiencies*. Br J Dermatol 2008;158(4):825-30.

Orlow SJ, Watsky KL, Bolognia JL. *Skin and bones I*. J Am Acad Dermatol 1991;25:205-21.

Parapia LA, Jackson C. *Ehlers-Danlos syndrome—a historical review*. Br J Haematol 2008;141(1):32-5.

Pérez LA, Al-Shammari KF, Giannobile WV, Wang HL. *Treatment of periodontal disease in a patient with EhlersDanlos syndrome: a case report and literature review*. J Periodontol 2002;73(5):564-70.

Sobey G. *Ehlers-Danlos syndrome a commonly misunderstood group of conditions.* Clin Med 2014;14(4):432-6.

Sobey G. *Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests*. Arch Dis Child 2014; 100(1):57-61.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams &Wilkins. Philadelphia 2005:134-39.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 67

Enfermedad de Sturge-Weber

Sinonimia

Angiomatosis encefalotrigeminal.

Definición

Es un síndrome neuro-óculo-cutáneo de causa desconocida que aparece desde el nacimiento. Se caracteriza por un angioma plano que sigue la rama oftálmica del nervio trigémino, malformación capilar leptomeníngea homolateral, angioma de la coroides, calcificaciones intracraneales, convulsiones y retraso mental.

Datos epidemiológicos

Es congénita, se presenta en 10% de los neonatos con mancha en vino de Oporto sobre la distribución del par craneal V (nervio trigémino); afecta a ambos sexos y a cualquier grupo étnico. Se observa un caso por cada 2 500 enfermos dermatológicos, 1 por cada 25 000 pacientes pediátricos y 1 en 20 000 a 50 000 nacimientos.

Etiopatogenia

Se considera que la causa es un defecto del desarrollo de la vasculatura de la cresta neural cefálica, que ocasiona alteraciones en el sistema nervioso central (SNC). Puede haber atrofia cerebral, malformación de las leptomeninges y calcificaciones en las cortezas temporal y occipital, que originan convulsiones, retraso mental, hemiparesia, hemiatrofia y hemianopsia. No está claro el factor genético; podría ser una mutación de tipo mosaicismo del gen *GNAQ* originada en el primordio neural anterior. Cuando el recién nacido tiene una mancha en vino de Oporto tiene una posibilidad de 15 a 50% de desarrollar Síndrome Sturge-Weber y afección cerebral u ocular.

Cuadro clínico

El trastorno es congénito; empeora en la adolescencia. En la piel se manifiesta por un angioma plano (nevo flámeo) que en la cara afecta la distribución de la rama oftálmica del nervio trigémino (V1). Puede tener distribución maxilar (V2) o mandibular (V3), o afectar el tronco y parte de las extremidades. Casi siempre es unilateral y afecta el paladar. Es de color rojo oscuro (en vino de Oporto), a veces con

Figura 67-1. Enfermedad de Sturge-Weber.

hipertrofia de los tejidos o con levantamientos irregulares (figs. 67-1, 67-2 y 67-3; cap. 144).

En el ojo existe *angiomatosis* de conjuntiva, iris y coroides, así como desprendimiento de retina; puede haber buftalmos, glaucoma y ceguera, secundarios a angioma de la coroides. Se relaciona con angioma ipsolateral de las leptomeninges, y calcificaciones intracraneales, hemiparesia espástica y retraso mental progresivo (60%); puede haber hemiatrofia corporal.

El síndrome puede ser completo o incompleto. El angioma en el área del trigémino se presenta en 1 de cada 5 000

Figura 67-2. Enfermedad de Sturge-Weber con alteraciones oculares.

booksmedicos.org

Figura 67-3. Enfermedad de Sturge-Weber, etapa avanzada.

enfermos; las convulsiones por lo general aparecen después del primer año de edad, aunque se han observado antes y en adultos; sobrevienen en la mayoría de los enfermos (80%). La sintomatología concomitante puede ser de crisis convulsivas, cefalea, deterioro neurológico y cognitivo, hemiparesia y defectos en la visión.

Se han informado ausencia del angioma facial y relación con facomatosis pigmento vascular (cuadro 67-1, cap. 127) y granuloma piógeno.

Datos histopatológicos

Los de un angioma plano (cap. 144, fig. 144-6), con capilares dilatados y congestionados.

Datos de laboratorio y gabinete

Estudios oftalmológico y neurológico completos, radiografías de cráneo, angiografía cerebral y electroencefalografía. Después de los dos años de edad es patognomónica la presencia de líneas sinusoidales opacas y de doble contorno que siguen las circunvoluciones cerebrales, y representan depósitos de calcio en la región de la angiomatosis meníngea. La resonancia magnética con gadolinio y la tomografía computarizada constituyen la mejor ayuda para el diagnóstico temprano, al mostrar las calcificaciones. En el líquido cefalorraquídeo se ha encontrado aumento de proteínas.

Diagnóstico diferencial

Otros hemangiomas (fig. 144-4). El síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, o hipertrofia hemangiectásica (fig. 144-5), se caracteriza por crecimiento excesivo de una extremidad inferior desde el momento del nacimiento a causa de una malformación vascular e hipertrofia de tejidos blandos y óseos; se acompaña de hemangioma plano (fig. 144-5).

Tratamiento

Oftalmológico contra el glaucoma, y neuroquirúrgico con extirpación de las calcificaciones para controlar las convulsiones y detener el retraso mental. Algunos recomiendan anticonvulsionantes como la fenitoína (difenilhidantoína) como una medida preventiva. La desfiguración estética que produce el angioma puede tratarse con láser de anilinas.

En los pacientes con afección de mancha en vino de Oporto en la distribución de V2 o de V3, pero sin afección de V1 (arriba del canto lateral) la probabilidad de que exista enfermedad de Sturge-Weber es baja, pero en los niños en riesgo se debe investigar glaucoma durante el periodo neonatal y hacer seguimiento. Debe realizarse resonancia magnética después de los seis meses de edad para detectar las anormalidades vasculares y atrofia.

Cuadro 67-1. Clasificación de las facomatosis *pigmentovascularis* (modificado de Segatto, *et al*. 2013).

Tipo (Hasegawa) 1985	Tipo (Happle) 2005	Lesión vascular	Lesión pigmentaria
I	No hay casos reportados	Angioma plano o nevo flámeo	Nevo verrugoso
II	*Cesioflamea*	Angioma plano ± nevo anémico	Mancha mongólica
III	*Spilorosea*	Angioma plano ± nevo anémico	Nevo de Spilus
IV	No clasificable	Angioma plano ± nevo anémico	Mancha mongólica, nevo de Spilus
V	*Cesiomarmorata*	Cutis marmorata telangiectásica congénita	Mancha mongólica

booksmedicos.org

Bibliografía

Aydin A, Cakmakci H, Kovanlikaya A, Dirik E. *Sturge-Weber syndrome without facial nevus*. Pediatr Neurol 2000; 22(5):400-2.

Comi AM. *Sturge-Weber syndrome.* Handb Clin Neurol 2015; 132:157-68.

Fernández-Guarino M, Boixeda P, de Las Heras E, *et al. Phacomatosis pigmentovascularis: Clinical findings in 15 patients and review of the literature*. J Am Acad Dermatol 2008; 58(1):88-93.

Hennedige AA, Quaba AA, Al-Nakib K. *Sturge-Weber syndrome and dermatomal facial port-wine stains: incidence, association with glaucoma, and pulsed tunable dye laser treatment effectiveness*. Plast Reconstr Surg 2008; 121(4):1173-80.

Martínez-Gutiérrez J, López-Lancho R, Pérez-Blázquez E. *Angiomatosis coroidal y lesiones de órbita en un paciente con síndrome de Sturge-Weber.* Arch Soc Esp Oftalmol 2008; 83(7):429-31.

Nabbout R, Juhász C. *Sturge-Weber syndrome*. Handb Clin Neurol 2013; 111:315-21.

Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viaño J. *Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients*. Can J Neurol Sci 2008; 35(3):301-7.

Reith W, Yilmaz U, Zimmer A. *Sturge-Weber syndrome*. Radiologe 2013; 53(12):1099-103.

Ruiz-Maldonado R. *Síndromes neurocutáneos.* En: Ruiz-Maldonado R, Parish LCH, Beare JM. *Tratado de Dermatología Pediátrica*. México: Interamericana/McGraw-Hill 1992: 326-62.

Sinawat S, Auvichayapat N, Auvichayapat P, *et al. 12-year retrospective study of Sturge-Weber syndrome and literature review.* J Med Assoc Thai 2014; 97(7):742-50.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005: 100-01.

Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL. *Sturge-Weber syndrome: from the past to the present*. Eur J Paediatr Neurol 2014; 18(3):257-66.

booksmedicos.org

Hipoplasia dérmica focal

CAPÍTULO 68

Sinonimia

Polidisplasia con hipoplasia dérmica focal, enfermedad de Lieberman-Cole, síndrome de Goltz-Gorlin, *atrophoderma linearis maculosa et papillomatosis congenitalis*.

Definición

Genodermatosis de origen mesoectodérmico, con herencia dominante ligada a X, con anormalidades ecto y mesodérmicas y caracterizada por falta focal lineal de la dermis que hace que el tejido adiposo quede en contacto con la epidermis. Entre las manifestaciones más importantes se encuentran dismorfia facial, placas atróficas e hipocrómicas y "tumores fantasmas" con distribución cribiforme o en las líneas de Blaschko (cap. 60), papilomas y alopecia, así como alteraciones oculares, dentarias, óseas y mentales.

Datos epidemiológicos

Es rara; la bibliografía médica mundial reúne unos 200-300 casos. Predomina en mujeres; se han señalado alrededor de 15 casos en varones.

Etiopatogenia

Enfermedad de origen mesoectodérmico con heterogeneidad genética, con herencia dominante ligada a X, por mutación del gen *PORCN,* localizado en los *loci* Xp11.23 y Xp22.31, o mutación postcigótica *de novo.* El gen codifica para la enzima *O*-acetiltransferasa necesaria para el desarrollo de tejidos mesoectodérmicos. Causa la muerte en los varones homocigóticos; cuando se presenta en éstos se debe a mosaicismo. Es un trastorno esporádico en 95% de los casos.

Cuadro clínico

Por lo general en el momento del nacimiento se observan en la piel placas o bandas lineales atróficas de color blanco o rosado, con telangiectasias (atrofodermia o atrofia cribiforme), que alternan con manchas hiperpigmentadas y masas redondeadas de color blanco-amarillento que semejan "tumores fantasmas" (fig. 68-1). Corresponden a hernias de tejido adiposo; siguen las líneas de Blaschko y pueden ir precedidas de lesiones inflamatorias (fig. 68-2). Rara vez se ha informado la ausencia de lesiones cutáneas.

En las regiones periungueales y las uniones de piel y mucosas hay papilomas. Puede haber alopecia de la piel cabellu-

Figura 68-1. Hipoplasia dérmica focal con polidisplasia: lesiones en la extremidad inferior.

Figura 68-2. Hipoplasia dérmica focal: las lesiones siguen las líneas de Blaschko.

booksmedicos.org

Figura 68-3. Hipoplasia dérmica focal: alteraciones cutáneas, musculoesqueléticas, dentales y neurales.

da (30%) y del vello del cuerpo, queratodermia palmoplantar, trastornos de la sudoración y distrofias ungueales. Existen dismorfia facial con asimetría e hipoplasia maxilar, anomalías óseas (80%), como falta de crecimiento o agenesia ósea, hipoplasia o bifurcación de clavícula y costillas, espina bífida, cifoescoliosis, fusión de cuerpos vertebrales, polidactilia, sindactilia y la clásica deformación en pinzas de cangrejo, microcefalia relacionada con el retraso mental (15%), hipertrofia gingival y prognatismo (figs. 68-3 y 68-4). En los dientes se presenta fragilidad del esmalte, caries, implantación inadecuada, falta o caída prematura. En los ojos (20%), ptosis, coloboma, atrofia óptica, estrabismo, agenesia del globo ocular y otros. Se han descrito defectos en el *septum* atrial, en pabellones auriculares y pezones supernumerarios.

Datos histopatológicos

La epidermis es normal; por debajo hay una banda de tejido conjuntivo; se encuentran zonas de dermis reemplazadas por tejido adiposo de aspecto normal. Puede o no haber fibras elásticas y anexos.

Datos de laboratorio y gabinete

En las radiografías la osteopatía estriada es casi específica; consiste en estriaciones verticales de las metáfisis y epífisis

Figura 68-4. Deformación en pinza de cangrejo.

de huesos largos (80%); se presenta en la parte inferior del fémur y superior de la tibia. También se observa disminución en la densidad ósea, osteoporosis y displasia fibrosa.

Diagnóstico diferencial

Displasia ectodérmica hidrótica y anhidrótica (fig. 64-1), *incontinentia pigmenti* (figs. 60-1 y 60-2), poiquilodermia congénita, nevo lipomatoso (figs. 132-1 y 132-2), condrodisplasia *punctata* o síndrome de Conradi-Hünermann. No confundir con el síndrome de Gorlin-Goltz (cap. 152).

Tratamiento

Es multidisciplinario: oftalmológico, neurológico, psiquiátrico, quirúrgico, ortopédico y de rehabilitación social. En la piel, tratamiento de infecciones agregadas, extirpación de lesiones pequeñas papilomatosas, láser de anilinas para eritema y telangiectasias. No hay métodos de diagnóstico prenatal. Se requiere consejo genético en las familias afectadas.

booksmedicos.org

Bibliografía

Aoyama M, Sawada H, Shintani Y, *et al. Case of unilateral focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome).* J Dermatol 2008;35(1):33-5.

Chico AB, Saleme C, Juárez F, *et al. Hipoplasia dérmica focal.* Dermatol Argent 2011;17(4)306-09.

Contreras-Capetillo SN, Lombardi MP, *et al. Focal dermal hypoplasia without focal dermal hypoplasia*. Am J Med Genet A 2014;164A(3):778-81.

Dereure O. *Focal dermal hypoplasia: ¿PORCN deficiency?* Ann Dermatol Venereol 2008;135(4):340.

Fernández-Torres R, del Pozo J, García-Silva J, Fonseca E. *Hipoplasia dérmica focal unilateral.* Actas Dermosifiliogr 2009;100: 96-98.

Goltz RW, Henderson RR, Hitch MJ, Ott JE. *Focal dermal hypoplasia syndrome*. Arch Dermatol 1970;101:1-11.

Maymí MA, Martín-García RF. *Focal dermal hypoplasia with unusual cutaneous features*. Pediatr Dermatol 2007;24(4):387-90.

Nathwani S, Martin K, Bunyan R. *Focal dermal hypoplasia: A novel finding in disguise*. J Oral Biol Craniofac Res 2018;8(2):143-146.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005:152-3.

Srinivas SM, Hiremagalore R. *Focal dermal hypoplasia: a rare case report*. Indian J Dermatol. 2015;60(1):106.

Wang L, Jin X, Zhao X, *et al. Focal dermal hypoplasia: updates*. Oral Dis 2014;20(1):17-24.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 69

Síndrome de Papillon-Lefèvre

Sinonimia

Queratodermia palmoplantar con periodontosis.

Definición

Genodermatosis autosómica recesiva, caracterizada por una hiperqueratosis palmoplantar con periodontosis y pérdida prematura de los dientes primarios y permanentes, con aparición temprana de infección periodontal grave.

Datos epidemiológicos

Es rara; se han informado alrededor de 300 casos en la bibliografía mundial. Se presenta en 1 a 4 por millón de habitantes. Afecta a ambos sexos y a cualquier raza.

Etiopatogenia

Genodermatosis autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen que codifica para la catepsina C (*CTSC*) mapeado en el cromosoma 11q14-21; cuando menos 75 enfermedades diferentes se han relacionado con mutaciones en este gen. Las mutaciones se han correlacionado con disminución en la actividad enzimática de proteasas. Existe consanguinidad en los padres en 23%. Si ambos padres son portadores, el riesgo para sus hijos es de 25%.

En la patogenia de la periodontitis tienen cierta influencia la presencia de *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y alteraciones de quimiotaxis y fagocitosis de los polimorfonucleares.

Cuadro clínico

Las manifestaciones empiezan entre el primer y cuarto años de edad. Aparece hiperqueratosis palmoplantar focal (tipo IV), que afecta casi toda la superficie, con acentuación en algunas áreas, a veces con placas hiperqueratósicas en el dorso de las articulaciones interfalángicas, tendones de Aquiles, codos, rodillas y otras áreas (*transgrediens*) (figs. 69-1 y 57-1).

La dentición se inicia normalmente; con la primera erupción de los molares terminales empieza la destrucción de los ligamentos periodontales que origina gingivitis, desviación y movilidad de los dientes, y abscesos parodontales; hacia los 4 o 5 años de edad hay adoncia; la mayoría de los enfermos también pierde los dientes definitivos (fig. 69-2) y entonces desaparece la inflamación. La mucosa oral es opalescente.

Puede haber hiperhidrosis, bromhidrosis, distrofia ungueal (bandas transversas, onicogrifosis) y aracnodactilia; a veces se presentan calcificaciones meníngeas y retraso mental. La sudoración y el pelo son normales. Suelen observarse piodermitis de repetición secundarias a la alteración de polimorfonucleares. También hay relación con absceso hepático o neumonía.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis, hipergranulosis, acantosis e infiltrados inflamatorios dérmicos. En las bolsas periodontales hay aumento de la vascularidad e infiltrados mixtos de neutrófilos, linfocitos, histiocitos y células plasmáticas.

Datos de laboratorio y gabinete

La radiografía de las estructuras dentales muestra destrucción del hueso alveolar, de las raíces y formación incompleta de las mismas. Puede haber calcificaciones intracraneales en la duramadre.

Diagnóstico diferencial

Queratodermias palmoplantares (fig. 57-1), pitiriasis *rubra* pilar (fig. 46-1), ictiosis e hiperqueratosis epidermolítica (fig. 56-10), genodermatosis relacionadas.

Figura 69-1. **A**. Síndrome de Papillon-Lefèvre: queratodermia palmoplantar. **B**. Hiperqueratosis de rodillas.

booksmedicos.org

Figura 69-2. **A** y **B**. Síndrome de Papillon-Lefèvre: alteraciones dentales.

Tratamiento

Manejo multidisciplinario con dermatólogos, pediatras y odontólogos. Extracción de las piezas dentarias en mal estado, y colocación de prótesis dentales que eliminan los problemas de infección y masticación; enjuagues, desbridamiento, control odontológico y antibacteriano de la periodontitis. En implantes se ha observado osteointegración y preservación del hueso alveolar.

En la piel, emolientes, pomadas saliciladas o con urea. La acitretina ha producido mejorías más importantes que la isotretinoína por vía oral; su uso temprano permite que la dentición definitiva sea normal. Una promesa es el uso de fibroblastos mutantes con catepsina C recombinante.

Bibliografía

Ahmad M, Hassan I, Masood Q. *Papillon-Lefevre syndrome*. J Dermatol Case Rep 2009 30; 3(4):53-5.

Ahmed B. *Prosthodontic rehabilitation of Papillon Lefevre Syndrome.* J Coll Physicians Surg Pak 2014; 24 Suppl 2:S132-4.

Ashri NY. *Early diagnosis and treatment options for the periodontal problems in Papillon-Lefèvre syndrome: a literature review*. J Int Acad Periodontol 2008; 10(3):81-6.

Balci DD, Serarslan G, Sangun O, Homan S. *Acitretin for Papillon-Lefevre syndrome in a five-year-old girl*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74(1):71-3.

Bhavsar MV, Brahmbhatt NA, Sahayata VN, Bhavsar NV. *Papillon-Lefevre syndrome: Case series and review of literature*. J Indian Soc Periodontol 2013; 17(6):806-11.

Bullón P, Castejón-Vega B, Román-Malo L. *Autophagic dysfunction in patients with Papillon-Lefèvre syndrome is restored by recombinant cathepsin C treatment.* J Allergy Clin Immunol 2018 Feb 2. pii: S0091-6749(18)30144-1. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.018.

Dalgic B, Bukulmez A, Sari S. *Eponym: Papillon-Lefèvre syndrome*. Eur J Pediatr 2011; 170(6):689-91.

Nagy N, Vályi P, Csoma Z, *et al*. *CTSC and Papillon-Lefèvre syndrome: detection of recurrent mutations in Hungarian patients, a review of published variants and database update*. Mol Genet Genomic Med 2014; 2(3):217-28.

Noack B, Görgens H, Hempel U, *et al*. *Cathepsin C gene variants in aggressive periodontitis*. J Dent Res 2008; 87(10):958-63.

Pilger U, Hennies HC, Truschnegg A, *et al*. *Late-onset Papillon-Lefèvre syndrome without alteration of the cathepsin C gene*. J Am Acad Dermatol 2003; 49(5 Suppl):S240-3.

Rathod VJ, Joshi NV. *Papillon-Lefevre syndrome: A report of two cases.* J Indian Soc Periodontol 2010; 14(4):275-8.

Shah KM, Karagir A, Koppikar R, Adaki S. *Papillon Lefevre syndrome.* BMJ Case Rep 2013 3; 2013.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005:-30-36.

Sreeramulu B, Shyam ND, Ajay P, Suman P. *Papillon-Lefèvre syndrome: clinical presentation and management options.* Clin Cosmet Investig Dent 2015:15;7:75-81.

Ullbro C, Crossner CG, Nederfors T, *et al*. *Dermatologic and oral findings in a cohort of 47 patients with Papillon-Lefèvre syndrome.* J Am Acad Dermatol 2003; 48(3):345-51.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 70

Síndrome de Peutz-Jeghers

Sinonimia

Síndrome de Peutz-Jeghers-Touraine, lentiginosis perioricial.

Definición

Genodermatosis autosómica dominante ligada a mutación en el gen *STK11*, que aparece durante la niñez, caracterizada por manchas hiperpigmentadas lenticulares en la mucosa oral, labios, palmas de las manos y plantas de los pies; se relaciona con poliposis intestinal hamartomatosa que predispone a cáncer.

Datos epidemiológicos

Es congénito o aparece durante la niñez; afecta a ambos sexos. La incidencia estimada es de 1 por 8 300 a 280 000 nacidos vivos.

Etiopatogenia

La herencia es autosómica dominante. En 20 a 63% de los casos hay una mutación en el gen supresor de tumores serina/treonina quinasa 11, *STK11* (*LKB1*) localizado en el *locus* 10p13; éste modula la P13 cinasa. Al parecer la pigmentación depende de la actividad de los melanosomas y no del tamaño de éstos. Los pólipos intestinales son formaciones hamartomatosas.

Cuadro clínico

Afección mucocutánea que no está presente en el momento del nacimiento; se caracteriza por manchas en los labios (95%), la mucosa oral (83%), las encías, paladar, nariz, párpados, palmas de las manos y plantas de los pies (74 y 62%), pero principalmente en las puntas de los dedos; son hiperpigmentadas, de color café (marrón) o negro, miden 2 a 5 mm y tienen forma ovalada (fig. 70-1). Las lesiones labiales se desvanecen con la edad, no así las de las mucosas. Se acompaña de pólipos intestinales, que aparecen entre los 10 y 30 años de edad, y predominan en el intestino delgado (70 a 90%), colon (50%) y estómago (25%), aunque es posible que afecten otros sitios del tubo digestivo; por lo común son múltiples, pero pueden ser únicos. Generan dolor abdominal intermitente, también vómito, hematemesis y melena.

También puede haber invaginación intestinal y obstrucción, que se manifiesta por vómito, distensión y dolor abdominal, con tumoración en forma de salchicha en el hemiabdomen derecho; puede haber sangrado oculto y anemia. La frecuencia de transformación maligna es 90% a lo largo de la vida; en 2 a 3% de los pacientes los pólipos se transforman en adenocarcinomas gastrointestinales (55%); en 10 a 20% también se señala relación con otros cánceres, como neoplasias ováricas, testiculares, tiroideas, mamarias, pancreáticas, pulmonares, así como hemangiomatosis. Es posible que el síndrome sea incompleto, y que sólo se encuentren las manchas o que la primera manifestación sea la intususcepción u oclusión intestinal.

Datos histopatológicos

Hiperpigmentación de la basal por aumento de gránulos de melanina; los melanocitos son normales o están aumentados en número (fig. 70-2). La histopatología del pólipo muestra proliferación de bandas de músculo liso positivos a SMA (*smooth muscle actin*).

Datos de laboratorio y gabinete

La observación de pólipos mediante estudios radiográficos o endoscopia permite documentar el síndrome; son nuevas técnicas de imagen: videoendoscopia, enteroscopia de do-

Figura 70-1. Síndrome de Peutz-Jeghers.

booksmedicos.org

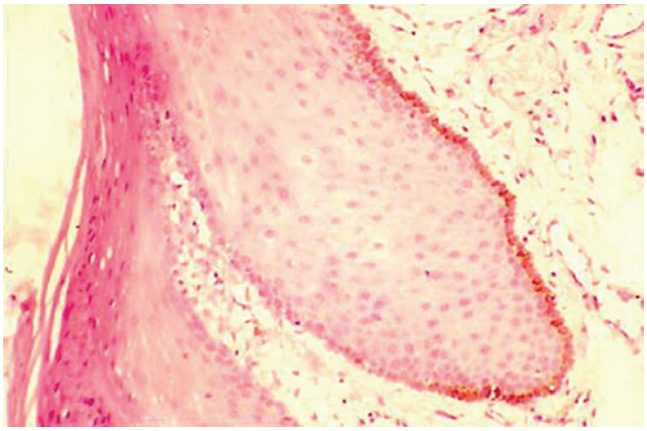


Figura 70-2. Síndrome de Peutz-Jeghers con pigmentación de la basal (HE, 20×).

ble balón, tomografía de multidetector y resonancia magnética de enteroclisis o enterografía. Miden de milímetros a centímetros y son hamartomas de músculo liso. Se puede realizar diagnóstico prenatal.

Diagnóstico diferencial

Lentiginosis, enfermedad de Addison (figs. 28-1 y 28-2), eritema pigmentado fijo (figs. 11-2 a 11-4), enfermedad de von Recklinghausen (fig. 54-1), manchas residuales pigmentarias, enfermedad de Laugier-Hutzinker-Baran, que presenta manchas similares en la cavidad oral y melanoniquia longitudinal, pero no alteraciones internas.

Criterios de diagnóstico

De acuerdo a la OMS, se puede anticipar un diagnóstico si presenta cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Tres o más pólipos, confirmados por histología, característicos de PJ.
2. Cualquier número de pólipos con historia familiar del síndrome PJ.
3. Pigmentación mucocutánea típica visible con historia familiar del síndrome.
4. Cualquier número de pólipos PG y pigmentación mucocutánea típica visible.

Tratamiento

De acuerdo con el sexo cribado de mama o testicular. Se recomienda la consulta gastroenterológica, con estudios radiográficos o una endoscopia cada dos años; si los pólipos causan obstrucción o hemorragia, el tratamiento es quirúrgico; se realiza endoscopia y polipectomía de pólipos de tamaño de más de 0.5 cm. Se ensaya everolimus, un inhibidor de mTOR (*mammalian target of rapamycin*). En los lentigos labiales pueden usarse los láseres Q-switched ruby, Q-switched alexandrita y Q-switched Nd:YAG.

Bibliografía

Choudhury S, Das A, Misra P, *et al.* *Peutz-Jeghers Syndrome: A Circumventable Emergency*. Indian J Dermatol 2018;63(2):-168-171.

Ge Y, Jia G, Lin T. *Q-switched Nd:YAG laser treatment for labial lentigines associated with Peutz-Jeghers syndrome.* J Dtsch Dermatol Ges 2015;13(6):551-5.

Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, *et al.* *Hamartomatous polyposis syndromes: a review*. Orphanet J Rare Dis 2014; 9:101.

Kuwada SK, Burt R. *A rationale for mTOR inhibitors as chemoprevention agents in Peutz-Jeghers syndrome*. Fam Cancer 2011; 10(3):469-72.

Pérez Rodríguez MJ, Anaya Barea FM, Galiano Fernández E, *et al.* *Síndrome de Peutz-Jeghers*. Ann Pediatr (Barc) 2008; 68(4):369-72.

Sachdeva S, Kapoor P. *Laugier-Hutnziker-Baran syndrome: a rare cause of oral and acral pigmentation*. J Cutan Aesthet Surg 2011;4(1):58-60.

Shah J, Sunkara T, Xiao P, *et al.* *Peutz-Jeghers Syndrome Presenting as Colonic Intussusception: A Rare Entity.* Gastroenterology Res 2018;11(2):150-153.

Shaw RJ. *LKB1: cancer, polarity, metabolism, and now fertility*. Biochem J 2008; 416(1):e1-3.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders.* 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005:186-7.

Tomas C, Soyer P, Dohan A, *et al.* *Update on imaging of PeutzJeghers syndrome*. World J Gastroenterol 2014; 20(31):10864-10875.

Turpin A, Cattan S, Leclerc J, *et al.* *Hereditary predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: Focus on the Peutz-Jeghers.* Bull Cancer 2014;101(9):813-22.

Wang Z, Liu S, Liu S, *et al.* *Prenatal diagnosis in a hereditary Peutz-Jeghers syndrome family with high cancer risk*. BMC Med Genet 2018;19(1):66.

Yago K, Tanaka Y, Asanami S. *Laugier-Huntziker-Baran syndrome.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;106(2):e20-5.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 71

Xeroderma pigmentoso

Sinonimia

Xeroderma pigmentosum, síndrome de De Sanctis-Cacchione.

Definición

Genodermatosis autosómica recesiva que se debe a un defecto molecular por incapacidad para reparar el daño del DNA causado por la luz ultravioleta. Se manifiesta por hipersensibilidad grave a radiaciones solares, y afecta principalmente piel, ojos y encéfalo; se caracteriza por ampollas, manchas eritematopigmentarias y lentiginosas, y más tarde atrofia y neoplasias malignas, en ocasiones afecta otros órganos; la muerte temprana ocurre por degeneración neurológica y cánceres cutáneos o internos.

Datos epidemiológicos

Dermatosis muy rara; la incidencia mundial es de 1 a 4 por 1 000 000 de habitantes en Estados Unidos y Europa, y de 1 por 100 000 en Japón. Afecta a todas las razas y a ambos sexos. El inicio puede ser agudo durante la niñez; 50% de los enfermos muere antes de los 20 años de edad. Los antecedentes de consanguinidad varían de 14 a 58.6 y hasta 91.6%; en general las neoplasias malignas aparecen a los 8 a 10 años de edad (79%); en menores de 20 años el riesgo es 10 000 veces mayor. En pacientes de raza negra de Sudáfrica se ha observado aparición temprana de carcinomas cutáneos, oculares y de lengua, así como evolución rápida y devastadora.

Etiopatogenia

Afección genética en los componentes de la cascada NER (*nucoletide excision repair pathway*) con patrón de herencia autosómica recesiva; la gravedad de las manifestaciones clínicas se relaciona con la naturaleza del defecto de los genes que codifican para enzimas de reparación del DNA (DNA-helicasa, endonucleasa o proteínas de unión); ello genera hipersensibilidad a la luz ultravioleta y formación de neoplasias. Se conocen defectos moleculares en siete genes codificadores de esas enzimas que se denominan de *XPA* a *XPG* (*XPA*, *ERCC1*, *DDB1*, *ERCC3*, *XPC*, *ERCC2*, *DDB2*, *ERCC4* y *ERCC5*), y un grupo variante denominado *XPV* (η-polimerasa, POLH), en este último grupo no hay defecto de la reparación de escisión de nucleótidos y no existe enfermedad neurológica, y muchas alteraciones pueden tener aparición tardía. Algunos pacientes presentan en los fibroblastos un defecto en la fase S de replicación del DNA; en este grupo se ha encontrado desarrollo y crecimiento de poblaciones celulares hiperdiploides, o aneuploides, o ambas, que podrían explicar el aumento del potencial proliferativo de las células tumorales. El decremento de células asesinas naturales CD3+ y CD4+ también se relaciona con el riesgo de cáncer.

Clasificación

Por medio de valoraciones genéticas se han establecido siete grupos: *XPA* a *XPG* y la variante *XPV* (ver cuadro 71-1). Puede aparecer enfermedad neurológica en *XP-A*, *B*, *D* y *G*. En el *XPA* se incluyen pacientes con manifestaciones nerviosas graves y alteraciones somáticas como en el síndrome de De Sanctis-Cacchione; en el *XPB* se presentan manifestaciones cutáneas de xeroderma, así como neurológicas y oculares típicas del síndrome de Cockayne.

Cuadro clínico

Las primeras manifestaciones se observan durante los primeros tres años de edad en 75%, y en 25% entre la pubertad y los 20 años, cuando por lo general se agravan. En 50% de los enfermos se observa antecedente de quemadura por luz solar ante exposición mínima; la exposición repetida lleva a piel reseca y pigmentada (xeroderma pigmentoso).

La dermatosis predomina en partes expuestas a la luz solar, como cara; pabellones auriculares; nuca; región esternal; caras externas de brazos, antebrazos y piernas, y dorso de manos y pies; puede afectar zonas cubiertas, los labios y la lengua (fig. 71-1). Hay tres etapas evolutivas y morfológicas. En la primera, o fase eritematopigmentaria, existe eritema, edema y en ocasiones vesículas y ampollas; después aparecen abundantes manchas lenticulares (lentigos o *lentigines*) de color café (marrón), con tendencia a confluir. En la segunda etapa, o fase atrófica y telangiectásica, estas lesiones se acompañan de adelgazamiento de la nariz, mutilación de los pabellones auriculares y microstomía; también hay verrugosidades y queratosis actínicas (dermatoheliosis poiquilodérmica). En la tercera etapa, o tumoral, el riesgo de cáncer se potencia enormemente; puede haber carcinomas basocelulares o espinocelulares, queratoacantomas, sarcomas, melanomas (5%) o diferentes neoplasias benignas.

booksmedicos.org

Cuadro 71-1. Subtipos de XP5.

Gen/ proteína	Incidencia	Afección cutánea	Neoplasias	Alteraciones neurológicas	Comentarios
XPA	Mayor en Japón	+++	+++	+/+++	Mayor asociación con manifestaciones neurológicas
XPB/ERCC3	Muy rara	++/+++	+++	+++	
XPC	La más común	++/+++	++, melanoma	Raro	
XPD/ERCC2	20% de los casos	++	+	Inicio tardío o ninguna	Mucha variabilidad en fenotipo
XPE/DDB2	Rara	+	Raro	Leve	Fenotipo muy leve
XPF/ERCC4	Rara	++	Pocas	Ninguna	
XPG/ERCC5	Muy rara	+++	Pocas	Tipo Cockayne	Asociado con síndrome de Cockayne
XPV/POLH	30% de los casos	++/+++	De inicio tardío	++ en algunos	

+ leve, ++ moderado, +++ severo. (Tomado de Cheirif-Wolosky O, Palacios-López C. Opciones terapéuticas y preventivas no invasivas para cáncer de piel no melanoma en pacientes con xeroderma pigmentoso. Dermatología CMQ 2017; 16 (1):83-90).

En 80 a 96% se presenta afección ocular; pueden observarse entropión, ectropión, fotofobia (fig. 71-2), conjuntivitis y epiteliomas; en la córnea es posible que haya queratitis, opacidades o úlceras. Suele haber pelo reseco y áspero. En 79% hay lesiones orales, incluso malformaciones dentarias, y a menudo carcinomas (fig. 71-3), sobre todo de lengua. En 40% aparece degeneración neurológica progresiva que se manifiesta por retraso mental, convulsiones, sordera y otros signos y síntomas (fig. 71-4).

Los casos de inicio y las formas abortivas de la enfermedad están localizados en la piel. La forma más grave, o síndrome de De Sanctis-Cacchione, es sistémica, con trastornos oculares, deterioro progresivo del sistema nervioso, convulsiones, microcefalia, retraso mental, ataxia, coreoatetosis y cuadriparesia), endocrinos y óseos; es muy rara. El síndrome de Cockayne se caracteriza por enanismo, alteraciones oculares, sordera y fotosensibilidad. Se observan formas mixtas, con un grado variable de afección cutánea y

Figura 71-1. Xeroderma pigmentoso: queratoacantoma en la frente.

Figura 71-2. Xeroderma pigmentoso: fotofobia.

booksmedicos.org

visceral. La evolución es crónica, y la mortalidad alta, sobreviene por las neoplasias cutáneas (34%) o internas (17%) y sus metástasis. La muerte es precoz, o entre los 29 a 37 años; es más temprana cuando hay degeneración neurológica (31%).

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis, acantosis irregular e hiperpigmentación de la basal. En la dermis superior existen melanófagos, degeneración basófila del colágeno, elastosis y telangiectasias. En la etapa tumoral se observan las alteraciones correspondientes a las diversas neoformaciones.

Datos de laboratorio

Hay métodos de diagnóstico prenatal. Se puede determinar hipersensibilidad celular, anormalidades cromosómicas y defectos en la reparación de ADN.

Microscopia electrónica

Retracción de queratinocitos y sus núcleos, y degeneración y fragmentación de desmosomas, además de aumento del número y polimorfismo de los melanosomas; prácticamente todos los orgánulos de los queratinocitos están afectados.

Diagnóstico diferencial

Efélides, epidermodisplasia verruciforme (figs. 115-1 y 115-2), protoporfiria eritropoyética (figs. 120-1 y 120-2), hidroa vacuniforme (vacciniforme) (fig. 121-1), radiodermitis crónica (fig. 151-7), xerodermoide, lentiginosis centrofacial, progeria, síndromes de Rothmund-Thompson, Cockayne y Bloom. El diagnóstico diferencial debe incluir fundamentalmente los llamados síndromes de deficiencia de reparación del ADN, como el de Cockayne, y la tricotiodistrofia; con el primero se ha descrito un síndrome de superposición que combina alteraciones oculares, neurológicas y somáticas.

Tratamiento

Evitar la luz solar directa y filtrada. Uso de ropa y anteojos protectores, complementos de vitamina D en la dieta (véase cap. 169). Deben utilizarse protectores solares (cap. 1). Los exámenes médicos deben hacerse cada 3 a 12 meses, e incluir estudios oftalmológicos, audiométrico y neurológico sistemáticos. Consejo genético y diagnóstico prenatal.

Proporcionan cierta protección las cloroquinas, 100 a 200 mg/día durante dos meses y periodos de reposo de 15 días. Los retinoides aromáticos orales (acitretina) pueden detener la aparición de nuevos tipos de cáncer (véase cap. 169). También se usan inyecciones locales de interferón.

Las queratosis actínicas y los epiteliomas superficiales se tratan con pomada de 5-fluorouracilo al 5%, aplicada a diario durante periodos de 1 a 2 meses, a intervalos variables según las recurrencias. El imiquimod en crema al 5%, modificador de la respuesta inmune con un mecanismo antitumoral no totalmente claro o la exfoliación química con ácido tricloroacético ambos se han utilizado con buenos resultados paliativos. Las neoplasias se deben extirpar qui-

Figura 71-3. Xeroderma pigmentoso: carcinoma epidermoide.

Figura 71-4. Xeroderma pigmentoso en un adolescente.

booksmedicos.org

rúrgicamente o tratarse por rasurado y electrodesecación, criocirugía o cirugía de Mohs. Se está desarrollando el uso externo de enzimas reparadoras de ADN procarionte. Estas enzimas son un recombinante liposómico encapsulado T4 de endonucleasa V, que repara dímeros de ciclobutano pirimidina inducidos por radiación ultravioleta. Recientemente se usó en un caso la proteína anti-PD-1, nivolumab, con excelente respuesta en carcinoma no operable.

A pesar del tratamiento, la esperanza de vida es de 30 años. Se requieren consejo genético y evitar matrimonios consanguíneos. El diagnóstico prenatal se logra mediante pruebas de reparación de ADN en células de líquido amniótico y en fibroblastos de vellosidades coriónicas, o por métodos de biología molecular, según se ha hecho especialmente en individuos japoneses que presentan el tipo *XP-A*. El futuro está en la terapia génica.

Bibliografía

Adu EJ. *Xeroderma pigmentosum in ghanaians: a report of three cases and review of literature*. West Afr J Med 2014; 33(1):82-5.

Ali JT, Mukasa Y, Coulson IH. *Xeroderma pigmentosum: early diagnostic features and an adverse consequence of photoprotection*. Clin Exp Dermatol 2009; 34:442-3.

Black JO. *Xeroderma Pigmentosum*. Head and Neck Pathol 2016;10:139-44.

Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, *et al*. *Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterizes the role of DNA repair.* J Med Genet 2011; 48:168-76. [Pub Med.]

Butt FM, Moshi JR, Owibingire S, Chindia ML. *Xeroderma pigmentosum: a review and case series*. J Craniomaxillofac Surg 2010; 38:534-7.

Chambon F, Osdoit S, Bagny K, *et al*. *Dramatic response to nivolumab in xeroderma pigmentosum skin tumor.* Pediatr Blood Cancer 2018;65(2). doi: 10.1002/pbc.26837. Epub 2017 Oct 8.

Chambon F, Osdoit S, Bagny K, Moro A, Nguyen J, Réguerre Y. *Dramatic response to nivolumab in xeroderma pigmentosum skin tumor* Pediatr Blood & Cancer 2017;e26837. https/doi.org/10.1002/pbc.26837

Cheirif-Wolosky O, Palacios-López C. *Opciones terapéuticas y preventivas no invasivas para cáncer de piel no melanoma en pacientes con xeroderma pigmentoso*. Dermatología CMQ 2017; 16 (1):83-90.

Cleaver JE. Transcription coupled repair deficiency protects against human mutagenesis and carcinogenesis. Personal reflections on the 50th anniversary of the discovery of xeroderma pigmentosum DNA Repair 2017; 58:21-28.

Deinlein T, Lax SF, Schwarz T, Giuffrida R, Schmid-Zalaudek I. *Rapid response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to pembrolizumab in a patient with xeroderma pigmentosum. Case report and review of literature European Cancer 2017; 83:99-102.*

Halkud R, Shenoy AM, Naik SM, *et al*. *Xeroderma pigmentosum: clinicopathological review of the multiple oculocutaneous malignancies and complications*. Indian J Surg Oncol 2014; 5(2):120-4.

Jacyk WK. *Xeroderma pigmentosum in black South Africans*. Int J Dermatol 1999; 38(7):511-4.

Khatri ML, Shafi M, Mashina A. *Xeroderma pigmentosum: a clinical study of 24 Libyan cases*. J Am Acad Dermatol 1992; 26:75-8.

Kraemer KH, DiGiovanna JJ. *Forty Years of Research on Xeroderma Pigmentosum at the US National Institutes of Health.* Photochem Photobiol, 2014.

Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. *Xeroderma pigmentosum: cutaneous, ocular and neurologic abnormalities in 830 published cases*. Arch Dermatol 1987; 123:241-50.

Lehmann J, Seebode C, Martens MC, Emmert S. *Xeroderma Pigmentosum Facts and Perspectives.* Anticancer Res 2018; 38(2): 1159-1164.

Malhotra AK, Gupta S, Khaitan BK, Verma KK. *Multiple basal cell carcinomas in xeroderma pigmentosum treated with imiquimod 5% cream*. Pediatr Dermatol 2008; 25(4):488-91.

Menck CF, Munford V. *DNA repair diseases: What do they tell us about cancer and aging?* Genet Mol Biol 2014; 37(1 Suppl):220-33.

Paller AS, Mancini AJ. *Xeroderma Pigmentoso*. En: Hurwitz *Clinical Pediatric Dermatology*. 4th ed. Elsevier. Chicago 2011: 455-57

Qiu L, Wang Z, Shi X, Wang Z. *Associations between XPC polymorphisms and risk of cancers: A meta-analysis*. Eur J Cancer 2008; 44(15):2241-53.

Redondo P, Prieto J, Muñoz IG, *et al*. *Molecular basis of xeroderma pigmentosum group C DNA recognition by engineered meganucleases*. Nature 2008; 456(7218):107-11.

Spitz JI. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders.* 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005:174-7.

Tamura D, DiGiovanna JJ, Kraemer KH. *Founder mutations in xeroderma pigmentosum*. J Invest Dermatol 2010; 130:1491-3.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN X

Infecciones por bacterias

Contenido

Capítulo 72. Impétigo vulgar
Capítulo 73. Foliculitis
Capítulo 74. Furunculosis
Capítulo 75. Hidrosadenitis supurativa
Capítulo 76. Erisipela
Capítulo 77. Ectima
Capítulo 78. Síndrome estafilocócico de la piel escaldada
Capítulo 79. Ántrax (carbunco)
Capítulo 80. Eritrasma
Capítulo 81. Queratólisis plantar
Capítulo 82. Lepra
Capítulo 83. Tuberculosis cutánea
Capítulo 84. Micobacteriosis atípicas
Capítulo 85. Borreliosis de Lyme
Capítulo 86. Tularemia

CAPÍTULO 72

Impétigo vulgar

Sinonimia

Impétigo contagioso, impétigo ampollar, impétigo de Tilbury-Fox.

Definición

Dermatosis bacteriana aguda causada por *Staphylococcus aureus* y otras bacterias relacionadas, es contagiosa, autoinoculable y muy frecuente, en particular durante la niñez. Se caracteriza por ampollas casi siempre efímeras, que son reemplazadas por pústulas, las cuales se desecan con rapidez y forman costras melicéricas que recubren una erosión puramente epidérmica. Se clasifican en ampollar o estafilocócica y una costrosa o estreptocócica.

Datos epidemiológicos

Staphylococcus aureus ocasiona 11 millones de infecciones de tejidos blandos en el mundo, y la enfermedad infectocontagiosa más común es el impétigo. Se ubica entre los primeros cinco lugares en la consulta dermatológica en niños; no hay predilección por sexo y predomina en clases sociales bajas; es más frecuente en verano, en climas tropicales y en desnutridos; influyen sobre su frecuencia traumatismos, mordeduras o picaduras de insectos, dermatosis pruriginosas preexistentes, infecciones piógenas extracutáneas y mala higiene personal.

Etiopatogenia

Puede originarse por *S. aureus* y *Streptococcus pyogenes* (estreptococo β-hemolítico del grupo A); la frecuencia varía en diferentes estudios, el primero por lo general se asocia con otras bacterias (88%). En sujetos inmunocompetentes el estafilococo es el agente causal en 60%, el estreptococo en 20% y ambos en 20%. En México predomina la causa estafilocócica, y en todo el mundo se observa incremento de los casos resistentes a meticilina (36%). También existe resistencia a mupirocina, ácido fusídico, estreptomicina y fluoroquinolonas; en ocasiones se presentan brotes de epidemias clonales.

En casi 50% de la población sana se han aislado estafilococos en fosas nasales, axilas, ingles y periné, lo que origina su frecuente participación como agente causal, dado que en el impétigo primario las lesiones suelen depender de una infección de los orificios naturales. Al mismo tiempo, su presencia casi constante en lesiones costrosas hace suponer que actúa como colonizador secundario. Los estafilococos del fagotipo 71 pueden eliminar a los estreptoco-

booksmedicos.org

cos del grupo A o reducir su población al producir una sustancia con propiedades bactericidas, lo que podría explicar la baja frecuencia de estreptococos y la presencia casi constante de estafilococos. La mayor frecuencia en lactantes se atribuye a la falta de anticuerpos específicos para neutralizar la toxina exfoliativa estafilocócica (epidermolisina) que causa las ampollas por separación epidérmica, la toxina A se relaciona con impétigo y la B con Ritter; si esta separación es masiva da lugar al desprendimiento epidérmico del síndrome estafilocócico de la piel escaldada (enfermedad de Ritter), que junto al pénfigo tienen una patogenia similar relacionada con desmogleínas (DSG 1 y 3) que son cadherinas desmosomales. Éstas y las desmocolinas son componentes transmembrana de los desmosomas que son los puentes de unión intercelular; en el pénfigo seborreico y vulgar los autoanticuerpos IgG actúan con las DSG 1 y 3, respectivamente, y en el impétigo ampollar la toxina exfoliativa contra la DSG 1 (cap. 78). Por otra parte, días antes de la aparición del impétigo se han aislado estreptococos del grupo A a partir de piel sana; y después de la infección cutánea, de la nariz y la garganta. La nefritis posestreptocócica se relaciona con inmunocomplejos.

Clasificación

Impétigo primario y secundario. De acuerdo con la causa y morfología: estafilocócico o ampollar y estreptocócico o costroso.

Cuadro clínico

El impétigo puede ser *primario* (aparecer en piel sin dermatosis previa) o bien *secundario* (sobre una dermatosis preexistente). La *forma primaria* se localiza a menudo alrededor de los orificios naturales (costrosa o estreptocócica): boca, fosas nasales, pabellones auriculares y ojos, como consecuencia de una infección en estos sitios que genera las lesiones cutáneas (figs. 72-1 y 72-2); en lactantes predomina en el periné, en la región periumbilical o es diseminado (ampollar o estafilocócico). La lesión inicial es una ampolla con un contenido claro, de 0.5 a 2 cm de diámetro, rodeada por un halo eritematoso, que en pocas horas se transforma en pústula; el techo se rompe y aparece un exudado seroso o seropurulento que se deseca y origina las costras melicéricas (fig. 72-3). Las lesiones son de evolución aguda, tienden a la curación espontánea en 2 a 3 semanas, dejan una piel erosionada que da la impresión de una quemadura y después una mancha de color rosado; al curar, la epidermis se regenera sin dejar cicatriz. Puede haber lesiones vesiculopustulares que predominan en las extremidades inferiores y la cara. A veces las lesiones se extienden con rapidez por autoinoculación, y sobrevienen lesiones adyacentes o a distancia; la extensión periférica forma lesiones circinadas o anulares (fig. 72-4). La *forma secundaria* o impetiginización puede aparecer en cualquier parte del cuerpo; las lesiones son las mismas: eritema, ampollas, pústulas y costras melicéricas. Esta forma casi siempre se asienta sobre una dermatosis pruriginosa previa (fig. 72-5).

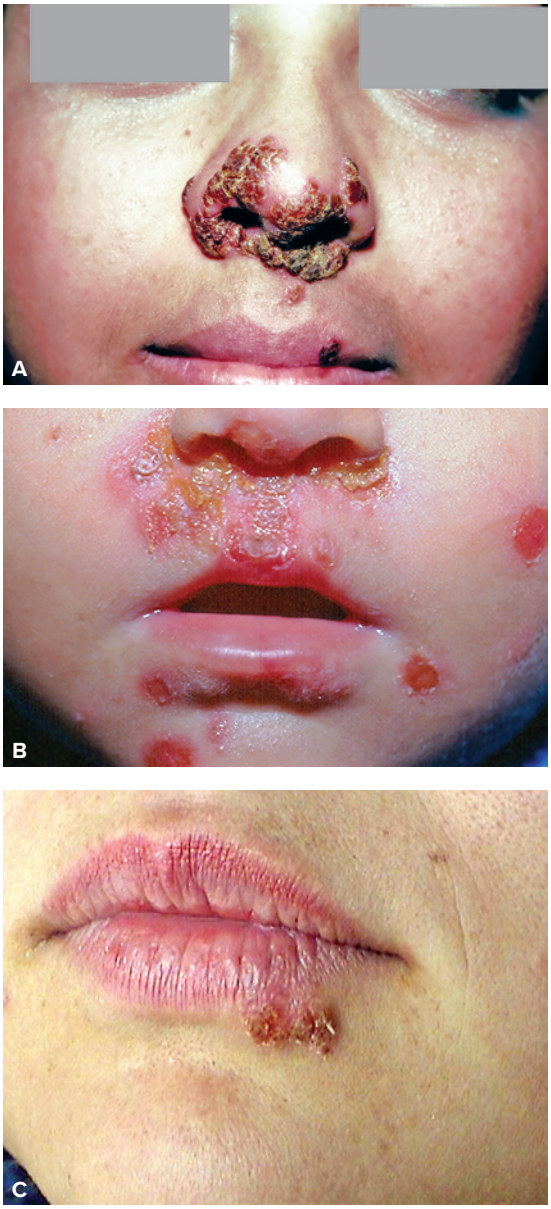


Figura 72-1. **A.** Impétigo vulgar primitivo, consecutivo a rinitis. **B.** Impétigo primario. **C.** Impétigo localizado.

Diferentes autores han propuesto múltiples formas con base en detalles de la morfología, localización o causa, pero no siempre es posible seguir esta clasificación, ni se considera práctica (cuadro 72-1).

Impétigo ampollar, flictenular o *estafilocócico verdadero*. Infección estafilocócica cuya lesión inicial es la ampolla; da imágenes circinadas (figs. 72-6 y 72-7); predomina en pliegues, puede afectar las palmas y plantas; casi nunca hay linfadenopatía. Cuando ocurre durante las dos primeras semanas de vida se denomina pénfigo neonatal. Es más frecuente entre los 2 y 5 años de edad.

booksmedicos.org

Figura 72-2. **A.** Impétigo vulgar primitivo. **B** y **C.** Impétigo diseminado. **D.** Impétigo ampollar y costras melicéricas.

Impétigo costroso o *no ampollar*. Representa 70% de los casos y se presenta en adultos y niños, rara vez se manifiesta antes de los 2 años, aparece en piel normal o por impetiginización. Predomina en partes expuestas como extremidades y cara e inicia con una vesícula de base eritematosa; se ulcera y se cubre de costras melicéricas, crece centrífugamente y aparecen lesiones satélites por autoinoculación. Puede haber linfadenopatía y fiebre.

Complicaciones

En general ninguna; puede haber fiebre, malestar general y adenopatía regional; rara vez hay celulitis o septicemia. En impétigos muy extensos y en climas calurosos se ha informado glomerulonefritis en 2 a 5% de los enfermos; se cree que la nefritis se relaciona con estreptococo β-hemolítico de las cepas 49 y M-29.

Figura 72-3. Impétigo secundario (impetiginización).

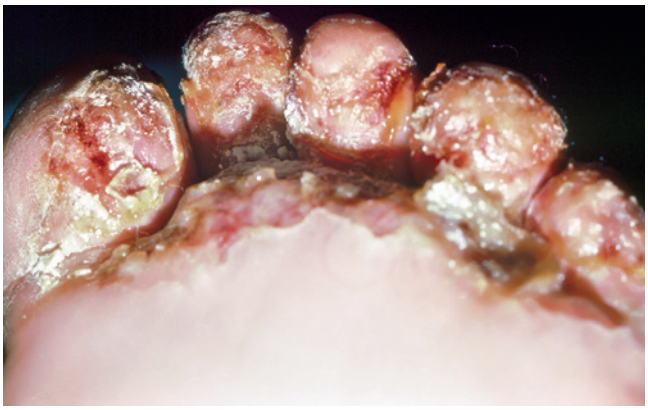


Figura 72-4. Tiña de los pies impetiginizada.

booksmedicos.org

Figura 72-5. Impétigo secundario, lesiones circinadas.

Datos histopatológicos

No se requiere biopsia. Se presenta una ampolla subcórnea con abundantes neutrófilos; en ocasiones en el piso de la ampolla se observan algunas células acantolíticas.

El estrato espinoso inferior a la ampolla puede mostrar espongiosis y exocitosis. En la dermis superficial existe un infiltrado inflamatorio moderado de neutrófilos y linfocitos. En etapas posteriores se observa una costra compuesta de exudado seroso y restos nucleares de neutrófilos.

Datos de laboratorio

No son indispensables. Se puede hacer un frotis y teñir con Gram. Para estudios bacteriológicos pueden tomarse muestras en caldo de infusión de cerebro-corazón, y utilizar como medios de cultivo agar-sangre de borrego al 5%, MacConkey y agar-sal de manitol, y medio líquido de tioglicolato de sodio con dextrosa e indicador. Se observa poca respuesta de antiestreptolisina O (50%). El genotipo de *S. aureus* y la resistencia del mismo pueden determinarse por PCR múltiple y PCR de tiempo real.

Cuadro 72-1. Formas especiales de impétigo.

- *Impétigo contagioso de Tilbury-Fox* o *sifiliforme*. Es una infección estreptocócica; la lesión inicial es la vesícula, y no afecta las palmas ni plantas.
- *Impétigo en capas de la piel cabelluda*. Va precedido por prurito intenso, y se presentan costras que aglutinan los cabellos (fig. 72-8); cuando éstas se adhieren a los pelos originan el impétigo granular de la nuca y la barba.
- *Impétigo de las mucosas*. Consta de placas erosivas en los labios y la mucosa oral; si afecta las comisuras se produce queilitis angular o "boqueras"; en estos casos se puede acompañar de queratitis flictenular.
- *Impétigo circinado seco o geográfico de Sabouraud*. La ampolla tiene poco líquido; se forman círculos escamosos completos o no; algunos lo consideran una etapa de transición con pitiriasis alba.
- *Impétigo miliar*. Causa microvesículas; es difícil separarlo de la miliaria o sudamina.
- *Intertrigos piógenos*. Se presentan en cualquier pliegue; predominan en la región retroauricular.

Figura 72-6. Impétigo: lesiones circinadas.

Diagnóstico diferencial

Herpes simple (figs. 105-1 a 105-3), dermatitis por contacto aguda (fig. 4-1), sifílides papulocostrosas, tiñas inflamato-

Figura 72-7. Impétigo: lesión circinada tardía.

booksmedicos.org

Figura 72-8. Impétigo infantil: costras melicéricas.

rias (fig. 94-6), pénfigo (fig. 38-1), penfigoide (fig. 40-1), dermatitis herpetiforme (fig. 42-1).

Tratamiento

Lavado con agua y jabón, y aplicación local de un antiséptico débil en fomentos o baños, para eliminar mecánicamente las costras; puede usarse sulfato de cobre al 1 por 1 000, o agua de alibour (sulfato de cobre + sulfato de cinc) o solución de gluconato de clorhexidina. No se recomiendan las soluciones de permanganato de potasio al 1 por 10 000, por la pigmentación oscura persistente y su alto poder sensibilizante. Se puede agregar una crema con yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol [Vioformo®]) al 0.5 a 3%, o fusidato de sodio (ácido fusídico) o mupirocina al 2% cada 12 horas por 5 días; otras opciones son bacitracina, polimixina, gentamicina, rifampicina y eritromicina tópicas. Es una alternativa en casos resistentes el ungüento de retapamulina 1% que se recomienda en mayores de nueve meses de edad, es una pleuromutilina que inhibe selectivamente la síntesis de proteína bacteriana. En estudios de investigación, el gel de diclorodimetiltaurina NVC-422 (0.1, 0.5 y 1.5%) aplicado tres veces al día ha mostrado excelentes resultados clínicos, microbiológicos y de tolerancia.

Tienen interés histórico los colorantes. Los glucocorticoides están contraindicados (véase cap. 169).

En pacientes con lesiones muy diseminadas, en particular los menores de edad, está justificada la administración de antibióticos sistémicos, como la dicloxacilina, 100 mg/kg/día, divididos en cuatro dosis, o en adultos 500 mg cada seis h durante 5 a 7 días. Se deben evitar los antibióticos β-lactámicos en presencia de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA). Otras alternativas son eritromicina, 30 mg/kg/día en niños, y en adultos oxacilina, 2 g/día; es cómoda la administración de nuevos macrólidos, como la azitromicina, claritromicina y roxitromicina. Se recomiendan periodos de tratamiento breves con antibióticos específicos contra estreptococos o estafilococos, aunque se han informado resistencias a los antibacterianos estándar.

Cefalosporinas de primera generación, 50 a 100 mg/kg/día en dosis divididas cada 8 h, o cloxacilina, clindamicina y amoxicilina más ácido clavulánico, 500 mg tres veces al día o 40 mg/kg/día (tabletas 500 mg/125 mg; suspensión 250 o 125 mg/62.5 o 31.25 mg), o sulbactam. En casos resistentes a meticilina se recomiendan: clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, minociclina y fluoroquinolonas. Las medidas higiénicas adecuadas y el tratamiento de las infecciones primarias evitan la recidiva.

En lo referente a epidemias intranosocomiales en recién nacidos, se requieren aislamiento y mejora de las precauciones generales: lavado de manos con jabones antisépticos, y cultivo de muestras de piel y narinas del personal de enfermería. En caso de nefritis o epidemia, los contactos deben recibir penicilina V, 15 mg/kg/día en dosis divididas cada seis horas durante tres días.

Bibliografía

Alsterholm M, Flyström I, Bergbrant IM, Faergemann J. *Fusidic acid-resistant Staphylococcus aureus in impetigo contagiosa and secondarily infected atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol 2010; 90(1):52-7.

Amagi M. *The molecular logic of pemphigus and impetigo: the desmoglein story*. Vet Dermatol 2009; 20(5-6):308-12.

Baptista Pereira L. *Impetigo-review*.An Bras Dermatol. 2014; 89(2):293–299.

Bowen AC, Carapetis JR, Currie BJ, *et al. Sulfamethoxazole-Trimethoprim* (et al. *Cotrimoxazole) for Skin and Soft Tissue Infections Including Impetigo, Cellulitis, and Abscess.* Open Forum Infect Dis 2017;4(4):ofx232.

Cañizares O. *A manual of dermatology for developing countries.* Oxford, New York: Oxford Medical Publications 1982:55-70.

Geria AN, Schwartz RA. *Impetigo update: new challenges in the era of methicillin resistance*. Cutis 2010; 85(2):65-70.

Hisata K, Ito T, Matsunaga N, *et al. Dissemination of multiple MRSA clones among community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus infections from Japanese children with impetigo*. J Infect Chemother 2011; 17:609-621.

Kombaté K, Dagnra AY, Saka B, *et al. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in community acquired skin infections in Lomé, Togo*. Med Trop (Mars) 2011; 71(1): 68-70.

booksmedicos.org

Kwak YG, Choi SH, Kim T. *Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection.* Infect Chemother 2017;49(4):301-325.

Montravers P, Snauwaert A, Welsch C. *Current guidelines and recommendations for the management of skin and soft tissue infections*. Curr Opin Infect Dis 2016;29(2):131-8.

Mundy LM, Sampson T, Logie JW. *Retapamulin Prescriptions and Monitored Off-Label Use*. Paediatr Drugs 2014; 16(9):331-6.

Orozco-Covarrubias ML. *Impétigos.* En: Ruiz-Maldonado R, Tamayo-Sánchez L, Durán-McKinster C, Orozco-Covarrubias ML. *Dermatología en la consulta pediátrica. Diagnóstico y tratamiento*. México. Editores de Textos Mexicanos 2008:127-32.

Pereira LB. *Impetigo-review.* An Bras Dermatol 2014; 89(2):293-9.

Rørtveit S, Skutlaberg DH, Langeland N, Rortveit G. *Impetigo in a population over 8.5 years: incidence, fusidic acid resistance and molecular characteristics*. J Antimicrob Chemother 2011; 66(6):1360-4.

Shi D, Ishii S, Sato T, *et al. Staphylococcal scalded skin syndrome in an extremely low-birth-weight neonate: molecular characterization and rapid detection by multiplex and realtime PCR of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Pediatr Int 2011; 53(2):211-7.

Vincent A, Heymann W. *"Infections, infestations and bites: Bacterial disease"*. En: Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. 2nd ed. New York. Mosby Elsevier 2008:1075-106.

Weinberg Jm, Tyring SK. *Retapamulin: an antibacterial with a novel mode of action in an age of emerging resistance to Staphylococcus aureus*. J Drugs Dermatol 2010; 9(10):1198-204.

booksmedicos.org

Foliculitis

CAPÍTULO 73

Definición

Inflamación aguda perifolicular de origen estafilocócico, que se localiza principalmente en piel cabelluda, zona de la barba y bigote, axilas o pubis; se caracteriza por pústulas con un pelo en el centro, que al desaparecer no dejan cicatriz.

Datos epidemiológicos

Aparece a cualquier edad y en cualquier sexo; predomina en adultos. La foliculitis queloidea de la nuca predomina en afroamericanos.

Etiopatogenia

Infección producida por *Staphylococcus aureus*, que genera una reacción perifolicular; cuando es superficial hay afección de la trayectoria epidérmica del folículo (*ostium*), y en la profunda, del componente dérmico.

Puede ser primaria o consecutiva a otras dermatosis, como escabiasis o pediculosis; la favorecen los traumatismos como el rasurado o el uso de grasas o alquitranes. En la foliculitis queloidea de la nuca se observa una curvatura anormal del pelo, favorecida por el roce con el cuello de la ropa, y una inflamación progresiva que lleva a destrucción del folículo. Tanto la foliculitis como la furunculosis de repetición se han relacionado con disminución de las cifras séricas de cinc. El acné necrótico es una foliculitis estafilocócica con hipersensibilidad a la gliadina del germen de trigo. La foliculitis decalvante y la celulitis disecante se consideran alopecias cicatrizales neutrofílicas primarias. Ambas pueden formar parte del síndrome de tétrada folicular (hidrosadenitis supurativa, acné conglobata y quiste pilonidal).

Cuadro clínico

Se localiza en cualquier parte de la superficie cutánea, salvo palmas de las manos y plantas de los pies; predomina en piel cabelluda, zona de la barba y bigote, extremidades, axilas o pubis; se caracteriza por una o varias pústulas de 1 a 3 mm, de color amarillento, rodeadas de eritema y con un pelo en el centro; con rapidez se abren y quedan cubiertas de una costra melicérica (fig. 73-1).

La evolución es aguda, asintomática o puede causar dolor leve. Cura sin dejar cicatriz, y en ocasiones se presenta por brotes.

La *forma superficial* (impétigo de Bockhart) genera pústulas pequeñas en la salida del folículo, a menudo en la piel cabelluda de niños (fig. 73-2).

En la *forma profunda* se presentan abscesos; se observa en varones adultos, y suele localizarse en la zona de la bar-

Figura 73-1. **A.** Pústula folicular. **B.** Foliculitis diseminada.

booksmedicos.org

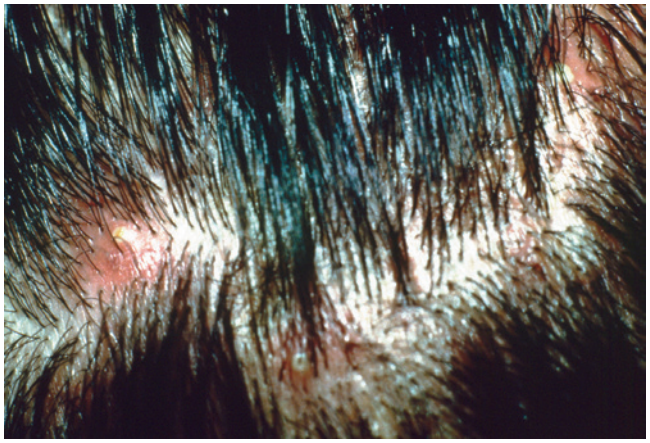


Figura 73-2. Foliculitis de la cabeza.

Figura 73-5. Foliculitis de la nuca: lesiones iniciales.

ba y bigote (fig. 73-3); aparecen lesiones abundantes, crónicas, recidivantes y que muestran resistencia al tratamiento; constituyen la foliculitis o sicosis de la barba (fig. 73-4).

La *foliculitis queloidea* o *acné keloidalis nuchae*, es una foliculitis cicatricial idiopática que se localiza en la nuca, al principio origina pústulas (fig. 73-5); en etapa tardía sólo se observan lesiones de aspecto queloideo separados, de algunos milímetros de diámetro, o bien, unidos en placas alopécicas lineales o irregulares, con algunos pelos en forma de pincel o penacho; deforman la región y son dolorosas (fig. 73-6), en la biopsia se observa foliculitis cicatricial con infiltrados inflamatorios mixtos y vainas pilares vacías.

Figura 73-3. Foliculitis de la barba.

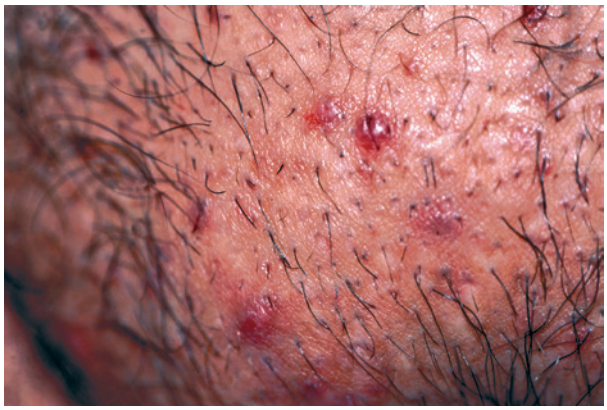


Figura 73-4. Foliculitis recidivante de la barba.

Figura 73-6. **A.** Foliculitis queloidea de la nuca tardía. **B.** foliculitis decalvante.

booksmedicos.org

La *foliculitis decalvante* es poco frecuente y afecta piel cabelluda con pústulas foliculares que dejan áreas cicatrizales con lesiones activas en la periferia y de evolución lenta, con presencia de pelos en penacho o muñeca con más de 6 pelos por unidad folicular (fig. 73-7). Es una alopecia cicatricial neutrofílica. Hay una variante en afroamericanos que asocia pseudofoliculitis de la barba, acné queloidal y alopecia cicatricial del vértex y región parietal.

La *perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens* o celulitis disecante de la piel cabelluda es rara, crónica y destructiva. Se caracteriza por una fase no cicatrizal similar a la alopecia areata con puntos negros y amarillos gigantes que progresa a una fase cicatrizal de abscesos dolorosos con aspecto nodular y cerebriforme, con fístulas, da lugar a queloides y alopecia.

Figura 73-7. **A** y **B.** Celulitis disecante cicatrizal.

Datos histopatológicos

Se observa un infiltrado inflamatorio perifolicular superficial y profundo (fig. 73-8).

Datos de laboratorio

Se recomienda tinción de Gram y cultivo si hay exudado purulento.

Diagnóstico diferencial

Furunculosis (fig. 74-1), elaioconiosis folicular (fig. 2-10), pustulosis subcórnea de Snnedon-Wilkinson (fig. 38-10), dermatitis herpetiforme (fig. 42-1), varicela (fig. 106-1), miliaria (fig. 44-1), querion de piel cabelluda (fig. 94-6), foliculitis dermatofítica (figs. 94-6 y 94-7), foliculitis por *Malassezia* (*Pityrosporum*) sp. (fig. 95-6), dermatosis acneiformes (fig. 2-12), foliculitis eosinofílica de la infección por HIV (fig. 53-3). Hay foliculitis muy inflamatorias que aparecen por contagio en tinas de baño y son causadas por *Pseudomonas* u otros microorganismos.

Tratamiento

Se aplica el mismo de la dermatosis original; es necesario eliminar las causas de irritación; y procurar lavados con agua y jabón. Localmente se aplican fomentos antisépticos con sulfato de cobre al 0.1%, y toques yodados al 1% en solución alcohólica. También pueden utilizarse antibióticos tópicos con bajo índice de sensibilización, como mupirocina, fusidato de sodio (ácido fusídico), bacitracina y retapamulina.

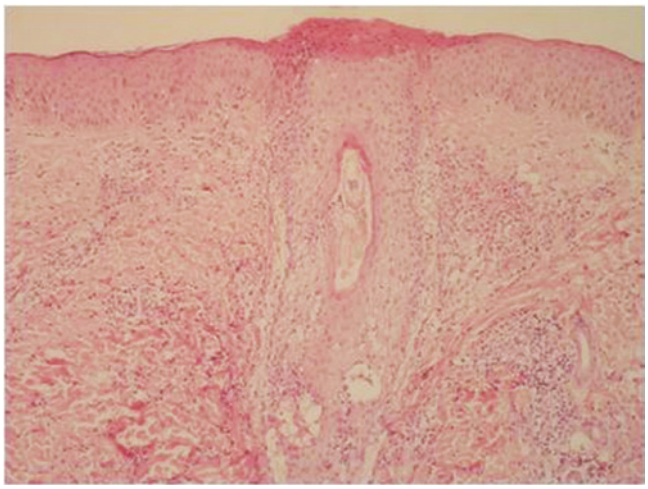


Figura 73-8. Foliculitis (HE, 20×).

booksmedicos.org

En casos recidivantes se usa dicloxacilina, 1 a 2 g/día por vía oral durante 10 días; clindamicina 300 mg cada 6 horas; amoxicilina con clavulanato, 500 mg cada 8 horas; oxacilina, 2 g/día; minociclina, 100 mg/día por vía oral durante varias semanas; trimetoprim-sulfametoxazol, 80/400 mg, dos veces al día durante 10 a 20 días; dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 a 200 mg/día durante tres meses (véase cap. 169), o azitromicina, 500 mg/día durante 3 días.

En foliculitis decalvante se recomienda dapsone 100 mg al día y en foliculitis queloidea y celulitis disecante, isotretinoína por vía oral (véanse caps. 2 y 169). El uso de esta última es controversial en foliculitis decalvante. En este caso, cuando no hay pústulas y aparecen lesiones dolorosas y molestas, la solución, aunque muchas veces transitoria, puede ser aplicar triamcinolona por vía intralesional, o extirpación quirúrgica, radioterapia superficial o láser Excimer monocromático, y recientemente fototerapia con UVB. Se ha observado buena respuesta con la extirpación de una elipse horizontal o electrocirugía, y cicatrización por segunda intención.

Bibliografía

Aksoy B, Hapa A, Mutlu E. *Isotretinoin treatment for folliculitis decalvans: a retrospective case-series study*. Int J Dermatol 2018; 57(2):250-253.

Alexis A, Heath CR, Halder RM. *Folliculitis keloidalis nuchae and pseudofolliculitis barbae: are prevention and effective treatment within reach?* Dermatol Clin 2014; 32(2):183-91.

Alsterholm M, Flyström I, Bergbrant IM, Faergemann J. *Fusidic acid-resistant Staphylococcus aureus in impetigo contagiosa and secondarily infected atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol 2010; 90(1):52-7.

Amagi M. *The molecular logic of pemphigus and impetigo: the desmoglein story*. Vet Dermatol 2009; 20(5-6):308-12.

Cañizares O. *A manual of dermatology for developing countries.* Oxford, New York: Oxford Medical Publications, 1982:55-70.

Collier NJ, Allan D, Diaz Pesantes F, *et al*. *Systemic photodynamic therapy in folliculitis decalvans.* Clin Exp Dermatol 2018; 43(1):46-49.

Doytcheva K, Tan T, Guitart J, *et al*. *Naked Hair Shafts as a Marker of Cicatricial Alopecia.* Am J Dermatopathol 2017 Dec 28. doi: 10.1097/DAD.0000000000001075.

Geria AN, Schwartz RA. *Impetigo update: new challenges in the era of methicillin resistance*. Cutis 2010; 85(2):65-70.

Kwak YG, Choi SH, Kim T. *Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection.* Infect Chemother 2017;49(4):301-325.

Na K, Oh SH, Kim SK. *Acne keloidalis nuchae in Asian: A single institutional experience.* PLoS One 2017 Dec 14;12(12): e0189790.

Okoye GA, Rainer BM, Leung SG, *et al*. *Improving acne keloidalis nuchae with targeted ultraviolet B treatment: a prospective, randomized, split-scalp comparison study.* Br J Dermatol 2014; 171(9):1156-63.

Su HJ, Cheng AY, Liu CH, *et al*. *Primary scarring alopecia: A retrospective study of 89 patients in Taiwan.* J Dermatol 2018 Jan 16. doi: 10.1111/1346-8138.14217.

booksmedicos.org

Furunculosis

CAPÍTULO 74

Sinonimia

Diviesos, nacidos.

Definición

Infección profunda del folículo piloso, que produce necrosis e intensa reacción perifolicular; se localiza principalmente en pliegues axilares e inguinales, muslos y nalgas; se caracteriza por pústulas o abscesos que al abrirse dejan cicatriz; la reunión de varios abscesos origina el denominado carbunco estafilocócico.

Datos epidemiológicos

Se presenta en ambos sexos y a cualquier edad; predomina en adultos y en climas tropicales.

Etiopatogenia

El agente causal es *Staphylococcus aureus* (90%), que produce necrosis central con destrucción del pelo, folículo y glándula sebácea; la dificultad temprana del drenaje contribuye a la dureza y el dolor; si las lesiones son más profundas y si los abscesos se intercomunican, se forma el ántrax (cap. 79). Las formas resistentes se asocian a estafilococo resistente a meticilina.

Los factores predisponentes son: diabetes, obesidad, antecedente familiar, anemia, lesiones múltiples, higiene personal deficiente, hospitalización y terapia previa con antibióticos, hipergammaglobulinemia con eccema, defectos en la función de neutrófilos y otras causas de inmunosupresión, y algunos fármacos, como los glucocorticoides. En la furunculosis recurrente hay disminución de la formación de óxido nítrico, y decremento concomitante de oxígeno reactivo. Localmente la favorecen la humedad, el roce y la mala higiene personal. Puede ocurrir reinfección por focos bacterianos en nasofaringe, senos paranasales y periné. Tanto la foliculitis como la furunculosis de repetición se han relacionado con disminución de las cifras séricas de cinc.

Cuadro clínico

Se localiza en cualquier lugar donde se encuentren folículos pilosebáceos, principalmente en zonas de fricción y sudoración; predomina en pliegues axilares e inguinales, cuello, muslos, nalgas y cara; puede haber sólo una o varias lesiones. Se caracteriza por pústulas o abscesos dolorosos de 1 a 3 mm hasta 1 a 2 cm, bien delimitados, rodeados de un halo eritematoso; se hacen fluctuantes y al abrirse dejan salir un pus espeso y amarillento llamado "clavo", y dejan una cicatriz (fig. 74-1).

La evolución es aguda, pero la enfermedad en general es recidivante (más de tres episodios al año); puede haber adenopatía regional, fiebre y malestar general.

Cuando afecta el labio superior existe inflamación intensa; como consecuencia de la manipulación en este sitio o en zonas vecinas puede observarse trombosis del seno cavernoso. En la nuca o en la parte alta de muslos forma un plastrón duro o fluctuante que da salida a pus espeso y deja cicatrices importantes; esta forma clínica se conoce como *ántrax estafilocócico*. Otras complicaciones, más raras, son osteomielitis, septicemia y lesiones renales.

En personas que hacen viajes prolongados a regiones tropicales se ha descrito una forma recurrente después de su regreso y relacionada con cambios transitorios en la inmunidad.

Figura 74-1. Furunculosis.

booksmedicos.org

Datos histopatológicos

Presencia de pústula subcorneal sobre el infundíbulo folicular. Hay abscesos perifoliculares profundos y con infiltrado de polimorfonucleares y linfocitos.

Datos de laboratorio

Leucocitosis; se recomienda frotis y cultivo del exudado purulento, se puede demostrar la presencia de *S. aureus* en las lesiones.

Diagnóstico diferencial

Foliculitis (fig. 73-1), querion de piel cabelluda (figs. 94-6 y 94-7), tuberculosis nodulonecrótica (fig. 83-11), esporotricosis (fig. 98-1).

Tratamiento

Atención a enfermedades intercurrentes. Aseo con agua y jabón; uso de polvos secantes, como talco, o de soluciones antisépticas de yodo al 1%. Son muy útiles los fomentos húmedos calientes y la incisión y drenaje quirúrgicos. Los antibióticos tópicos que se usan son bacitracina, mupirocina, fusidato de sodio (ácido fusídico), eritromicina y retapamulina. Para evitar las recurrencias y reducir la colonización por *S. aureus* se pueden utilizar estos mismos antibióticos tópicos en narinas, pliegues retroauriculares, submamarios e inguinales. Otras bacterias como enterobacterias colonizan región vulvovaginal y perirrectal.

En el caso de lesiones en la cara, múltiples o recidivantes, se emplean antibióticos, acompañados de un antiinflamatorio no esteroideo.

Se recomiendan dicloxacilina, oxacilina o eritromicina, 1 a 2 g/día o clindamicina 300 mg cada 6 horas, durante una semana; rifampicina, 600 mg/día durante 10 días; trimetoprim-sulfametoxazol, 80/400 mg dos veces al día durante 10 a 20 días; minociclina, 100 mg/día durante 10 a 20 días; ciprofloxacina, 500 mg dos veces al día durante siete días, o azitromicina, 500 mg/día durante tres días; esta última se recomienda como profiláctico de recurrencias, a la misma dosis una vez por semana durante tres meses. También da buenos resultados la dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 a 200 mg/día durante varias semanas (véase cap. 169), o el levamisol, 150 mg cada ocho días durante varios meses. En casos graves o localizaciones de peligro se usa la vía parenteral, y ante resistencia a meticilina se administra vancomicina, 1 a 2 g por vía intravenosa en varias dosis. En ocasiones se recurre a linezolid vía oral 400 a 600 mg cada 12 h por 10 a 14 días o tigeciclina por vía parenteral.

Bibliografía

Artzi O, Sinai M, Solomon M, Schwartz E. *Recurrent furunculosis in returning travelers: newly defined entity.* J Travel Med 2015;22(1):21-5

Atanaskova N, Tomecki KJ. *Innovative management of recurrent furunculosis*. Dermatol Clin 2010; 28(3):479-87.

Demos M, McLeod M, Nouri K. *Recurrent furunculosis: a review of the literature.* Br J Dermatol 2012;167(4):725-32.

El-Gilany AH, Fathy H. *Risk factors of recurrent furunculosis*. Dermatol Online 2009; 15(1):16.

Ibler KS, Kromann CB. *Recurrent furunculosis challenges and management: a review*. Clin Cosmet Invest Dermatol 2014; 7:59-64.

Kwak YG, Choi SH, Kim T. *Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection.* Infect Chemother 2017;49(4):301-325.

Romero J, Rojas L, Arenas R. *Infecciones bacterianas de la piel (I de II).* Rev Dom Dermatol 1999; 26(1):27-35.

Romero J, Rojas L, Arenas R. *Infecciones bacterianas de la piel (II de II).* Rev Dom Dermatol 1999; 26(2):25-32.

Wallin TR, Hern HG, Frazee BW. *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* Emerg Med Clin North Am 2008; 26(2):431-55.

booksmedicos.org

Hidrosadenitis supurativa

CAPÍTULO 75

Sinonimia

Golondrinos, hidradenitis supurativa, apocrinitis, acné inversa.

Definición

La hidrosadenitis supurativa (HS) es una enfermedad cutánea inflamatoria que afecta zonas intertriginosas donde se encuentran glándulas apocrinas ligadas al folículo pilosebáceo. Afecta principalmente axilas e ingles, periné y región perianal y se caracteriza por abscesos profundos y dolorosos que pueden unirse y formar plastrones y fístulas con exudado. Generalmente inicia en la pubertad y desaparece en la vejez. Rara vez afecta a recién nacidos.

Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial. Predomina en los trópicos y en climas calurosos. Se presenta 1 caso por cada 3 000 adultos. Se observa en ambos sexos y a cualquier edad, aunque predomina en adultos, en obesos, y en mujeres, con relación de 2 a 5:1. Por lo común se inicia a partir de la pubertad y desaparece en la vejez. Rara vez llega a observarse en recién nacidos.

Etiopatogenia

Existen antecedentes familiares en una cuarta parte de los afectados. Empieza después de la pubertad por influencia de las hormonas andrógenas sobre el desarrollo glandular, pero no se conoce bien la participación de alteraciones del metabolismo de andrógenos. Los factores predisponentes son obesidad, síndrome metabólico, acné, uso de ropa entallada, maceración, humedad, mala higiene, traumatismos y tabaquismo. Se relaciona con enfermedad de Crohn de localización perianal, así como con linfedema, pioderma gangrenoso, síndrome nefrótico y amiloidosis.

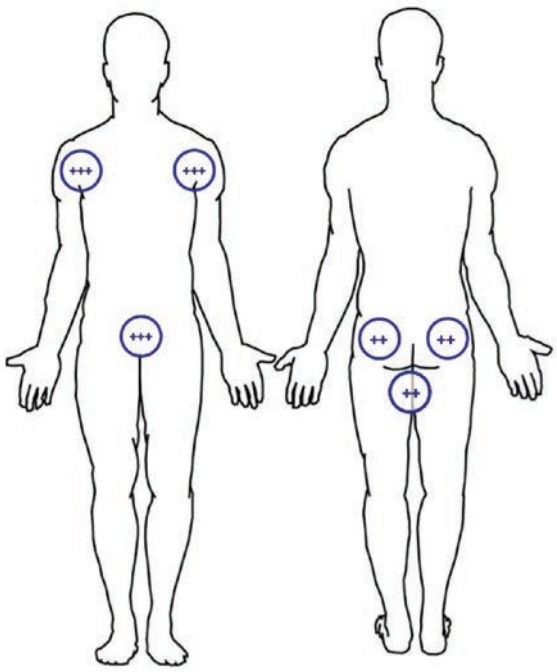
La inflamación e infección es secundaria al *Staphylococcus aureus*. Recientemente se ha postulado la oclusión folicular como un paso fundamental en la aparición de la enfermedad; se cree que existe una foliculitis primaria, seguida por inflamación y destrucción secundaria de la glándula apocrina, con formación de abscesos.

La secuencia del desarrollo es: hiperqueratosis y taponamiento folicular, dilatación de la unidad pilosebácea, rotura y extrusión de contenido folicular a dermis, reacción inflamatoria secundaria, llegada de células inflamatorias con liberación de citoquinas que perpetúan el proceso, inflamación crónica de la unidad pilosebácea y consecuente formación de abscesos y trayectos fistulosos.

Dicho cuadro forma parte de la tríada de oclusión folicular, donde la oclusión de los conductos es el incidente primario, después de lo cual aparece infección agregada por estafilococo (acné inverso); se caracteriza por hidrosadenitis supurativa (perineo glútea o axilar), acné conglobata, foliculitis o celulitis disecante de piel cabelluda; si se añade seno pilonidal se conoce como tétrada de oclusión folicular (cap. 2).

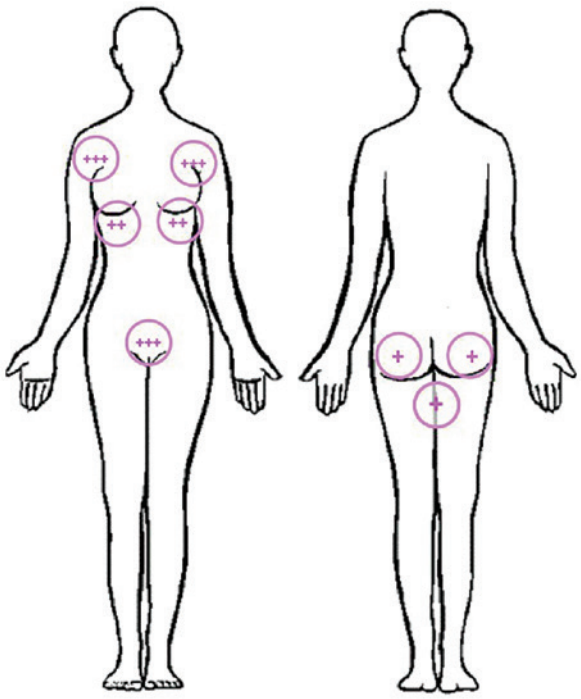
Cuadro clínico

Se localiza principalmente en axilas e ingles, pero puede afectar perineo, región perianal, pubis, areola y ombligo (esquemas 75-1 y 75-2). Es unilateral o bilateral y está constituida por abscesos profundos y dolorosos que pueden confluir, formar plastrones subcutáneos que a veces presentan fístulas



Esquema 75-1. Hidrosadenitis: localización en varones.

booksmedicos.org



Esquema 75-2. Hidrosadenitis, localización en mujeres.

con salida de pus amarillento y espeso, y dejar cicatrices, muchas veces deformantes (fig. 75-1); cuando hay cicatriz sobre cicatriz se conoce como "signo del acordeón". La evolución es crónica y a menudo recidivante. La mayor parte de los casos empieza en la pubertad y se presentan exacerbaciones premenstruales.

De acuerdo con Hurley, se puede dividir en estadio I, con abscesos, sin fístulas ni cicatrices; estadio II, con abscesos recurrentes, fístulas y cicatrices; y estadio III, con múltiples abscesos y fístulas interconectadas. La terapia médica puede ser eficaz en estadios I y II. El estadio III puede ser minusvalidante y requiere intervención quirúrgica (fig. 75-2). Puede haber manifestaciones extracutáneas como fiebre, malestar general, artritis y queratitis intersticial (hidradenitis supurativa *fulminans*). Muy rara vez se ha relacionado con carcinoma espinocelular, principalmente en la región perianal.

Se consideran criterios de diagnóstico: 1) abscesos profundos, dolorosos e inflamados, fístulas, comedones abiertos, estas lesiones confluyen y cicatrizan. 2) Superficies afectadas clave para diagnóstico, en áreas de mayor concentración de glándulas apocrinas. 3) Cronicidad y recurrencia.

Diagnóstico diferencial

Tuberculosis colicuativa (figs. 83-2 y 83-3) y otras micobacteriosis, coccidioidomicosis (fig. 102-2), actinomicosis (fig. 100-1), tularemia (fig. 86-2), quistes epidérmicos infectados (fig. 142-3), infección cutánea por *S. aureus* resistente a meticilina y adenopatías bacterianas.

Datos histopatológicos

En las lesiones iniciales se observan foliculitis y perifoliculitis en la mitad más profunda del folículo, quistes foliculares y apocrinitis. En las lesiones activas, en la dermis hay infiltrado inflamatorio mixto perifolicular y periglandular, con formación de abscesos y fístulas que se abren a la superficie

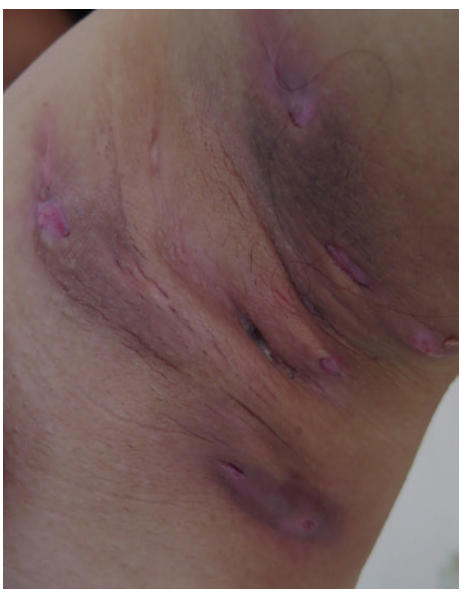


Figura 75-1. Hidrosadenitis, cicatrices deformantes.

Figura 75-2. Hidrosadenitis: fase avanzada.

booksmedicos.org

de la piel. Se llegan a observar fibrosis y destrucción del epitelio folicular y glandular con reacción granulomatosa a cuerpo extraño (25%).

Datos de laboratorio

Pueden aislarse estafilococos, estreptococos, *E. coli* y *Proteus* spp. Se observa aumento de la sedimentación globular, de la proteína C reactiva y, en especial, determinación de procalcitonina (fig. 75-3). En casos graves existe anemia y puede haber insuficiencia renal. Los abscesos pueden visualizarse mediante ultrasonografía y resonancia magnética, aunque estas pruebas sólo se requieren en caso de terapia quirúrgica, sin embargo, algunos incorporan la primera en los criterios de diagnóstico.

Tratamiento

Se observa mala calidad de vida, suele estar ligada a frustración, depresión, aislamiento social y dificultad para relacionarse, lo cual puede acarrear pérdida del trabajo y minusvalidez. Se recomienda evitar traumatismos repetidos, uso de ropa ajustada, humedad, maceración y aplicación de antisudorales en las axilas. También es importante perder peso si hay sobrepeso u obesidad y, en el caso de fumadores, abandonar el hábito. Se recomienda lavado con agua y jabón y aplicación de polvos secantes como talco, así como los antisépticos y antibióticos tópicos, como clindamicina, gentamicina, mupirocina y ácido fusídico.

En etapas I y II, es factible administrar antibióticos por vía sistémica, como clindamicina (300 mg cada 12 horas por 12 semanas), rifampicina, azitromicina, moxifloxacino, ertapenem, o la combinación de rifampicina, moxifloxacino y metronidazol; se recomiendan por la flora polimicrobiana, la presencia de biopelículas y su efecto inmunomodulador. En forma secundaria eritromicina, tetraciclinas, minociclina, doxiciclina, así como sulfamidas o dapsona (diaminodifenilsulfona [DDS]) (véase cap. 169), solos o con antiinflamatorios no esteroideos. También se usa la ciclosporina A (cap. 169) y los retinoides orales (isotretinoína y acitretina, 0.5 a 1.3 mg/kg/día) (cap. 169) o alitretinoína 10 mg por día. Han mostrado poca utilidad antiandrógenos como el acetato de ciproterona y la drospirenona, así como la metformina, la espironolactona, la finasterida y la dutasterida.

A veces se emplean glucocorticoides como la triamcinolona por vía intralesional (véase cap. 169), o se aplica tratamiento quirúrgico en forma de incisión y drenaje, desbridamiento o extirpación en bloque. También la extirpación con cierre directo, colgajos, plastia en Z, o cicatrización por segunda intención, y en algunos casos, la exteriorización (marsupialización) o el "destechamiento". También se han propuesto legrado (curetaje) y electrocoagulación, cierre asistido por presión negativa de 100 a 120 mmHg (*vaccum assisted closure* [VAC]), criocirugía, radioterapia, láser de CO_2 o de Nd-YAG, terapia fotodinámica y, en casos muy graves, terapia biológica con anticuerpos monoclonales quiméricos como infliximab, secukinumab y adalimumab (véase cap. 169).

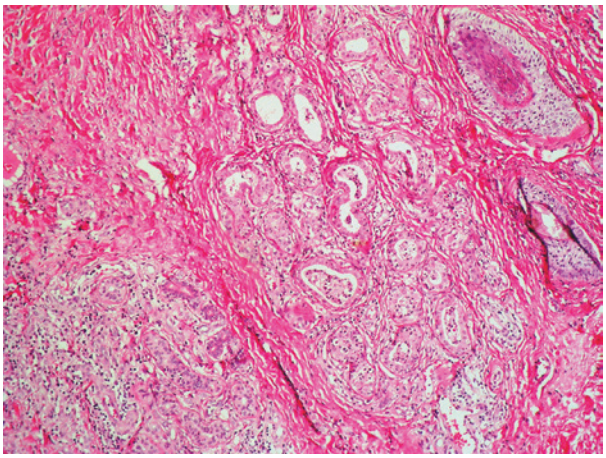


Figura 75-3. Histopatología de hidrosadenitis (HE40X).

Bibliografía

Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. *Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review.* J Am Acad Dermatol 2009;60(4):539-61.

Antia C, Alavi A, Alikhan A. *Topical management and wound care approaches for hidradenitis suppurativa.* Semin Cutan Med Surg 2017;36(2):58-61

Bordier-Lamy F, Palot JP, Vitry F, *et al. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: a retrospective study of 93 cases*, Ann Dermatol Venereol 2008; 135(5):373-9.

Cortés-Franco R. *Hidradenitis*. En: Arenas R, Estrada R. *Tropical Dermatology*. Georgetown: Landes 2001:145-7.

Danby FW. *Commentary: Unroofing for hidradenitis suppurativa, why and how.* J Am Acad Dermatol 2010; 62:481-2.

Delange M, Samimi M, Atlan M, *et al. Efficacy of Infliximab for Hidradenitis Suppurative: Assessment of Clinical and Biological Inflammatory Markers*. Acta Derm Venereol 2011; 91:169-171.

García-Valdés L, Flores-Ochoa JF, Vega-Memije ME, Arenas R. *Hidrosadenitis supurativa. Parte 1. Epidemiología, etiopatogenia, clínica y su diagnóstico*. DCMQ 2017; 15 (3);176-83.

Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. *The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa.* J Am Acad Dermatol 2014; 70(4):699-703.

Hernández Pérez E. *Cirugía en la hiperhidrosis axilar y en la hidrosadenitis*. Acta Temp Dermatol 1994; 17:273-279.

booksmedicos.org

Kelly G, Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. *Hidradenitis suppurativa: the role of immune dysregulation.* Int J Dermatol 2014; 53(10):1861-96.

Mahmoud BH, Tierney E, Hexsel CL, *et al. Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium: yttrium aluminium-garnet laser*. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 637-45.

Martorella FJ, García-Martínez D, Jiménez-Gallo JC. *et al. Actualización en hidradenitis supurativa (I): epidemiología, aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad*. Actas Dermosifiliogr 2015;106(9):703-715.

Moriarty B, Pink A, Creamer C, Desai N. *Hidradenitis fulminans; a clinically distinct phenotype?* Br J Dermatol 2014; 171(6):1576-8.

Pedraz J, Daudén E. *Manejo práctico de la hidrosadenitis supurativa*. Actas Dermosifiliogr 2008; 99(2):101-10.

Romero J, Rojas L, Arenas R. *Infecciones bacterianas de la piel (I de II).* Rev Dom Dermatol 1999; 26(1):27-35.

Romero J, Rojas L, Arenas R. *Infecciones bacterianas de la piel (II de II).* Rev Dom Dermatol 1999; 26(2):25-32.

Samycia M, Brassard A. *Adalimumab in treatment-resistant hidradenitis suppurativa following recurrence after extensive affected area excision: a review of biologics therapy.* J Cutan Med Surg 2013t;17 Suppl 1:S23-32.

Van der Zee HH, Prens EP, Boer J, *et al. Deroofing: A tissue saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions*. J Am Acad Dermatol 2011; 63:475-80.

Verdolini R, Simonacci F, Menon S, *et al. Alitretinoin: A useful agent in the treatment of hidradenitis suppurativa, especially in women of child bearing age.* G Ital Dermatol Venereol 2014 en prensa.

booksmedicos.org

Erisipela

CAPÍTULO 76

Sinonimia

Dermitis estreptocócica.

Definición

Infección dermoepidérmica, de rápido avance, producida por estreptococo β-hemolítico del grupo A, que penetra por una solución de continuidad y origina una placa eritematoedematosa, caliente, roja, brillante y dolorosa, de evolución aguda, acompañada de fiebre y síntomas generales.

Datos epidemiológicos

Se observa a cualquier edad y en cualquier sexo; según algunos autores, es más frecuente en mujeres adultas; predomina en adultos con otras enfermedades intercurrentes, como hipertensión, insuficiencia vascular periférica, diabetes y obesidad. Hay complicaciones en 28% y la mortalidad es de 2.5% relacionada con bacteriemia. En Europa se calculan 12 a 24 por cada 10,000 casos. En México, entre 1990 y 2002 se informaron 317 858 casos en la población general; los grupos más afectados son los de 45 a 64 (30.4%), 25 a 44 (27.6%) y 65 o más años de edad (18%). Los estados con índices por arriba del nacional son: Tamaulipas, Nuevo León, Quintana Roo, Campeche y Yucatán.

Etiopatogenia

Es causada por estreptococo β-hemolítico del grupo A, o más rara vez de los grupos C o G, y en recién nacidos, del grupo B. Algunos la atribuyen también a *Staphylococcus aureus*; por lo que la consideran una forma superficial de celulitis. El agente causal penetra con rapidez en la dermis por una solución de continuidad, por pérdida de la barrera cutánea, como heridas o un traumatismo mínimo como los que produce el rasurado, o por una grieta o fisura causada por la tiña de los pies; los factores de riesgo son linfedema, mastectomía con disección ganglionar, insuficiencia venosa y obesidad. También puede ocurrir por diseminación linfática o hematógena a partir de un foco infeccioso en otro sitio.

Los factores predisponentes son los trastornos circulatorios, focos infecciosos, traumatismos, eccema, tiña de los pies, mala higiene, diabetes, desnutrición u otras enfermedades que producen inmunodeficiencia. En 33% hay antecedente de enfermedad respiratoria, o puede sobrevenir después de intervención quirúrgica; en recién nacidos puede ser consecutiva a onfalitis.

Cuadro clínico

Se localiza en cualquier parte del cuerpo; predomina en cara (17%), piernas o dorso de los pies (76%); está constituida por una placa eritematoedematosa, con piel roja, caliente, brillante y dolorosa, de varios centímetros de diámetro, aspecto de piel de naranja, y con límites más o menos precisos, pero bien demarcados (figs. 76-1 y 76-2).

Figura 76-1. Erisipela.

Figura 76-2. Erisipela secundaria a tiña de los pies.

booksmedicos.org

Puede cubrirse de vesículas y ampollas, que al abrirse dejan ulceraciones y costras melicéricas; cuando desaparece queda descamación importante, sin cicatriz. Se observan linfangitis y adenopatía regional dolorosa.

La evolución es aguda y progresiva; hay síntomas generales, como fiebre de hasta 40 °C, escalofríos, malestar general, astenia, adinamia y cefalea, además de náuseas y vómito. Puede aparecer una sola vez o mostrar recidivas (12-29%) y dar lugar a edema por linfostasis, que después persiste y es desfigurante (elefantiasis *nostra*); con el tiempo las lesiones se hacen verrugosas, son irreversibles y predominan en las extremidades inferiores.

Datos de laboratorio

Leucocitosis; puede aislarse el estreptococo a partir de un exudado faríngeo. Se observa aumento de la sedimentación globular y de la proteína C reactiva. El cultivo puede recuperarse por aspiración con aguja o por un fragmento obtenido por sacabocados, aunque los resultados tienen sensibilidad baja y el tratamiento es empírico. Puede realizarse hemocultivo en casos graves e inmunosuprimidos.

Diagnóstico diferencial

Dermatitis por contacto por irritante primario (fig. 4-2), erisipeloide, eritema multiforme (fig. 12-1), eritema nudoso (figs. 161-1 a 161-3), herpes zoster (fig. 107-5), edema angioneurótico, celulitis (fig. 76-3) y fascitis necrosante (fig. 76-4).

Datos histopatológicos

No se requiere biopsia; hay edema intenso y vasodilatación, así como neutrófilos y mononucleares; pueden observarse cocos grampositivos en el infiltrado linfocitario.

Complicaciones

Abscesos, glomerulonefritis y gangrena, miocarditis, trombosis del seno cavernoso (en cara) y bacteriemia.

76a • Celulitis

Inflamación aguda de tejido celular subcutáneo originada por un estreptococo del grupo A o *S. aureus*, y a veces por otras bacterias. Es más frecuente en diabéticos y en pacientes con alteración inmunitaria o ante liposucción.

Casi siempre se presenta una ulceración previa; se manifiesta por una zona edematosa e infiltrada, profunda y firme, pero no existe margen bien delimitado; a la palpación puede haber crepitación (fig. 76-3). Hay linfadenopatía y en algunos casos linfangitis; es posible que se formen ampollas, abscesos y zonas de necrosis; en la zona periorbitaria puede haber afección oftalmológica y neurológica. Se acompaña de síntomas generales (42%) y puede complicarse por tromboflebitis, endocarditis y choque tóxico. El tratamiento es con medicamentos antiestreptococos y antiestafilococos sensibles o resistentes a meticilina; cefalosporinas de primera generación, nafcilina, ampicilina-sulbactam y amoxicilina con clavulanato. En casos graves o en inmunosuprimidos se utiliza vancomicina con piperacilina/tazobactam o vancomicina combinado con carbapenémicos.

Figura 76-3. Celulitis.

76b • Fascitis necrosante tipo II (gangrena estreptocócica)

Es una infección estreptocócica (tipo II) de tejidos blandos que va desde una celulitis hasta miositis grave; se origina por estreptococos del grupo A y rara vez C o G; la fascitis tipo I es polimicrobiana y puede deberse a otras bacterias aerobias y anaerobias; ocurre en el sitio de un desgarro o de una herida quirúrgica.

Se observa edema y dolor intensos, puede haber claudicación y choque. La mortalidad es alta, pero con tratamiento adecuado se reduce a menos de 10%.

Se manifiesta por enrojecimiento, edema y dolor en extremidades, luego de lo cual aparece un color azulado o violáceo, así como vesículas y ampollas, que producen una zona de necrosis que recuerda una quemadura de tercer grado (fig. 76-4); hay crepitaciones palpables e hipoestesias localizadas. Es posible que haya tromboflebitis secundaria. Se acompaña de fiebre y síntomas generales; la bacteriemia puede suscitar lesiones metastásicas muy parecidas a una púrpura fulminante. La fascitis tipo I es similar en clínica,

booksmedicos.org

Figura 76-4. Fascitis necrosante.

pero polimicrobiana; cuando hay afección del escroto y pene se conoce como gangrena de Fournier (tipo III); en el abdomen y el periné es muy grave por la afección visceral. Predomina en los diabéticos y en pacientes con inmunosupresión, enfermedad vascular periférica, obesidad, abuso de drogas, alcoholismo o cirrosis, mixedema y tabaquismo.

En el cultivo de líquido de las lesiones vesiculares y de sangre pueden aislarse bacterias; en el cultivo de material de la zona de necrosis suele aislarse un microorganismo en 61%, mixtos en 17% y no aislarse en 26%, pueden asociarse organismos resistentes como *Aeromonas hydrophila* y *Vibrio vulnificus*.

En el estudio histopatológico se encuentra gangrena de tejido celular, con necrosis cutánea, así como angitis intensa con necrosis fibrinoide en arterias y venas que atraviesan la fascia destruida; existen trombos de fibrina. Se observan infiltrados de polimorfonucleares y monocitos, con presencia de cocos grampositivos.

Las decisiones terapéuticas son una urgencia y no deben posponerse al estudio de imagen. El tratamiento consiste en desbridamiento y administración de antibióticos de amplio espectro, en especial contra estreptococos y anaerobios; cefalosporinas de tercera o cuarta generación, nafcilina, ampicilina-sulbactam y amoxicilina con clavulanato, vancomicina con piperacilina/tazobactam o vancomicina combinado con carbapenémicos. En pacientes con cirrosis hepática y que recientemente hayan ingerido comida o tenido contacto con agua de mar, se debe utilizar la combinación de cefalosporinas de tercera generación, como cefotaxima o ceftriaxona y dicloxacilina o tetraciclina debido a la sospecha de infección con *Vibrio vulnificus*. También se recomienda oxigenación hiperbárica. Si se presentan lesiones necróticas o síntomas de toxemia puede ser necesaria la hospitalización.

Tratamiento

Es una urgencia dermatológica; se recomienda reposo en cama, con inmovilización y elevación de la región afectada. Casos graves pueden requerir hospitalización y terapia IV. Localmente se aplican compresas húmedas con solución salina o de Burow, y si hay costras, fomentos sulfatados al 1 por 1 000. Es necesario evitar traumatismos y fomentar una higiene adecuada.

Se administrará penicilina G procaínica, 800 000 U por vía intramuscular (IM) a diario durante 10 días; se continúa con penicilina benzatínica, 1 200 000 U por vía IM cada ocho días durante 1 a 2 meses. Se agrega un antiinflamatorio no esteroideo.

A fin de evitar la reinfección estreptocócica y la posible reaparición de la erisipela, se recomienda aplicar penicilina benzatínica, 1 200 000 U por vía IM cada mes durante cinco años como mínimo.

También se usa amoxicilina con clavulanato, 500 mg cada 8 horas; dicloxacilina, 500 mg cuatro veces al día, así como cefalosporinas, macrólidos y clindamicina. Otras opciones son eritromicina o tetraciclina, 1 a 2 g/día durante 10 días, o trimetoprim-sulfametoxazol, 80/400 mg dos veces al día durante el mismo tiempo.

En algunos países se agrega diosmina como esquema de apoyo, por su efecto flebotónico y linfotónico, y ciclofer ón como inmunomodulador, que es coadyuvante y previene recurrencias. Ante organismos resistentes a meticilina, linezolida, 600 mg dos veces al día.

En general, para infecciones de tejidos blandos se han aprobado las quinolonas como moxifloxacina o gatifloxacina, o carbapenemas como el meropenem.

Bibliografía

Bernárdez CH, Torres-Cardoso K, Aguiar-Augusto CJ, *et al. Clinical experience assessing 284 cases of erysipelas*. Ann Bras Dermatol 2002; 77(5):605-9.

Bläckberg A, Trell K, Rasmussen M. *Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation*. BMC Infect Dis 2015;15:402.

booksmedicos.org

Chlebicki MP. *Recurrent cellulitis: risk factors, etiology, pathogenesis and treatment.* Curr Infect Dis Rep 2014; 16(9): 422.

Dahl PR, Perniciaro Ch, Holmkvist KA, *et al. Fulminant group A streptococcal necrotizing fascitis: clinical and pathological findings in 7 patients*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:489-92.

Figtree M, Konecny P, Jennings Z, *et al. Risk stratification and outcome of cellulitis admitted to hospital*. J Infect 2010; 60(6):431-9.

Gonçalves R, Menezes C, Machado R, *et al. Periorbital cellulitis in children: Analysis of outcome of intravenous antibiotic therapy*. Orbit 2016;35(4):175-80.

Iglesias DL, Guerra TA, Ortiz RP. *Tratado de Dermatología.* Interamericana. Madrid. McGraw-Hill. 2a ed 2004:81-84.

Inghammar M, Rasmussen M, Linder A. *Recurrent erysipelas-risk factors and clinical presentation*. BMC Infect Dis 2014;14:270.

Kilburn SA, Featherstone P, Higgins B, Brindle R. *Interventions for cellulitis and erysipelas*. Cochrane Database Syst Rev 2010 16;(6):CD004299.

Krasagakis K, Samonis G, Valachis A, *et al. Local complications of erysipelas: a study of associated risk factors*. Clin Exp Dermatol 2011; 36(4):351-4.

Kwak YG, Choi SH, Kim T. *Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection.* Infect Chemother 2017;49(4):301-325.

Oh CC. *Cellulitis and erysipelas: prevention*. BMJ Clin Evid 2015;1708.

Pereira de Godoy JM, Galacini Massari P, Yoshino Rosinha M, *et al. Epidemiological data and comorbidities of 428 patients hospitalized with erysipelas*. Angiology 2010; 61(5): 492-4.

Plainvert C, Doloy A, Loubinoux J, *et al. Invasive group A streptococcal infections in adults, France (2006-2010).* Clin Microbiol Infect 2012:2235-7508.

Raff AB, Kroshinsky D. *Cellulitis: A Review*. JAMA 2016; 316(3): 325-37.

Swartz M. *Cellulitis*. N Engl J Med 2004; 350:904.

Wang JM, Lim HK. *Necrotizing fasciitis: eight-year experience and literature review.* Braz J Infect Dis 2014;18(2):137-43.

Ward RG, Walsh MS. *Necrotizing fascitis: 10 years' experience in a district general hospital*. Br J Surg 1991; 78(4):488-9.

booksmedicos.org

Ectima

CAPÍTULO 77

Definición

Infección dermohipodérmica por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*, que afecta principalmente las piernas y se caracteriza por pústulas que pronto generan úlceras en sacabocados de evolución tórpida; es más frecuente en individuos desnutridos o alcohólicos crónicos.

Datos epidemiológicos

Predomina en climas tropicales y estratos socioeconómicos bajos; en personas con desnutrición, alcohólicos crónicos y pacientes con inmunodeficiencia.

Etiopatogenia

Al principio se origina por estreptococo beta-hemolítico del grupo A (*S. pyogenes*); después se agregan *S. aureus* y gramnegativos. La causa suele ser una picadura de insecto o traumatismo; puede ser secundario a un impétigo; es favorecido por autoinoculación y por mala higiene en un entorno predisponente caracterizado por desnutrición, linfedema, alcoholismo o inmunodeficiencia.

Cuadro clínico

Puede ser unilateral o bilateral, y se localiza por lo común en piernas, dorso del pie, muslos y glúteos; se caracteriza por vesículas o pústulas que se agrupan en una placa eritematosa, se rompen tempranamente y dan lugar a una ulceración de uno a varios centímetros de diámetro, bien delimitada, en sacabocados, de bordes violáceos netos, cortados a pico y de fondo necrótico (fig. 77-1).

La evolución es crónica, tórpida y dolorosa; al sanar deja cicatriz; se acompaña de síntomas generales y en ocasiones de fiebre.

Datos de laboratorio

Se recomienda frotis con tinción de Gram y cultivo microbiológico del exudado purulento.

Diagnóstico diferencial

Impétigo (fig. 72-2), micobacteriosis cutánea ulcerosa (fig. 84-2), leishmaniasis cutánea (figs. 90-1 y 90-2), pioderma gangrenoso (fig. 164-3), ántrax (fig. 79-1), calcifilaxis, émbolos sépticos, mucormicosis (fig. 103-5) y aspergilosis cutáneas. El ectima gangrenoso también es de origen infeccioso y predomina en pacientes inmunosuprimidos, depende de *Pseudomonas aeruginosa* y empieza con lesiones máculopapulares, ampollas hemorrágicas que dan lugar a úlceras con tejido necrótico; el tratamiento es con debridación quirúrgica y antibioticoterapia con quinolonas.

Tratamiento

Localmente, fomentos con sulfato de cobre al 1 por 1 000 y pomada de yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol [Vioformo®]) al 1 a 3%; se puede usar mupirocina o fusidato de

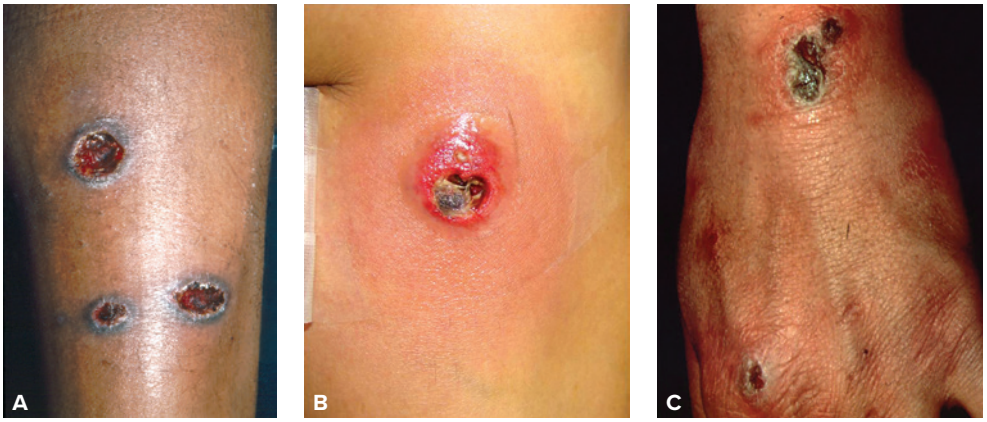


Figura 77-1. **A**, **B** y **C**. Ectima.

booksmedicos.org

sodio (ácido fusídico), dos veces al día. Por vía sistémica se usan antibióticos; los de primera línea son dicloxacilina, 250 a 500 mg por vía oral cada 6 horas durante 5 a 7 días; amoxicilina con ácido clavulánico 250 a 500 mg cada 6 horas, o cefalexina, 1 a 2 g/día (25 a 60 mg/kg). Los de segunda línea son azitromicina, 500 mg/día durante tres días, o clindamicina, 15 mg/kg/día divididos cada 8 horas. Asimismo, puede utilizarse eritromicina o tetraciclina, ambas 1 a 2 g/día, o trimetoprim sulfametoxazol, 400 mg/80 mg. Todos estos fármacos se administran durante 10 días.

Bibliografía

Bernard P, Jarlier V, Santerre-Henriksen A. *Antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus strains responsible for community-acquired skin infections*. Ann Dermatol Venereol 2008; 135(1):13-9.

Frey JD, Latkowski JA, Louie E, Chiu ES. *Diagnosis and management of ecthyma gangrenosum in chronic renal failure patient.* Arch Plast Surg 2014; 41(3):299-301.

Kwak YG, Choi SH, Kim T. *Clinical Guidelines for the Antibiotic Treatment for Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infection.* Infect Chemother 2017;49(4):301-325.

Orbuch DE, Kim RH, Cohen DE. *Ecthyma: a potential mimicker of zoonotic infections in a returning traveler.* Int J Infect Dis 2014;29:178-80.

Romero J, Rojas L, Arenas R. *Infecciones bacterianas de la piel (I de II).* Rev Dom Dermatol 1999; 26(1):27-35.

Romero J, Rojas L, Arenas R. *Infecciones bacterianas de la piel (II de II).* Rev Dom Dermatol 1999; 26(2):25-32.

Wasserzug O, Valinsky L, Klement E, *et al*. *A cluster of ecthyma outbreaks caused by a single clone of invasive and highly infective Streptococcus pyogenes*. Clin Infect Dis 2009; 48(9):1213-9.

booksmedicos.org

Síndrome estafilocócico de la piel escaldada

CAPÍTULO 78

Sinonimia

Enfermedad de Ritter o Ritter von Rittershain, exfoliación epidérmica estafilocócica, pénfigo epidérmico del lactante, síndrome estafilocócico de Lyell, pénfigo neonatal (*pemphigus neonatorum*).

Definición

Dermatosis aguda, propia de neonatos y menores de cinco años, causada por la toxina epidermolítica de *Staphylococcus aureus* del grupo II, que ocasiona fiebre, eritema y desprendimientos epidérmicos generalizados, con buena respuesta a una penicilina semisintética.

Datos epidemiológicos

Dermatosis rara y contagiosa, con cierto predominio en verano y otoño; afecta a menores de cinco años de ambos sexos, sobre todo recién nacidos y lactantes, la incidencia es de 0.9 a 0.5 casos por millón; se presentan brotes en servicios de neonatología o en maternidades. La morbilidad es alta y la mortalidad de 4 a 10%. Se han señalado 32 casos en adultos; los factores de riesgo son insuficiencia renal e inmunosupresión; se ha comunicado un caso por la inyección intraarticular de ácido hialurónico. La mortalidad en este grupo de edad es de 50%.

Etiopatogenia

Inicia a partir de un foco séptico en mucosas (oído medio, faringe, conjuntivas) o piel. Es generalmente adquirido a partir de portadores asintomáticos (15-40%), como madres, niñeras y enfermeras. Es una reacción exfoliativa producida por dos exotoxinas epidermolíticas (exfoliatinas A y B [ETA, ETB]); la ETA se relaciona con impétigo ampollar y la ETB con el síndrome estafilocócico de la piel escaldada, son secretadas por *Staphylococcus aureus* del grupo II, fagos 80, 81, 55 y 71 (92%) y ocasionalmente de los grupos I o III. Dichas exotoxinas producen epidermólisis subgranular y por acción proteolítica dan lugar a pérdida de adherencia celular en la parte alta de la epidermis. Se cuestiona si las toxinas bacterianas fungen como superantígenos y producen activación masiva y clonal de células T.

Este síndrome y el pénfigo tienen una patogenia similar relacionada con desmogleínas (DSG 1 y 3). Éstas y las desmocolinas son componentes transmembrana de los desmosomas que son los puentes de unión intercelular; en los pénfigos seborreico y vulgar los autoanticuerpos IgG actúan contra las DSG 1 y 3, respectivamente, y en el impétigo ampollar la toxina exfoliativa actúa contra la DSG 1, por lo que no se afectan las mucosas.

A mayor edad aumentan los anticuerpos antiestafilocócicos, así como capacidad para localizar, metabolizar y excretar las epidermolisinas. Su mayor frecuencia en recién nacidos parece depender tanto de inmadurez inmunitaria como de inadecuada eliminación renal de la toxina.

Cuadro clínico

Empieza con malestar general, irritabilidad, fiebre de 40 °C, y una infección que se restringe a la orofaringe o el tórax, o impétigo; existe una primera fase de eritema generalizado, más ostensible en el tronco, las regiones perioral, perigenital y perianal, y las mejillas; evoluciona en poco tiempo hacia una segunda fase escarlatiniforme que origina ampollas muy superficiales que se diseminan con gran rapidez (24-48 h), se rompen y dejan extensas zonas denudadas por desprendimientos epidérmicos que dan al paciente el aspecto de gran quemado (figs. 78-1 a 78-4); hay dolor e hipersensibilidad extremos, además de signo de Nikolsky.

Se resuelve de manera espontánea, pero puede haber fiebre, adenopatías, ataque al estado general, y llega a complicarse con neumonía (74%), septicemia y glomerulonefritis; puede afectar las mucosas oral, nasal o genital, y rara vez la piel cabelluda. Se observa una tercera fase con descamación fina y fisuras periorales. Las tres fases ocurren en 1 a 2 semanas, y no quedan cicatrices. Existen formas menores o aborti-

Figura 78-1. Síndrome estafilocócico de la piel escaldada: fase ampollar.

booksmedicos.org

Figura 78-2. Síndrome estafilocócico de la piel escaldada, fase de exfoliación epidérmica.

vas, con eritema y descamación; en la variante denominada enfermedad de Ritter escarlatiniforme no ocurre desprendimiento epidérmico, sino sólo la fase de eritema y las lesiones periorales. Puede haber superposición con choque tóxico.

Datos histopatológicos

Necrosis epidérmica, sin afección dérmica; en la separación epidérmica subcorneal se observan células acantolíticas y neutrófilos.

Datos de laboratorio

El citodiagnóstico de Tzanck revela grandes células epiteliales con núcleos pequeños; no hay células inflamatorias, pero pueden observarse células acantolíticas que permiten distinguirlo de la necrólisis epidérmica tóxica. En el cultivo de muestras de nasofaringe, conjuntiva, ombligo o vías urinarias se aísla *S. aureus* coagulasa-positivo, pero no en la ampolla; en adultos el hemocultivo suele resultar positivo. La toxina exfoliativa puede investigarse al inocular ratones de no menos de cinco días de edad, o por métodos inmunológicos y sondas de oligonucleótidos (caracterizan a las toxinas A y B).

Figura 78-3. Síndrome estafilocócico de la piel escaldada: exfoliación epidérmica.

Figura 78-4. Síndrome estafilocócico de la piel escaldada: zonas denudadas.

Para la detección de las toxinas exfoliativas se han desarrollado estudios serológicos en gel de inmunoprecipitación, ensayo radioinmunológico (RIA), ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), secuencia génica detectada por hibridación de DNA y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El genotipo y la resistencia de *S. aureus* pueden determinarse por PCR múltiple y PCR de tiempo real.

Diagnóstico diferencial

Epidermólisis ampollosa congénita, eritrodermia ictiosiforme congénita ampollar (fig. 56-9), síndromes de Lyell (fig. 14-2) y de Stevens-Johnson (fig. 13-2), eritema multiforme (fig. 12-5), enfermedad injerto contra huésped severa, impétigo ampollar (fig. 72-2 a 72-6).

Tratamiento

Hospitalización y aislamiento en unidades de cuidados intensivos; debe colocarse al paciente en un ambiente estéril y administrar cuidados generales, soporte de enfermería, en especial control de líquidos y electrólitos. Localmente mupirocina o ácido fusídico. No deben usarse glucocorticoides (véase cap. 169).

Como el microorganismo secreta una penicilinasa, debe usarse una penicilina semisintética de tipo meticilina o isoxazolilpenicilina, como la oxacilina, 200 mg/kg/día durante 10 días, o dicloxacilina, 25 a 50 mg/kg/día en niños, y 250 mg cada 6 h en adultos, durante 10 días. Otra opción son flucloxacilina, amoxicilina con ácido clavulánico, las cefalosporinas de primera o segunda generación, clindamicina o la aplicación de sustitutos de piel (Omiderm®, Suprathel®). En casos de falla terapéutica la vancomicina es de elección.

booksmedicos.org

78a Síndrome de choque tóxico

Puede producirse por estafilococos o por estreptococos. Es el resultado de la acción de toxinas bacterianas que al comportarse como superantígenos producen una activación masiva y clonal de células T. En el caso del estafilococo, las toxinas descritas en el síndrome son la toxina del síndrome de choque tóxico 1 (TSST-1) (la principal), y las enterotoxinas B y C1.

En el caso del estreptococo, las toxinas descritas en el síndrome son las exotoxinas pirógenas A, B y C, que también participan en la etiopatogenia de la escarlatina. Se presenta a cualquier edad y en ambos sexos; predominaba en mujeres jóvenes que usaban tampones higiénicos (estafilococo); en la actualidad es una complicación posquirúrgica. Se manifiesta por eritema difuso o escarlatiniforme que inicia en el tronco y se extiende en forma progresiva, con aspecto de quemadura solar, seguido en 1 a 2 semanas por descamación fina, resulta más evidente en las palmas de las manos y plantas de los pies; puede haber onicomadesis y efluvio telógeno.

Hay fiebre alta, hipotensión y afección de múltiples sistemas, con mialgias, vómitos, diarrea e hiperemia de conjuntivas y mucosas, así como afecciones renal, hepática y hematológica. Deben solicitarse hemocultivos, que resultan positivos en 15 a 50%. Puede haber trombocitopenia, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva elevadas. Cuando se origina por estreptococo la progresión hacia choque es rápida, y la mortalidad es más alta.

Bibliografía

Aalfs AS, Oktarina DA, Diercks GF, *et al. Staphylococcal scalded skin syndrome: loss of desmoglein 1 in patient skin*. Eur J Dermatol 2010;20(4):451-6.

Baartmans MG, Dokter J, den Hollander JC, *et al. Use of skin substitute dressings in the treatment of staphylococcal scalded skin syndrome in neonates and young infants*. Neonatology 2011; 100(1):9-13.

Brewer JD, Hundley MD, Meves A, *et al. Staphylococcal scalded skin syndrome and toxic shock syndrome after tooth extraction*. J Am Acad Dermatol 2008; 59(2):342-6.

Emberger M, Koller J, Laimer M, *et al. Nosocomial Staphylococcal scalded skin syndrome caused by intra-articular injection*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25(2):227-31.

Estrada R. *Staphylococcal scalded skin syndrome (Ritter's disease).* En: Arenas R, Estrada R. *Tropical Dermatology*. Georgetown: Landes 2001:155-7.

Handler MZ, Schwartz RA. *Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(11):1418-23.

Hütten M, Heimann K, Baron JM, *et al. Staphylococcal scalded skin syndrome as a harbinger of late-onset staphylococcal septicaemia in a premature infant of very low birth weight*. Acta Derm Venereol 2008; 88(4):416-7.

Kapoor V, Travadi J, Braye S. *Staphylococcal scalded skin syndrome in an extremely premature neonate: a case report with a brief review of literature.* J Paediatr Child Health 2008; 44(6):374-6.

Leung AKC, Barankin B, Leong KF. *Staphylococcal-scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis, and management.* World J Pediatr. 2018 Apr;14(2):116-120.

Li MY, Hua Y, Wei GH, Qiu L. *Staphylococcal scalded skin syndrome in neonates: an 8-year retrospective study in a single institution*. Pediatr Dermatol 2014;31(1):43-7.

Macías ES, Pereira FA, Rietkerk W, Safai B. *Superantigens in dermatology.* J Am Acad Dermatol 2011; 64(3):455-72.

Mishra AK, Yadav P, Mishra A. *A Systemic Review on Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS): A Rare and Critical Disease of Neonates.* Open Microbiol J 2016;10:150-9.

Mueller E, Haim M, Petnehazy T, *et al. An innovative local treatment for staphylococcal scalded skin syndrome*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29(7):893-7.

Neylon O, O'Connell NH, Slevin B, *et al. Neonatal staphylococcal scalded skin syndrome: clinical and outbreak containment review*. Eur J Pediatr 2010;169(12):1503-9.

Oliveira AR, Aires S, Faria C, Santos E. *Staphylococcal scalded skin syndrome.* BMJ Case Rep. 2013 en prensa.

Prabhash K, Babu KG, Ravi S, *et al. Staphylococcal scalded skin syndrome*. Lancet Infect Dis 2003;3(7):442.

Ross A, Shoff HW. *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*. Source Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2018.

Shi D, Ishii S, Sato T, *et al. Staphylococcal scalded skin syndrome in an extremely low-birth-weight neonate: molecular characterization and rapid detection by multiplex and real- time PCR of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Pediatr Int 2011; 53(2): 211-7.*

Simpson CL, Kojima S, Cooper-Whitehair V, *et al. Plakoglobin rescues adhesive defects induced by ectodomain truncation of the desmosomal cadherin desmoglein 1: implications for exfoliative toxin-mediated skin blistering*. Am J Pathol 2010; 177(6):2921-37.

Swarbrick AW, Kumarasinghe SP. *Toxic shock syndrome: A dermatological emergency.* Australas J Dermatol 2017 Sep 27. doi: 10.1111/ajd.12730.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 79

Ántrax (carbunco)

Sinonimia

Pústula maligna, quinta plaga, veneno negro, carbón, piojo o ranilla.

Definición

Ántrax* es una enfermedad infecciosa enzoótica, sistémica y grave en los animales, que el humano adquiere de manera accidental por contacto transcutáneo, inhalación o deglución. Por inhalación causa ántrax pulmonar, que constituye un arma del bioterrorismo. En la piel puede causar edema o pústula maligna; esta última se caracteriza por una vesícula rodeada de una zona necrótica donde reside la bacteria causal, *Bacillus anthracis*.

Datos epidemiológicos

Un poema de Virgilio permitió elaborar una teoría coherente de la enfermedad, 20 siglos antes de inventarse el microscopio. Existe en todo el mundo; es un problema de salud en Pakistán, India, Irán, Mongolia, Turquía y Sudáfrica. Es poco frecuente en Australia, Centroamérica y Sudamérica, y en los países del Mediterráneo; es rara en el resto de Europa y en Estados Unidos. En Francia se reportaron tres nuevos casos en 2008; el último caso se había informado en 1997. En México, el mayor número de casos se ha registrado en Jalisco, Michoacán, Guanajuato y Zacatecas.

Se cree que aparecen 2 000 casos de ántrax humano cada año, pero esta cifra es más baja; ha descendido gracias a medidas sanitarias adecuadas y al uso de medicamentos eficaces. La infección cutánea se presenta en 80 a 100% de los casos.

La enfermedad es enzoótica en animales herbívoros, pero hay brotes epizoóticos en épocas calurosas. En humanos predomina en primavera y finales de invierno; también puede ser epidémica; las pequeñas epidemias familiares casi siempre tienen el mismo origen. Se encuentra en ambos sexos, con predominio en varones, y aparece a cualquier edad, incluso en menores de 1 año y en mayores de 80 años; es más frecuente en adultos de mediana edad. La mayor parte de los casos ocurre en agricultores y manipuladores de ganado, como ganaderos, veterinarios y carniceros. Se adquiere por contacto con animales infectados, productos de animales o esporas en el suelo. La mortalidad en lesiones cutáneas sin tratamiento es de 5 a 20%, y con terapéutica es casi nula (1%), en la forma pulmonar y digestiva la mortalidad es de 45% con tratamiento y de 97% sin tratamiento.

Se ha producido y probado como un arma biológica desde hace 80 años y es probable que existan armas de este tipo en 17 países. Por lo menos 150 000 soldados estadounidenses fueron vacunados en la guerra del Golfo Pérsico y, en 1999, el Departamento de Defensa de Estados Unidos exigió que todo el personal militar recibiera la vacuna.

Etiopatogenia

En 1863, Davaine demostró en las lesiones la "bacteria carbonosa", y fue Koch quien estableció por vez primera la relación específica entre este microorganismo y la enfermedad infecciosa. El agente causal es *B. anthracis*, una bacteria encapsulada, aerobia estricta, constituida por una cápsula con ácido poli-D-glutámico (que evade la fagocitosis), y que secreta la toxina del ántrax, conformada por el factor letal, factor edema y antígeno protector; estos componentes de la toxina se encuentran relacionados con la producción de vesículas extracelulares en el sobrenadante de la bacteria, mecanismo que puede aumentar su toxicidad.

La bacteria puede sobrevivir más de 20 años en forma de esporas; éstas contaminan los pastos que son ingeridos por herbívoros, en los cuales la mortalidad por la infección es de 80%. Los traumatismos incluso mínimos facilitan la inoculación exógena, que puede ser cutánea (95 a 98%), respiratoria o digestiva. El humano adquiere la infección al destazar animales, ingerir carne o manipular cueros, principalmente de reses (47.8%), ovejas o cabras enfermas de ántrax o muertas por éste; es rara la transmisión por insectos, de una persona a otra, o por contacto con lana, hueso o crines. Se ha descrito una forma de inyección que se ve en usuarios de drogas IV por contaminación de las agujas.

Las esporas se pueden producir en el laboratorio en grandes cantidades, y esparcirse con suma facilidad por medio de cohetes, misiles, bombas y aerosoles. Esta bacteria es un agente biológico de categoría A: de fácil transmisión, así como letalidad y mortalidad altas.

*Por influencia del idioma inglés, hoy se llama ántrax a esta enfermedad que en español solía llamarse carbunco. En los países de habla hispana el término "ántrax" había designado tradicionalmente una variedad de furunculosis por estafilococos.

booksmedicos.org

Clasificación

Ántrax

a) Ántrax natural y *b*) por bioterrorismo.

Ántrax cutáneo

a) Pústula maligna y *b*) edema maligno.

Cuadro clínico

El periodo de incubación dura 1 a 3 días. La forma cutánea es la más frecuente (95%). La *pústula maligna* (fig. 79-1) casi siempre se restringe a un solo segmento; predomina en zonas descubiertas, principalmente en cara y extremidades superiores; rara vez es múltiple. Primero aparece una mancha rojiza, sobre la que se asienta una pápula translúcida perlada de color rosado, que se convierte en una vesícula de contenido seroso o serohemático, rodeada de una escara de límites precisos, que da la impresión de una "quemadura por cáusticos"; en la periferia también puede haber vesículas (areola vesicular de Chaussier). En la vecindad aparece edema duro e indoloro que, si es muy intenso, puede hacer que la vesícula no aparezca, o que sea poco notoria. Se ha descrito una variedad ampollar con lesiones únicas o múltiples; puede ser hemorrágica.

La linfangitis y la adenitis son poco frecuentes. En 3 a 4 días sobrevienen mal estado general, fiebre, cefalea y artralgias; en pacientes graves se presenta colapso y muerte; esto casi siempre ocurre en caso de una enfermedad concurrente grave, como la diabetes. La mayoría de los enfermos sólo presenta síntomas locales, y cura en 2 a 3 semanas. El *edema maligno* es la variedad grave; es una cuestión de grado, donde predominan el edema, la linfangitis, la adenitis y los síntomas generales (fig. 79-2).

El *ántrax pulmonar*, o inhalado (5%), se manifiesta por síntomas respiratorios de tipo gripe, con disnea (producida por ensanchamiento mediastínico y derrame pleural), hipotensión, hemorragia, choque séptico, insuficiencia respiratoria y muerte. Existen formas muy graves de meningitis y meningoencefalitis.

Figura 79-1. Pústula maligna.

Figura 79-2. Edema maligno.

Datos histopatológicos

Epidermis ulcerada cubierta de tejido necrótico; puede haber espongiosis y a veces una vesícula intraepidérmica con neutrófilos. En la dermis se observan edema, vasos dilatados e infiltrados de polimorfonucleares, que pueden llegar hasta la hipodermis. Es posible demostrar los bacilos mediante tinción con hematoxilina y eosina o de Gram.

Datos de laboratorio

Leucocitosis y sedimentación globular acelerada. Los bacilos se encuentran en las lesiones; son grampositivos, de 1 a 1.5 por 4 a 8 µm. El cultivo se obtiene en medios para bacterias como Müeller-Hinton, azida-sangre y agar-100 (*Staphylococcus*); en 24 a 72 h aparecen colonias planas de color gris-nacarado, de aspecto brillante y bordes serpiginosos, que al envejecer se tornan mate. La microscopia óptica revela bacilos voluminosos con extremos rectangulares, inmóviles, encapsulados, que forman cadenas semejantes a cañas de bambú (fig. 79-3). Un estudio de inmunofluorescencia permite diferenciar entre este bacilo y *B. cereus*. En las formas pulmonares debe hacerse hemocultivo. Pueden realizarse fijación del complemento, microaglutinación, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), estudio de inmunofluorescencia, anticuerpos monoclonales, valoración inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA) e inmunoelectrotransferencia Western (*Western blot*).

Diagnóstico diferencial

Tularemia (fig. 86-1), vasculitis (fig. 168-14), quemaduras por cáusticos, erisipela (figs. 76-1 y 76-2), celulitis (fig. 76-3), fascitis necrosante (fig. 76-4), aracnoidismo por *Loxoceles reclusa*.

booksmedicos.org

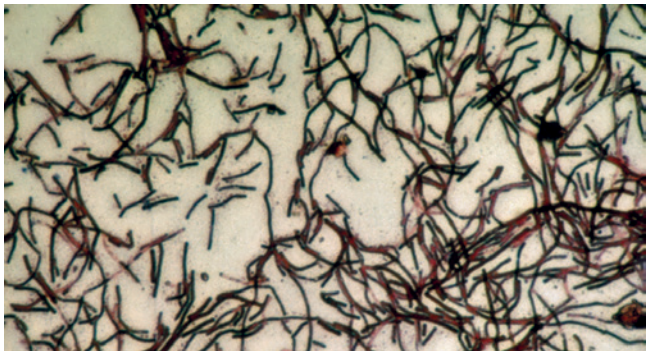


Figura 79-3. *Bacillus anthracis*.

Tratamiento

En las formas cutáneas, penicilina procaínica, 800 000 U cada 12 horas; sulfametoxipiridazina, 500 mg a 1 g/día, o bien trimetoprim-sulfametoxazol, 80/400 mg dos veces al día durante 10 días, o en tanto no desaparezcan las lesiones. También puede usarse tetraciclina o eritromicina, 1 g/día. En las formas pulmonar o cutáneas no complicadas, puede usarse ciprofloxacina, 500 mg, o doxiciclina, 100 mg, dos veces al día durante 45 a 60 días, o cefalosporinas durante el mismo tiempo; también se recomienda levofloxacino o moxifloxacino, rifampicina o tigeciclina. En formas meníngeas, ciprofloxacino IV o carbapenems. De manera empírica, los enfermos suelen utilizar cáusticos o queman de otro modo las lesiones, con buenos resultados. Algunos autores recomiendan la extirpación quirúrgica de la escara, otros señalan el riesgo de diseminación con este método.

Es necesario vacunar a los animales y sacrificar a los que presenten el padecimiento; se debe incinerar a estos últimos y a los que han muerto por esta causa. Para uso humano también hay vacunas para administración por vía parenteral inmediatamente después de la exposición por inhalación. Luego de exposición a ántrax pulmonar se puede usar profilaxis con ciprofloxacina o dicloxacilina, y en niños, con amoxicilina. La antibioticoterapia y vacunación después de ataques bioterroristas es más costo-eficaz que la vacunación previa. En sobrevivientes de ántrax se han usado inhibidores de síntesis de proteínas. Se han desarrollado, además, anticuerpos monoclonales como el raxibacumab y oblitoxaximab, profilácticos contra el ántrax por inhalación, gracias a que bloquean la unión del componente antigénico de la toxina a los receptores de las células del huésped. Existe inmunoglobulina contra el ántrax (anthrasil) que se utiliza en formas inhaladas junto con los antibióticos. La vacuna AVA, no aprobada por la FDA es subcutánea, se aplica al diagnóstico, en 2 y 4 semanas posteriores al tratamiento.

Bibliografía

Akbayram S, Doğan M, Akgün C, *et al. Clinical findings in children with cutaneous anthrax in eastern Turkey*. Pediatr Dermatol 2010; 27(6):600-6.

Alexander JJ, Colangelo PM, Cooper CK, *et al. Amoxicillin for postexposure inhalational anthrax in pediatrics: rationale for dosing recommendations*. Pediatr Infect Dis J 2008; 27(11):955-7.

Arenas R. *Pústula maligna: un caso con lesiones múltiples en una epidemia familiar*. Medicina Rev Mex 1977; 58(1222):195-8.

Banerjee D, Chakraborty B. *Anthrax: Where Margins are Merging between Emerging Threats and Bioterrorism.* Indian J Dermatol. 2017 Sep-Oct;62(5):456-458. doi: 10.4103/ijd.IJD_378_17.

Bolaños-Arturo C, Chalela JG. *Bioterrorismo*. Med Cut Iber Lat Am 2007; 35(3):121-29.

Bush LM, Abrams BH, Beall A, Johnson CC. *Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterrorism in the United States*. N Engl J Med 2001; 345(22):1607-10.

Cinquetti G, Banal F, Dupuy AL, *et al. Three related cases of cutaneous anthrax in France: clinical and laboratory aspects.* Medicine (Baltimore) 2009; 88(6):371-5.

Dirckx JH. *Virgil on anthrax*. Am J Dermatopath 1981; 3(2): 191-5.

Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. *Anthrax*. N Engl J Med 1999; 341(11):815-26.

Doganay M, Demiraslan H. *Human anthrax as a re-emerging disease.* Recent Pat Antiinfect Drug Discov 2015;10(1):10-29.

Doganay M, Metan G, Alp E. *A review of cutaneous anthrax and its outcome*. J Infect Public Health 2010; 3(3):98-105.

Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, *et al.* Workgroup on Anthrax Clinical Guidelines. *Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults.* Emerg Infect Dis 2014;20(2). doi: 10.3201/eid2002.130687.

Kummerfeldt CE. *Raxibacumab: potential role in the treatment of inhalational anthrax*. Infect Drug Resist 2014; 7:101-9.

Liu S, Moayeri M, Leppla SH. *Anthrax lethal and edema toxins in anthrax pathogenesis.* Trends Microbiol 2014; 22(6):317-25.

Scarlata F, Colleti P, Bonura S, *et al. The return of anthrax. From bioterrorism to the zoonotic cluster of Sciacca district*. Infez Med 2010; 18(2):86-90.

Schmitt B, Dobrez D, Parada JP, *et al. Responding to a small scale bioterrorist anthrax attack: cost-effectiveness analysis comparing preattack vaccination with postattack antibiotic treatment and vaccination*. Arch Intern Med 2008; 168(1):114-5.

Swartz MN. *Recognition and management of anthrax: an update*. N Engl J Med 2001; 345(22):1621-6.

Vega-Núñez J. *Pústula maligna: estudio de 23 casos en la ciudad de Morelia*. Dermatología Rev Mex 1960; 4(1):4-19.

booksmedicos.org

Eritrasma

CAPÍTULO 80

Definición

Seudomicosis o corinebacteriosis cutánea que afecta la capa córnea y se localiza en los grandes pliegues axilares, inguinales y submamarios, y en los espacios interdigitales de los pies. Se caracteriza por manchas bien limitadas de color café (marrón), cubiertas de escamas finas. La evolución es crónica; el agente causal es *Corynebacterium minutissimum.*

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita, pero más frecuente en países tropicales. Predomina en varones adultos; la favorecen el calor, la humedad, la diabetes o la higiene defectuosa. Se puede transmitir a la pareja, y mediante fómites. El grupo de trabajo del autor de esta obra ha observado la forma interdigital más en mujeres (86%), en promedio de 42 años de edad, y sin relación con diabetes ni con obesidad; en zonas tropicales se observa bajo estas condiciones en personas de piel oscura. En Turquía, tras un estudio en 182 pacientes con sospecha de tiña de pies interdigital se encontró una frecuencia de 40%.

Etiopatogenia

Se origina por una bacteria filamentosa grampositiva, *Corynebacterium minutissimum*, residente habitual de la piel, que produce una porfirina, muy probablemente coproporfirina III, con disminución de protoporfirina. Es oportunista en inmunodeprimidos con cáncer e infección por VIH. El agente causal se aisló por primera vez en 1961 y el genoma se describió en 2015. También ha quedado comprendida *C. afermentans*.

Cuadro clínico

La ubicación más frecuente es en los pliegues inguinales, los axilares y los inframamarios; las lesiones son placas de 2 a 10 cm de diámetro, de color café claro y límites precisos, policíclicas y cubiertas de escamas finas (fig. 80-1); rara vez se disemina hacia otros sitios. La evolución es crónica, sin tendencia a la remisión; quizá haya prurito leve o no se presenten síntomas. Cuando afecta las uñas, éstas se engruesan, muestran una pigmentación amarillo-anaranjada, y presentan estrías; en los espacios interdigitales y las plantas se manifiesta por placas eritematosas, descamación

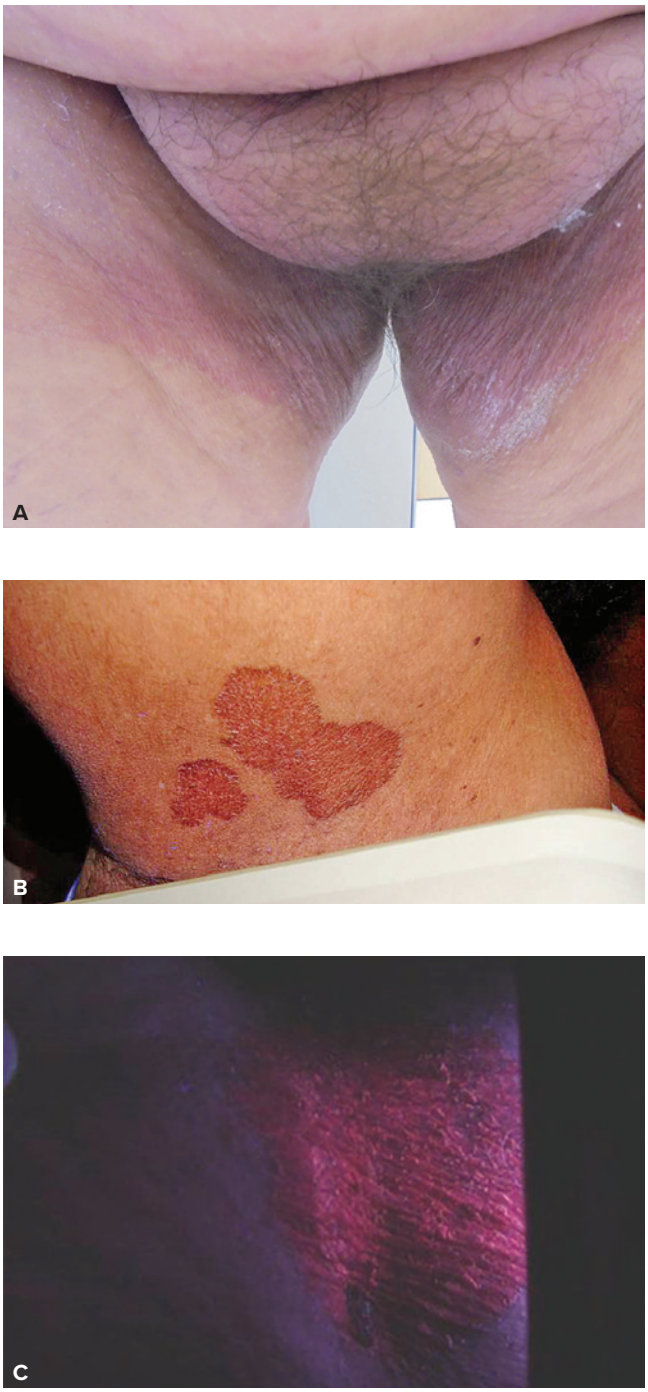


Figura 80-1. **A.** Eritrasma axilar. **B.** Eritrasma en grandes pliegues. **C.** Fluorescencia rojo coral con luz de Wood.

booksmedicos.org

Figura 80-2. Eritrasma interdigital.

Figura 80-3. Eritrasma inguinal, fluorescencia roja con luz de Wood.

moderada o vesiculoampollas; en esta localización suele relacionársele con candidosis y dermatofitosis (fig. 80-2); en los grandes pliegues puede mostrar vínculo con pitiriasis versicolor u otras seudomicosis. Se conoce como eritrasma tropical a una forma que se presenta en mujeres de raza negra, con placas escamosas en el tronco y las extremidades, favorecida por la diabetes, obesidad y climas caliente y húmedo.

Datos histopatológicos

La piel puede parecer normal o presentar hiperqueratosis paraqueratósica; la tinción de Gram, PAS o Gomori muestra las bacterias en formas filamentosas, bacilares o cocoides. Se observa acantosis, y en las formas vesiculosas, espongiosis. En la dermis se observa edema, vasodilatación e infiltrados linfocíticos.

Datos de laboratorio

Las lesiones producen fluorescencia de color rojo coral o anaranjada con la luz de Wood (fig. 80-3), pero se han informado casos sin fluorescencia. La microscopia óptica directa con hidróxido de potasio muestra bastones aislados o en cadenas, filamentos tortuosos finos de 4 a 7 mm, y elementos cocoides de 1 a 3 mm (62%). El examen es más eficaz si se obtienen escamas con cinta adhesiva transparente y se colocan en azul de metileno o se tiñen con colorante de Gram (83%) o de Giemsa; se observan mejor en el contraste de fase o con inmersión.

El cultivo es difícil; se usan medios especiales, como agar-chocolate-telurito. Las colonias son brillantes, húmedas, no hemolíticas, y muestran fluorescencia roja con luz de Wood. En lesiones en los pies pueden aislarse las especies de *Staphylococcus*, *Pseudomonas* y *Proteus*.

Diagnóstico diferencial

Pitiriasis versicolor (fig. 95-3), tiñas del cuerpo, pies e inguinal (fig. 94-15), intertrigo candidósico (fig. 96-5) o microbiano, dermatitis por contacto, dermatitis atópica (fig. 5-4), psoriasis (fig. 48-6).

Tratamiento

Se obtienen buenos resultados con eritromicina o tetraciclina, 1 a 2 g/día, por vía oral durante un mínimo de una semana; la primera es tan eficaz que se usa como prueba terapéutica; también se pueden usar las presentaciones tópicas. Es igual de eficaz el tratamiento con los nuevos derivados macrólidos, como claritromicina, 1 g en dosis única, o azitromicina, 500 mg/día durante tres días. El hiposulfito de sodio al 20%, las pomadas azufradas al 3%, las cremas con queratolíticos, el ungüento de Whitfield, o las cremas que contienen imidazoles, ciclopiroxolamina, fusidato de sodio (ácido fusídico), la mupirocina, la clindamicina, e incluso el aceite de oliva ozonizado y los jabones antibacterianos; no hay experiencia con la retapamulina. Las formas interdigitales de los pies son más difíciles de tratar. Dada la presencia de porfirinas, se propone el tratamiento con terapia fotodinámica con luz roja de 635 nm.

Bibliografía

Arce M, Moncada D, Arenas R. *Búsqueda intencionada de eritrasma y su frecuencia relativa en la consulta del servicio de dermatología*. Dermatología Rev Mex 1997; 41(6):205-8.

Arce M, Villarreal I. *¿Pseudomicosis superficiales o corinebacteriosis cutáneas?* Dermatología Rev Mex 1999; 43 (Supl): S10-7.

booksmedicos.org

Badri T, Sliti N, Benmously R, *et al. Erythrasma: study of 16 cases*. Tunis Med 2014;92(4):245-8.

Blasco-Morente G, Arias-Santiago S, Pérez-López I, *et al. Coral-Red Fluorescence of Erythrasma Plaque.* Sultan Qaboos Univ Med J 2016;16(3):e381-2.

Chodkiewicz HM, Cohen PR. *Erythrasma: successful treatment after single-dose clarithromycin*. Int J Dermatol 2013; 52(4): 516-8.

Darras-Vercambre S, Carpentier O, Vincent P, *et al. Photodynamic action of red light for treatment of erythrasma: preliminary results*. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2006; 22(3):153-6.

Greywal T, Cohen PR. *Erythrasma: A report of nine men successfully managed with mupirocin 2% ointment monotherapy.* Dermatol Online J 2017 May 15;23(5). pii: 13030/qt9zh116s1.

Morales ML, Arenas R. *Eritrasma: Revisión*. Rev Chilena Dermatol 2007; 23(2):134-39.

Morales-Trujillo ML, Arenas R, Arroyo S. *Eritrasma interdigital: datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos*. Actas Dermosifiliogr 2008; 99:469-73.

Negroni P. *Eritrasma de las uñas.* Med Cut ILA 1976; 5:349.

Penton PK, Tyagi E, Humrighouse BW, McQuiston JR. *Complete Genome Sequence of Corynebacterium minutissimum, an Opportunistic Pathogen and the Causative Agent of Erythrasma.* Genome Announc 2015 Mar 19;3(2). pii: e00139-15.

Polat M, İlhan MN. *The prevalence of interdigital erythrasma: a prospective study from an outpatient clinic in Turkey*. J Am Podiatr Med Assoc 2015;105(2):121-4.

Ramírez-Hobak L, Moreno-Coutiño G, Arenas-Guzmán R. *Tratamiento del eritrasma interdigital podal con aceite de oliva.* Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2016;54(4):458-61.

Rho NK, Kim BJ. *A corynebacterial triad: Prevalence of erythrasma and trichomycosis axillaris in soldiers with pitted keratolysis*. J Am Acad Dermatol 2008; 58(2 Suppl): S57-8.

Steiner D, Cucé LC, Salebian A. *Eritrasma interpododigital.* An Bras Dermatol 1994; 69(1):16-20.

Wharton JR, Wilson PL, Kincannon JM. *Erythrasma treated with single-dose clarithromycin*. Arch Dermatol 1998; 134(6):671-2.

Yasuma A, Ochiai T, Azuma M, *et al. Exogenous coproporphyrin III production by Corynebacterium aurimucosum and Microbacterium oxydans in erythrasma lesions.* J Med Microbiol 2011; 60(Pt 7):1038-42.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 81

Queratólisis plantar

Sinonimia

Queratólisis plantar tropical, queratólisis punteada o en hoyuelos, queratoma plantar *sulcatum.*

Definición

Infección superficial que afecta la capa córnea; se restringe a las plantas de los pies. Está constituida por depresiones puntiformes y erosiones superficiales asintomáticas causadas por grampositivos de los géneros *Corynebacterium* y *Dermatophilus*, y por *Kytococcus* (*Micrococcus*) *sedentarius.* La favorecen la humedad y la maceración.

Datos epidemiológicos

La distribución es mundial; se ha reportado en Japón, Nueva Zelanda, y en países del Caribe; es emergente en los Andes de Perú. Afecta a cualquier raza, y a ambos sexos. Predomina en varones. climas tropicales con lluvias abundantes, y es más frecuente en quienes caminan descalzos o tienen los pies expuestos a humedad, maceración o fricción, o muestran hiperhidrosis. Se ha documentado de los 6 a los 70 años de edad, es más frecuente entre los 21 y los 40 años de edad. La incidencia en niños es baja, y es más frecuente en usuarios de botas o de calzado deportivo, de plástico u oclusivo, como los militares, marinos, mineros, bomberos o deportistas; en estas poblaciones la incidencia es de 1.5%, y se incrementa en indigentes y en personas con exposición a humedad y mala higiene (20 a 64%).

Etiopatogenia

Se atribuye a actinomicetos o a bacterias relacionadas con éstos, que se aíslan en el fondo de las depresiones y con los que se ha logrado reproducir la enfermedad en humanos. Es posible que no se haya identificado el agente causal, o que los microorganismos propuestos (*Corynebacterium* spp., *Dermatophilus congolensis* y *K. sedentarius*) actúen de manera sinérgica.

Corynebacterium es grampositivo; se agrupa en cuerpos cocoides, difteroides o bacilares, con algunos filamentos. *D. congolensis* es un actinomiceto anaerobio facultativo, grampositivo, que se fragmenta en elementos bacilares y cocoides, los cuales forman paquetes de células denominadas zoosporas; es el mismo que produce la dermatofilosis en los animales. *K. sedentarius* es grampositivo aerobio o microaeróófilo, y produce elementos cocoides y filamentos pequeños.

La oclusión y la hiperhidrosis o la humedad favorecen la penetración en la capa córnea hidratada, y la lisis subsiguiente; el mal olor (que depende de una mezcla de tioles, sulfuros y tioésteres) y los cambios pigmentarios se relacionan con los mismos microorganismos. Se ha sugerido que *M. sedentarius* genera las erosiones por producción de dos proteasas en presencia de pH más alcalino e hiperhidratación por sudor ecrino. *D. congolensis* secreta exoenzimas proteolíticas (queratinasas) que pueden desintegrar la queratina. Se ha demostrado alteración en la maduración epidérmica usando un anticuerpo monoclonal que muestra presencia de filagrina en la capa córnea. Se asocian *Staphylococcus epidermidis*, grupo D *Streptococcus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Se maneja la hipótesis de que la hiperhidrosis por hiperfunción de glándulas ecrinas está relacionada con la infección bacteriana.

Clasificación

Queratólisis punteada común y la forma hiperqueratósica (queratoma *plantare sulcatum*).

Cuadro clínico

Se localiza en las plantas de los pies; predomina en áreas de presión. Puede ser unilateral o bilateral (97%) y es rara en las palmas de las manos. La dermatosis está constituida por depresiones puntiformes o erosiones superficiales de 1 a 3 mm de diámetro; algunas tienen forma de sacabocados crateriforme, o forman surcos que confluyen en lesiones circulares o irregulares de aspecto geográfico; son de color grisáceo, verdoso o café (marrón), y dan el aspecto de suciedad (fig. 81-1). Está relacionada con hiperhidrosis, maceración y mal olor (70 a 100%); rara vez hay lesiones eritematosas y dolorosas, o coexiste con tiña de los pies, onicomicosis, queratodermia palmoplantar y verrugas plantares.

La *forma hiperqueratósica* o queratoma plantar *sulcatum* (Castellani, 1910) es una forma rara; incluso se ha dudado de su existencia. Se manifiesta por zonas de hiperqueratosis circinadas o en forma de arcos, con presencia de pliegues y pequeñas depresiones. Puede acompañar a otras formas de queratodermia palmoplantar.

La dermatoscopia permite evidenciar las lesiones características. Si las lesiones son poco evidentes, basta con mojar los pies por 10 a 15 minutos.

booksmedicos.org

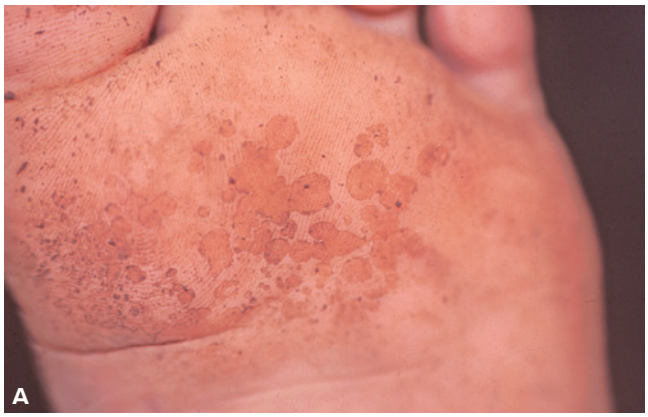


Figura 81-1. A, B y C. Queratólisis plantar.

Datos histopatológicos

Se recomienda biopsia por rasurado (cap. 1), porque la lesión está limitada al estrato córneo, donde se observa una lesión crateriforme de paredes bien definidas, cortadas verticalmente, miden 0.5 a 3 mm de diámetro. La tinción con hematoxilina y eosina revela filamentos septados de 0.5 a 1.5 mm, grampositivos y basófilos, no acidorresistentes, y divididos en formas cocoides y difteroides. Según la profundidad de la depresión, el trastorno puede clasificarse de forma superficial o menor, con estructuras cocoides, y una profunda o mayor, con presencia de filamentos muy delgados en sentido vertical (fig. 81-2). Los microorganismos se observan mejor con tinciones especiales, como ácido peryódico de Schiff y colorante de Gomori-Grocott.

Por ultramicroscopia se demuestran en la capa córnea espacios o huecos que permiten el alojamiento de las bacterias y persistencia de gránulos de queratohialina.

Dermatoscopia

Se observan hoyuelos de paredes bien marcadas y colonias de bacterias.

Datos de laboratorio

Se prepara un frotis a partir de raspado de las lesiones y se tiñe con técnica de Gram. El cultivo de *Corynebacterium* spp. produce colonias color blanco-crema o café claro, circulares o convexas; se utiliza agar con infusión de cerebro-corazón a 37 °C, con mezcla de nitrógeno puro al 5 a 10% y CO_2, o agar-chocolate telurito; las pruebas de aglutinación y ureasa resultan positivas.

Dermatophilus se cultiva en agar sólido sin antibióticos, a 37 °C; origina colonias lisas o ásperas de superficie brillante y de color blanco-grisáceo y después amarilloanaranjado; son redondas e irregulares, con depresiones periféricas; las pruebas de catalasa y ureasa resultan positivas; se carece de pruebas serológicas.

M. sedentarius se cultiva en agar soya con tripticasa o en infusión de cerebro-corazón en anaerobiosis o microaerofilia,

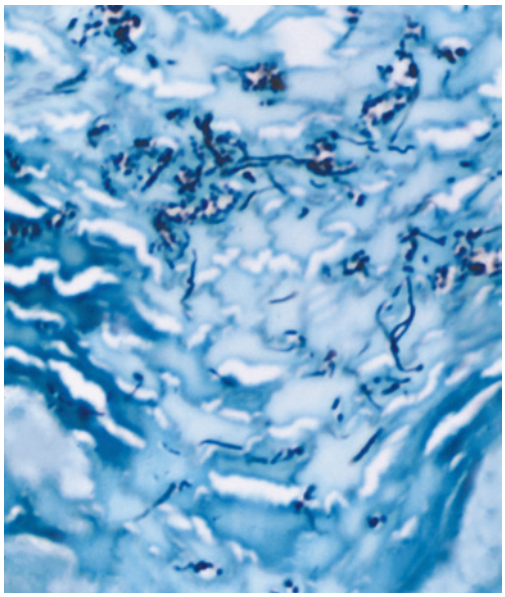


Figura 81-2. Biopsia por rasurado, cocos y filamentos verticales (Gomori-Grocott, 100×).

booksmedicos.org

a 37 °C; en 48 a 72 horas produce colonias cremosas, lisas y brillantes, de color blanco amarillento; la microscopia óptica revela elementos cocoides y filamentos pequeños; resulta ureasa-negativo y se desarrolla en gelatina.

Diagnóstico diferencial

Tiña de los pies (fig. 94-17), hiperhidrosis (fig. 50-6), síndrome de los nevos basocelulares (fig. 152-16), arsenicismo crónico (fig. 151-3), queratodermia punteada, eritrasma interdigital (fig. 80-2).

Tratamiento

Eliminación de factores predisponentes, en tanto que para prevenir la recaída es preciso instaurar buena higiene, el uso de calcetines de algodón e implementar la rotación de los zapatos. Pueden aplicarse polvos secantes o talcos para controlar la hiperhidrosis. Son útiles el cloruro de aluminio al 10 a 20%; ungüento de Whitfield (vaselina con ácido benzoico al 6% y ácido salicílico al 3%); yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol [Vioformo®]) al 3%; peróxido de benzoílo al 5%, o antibióticos por vía tópica, como clindamicina, eritromicina, mupirocina o fusidato de sodio (ácido fusídico).

También son muy eficaces los toques con formol en solución acuosa al 1 o 2%, incluso el permanganato de potasio, pero no es muy estético. Para la sudoración puede ser útil la toxina botulínica, glicopirrolato, oxibutinina o iontoforesis. El grupo de trabajo del autor de este texto no considera necesaria la administración de eritromicina, claritromicina, azitromicina o cefalexina por vía oral.

Bibliografía

Arenas R, Jiménez R, Díaz A, *et al. Queratólisis punteada: estudio clínico-epidemiológico, histopatológico y microbiológico en 100 pacientes*. Dermatología Rev Mex 1992; 36(3):152-8.

Bonifaz A, Vásquez-González D, Fierro L, Araiza J, Ponce RM. *Trichomycosis (trichobacteriosis): Clinical and microbiological experience with 56 cases*. Int J Trichology. 2013;5:12–6. [PMC free article][PubMed]

Bristow IR, Lee YL. *Pitted keratolysis: a clinical review.* J Am Podiatr Med Assoc 2014; 104(2):177-82.

Bristow IR, Lee YL. *Pitted keratolysis: a clinical review.* J Am Podiatr Med Assoc 2014;104(2):177-82.

Conti-Díaz IA, Cestau de Peluffo I, Civila E, *et al. Queratólisis en hoyuelos (pitted keratolysis); forma hiperqueratósica y aislamiento del agente etiológico: Corynebacterium* sp. Med Cut ILA 1987; 15:157-60.

de Almeida HL Jr, Siqueira RN, Meireles Rda S, *et al. Pitted keratolysis*. An Bras Dermatol 2016;91(1):106-8.

Fernández-Crehuet P, Ruiz-Villaverde R. *Pitted keratolysis: an infective cause of foot odour.* CMAJ 2015;187(7):519.

García-Cuadros GR, Figueroa YM, Arrese-Estrada J. *Queratólisis punctata emergente en los Andes Cusco-Perú.* Med Cut Iber Lat Amer 2006; 3485:223-28.

Greywal T, Cohen PR. *Pitted keratolysis: successful management with mupirocin 2% ointment monotherapy.* Dermatol Online J 2015 Aug 15;21(8). pii: 13030/qt6155v9wk.

Klatte JL, van der Beek N, Kemperman PM. *100 years of Wood's lamp revised*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:842–7. doi: 10.1111/jdv.12860. [PubMed] [Cross Ref]

Lockwood LL, Gehrke S, Navarini AA. *Dermoscopy of Pitted Keratolysis*. Case Rep Dermatol 2010; 2(2):146-148.

Lockwood LL, Gehrke S, Navarini AA. *Dermoscopy of Pitted Keratolysis*. Case Rep Dermatol2010;2:146–8.

López-Cepeda LD, Alonzo L, Navarrete G. *Un caso de hiperqueratosis focal acral asociado a queratólisis punteada.* Actas Dermosifiliogr 2005; 96(1):37-9.

Makhecha M, Dass S, Singh T, *et al. Pitted keratolysis a study of various clinical manifestations*. Int J Dermatol 2017;56(11):-1154-1160.

Nordstrom KM, McGinley KJ, Cappiello L, *et al. Pitted keratolysis: the role of Micrococcus sedentarius.* Arch Dermatol 1987; 123(10):1320-5.

Pinto M, Hundi GK, Bhat RM, *et al. Clinical and epidemiological features of coryneform skin infections at a tertiary hospital.* Indian Dermatol Online J 2016;7(3):168-73.

Prado N, Vera-Izaguirre D, Arenas R, *et al. Queratólisis plantar en pediatría. Informe clínico histológico de 13 casos*. Dermol Pediatr Latin 2004; 2(2):117-124.

Pranteda G, Carlesimo M, Pranteda G, *et al. Pitted keratolysis, erythromycin, and hyperhidrosis*. Dermatol Ther 2014;27: 101–4.

Rho NK, Kim BJ. *A corynebacterial triad: Prevalence of erythrasma and trichomycosis axillaris in soldiers with pitted keratolysis*. J Am Acad Dermatol 2008; 58(2 Suppl):S57-8.

Romero-Navarrete M, Arenas R, Vega-Memije E, Castillo-Solana AE, Ruiz-Esmenajaud J. *Plantar Keratolysis: ¿A Casual Finding or Underdiagnosed Illness?* Skin Med 2013; 11(4); 201:203.

Rubel L. *Pitted keratolysis and Dermatophilus congolensis.* Arch Dermatol 1972;105:580-4.

van der Snoek EM, Ekkelenkamp MB, Suykerbuyk JC. *Pitted keratolysis; physicians' treatment and their perceptions in Dutch army personnel.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27(9):1120-6.

Vera DS, Arenas R. *Queratólisis punteada*. Dermatol Rev Mex 2004; 48(2):82-89.

Vlahovic TC. *Plantar Hyperhidrosis: An Overview.* Clin Podiatr Med Surg 2016;33(3):441-51.

booksmedicos.org

Lepra

CAPÍTULO 82

Sinonimia

Enfermedad de Hansen*, hanseniasis.

Definición

Es una enfermedad infectocontagiosa, granulomatosa, crónica, poco transmisible, que se manifiesta esencialmente en la piel y los nervios periféricos, pero puede ser sistémica. Hay pérdida de la sensibilidad, y puede acompañarse de fenómenos agudos y secuelas discapacitantes. Es causada por *Mycobacterium leprae* y *M. lepromatosis*.

Datos epidemiológicos

Afecta a todos los tipos y colores de piel. Predomina en varones; casi siempre se inicia durante la niñez o la adolescencia, pero suele diagnosticarse en la adultez. Constituye un problema de salud pública prioritario en países subdesarrollados; es la principal causa de neuropatía después de la diabetes. Se ha observado una mayor frecuencia en relación con la pobreza, la promiscuidad, la falta de servicios sanitarios y la desnutrición. La lepra es propia de países tropicales, pero el clima no influye en su difusión.

De un total de 122 países que en 1985 reunían 5.4 millones de casos en el mundo, 98 habían cumplido hacia el año 2000 la meta establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de "eliminación de la lepra como problema de salud pública", definido esto como la reducción de la prevalencia global de la enfermedad a menos de un caso por 10 000 personas, lo que constituye una reducción de 86%. En el año 2000 se registraron 1 641 091 casos para tratamiento y 678 758 casos nuevos; la prevalencia mundial fue de 1.25 por 10 000. Según las cifras oficiales procedentes de 115 países, la prevalencia registrada de la lepra a finales de 2012 era de 189 018 casos, y ese mismo año se notificaron alrededor de 232 casos nuevos. La lepra todavía se considera un problema de salud en 11 países donde se registra el 92% de los casos nuevos; existen focos de alta endemicidad en India, Brasil, Indonesia, Nepal, Nigeria, Etiopía, Bangladesh, Myanmar, República Democrática del Congo, República Unida de Tanzania y Sri Lanka. En Europa casi ha desaparecido, si bien hay pequeños focos en España, Portugal y Rusia. En la región de las Américas, la OMS reportó en 2012 al menos 36 178 casos en 20 países, en particular Brasil, Venezuela, Paraguay, Colombia, Argentina, Cuba, México, Estados Unidos, República Dominicana y Ecuador.

En México, en 1994 se registraron 6 404 casos y una tasa de 0.71 por 10 000 habitantes, con lo cual se cumplió la meta establecida por la OMS.

Respecto a la distribución de casos en México, en el periodo 2008 a 2012 se reportaron 464 casos, en este quinquenio no se han reportado casos en los estados de Puebla, Tabasco y Tlaxcala. De estos estados, los que presentan una mayor incidencia por cada 100 000 habitantes, son Nayarit (3.18), Colima (1.46), Sinaloa (1.28), Campeche (0.86), Guerrero (0.74), Michoacán (0.64), Sonora (0.39), Tamaulipas (0.34), Jalisco (0.27) y Yucatán (0.15).

En México, la enfermedad se observa con una relación hombre–mujer de 1.7:1 (con una ligera variación en la Península de Yucatán de 1.56:1) y con un predominio de edad entre 45 a 65 años en promedio. Las reacciones agudas se observan en 20% y predominan en varones (6:1); la reacción de tipo II (véase más adelante) aparece en personas más jóvenes que las que presentan el tipo I, y se desencadena sobre todo por fármacos.

Etiopatogenia

El agente causal es el bacilo de Hansen o *M. leprae*, micobacteria intracelular no cultivable perteneciente a la clase Actinomycetales, orden Mycobacteriales, familia Mycobacteriaceae, género *Mycobacterium*; es un bacilo grampositivo, acidorresistente, de 1 a 8 µm de largo por 0.3 a 0.5 µm de ancho, rectilíneo o curvo y por *M. lepromatosis*, de reciente descripción molecular. Se presenta en agrupamientos unidos por una sustancia llamada glea, que miden de 100 a 200 µm y se denominan globias (fig. 82-1); se encuentran en macrófagos, donde la digestión de los fosfolípidos bacilares da lugar a una enfermedad metabólica expresada en estos histiocitos vacuolados. Hasta 2008, se consideró a *Mycobacterium leprae* el único agente causal; sin embargo, en ese año, fue reconocido *Mycobacterium lepromatosis*, mediante el análisis de la subunidad 16S de rRNA, en muestras de tejido hepático obtenido de la autopsia de dos individuos de ori-

*El médico noruego Gerhard Henrick Armauer Hansen (1841-1912), descubrió en 1873 que el *Mycobacterium leprae* era el agente causante de la lepra, posteriormente nombrada Enfermedad de Hansen, en honor al científico.

booksmedicos.org

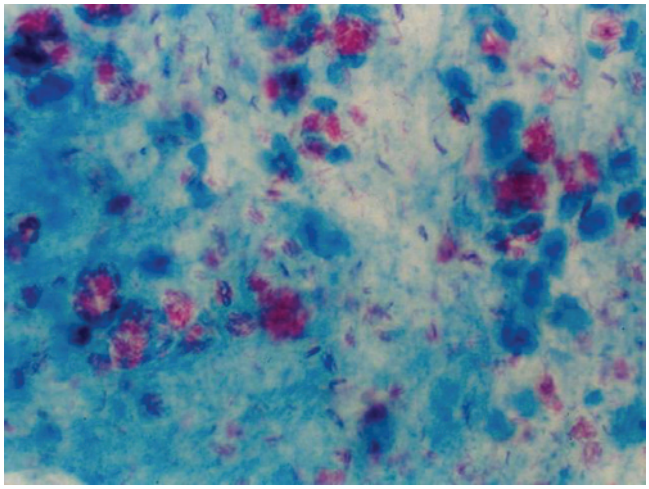


Figura 82-1. *Mycobacterium leprae*: bacilos aislados y en globias (Ziehl-Neelsen, 100×).

gen mexicano fallecidos por complicaciones de LLD. En ellos se encontró una divergencia genética de 2.1% respecto a *M. leprae*, por lo que este microorganismo pudiera constituir una nueva especie. Sin embargo, existen diferencias moleculares evidenciadas en otros estudios que revelan que aunque ambas micobacterias comparten alrededor de 93% de sus genes codificantes de proteínas, sólo 82% de sus seudogenes es idéntico, lo cual, desde un aspecto funcional, lleva a concluir que *M. lepromatosis* ha sufrido la pérdida de varias enzimas requeridas para la síntesis de aminoácidos, en comparación con *M. Leprae*. Esto sugiere una divergencia evolutiva de 13.9 millones de años, con una evolución genómica "reductiva" en *M. leprae*, pero con una mayor capacidad angioinvasora, que es capaz de codificar adhesinas. Dicha especie parece estar muy extendida en México, puede ser identificada en varias formas de lepra, e incluso puede generar infección dual.

Puede sobrevivir en la almohadilla plantar del ratón (Shepard, 1960); la infección se disemina si se somete al animal a timectomía o radiación, pero no reproduce el espectro de la enfermedad; las inoculaciones sólo se consiguen en el armadillo de nueve bandas *Dasypus novemcinctus* (Kircheimer y Storrs, 1971), susceptible quizá por ser poiquilotermo, homocigoto y con vida media de 5 a 15 años; es un modelo ideal, pero vive con dificultad en cautiverio. También se ha encontrado en el mono mangabey, el chimpancé, el macaco. En años recientes, en Inglaterra, Escocia e Irlanda también ha sido reportada la presencia de *M. lepromatosis* en ardillas rojas (*Sciurus vulgaris*) mediante histopatología genómica y serología, previo reconocimiento de lesiones sugestivas de lepra en estos animales, mientras que en especímenes aparentemente sanos de la isla Brownsea (Reino Unido) se ha hallado *M. leprae*, por lo que ahora se consideran reservorios.

Existe la posibilidad de otro origen de la bacteria, ya que muchas veces no aparece el caso antecedente y se ha encontrado en armadillos salvajes. Las principales vías de entrada son la piel y la mucosa nasal.

La lepra es una enfermedad multifactorial y su trasmisión depende del estado inmunitario del paciente, de la dosis infectante y la virulencia del microorganismo, así como de la frecuencia y duración de la exposición. El tiempo de incubación no está bien precisado; puede variar de seis meses a cinco años, aunque se han observado lactantes afectados, y existe controversia en cuanto a la existencia de lepra neonatal. Las principales vías de diseminación son la respiratoria, por la secreción nasal de pacientes multibacilíferos y, en ocasiones, la piel. La frecuencia de transmisión es 5 a 8 veces mayor en la familia que fuera de ella; 29% de quienes comparten el mismo lecho adquiere la enfermedad en el hogar, pero sólo se observa lepra conyugal en 6% de los casos.

El riesgo varía con la infectividad del paciente y la susceptibilidad del contacto. Se ha encontrado relación del HLADr3 con lepra tuberculoide, y de HLA-DQ1 o HLA-MT1 con lepra lepromatosa. Se ha señalado que *M. leprae* coloniza células de Schwann al unirse a la laminina-2 y a su receptor α-distroglucano, y que el ligando bacteriano es un glucolípido fenólico (PGL-1); éste es un constituyente inmunogénico específico para especie. En cuanto a la herencia, no se acepta la transmisión congénita; aunque hay un gen de predisposición localizado en el cromosoma 6 (6q25).

Se ha reconocido la importancia de la expresión de moléculas de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNFSF, por sus siglas en inglés), las cuales son primordiales para la coestimulación de distintas líneas celulares inmunes y para mediar la apoptosis de células afectadas. Además, se han identificado alteraciones en el locus TFNSF15 que genera susceptibilidad para contraer la enfermedad en individuos chinos, y en el *locus* TNFSF8 en sujetos de Brasil y Vietnam (estos dos últimos grupos tienen predisposición a desarrollar reacción de reversa). El genoma de *M. leprae* consta de 1 605 genes como proteínas codificadas y 1 334 seudogenes. El origen molecular es controvertido, pero ha permitido identificar cuatro tipos: el 1 se relaciona con la emigración asiática; el 2 —la cepa más antigua—, proviene de África; el 3 está vinculado con el colonialismo español en América; y el 4, con el tráfico de esclavos.

La respuesta innata parece ser decisiva en el curso de la enfermedad. Inicialmente, *M. leprae* es reconocido por numerosos receptores inmunitarios, como los receptores Toll tipos 1 y 2 (TLR por sus siglas en inglés), que se encuentran en los macrófagos de la piel y que al activarse inician una destrucción bacilar mediada por células. Estos receptores se expresan de manera más activa en casos tuberculoides que en lepromatosos. En casos tuberculoides, los TLR-2 se expresan de forma muy intensa en las células de Schwann, lo cual también contribuye a un mayor daño neural, que provoca una degeneración walleriana consecutiva a la compresión e infiltración del nervio, por el proceso inflamatorio directamente relacionado con la produccion de INF-γ y, posteriormente, con los mecanismos reparadores. En los casos lepromatosos el daño es más insidioso y depende del ataque del bacilo a las vainas de mielina y de la degeneración axonal. Cuando ocurre desmielinización, la vaina de mielina se degenera y es objeto de fagocitosis por macrófa-

booksmedicos.org

gos; la célula de Schwann sobrevive y se enrolla alrededor del axón.

Por otro lado, citosinas como IL-5 e IL-10 se producen en proporciones diferentes dependiendo de si el caso se inclina más hacia el polo T o L. En casos tuberculoides, se expresan cantidades elevadas de IL-5 que inducen, en los macrófagos, actividades antimicrobianas dependientes de vitamina D. En los casos que se aproximan al polo lepromatoso aumentan las cantidades de IL-10, las cuales, a pesar de estimular la fagocitosis de micobacterias, también inducen la fagocitosis de lipoproteínas de baja densidad oxidadas, que bloquean la activación de los mecanismos microbicidas dependientes de vitamina D y que, histológicamente, se manifiestan con la imagen de "histiocitos espumosos".

El bacilo es capaz de generar moléculas que interfieren en la proliferación de linfocitos T y favorecen la expresión de proteínas de muerte celular programada (PD-1 por sus siglas en inglés), y de sus ligandos (PD L-1). Además, genera una proteína conocida como CTLA-4 o proteína citotóxica asociada a linfocitos T-4, que genera anergia celular específica para células T y lleva a una enfermedad diseminada y crónica.

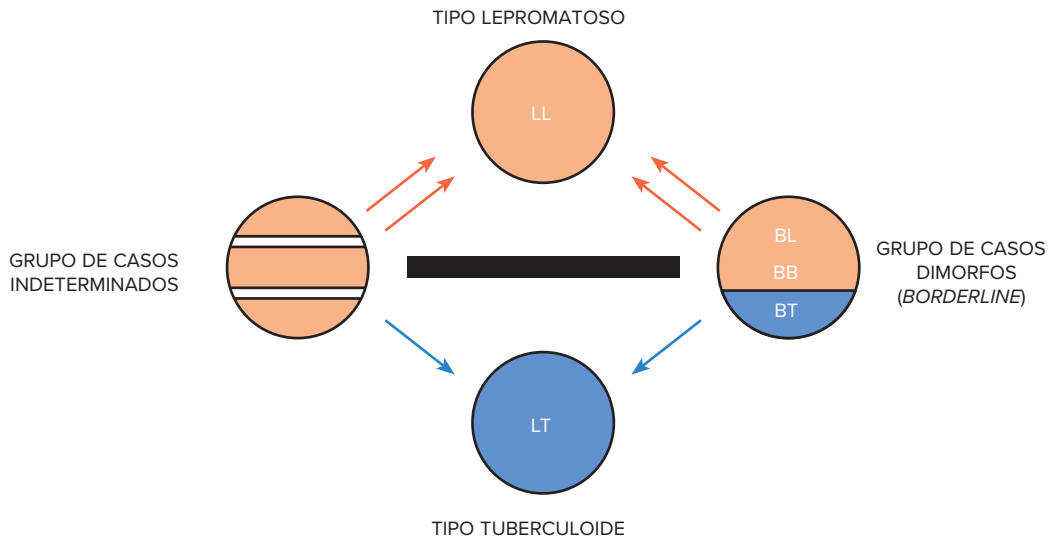
En la reacción tipo II, o reacción leprosa, se ha observado un depósito de inmunocomplejos que se agregan principalmente alrededor de los vasos sanguíneos y desencadenan una reacción de hipersensibilidad tipo III, con abundantes cantidades de inmunoglobulinas y bajas cantidades de fracciones de complemento, así como expresión aumentada de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-BB, por sus siglas en inglés) y que es promotor de angiogénesis. Asimismo, hay expresión de IL-6, 8 y 10, al tiempo que se expresan IL-4 e IL-5, los cuales promueven la activación y la quimiotaxis de neutrófilos y producción de anticuerpos con la subsecuente infiltración tisular por linfocitos CD-4 y neutrófilos. Las reacciones más graves, como el fenómeno de Lucio, están asociadas a la sobreproducción de TNF e INF-γ.

Se ha observado por medio de estudios de inmunotipificación que en la reacción tipo I o reacción de reversa hay un influjo de células T CD4+ (Th1) con altos niveles de INF-γ, sintasa de óxido nítrico, TNF-α y CXCl-10 (quimiocinas motif). Así mismo, se observa que está mediada por una reacción de hipersensibilidad tipo IV, y se aprecia la activación de vías antimicrobianas dependientes de vitamina D, que promueven la síntesis de interleucinas 1, 2, 6, 8 y 12. Además, se ha observado que la expresión de moléculas de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNFSF), aumenta la producción de citocinas de tipo Th1, estimulando tanto la respuesta innata como la adaptativa contra los bacilos. Por último, la activación de TLR-2 por antígenos de *M. leprae* da lugar a la muerte de células de Schwann, lo que podría explicar el daño neural. Se ha descrito reacción de reversa después de discontinuar terapia con inhibidores de TNF-α y ante trasplantes de células madre.

La infección por VIH/sida no ha incrementado la frecuencia de la lepra, ni parece modificar su expresión. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), que consiste en un cuadro similar al de la reacción tipo I (reversa), ocurre semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral, cuando el recuento de linfocitos CD4+ se restituye luego de una disminución a menos de 50 células/mm^3.

Clasificación

Se basa en dos *tipos polares* fundamentales (VI Congreso Internacional de Lepra, Madrid, 1953): *lepromatoso* (L) y *tuberculoide* (T), y en *dos grupos* de casos inestables: *indeterminados* y *dimorfos*. Un caso polar nunca se transforma en el otro; los grupos evolucionan hacia la polaridad y con mayor frecuencia hacia el tipo lepromatoso. Esta clasificación se basa en criterios clínicos, inmunológicos, histopatológicos y bacteriológicos (esquema 82-1).



Esquema 82-1. Clasificación de la lepra.

booksmedicos.org

Esta clasificación no se ha modificado en los congresos internacionales recientes, pero Ridley y Jopling (entre 1962 y 1966), propusieron un esquema espectral en cinco grupos basado en aspectos inmunitarios: lepromatoso, tuberculoide y tres limítrofes (*borderline*): BL, BB y BT, según se acerquen al polo L o T o sean interpolares verdaderos; en trabajos subsiguientes han agregado dos subgrupos: tuberculoide y lepromatoso subpolares. Desde esa perspectiva, consideran a los indeterminados el principio de la lepra, pero no los incluyen dentro del espectro; por otra parte, es importante señalar que dichos autores no indican la existencia de casos L (difusos primitivos) y T (infantiles) que no pasan por la etapa I.

Algunas clasificaciones incluyen un tipo neurítico puro cuando no se observan lesiones cutáneas.

En la lepra, los fenómenos agudos se conocen como reacción de tipo I (de reversa y de degradación) y reacción de tipo II (leprosa), las cuales se presentan en casos interpolares o lepromatosos, respectivamente.

Datos inmunológicos

En la lepra lepromatosa ocurre una dicotomía inmunitaria por el deterioro de la inmunidad celular específica ante M. Leprae, y de la inmunidad humoral normal; en la tuberculoide, la inmunidad celular es normal o está exacerbada; en los casos dimorfos es parcial y cambiante. La respuesta inmune que actúa mediante citocinas Th1 se asocia a los casos T, mientras que en los casos L, predomina una respuesta Th2. Esta reacción Th1 involucra IFN-+γ, IL-2, IL-15 y FNT-α, que activan vigorosas respuestas celulares contra las micobacterias y son capaces de formar granulomas, además de que los macrófagos son altamente estimulados. El tipo celular predominante en esta respuesta son los linfocitos T CD4+, y se manifiesta por positividad a la leprominorreacción (reacción de Mitsuda). Por otro lado, el perfil Th2 incluye interleucinas como IL-4 e IL-10, con mayor activación de células regulatorias, (T-reg), que estimulan la producción de anticuerpos no efectivos con formación de complejos inmunes que fallan en su propósito de limitar el crecimiento y reproducción de los bacilos. Aquí, las células predominantes son linfocitos T CD8+.

Otra familia de células que juega un papel importante en la respuesta inmune contra los bacilos son las células Th17, que fungen como regulatorias. En los casos T, las células Th17 producen IL-17 A, IL-17 F, IL-21 e IL-22, llevando a la inflamación tisular, reclutamiento de neutrófilos, activación de macrófagos y aumento de la producción de células efectoras Th1. Por el contrario, en los casos L, se observa una elevada expresión de células Th17 reguladoras (T-reg), productoras de factor de crecimiento transformante B (TGF-B, por sus siglas en inglés) que suprime la acción efectora de las células T.

Las citocinas, como el TNF, intervienen en la formación de granulomas, así como en las reacciones de tipos I y II. En la primera las cifras de citocinas disminuyen luego del tratamiento; y en la segunda, aumentan ante la remisión clínica.

Cuadro clínico

Es tan variable que puede orientar hacia diversas enfermedades; se presentan distintos grados de alteraciones neurológicas.

Lepra lepromatosa (LL). En México constituye 60% de los casos. Es el tipo progresivo, estable, sistémico e infectante. El estudio bacteriológico muestra bacilos. La reacción de Mitsuda resulta negativa y en la biopsia se presentan células vacuoladas de Virchow. Se divide en dos formas clínicas: *nodular* y *difusa*.

Lepra lepromatosa nodular (LLN). Se caracteriza por la aparición de nódulos, que pueden ir precedidos de lesiones circunscritas, como manchas eritematosas o hipocrómicas, lesiones foliculares o infiltraciones localizadas (fig. 82-2). Se observan en partes del cuerpo descubiertas o frías; predominan en las regiones supraciliar e interciliar, mejillas, nariz, pabellones auriculares, tronco, nalgas y extremidades; respetan la piel cabelluda y los pliegues cutáneos. El tamaño, la forma y el color de los nódulos, así como la pérdida de la sensibilidad, son muy variables. En casos avanzados los nódulos se ulceran y aparece la facies leonina (fig. 82-3).

La variedad *histioide* se manifiesta por nódulos prominentes y brillantes en piel aparentemente no afectada, en la cara y en partes salientes; sobreviene en casos antiguos o que muestran resistencia a dapsona; la localización de la infección puede deberse a mejoría de la inmunidad celular.

Lepra lepromatosa difusa (LLD). En México representa 10 a 15% de los casos; predomina en el estado de Sinaloa, pero también se la observa en Colima, Michoacán, Morelos

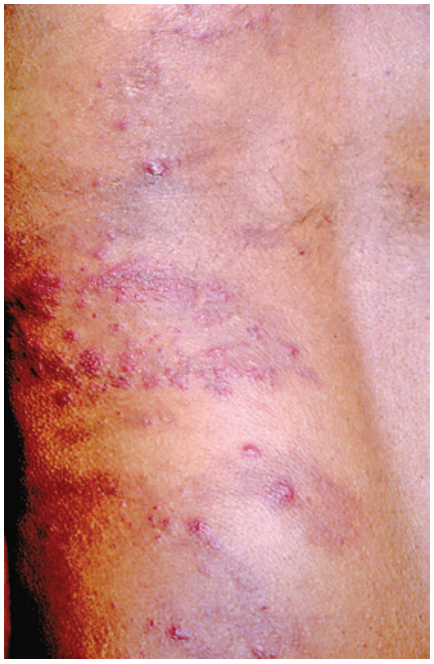


Figura 82-2. Lepra lepromatosa nodular: elementos circunscritos.

booksmedicos.org

Figura 82-3. Lepra lepromatosa nodular.

y sur del Distrito Federal. También se ha identificado en otros países.

En 1851, Lucio y Alvarado la describieron magistralmente como lepra manchada o lazarina, y en 1938 Latapí revisó esa descripción, por lo que hoy es conocida como lepra de Lucio y Latapí.

Se caracteriza por infiltración difusa generalizada que en la cara da aspecto de mixedema o cara de luna, por la piel lisa, brillante y turgente (fase suculenta) (figs. 82-4 a 82-6). Con el tiempo, o por el tratamiento, la piel se atrofia y adopta un aspecto seco, plegado y escamoso (fase atrófica). Ambos aspectos evolutivos son muy notorios en los pabellones auriculares (fig. 82-5). En las mejillas y parte anterior del tórax se observan telangiectasias y quistes de *milium*; y en las extremidades, *livedo reticularis*.

Esta variedad de *lepra lepromatosa* se inicia con "adormecimiento" y anhidrosis de manos y pies, así como pérdida lenta y progresiva de cejas, pestañas y vello corporal.

La *lepra difusa* puede ser primaria (pura y primitiva) o secundaria (cuando empieza como caso indeterminado); en la primera hay afección neural simultánea y múltiple, por lo que las alteraciones neurológicas son poco manifiestas; en la segunda son muy notorias (Acedo).

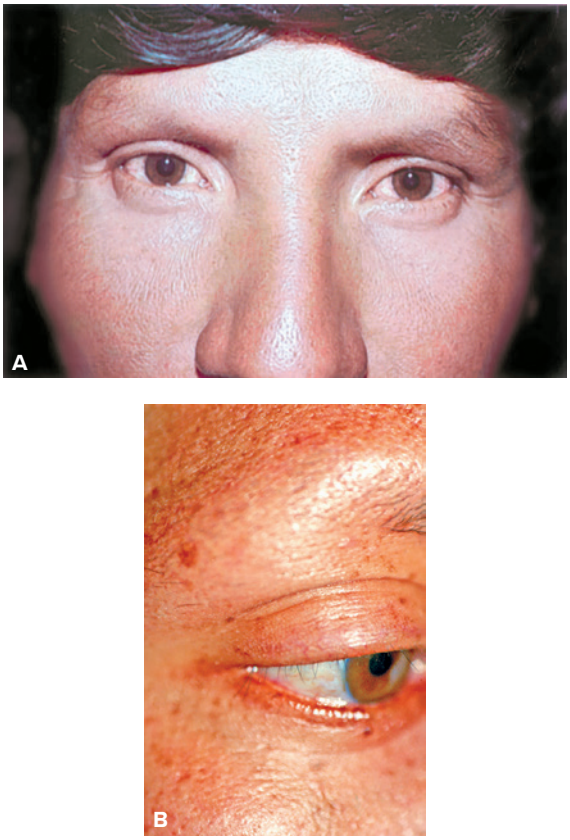


Figura 82-4. **A** y **B.** Lepra lepromatosa difusa: alopecia de las cejas y pestañas.

Figura 82-5. Lepra lepromatosa difusa avanzada: madarosis, nariz en silla de montar y piel en fase atrófica.

82a Manifestaciones no cutáneas de la lepra lepromatosa

Anexos. Pueden observarse diferentes grados de alopecia de cejas, pestañas y vello corporal. En las cejas empieza de afuera hacia adentro y es más intensa en casos difusos.

Mucosas. Hay rinitis crónica, con epistaxis frecuente y perforación del tabique cartilaginoso que produce deformación nasal en silla de montar o catalejo. Afecta poco la laringe y las cuerdas vocales.

Ojos. Puede haber conjuntivitis; engrosamiento de los nerviecillos corneales; nódulos en los párpados, la conjun-

booksmedicos.org

tiva y la córnea, así como iritis e iridociclitis. En casos difusos es rara la afección ocular; las escleróticas están limpias y son azuladas: "ojos brillantes y melancólicos" u "ojos de niño" (Olivera-López).

Otros datos. Puede afectar todos los órganos, salvo el sistema nervioso central; hay controversias respecto a la afección pulmonar. Las lesiones en muchos órganos casi nunca originan disfunción.

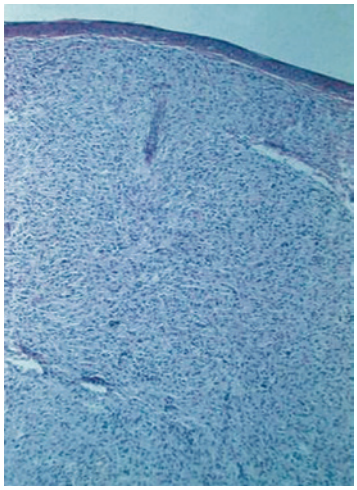


Figura 82-6. Células de Virchow: estudio histopatológico (HE, 40×).

Lepra tuberculoide (LT). Es el tipo regresivo, estable; afecta piel y nervios periféricos; no es transmisible, dado que no se encuentran bacilos; la reacción de Mitsuda resulta positiva y en la biopsia se observa un granuloma tuberculoide, dato histopatológico del que toma su nombre (Jadassohn). Estos casos predominan en mujeres y en personas de edades extremas; clásicamente se han aceptado dos formas clínicas: *fija* y *reaccional*.

Lepra tuberculoide fija. La lesión elemental es el nódulo, que puede ser único o múltiple; estos aparecen en cualquier parte del cuerpo y son de tamaño y forma variables, duros, firmes e insensibles; se agrupan en placas infiltradas, escamosas, anulares, circulares u ovales, cuyo tamaño varía de 0.5 a 30 cm. La evolución es lenta, hay tendencia a la curación espontánea y dejan zonas atróficas (figs. 82-7 y 82-8); existen dos variedades: *infantil* y el *complejo cutáneo tuberculoide*.

La *lepra tuberculoide infantil* es la forma que se presenta en menores de cinco años e incluso en lactantes. A veces se manifiesta por un solo nódulo.

El *complejo cutáneo tuberculoide* es raro y genera nódulos anestésicos a lo largo de la trayectoria del nervio afectado.

En la lepra tuberculoide puede haber reactivación o una reacción tuberculoide, fenómeno local con infiltración, edema y eritema de las lesiones preexistentes, que puede acompañarse de afección neurológica.

Los autores ingleses consideran la lepra tuberculoide reaccional dentro de la reacción inversa.

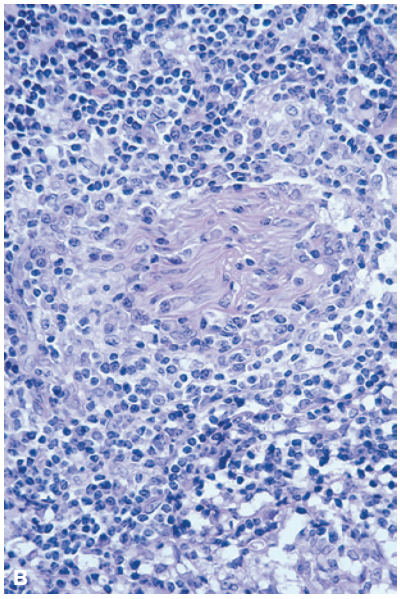


Figura 82-7. A y **B.** Lepra tuberculoide: datos clínicos e histopatológicos (HE, 40×).

Casos indeterminados (I). Son el principio de la lepra, lo que se considera un grupo de espera, ya que evolucionarán hacia el tipo L o el T, aunque el tratamiento puede interrumpir su evolución. En los casos incipientes, los síntomas pueden limitarse a una o varias manchas hipocrómicas, con disestesia, anhidrosis y alopecia; se observan en las nalgas, cara anterior del cuello o cualquier otra parte del

booksmedicos.org

Figura 82-8. Lepra tuberculoide.

cuerpo (fig. 82-9). En algunos pacientes la anhidrosis se reconoce con facilidad porque el polvo no se adhiere en estos sitios y la piel afectada se ve más limpia que la sana ("signo de la mugre", de Castañeda).

Los cambios en el número, extensión o morfología de las manchas indican evolución hacia los polos o el paso por etapa dimorfa.

Casos dimorfos, interpolares o limítrofes (*borderline*) (B). Son casos agudos o subagudos que provienen de diagnósticos indeterminados. Son inestables (BT, BB, BL); se consideran lepromatosos disfrazados, porque casi todos evolucionan al polo L (BL) (figs. 82-10 y 82-11). Se observan placas infiltradas, nodoedematosas o eritematoescamosas, circulares o anulares, con bordes externos difusos o internos netos; dejan zonas de piel normal y evolucionan dejando sectores de atrofia; las lesiones son abundantes, con tendencia a la simetría. La respuesta a la lepromina es variable (fig. 82-12).

En los BT las lesiones son hipopigmentadas, eritematosas o placas infiltradas de bordes irregulares y bien definidos; son alrededor de una docena y presentan lesiones satélites.

En los BB hay muchas lesiones similares a BT y LL, que tienden a ser bilaterales y asimétricas.

En los BL predomina el aspecto LL, existen muchas lesiones que tienden a ser asimétricas. En todos los interpolares sobrevienen pérdida de la sensibilidad y neuropatía; esta última tiende a ser simétrica en los BL.

Reacciones agudas ante lepra. Se clasifican en los tipos II y I.

Reacción leprosa (tipo II). La lepra lepromatosa es una enfermedad crónica que no causa síntomas generales, pero es posible que sobrevengan estados agudos febriles, lo que se conoce como reacción leprosa. Esta reacción se manifiesta por síntomas generales, neurales, viscerales y cutáneos. Ocurre en 60% de los enfermos, algunos la presentan una sola vez, otros presentan brotes constantes.

Figura 82-9. **A** y **B.** Lepra, caso indeterminado.

Figura 82-10. Caso dimorfo en reacción de reversa (lepra tuberculoide reaccional).

booksmedicos.org

Figura 82-11. **A** y **B.** Lepra, caso dimorfo.

Figura 82-12. Leprominorreacción: reacción de Mitsuda positiva.

Figura 82-13. Reacción leprosa: tipo eritema nudoso.

Los síntomas generales son: fiebre alta, cefalalgia, artralgias, anorexia y pérdida de peso, así como astenia y adinamia, a menudo muy intensas. Pueden observarse tres síndromes dermatológicos: eritema nudoso, multiforme y necrosante.

El *eritema nudoso* es el más común (fig. 82-13), está constituido por nudosidades profundas y dolorosas que aparecen en tronco, extremidades y cara, evolucionan en días o semanas, al desaparecer dejan descamación o zonas de hipodermitis. En países endémicos el eritema nudoso muy diseminado y de repetición depende de la lepra hasta que se demuestre lo contrario.

El *eritema multiforme* (fig. 82-14) se caracteriza por manchas eritematosas, pápulas o ampollas que generan lesiones en diana, se localizan en el tronco y las extremidades, evolucionan en 1 a 2 semanas y desaparecen sin dejar huella.

Figura 82-14. Reacción leprosa: tipo eritema multiforme.

booksmedicos.org

Figura 82-15. Reacción leprosa: tipo fenómeno de Lucio (escara seca).

El *eritema necrosante* o *fenómeno de Lucio* (fig. 82-15) fue descrito por Lucio originalmente como "brotes de manchas rojas y dolorosas". Esta forma, casi exclusiva de los casos difusos, se caracteriza por manchas de formas caprichosas, primero congestivas, de un color rojo vino, que se transforman en ampollas o escaras que dejan ulceraciones y más tarde cicatrices (fig. 82-16). Estos accesos duran 3 a 4 semanas, antes del tratamiento sulfónico causaban la muerte por lesiones en el tubo digestivo. Una forma rara de reacción es

Figura 82-16. Fenómeno de Lucio: zonas de necrosis y ulceración.

Figura 82-17. Reacción leprosa: tipo eritema nudoso necrosante.

el eritema nudoso necrosante (fig. 82-17), que se manifiesta por nudosidades grandes con desprendimiento epidérmico central que se transforman en escaras, originan una ulceración y después una cicatriz (Harter). Los sajones denominan —de manera inadecuada— *erithema nodosum leprosum* a la reacción leprosa; y los sudamericanos, reacción leprosa de tipo 3 al fenómeno de Lucio.

Reacción de reversa (tipo I). Formas agudas que se presentan en casos interpolares o subpolares; se originan en casos indeterminados, y aparecen sobre todo por cambios hormonales, por ejemplo durante el puerperio, o por farmacoterapia, en especial antileprosa. Sobrevienen semanas o meses después de la politerapia (40%) o al abandonar el tratamiento; se caracterizan por superposición o presencia de nuevas lesiones nodulares, nodoedematosas o infiltradas, a veces con ulceración o necrosis (lepra lazarina de Wade y Pardo Castello); cuando evolucionan dejan cicatrices o atrofia; se acompañan de edema distal, neuritis graves, síntomas generales y fiebre. La biopsia muestra infiltrado tuberculoide con edema, y puede haber células de Virchow y bacilos. La reacción de Mitsuda (fig. 82-12) es de 2 a 3 mm, y es posible que haya leprominorreacción; en la baciloscopia se encuentran escasos bacilos. Esta forma aguda o reacción de reversa expresa mejoría inmunitaria y parece corresponder a la antigua lepra tuberculoide reaccional (Souza-Lima) (fig. 82-10). La forma de *degradación* o de empeoramiento inmunitario produce síntomas clínicos semejantes a la reacción de reversa, con aumento de bacilos en los granulomas; en México no se observa en la práctica clínica.

Neuritis hanseniana. Cualquier caso de lepra puede afectar los nervios periféricos, en diferente grado según la

booksmedicos.org

clasificación. Por ello es incorrecto hablar de "lepra nerviosa" y debe usarse la denominación "neuritis hanseniana". La afección es intersticial y perineural. En los casos T, o en los cercanos a este polo (dimorfos o indeterminados), se forman granulomas con caseificación que destruyen el nervio; en los L, los granulomas son histiocíticos y la destrucción es más tardía, por ello pueden recuperarse con el tratamiento correcto. El tipo neurítico puro o lepra polineurítica predomina en India, y afecta sobre todo las extremidades superiores. Hay una forma primaria sin signos cutáneos, y una forma secundaria con escasas lesiones antiguas o cicatrices.

Los nervios se ensanchan y se tornan irregulares y dolorosos a la presión. Esto predomina en la rama auricular del plexo cervical superficial, y los nervios cubital y ciático poplíteo externo. Aparecen trastornos sensoriales, motores y tróficos (figs. 82-18 y 82-19). Al principio se presenta hipersensibilidad de duración variable, que a veces llega a ser un dolor manifiesto. Después disminuye la sensibilidad en las lesiones cutáneas o en las regiones inervadas por el tronco afectado. En las extremidades superiores hay afección principalmente del lado cubital, por ello, el primer motivo de consulta suelen ser las huellas de quemaduras en los dedos de la mano.

La palpación de los troncos nerviosos es indispensable en la exploración. Asimismo, en enfermedad avanzada habrá signos de complicaciones secundarias a la neuropatía, como la atrofia, contracturas, ulceraciones, mutilaciones, acortamiento de los dedos (telescopado) e infecciones secundarias. Las atrofias musculares son una parte importante del cuadro de la neuritis hanseniana; afectan principalmente las extremidades, y son de predominio distal. En las manos originan deformidad y disfunción. Primero se aplanan las eminencias tenar e hipotenar; después se observa semiflexión del meñique y el anular ("garra cubital" o "mano de predicador") y por último flexión de todos los dedos (fig. 82-19). Todo se debe a desequilibrio de tono entre músculos con diversos grados de afección. En los pies son menos visibles los cambios de forma por amiotrofias, pero predomina la marcha anormal o equina.

La sensibilidad ha de explorarse con la punta de una aguja hipodérmica; se pide al paciente que dé la respuesta

Figura 82-18. Mal perforante plantar.

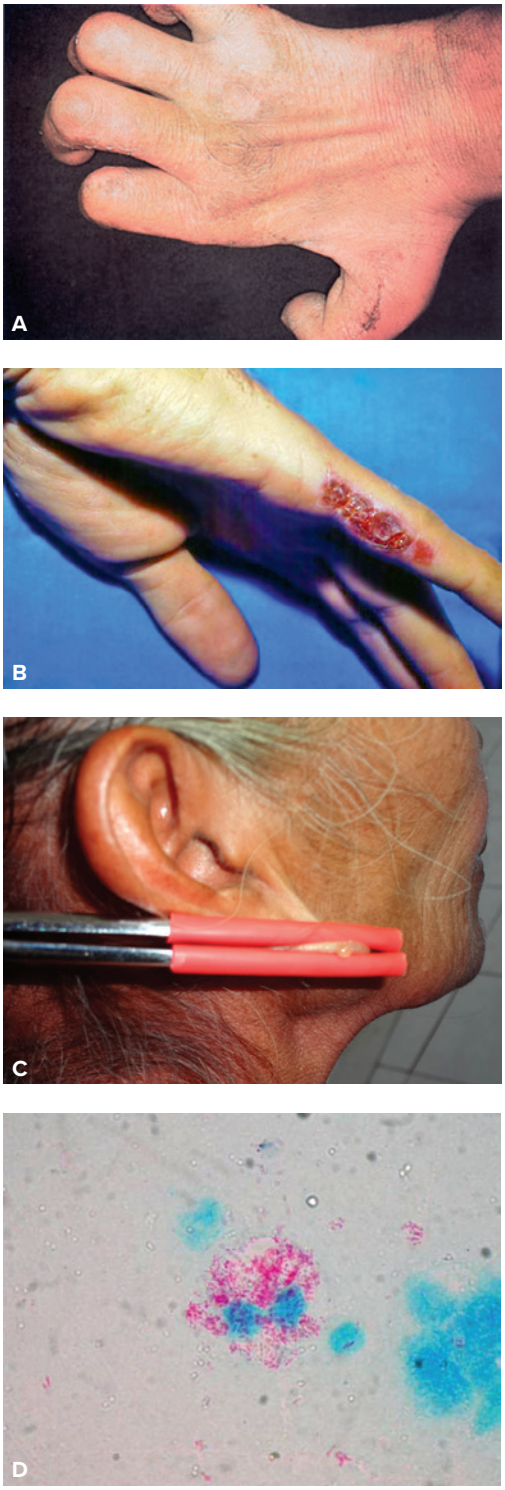


Figura 82-19. **A.** Mano en garra y lesiones tróficas. **B.** Quemadura por trastorno de sensibilidad. **C.** Toma de baciloscopia. **D.** Bacilos ácido-alcohol resistentes (100×).

booksmedicos.org

categórica de "pica" o "toca"; sirve de testigo la sensibilidad normal del pliegue del codo.

La interpretación de otros síntomas, llamados tróficos, ha suscitado gran controversia. En las manos intervienen varios factores, como quemaduras y pequeños traumatismos repetidos, con infecciones agregadas. El mal perforante plantar se observa a menudo como complicación o secuela de neuritis; se ha afirmado que es de naturaleza trófica (fig. 82-18). Intervienen en su aparición la anestesia de la piel plantar, la formación de un callo indoloro debido a la marcha, y la ulceración posterior con infecciones agregadas. Las lesiones osteoarticulares son muy frecuentes y suscitan mutilaciones; pueden ser específicas o inespecíficas, o depender de lesiones neurovasculares o infecciosas.

Manifestaciones iniciales de la lepra

Los primeros signos visibles pueden ser cutáneos, neurológicos o mucosos.

La manifestación más frecuente en la piel es la mancha hipocrómica disestésica. Los signos neurológicos leves iniciales pueden ser amiotrofia leve del orbicular de los párpados, que produce asimetría de las aberturas palpebrales, o bien separación entre el meñique y los demás dedos por amiotrofia de músculos interóseos y lumbricales (signo neurológico de la lepra infantil, de Wayson). El adelgazamiento y la isquemia del meñique también constituyen un signo inicial; tales manifestaciones pueden preceder meses o años a las demás.

Más tardías son la pérdida de cejas, pestañas y vello corporal; las manchas eritematosas; los nódulos pequeños; la infiltración propia de los casos difusos y las manifestaciones de la reacción leprosa.

Complicaciones

Oculares, neurológicas, motoras o tróficas. En los casos avanzados hay amiloidosis visceral. Las manifestaciones del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) en pacientes con sida que toman terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART o TARA) son muy parecidos a la reacción tipo 1.

Datos de laboratorio

La baciloscopia resulta positiva en casos L y B (multibacilares), y negativa en los T e I (paucibacilares y abacilares). La muestra debe obtenerse de la mucosa nasal, lóbulo de la oreja o de lesiones cutáneas, en especial de nudillos, codos o rodillas; si es posible, se efectuará punción ganglionar. Con tinción de Ziehl-Neelsen, los bacilos se observan de color rojo sobre fondo azul (fig. 82-1). La cantidad de bacilos se mide por el índice bacteriológico (IB); si son escasos se asigna una cruz (+), y cuando son abundantes, seis cruces (++++++). La OMS la interpreta de manera más sencilla de 0 a 3 cruces, y añade la letra C si hay globias. El porcentaje de bacilos íntegros o viables se mide por el índice morfológico (IM), que se tabula de 0 a 20, 20 a 50, 50 a 75 y 75 a 100%. Por ejemplo, un caso bacilífero activo tiene IB de 6+ e IM de 75 a 100%.

Intradermorreacción con lepromina integral. Es un antígeno obtenido de lepromas humanos o de armadillo, que contiene 10×10^6 y 4×10^7 bacilos por mililitro. Resulta positiva en casos T, negativa en L, y en B e I depende de la evolución posterior. Si la lectura se hace en 24 a 48 h se llama reacción de Fernández; demuestra sensibilidad, pero es impráctica; se atribuye a reacción cruzada con otras micobacterias. La lectura a los 21 días es la reacción de Mitsuda que indica resistencia (fig. 82-12). Esta prueba no diagnostica lepra; más bien sirve para clasificar los casos y establecer el pronóstico.

Prueba de la histamina. Se utiliza en casos indeterminados para resaltar los trastornos vasomotores. Se coloca una gota de histamina en la mancha y otra en piel sana, y se pincha en ambos puntos con una aguja; en piel sana se observa de inmediato la triple respuesta de Lewis (eritema inicial, eritema reflejo y roncha); como en la lepra está suprimido el reflejo axonal, la respuesta es incompleta, sin eritema reflejo.

Pruebas serológicas para sífilis (VDRL y FTA). Pueden resultar positivas en casos L. En la reacción leprosa la sedimentación eritrocítica está muy acelerada (50 a 100 mm), y a veces se observa anemia y leucocitosis.

Pruebas inmunohistoquímicas. Facilitan la detección de inflamación (neuropéptidos) y bacilos en los nervios. La afección endoneural puede confirmarse con anticuerpos contra proteína S-100.

Pruebas serológicas. Se usan transformación de linfocitos, pruebas de absorción de anticuerpos fluorescentes para lepra (*fluorescent leprosy antibody absorption* [FLAABS]), antígeno específico de *Mycobacterium leprae*, sondas específicas de DNA y reacción en cadena de polimerasa (PCR), y citocinas como TNF-α e IL-1β (que se encuentran altas en las reacciones I y II). La estimación de anticuerpos contra los análogos sintéticos de glucolípido fenólico de *M. leprae* (PGL-1) mide un antígeno específico que se correlaciona con el IB (más alto ante LL y reacción de reversa) y es útil para vigilar la quimioterapia; una prueba con resultados positivos confirma lepra, pero una que resulta negativa no la excluye.

Microscopia electrónica. Cuando se presenta neuropatía importante puede realizarse biopsia del nervio safeno externo, que muestra desmielinización ante casos LL; el grupo del autor ha encontrado degeneración axonal de fibras mielinizadas y amielínicas con abundantes bacilos en macrófagos y células de Schwann, y neoformación de vasos endoneurales con células endoteliales inmaduras; en casos T el daño es más intenso, con fibrosis intersticial notoria y ausencia de bacilos; en casos dimorfos hay depósitos masivos de colágeno en el endoneuro, con bacilos abundantes.

En los últimos años, se ha analizado la utilidad de un nuevo biomarcador conocido como Pentraxina-3, identificado por medio de ensayo de inmunosorbencia ligado a enzimas, a partir de suero de pacientes con lepra. En este se observa una relación directamente proporcional entre las

booksmedicos.org

cifras de la molécula y la cantidad presente de bacilos en un enfermo determinado, lo cual fue comprobado mediante PCR, inmunohistoquímica e inmunofluorescencia. Tales resultados indican que en un futuro este biomarcador podría emplearse como herramienta de pronóstico y seguimiento.

Los nuevos métodos para facilitar el diagnóstico temprano son caros, complicados y de difícil aplicación.

Datos histopatológicos

La biopsia de piel es de los estudios más útiles: en los casos L hay infiltrados con células de Virchow (fig. 82-6) llenas de bacilos, que se demuestran con tinción para BAAR (Fite-Faraco o Ziehl-Neelsen modificado), con una banda subepidérmica de tejido conjuntivo (Unna); en la forma histioide se pueden observar histiocitos alargados que forman remolinos, y falta de anexos.

En los casos T se presenta un granuloma tuberculoide con células epitelioides, células gigantes de tipo Langhans, y muchos linfocitos (fig. 82-7); el infiltrado perineural es intenso, y puede haber destrucción de nerviecillos. En los casos I se presentan infiltrados inespecíficos de linfocitos e histiocitos que rodean vasos y anexos; es excepcional que se observen bacilos; los nerviecillos pueden estar engrosados. En los casos B es posible encontrar una imagen L o T. En los BT el granuloma está compuesto de células epitelioides, abundantes linfocitos y pocas células gigantes. En los BB se observan células epitelioides, con pocos linfocitos y células gigantes; puede haber bacilos. En los BL, el granuloma es difuso, se localiza en la dermis media y profunda; hay banda de Unna, linfocitos e histiocitos con bacilos. Por ello la interpretación se basará en los datos clínicos e inmunitarios.

En la reacción leprosa (tipo II) se observan paniculitis septal, con polimorfonucleares y vasculitis. Es más profunda en el eritema nudoso, y más superficial, pero más intensa en el eritema polimorfo y el fenómeno de Lucio; en este último se llega a observar necrosis de la epidermis, vasculitis leucocitoclástica, e incluso oclusión vascular por proliferación endotelial, trombosis, necrosis fibrinoide de vasos dérmicos con presencia de bacilos en células endoteliales (fig. 82-20); por inmunofluorescencia se observan depósitos de complejos inmunes IgM, C3 C1q en tejidos; se ha considerado un epifenómeno del síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

En la *reacción de reversa* (tipo I) hay un granuloma tuberculoide con edema intercelular e intracelular, y una zona subepidérmica de tejido de colágeno al parecer normal; puede haber escasos bacilos. La neuritis puede ser intensa, con granulomas y necrosis e incluso destrucción neural permanente.

Diagnóstico diferencial

Lepra lepromatosa nodular: neurofibromatosis (fig. 54-1), xantomas (fig. 122-2), leishmaniasis anérgica (fig. 90-4), enfermedades crónicas, dermatitis solar (fig. 18-1).

Lepra lepromatosa difusa: mixedema, alopecia universal (fig. 134-4), otras alopecias (fig. 51-15), síndrome o enfermedad de Cushing. *Casos tuberculoides y dimorfos:* tiñas (fig. 94-9), psoriasis (fig. 48-1), pitiriasis rosada (fig. 45-2), granuloma anular (fig. 163-1), eritema anular centrífugo (fig. 162-1), lupus vulgar (fig. 83-6), lupus discoide (figs. 31-1 y 31-2), linfomas cutáneos (figs. 157-1 y 157-2). *Casos indeterminados:* pitiriasis alba y dermatitis solar hipocromiante (figs. 24-1 a 24-3), pitiriasis versicolor (fig. 95-1), nevos hipocrómicos (fig. 21-6), hipocromías residuales. *Reacción leprosa:* salmonelosis, paludismo, lupus eritematoso sistémico (fig. 32-1), vasculitis (fig. 168-3), otras enfermedades febriles, eritema pernio (fig. 32-7). *Neuritis hanseniana:* neuritis diabética, posalcohólica o por fármacos, neuritis hipertrófica intersticial, amiloidosis neural primaria, meralgia parestésica.

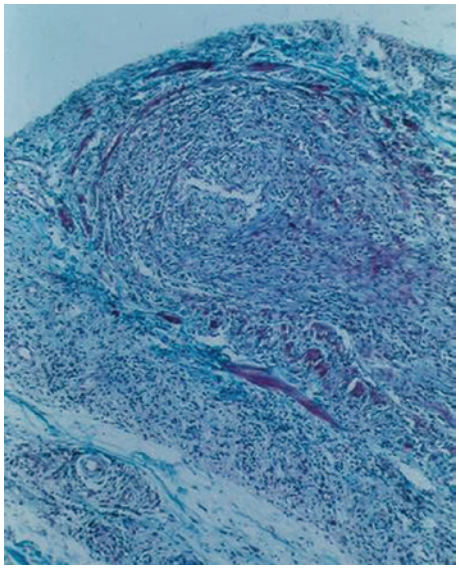


Figura 82-20. Vasculitis en reacción leprosa (Fite-Faraco, 20×).

Tratamiento

La atención debe ser natural y ambulatoria, tiene por objeto la curación, romper la cadena de transmisión y prevenir la resistencia y las deformidades. No se confinará al individuo en leproserías ni en cuartos de aislamiento en los hospitales, si hay reacción leprosa se puede hospitalizar al paciente como a cualquier enfermo.

El mejor tratamiento es el combinado: dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169) (Faget, 1941), rifampicina (Rees y Leiker, 1970) y clofazimina (Browne, 1962). Con esta última la piel se reseca y adopta pigmentación negra-grisácea, que desaparece al suspender la administración (fig. 82-21 y 82-22). Los efectos adversos posibles de la dapsona (véase cap. 169) son metahemoglobinemia, anemia hemolítica y el síndrome de hipersensibilidad; son más frecuentes ante una deficiencia en sangre de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La rifampicina puede ser hepatotóxica y disminuir el efecto de anticonceptivos y corticosteroides.

Para casos multibacilares (LL, BB, BL), en los pacientes mayores de 15 años de edad se indican los tres medicamentos

booksmedicos.org

Figura 82-21. Lepra lepromatosa nodular.

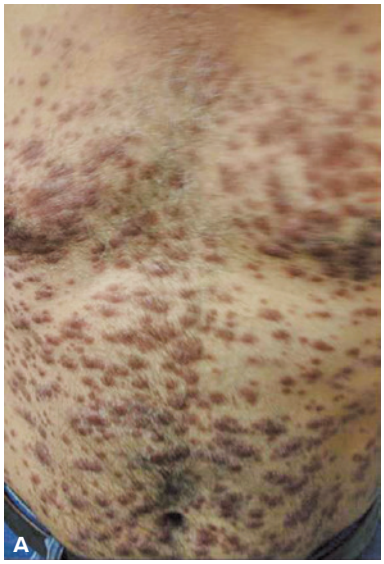


Figura 82-22. **A** y **B.** Pigmentación por clofazimina.

de la poliquimioterapia: rifampicina 600 mg, clofazimina 300 mg y dapsona 100 mg tomados en presencia de personal de salud (véase cap. 169), quienes deben supervisar la toma del medicamento cada 28 días. Para toma en su domicilio, el paciente recibe 100 mg de sulfona y 50 mg de clofazimina como dosis diaria por 27 días. Dicho esquema se repetirá en un periodo de 12 a 18 meses. En los enfermos en que está contraindicada la rifampicina el tratamiento puede ser con clofazimina y dapsona (véase cap. 169) a las dosis antes indicadas. Al niño de 10 a 15 años de edad se le indican: rifampicina 450 mg, clofazimina 150 mg y dapsona 50 mg como dosis supervisada cada 28 días (véase cap. 169). Para toma en su domicilio, 50 mg de clofazimina cada tercer día; y 50 mg de dapsona como dosis diaria por 27 días (véase cap. 169). Este esquema se repetirá 12 veces en un periodo no mayor a 18 meses. Para niños menores de 10 años la dosis se ajusta de acuerdo con el peso corporal, rifampicina 25 a 30 mg/kg (dosis mensual, no más de 600 mg); clofazimina 1 mg/kg/día (50 mg 2/semana) y dapsona 1 a 2 mg/kg diariamente (véase cap. 169). En opinión de algunos autores, los enfermos lepromatosos requieren tratamiento por tiempo indefinido, porque no está bien determinado el momento en que debe suspenderse.

En los pacientes mayores de 15 años paucibacilar (PB) se indican: rifampicina 600 mg y dapsona 100 mg administradas como dosis supervisadas cada 28 días (véase cap. 169). Para toma en su domicilio, 100 mg de dapsona (véase cap. 169) como dosis diaria por 27 días. Este esquema se repite seis veces en un periodo no mayor a nueve meses. En niños de 10 a 15 años: rifampicina 450 mg y sulfona 50 mg como dosis supervisada cada 28 días. En su domicilio, 50 mg de sulfona como dosis diaria por 27 días; dicho esquema debe repetirse por seis veces en un periodo menor a nueve meses. Las dosis en menores de 10 años, de acuerdo al peso corporal: rifampicina 25 a 30 mg/kg (dosis mensual, no más de 600 mg) y dapsona 1 a 2 mg/kg diarios (véase cap. 169).

En algunos casos de lepra tuberculoide no se requiere tratamiento, como ocurre con los tuberculoides infantiles. Si hay neuritis importantes, se recomienda agregar dosis bajas de prednisona durante un periodo breve.

La OMS ha recomendado la combinación de medicamentos (incluso cuando se presenta respuesta a la monoterapia), debido al incremento de la sulfonorresistencia. Esta última es primaria o secundaria, y se manifiesta por la presencia de lesiones activas y aumento del IM e IB; se calcula que es de 1 a 5% en el mundo, y que la ha favorecido la terapéutica con dosis bajas e irregulares.

En casos de reacción leprosa lo más adecuado es la talidomida (Sheskin, 1965), 200 mg/día (véase cap. 169), con disminución progresiva según la respuesta; dado el peligro de teratogenicidad, es indispensable que las mujeres en la edad fértil usen un anticonceptivo inyectable durante el tratamiento. La talidomida es difícil de obtener en algunos países (véase cap. 169), pero está disponible en México y Brasil; los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, edema maleolar, aumento de peso y neuritis.

booksmedicos.org

En las reacciones leprosas leves y moderadas también pueden administrarse: colchicina, 1 mg dos veces al día (véase cap. 169), y luego 1 mg como dosis de sostén; clofazimina, 300 mg/día; cloroquina, 200 mg/día; levamizol, 150 mg dos días a la semana; griseofulvina 500 mg a 1 g al día, o pentoxifilina, 400 mg 2 a 3 veces al día. En ocasiones lo más importante es detectar algún foco infeccioso fundamental, y dar tratamiento específico. Los glucocorticoides están formalmente contraindicados (véase cap. 169), ya que incluso pueden llevar a la muerte, aunque llegan a utilizarse en casos desesperados, así como también la ciclosporina (véase cap. 169), metotrexato (véase cap. 169) y azatioprina (véase cap. 169); sin embargo, los corticosteroides son indispensables en dosis altas (50 a 60 mg/día) ante una reacción de tipo I, con reducción progresiva ulterior. En casos graves de RL se han usado plasmaféresis y terapia con agentes biológicos como inhibidores de TNF-alfa.

Entre los nuevos antileprosos se cuentan pefloxacina, ofloxacina, levofloxacina, minociclina y claritromicina. En pacientes con casos paucibacilares se recomiendan 600 mg de rifampicina, 400 mg de ofloxacina y 100 mg de minociclina, en dosis mensual durante 3 a 6 meses, pero, aunque al autor le parece cuestionable, administrar una sola dosis en caso de lesión única; en los multibacilares durante 12 o 24 meses, o bien, 600 mg de rifampicina y 400 mg de ofloxacina a diario durante 1 a 3 meses.

A menudo es indispensable el tratamiento quirúrgico, ortopédico u oftalmológico, o la fisioterapia.

El estudio de los contactos forma parte de la vigilancia epidemiológica. Los contactos se definen como: "las personas que conviven o han convivido con un enfermo de lepra en los últimos cinco años antes de la fecha de inicio de la enfermedad y hasta la fecha del diagnóstico, sean o no familiares", son los individuos más expuestos al riesgo de adquirir la infección. La convivencia estrecha de un contacto, aunado a sus características genéticas, tiene mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad. Es importante destacar a quienes han convivido con un caso multibacilar, puesto que éstos expulsan al ambiente gran cantidad de bacilos viables.

Entre las formas de lepra existen algunas en las que no se puede demostrar la presencia de bacilos; los convivientes de estos enfermos deben ser vigilados de igual forma, ya que pueden haber estado en contacto con una fuente de infección común. Los contactos de lepra deben ser examinados cada seis meses o por lo menos una vez al año durante un periodo de cinco años, a partir de la fecha del diagnóstico del caso. Este método permite efectuar el diagnóstico temprano de un buen número de enfermos, aunque cabe mencionar que no deben descuidarse otras formas de detección, como la consulta dermatológica y el examen a población abierta.

Medidas preventivas

El control de la lepra radica en la lucha contra la enfermedad. La mejor profilaxis consiste en lograr negativización de los casos bacilíferos mediante tratamiento prolongado, con control adecuado, sin cambios de los hábitos de vida. En casi todos los países con endemia importante el control es por campañas y programas oficiales, a menudo con auxilio de instituciones privadas, aunque en muchos este esfuerzo está casi abandonado en lo que atañe a la acción oficial.

Los sistemas de control han evolucionado, primeramente, con la abolición de las leproserías (Bello Horizonte, 1958), y después con la atención ambulatoria y la creación de centros fijos de atención y unidades móviles para buscar a los enfermos, sobre todo en el medio rural. Una medida que debe recibir consideración —y que se ha usado bien en República Dominicana— es la idea mexicana acerca del control mediante la dermatoleprología; por supuesto, el fundamento principal es la formación de estos especialistas (dermatoleprólogos).

Se dispone de una vacuna, pero no se ha confirmado su eficacia, por lo que este método aún es una posibilidad remota de prevención. Para inmunoprofilaxis e inmunoterapia se han usado combinaciones de BCG y *M. leprae* muertos por calor, *M. avium-intracellulare* u otras micobacterias desactivadas; las vacunas sintéticas se basan en antígenos específicos o subunidades antigénicas. La vacuna ideal debería incorporar ADN de varios agentes infecciosos (*M. leprae* muerto y aislado de armadillos, *Leishmania*, *M. tuberculosis*) en una sola vacuna, por ejemplo, con la BCG.

Aspectos sociales

La lepra es una enfermedad con enormes repercusiones sociales, porque es infectocontagiosa y crónica, y a menudo causa deformidades y minusvalidez; es necesario conocer al individuo y su ambiente para dar un tratamiento adecuado. Grandes escollos en la atención al enfermo son la reacción leprosa, la sulfonorresistencia y los prejuicios.

La enfermedad predomina en los estratos socioeconómicos y educativos bajos, en 75% de los casos se trata de débiles sociales. A esto se agrega la ignorancia y la apatía, no sólo del enfermo y su familia respecto a la enfermedad, sino del personal médico, paramédico y el público general. La única manera de luchar contra esa ignorancia es la educación acerca de la lepra en todos los niveles. De acuerdo con los datos actuales, en términos epidemiológicos, no se puede hablar todavía de *erradicación* sino de *eliminación* de la lepra, que equivale a reducir la lepra a menos de 1 caso por 100 000 habitantes.

Estrategias futuras

De acuerdo con la OMS, la estrategia global para 2011 a 2015 es mantener la tendencia decreciente de la lepra en todos los países donde es endémica, asegurar la detección oportuna y el tratamiento de nuevos casos, reducir el número de discapacidades grado 2, mejorar la calidad de los informes, asegurarse de que se lleven a cabo evaluaciones completas de casos nuevos, seguir con la vigilancia periódica de los contactos, dar educación sanitaria, e integrar la lepra a los servicios generales de salud.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arenas R, Ávila A. *Reacción de reversa: estudio ultraestructural y tratamiento con politerapia antihanseniana, prednisona y ofloxacina*. Dermatología Rev Mex 1994:38(2):95-8.

Asz-Sigall D, Lopez-Garcia L, Neme-Yunes Y, Yuen-Palos R, Vega-Memije ME, Arenas R. *Type I reaction in a borderline leprosy case successfully treated with multidrug therapy and ofloxacin.* Int J Dermatol 2008; 47(10):1084-6.

Atoche–Diéguez C, Torres–Guerrero E, Vargas–Martínez F, Arenas R. *Lepra en Yucatán. Estudio clínico–retrospectivo de 63 años (1950–2013)*. Salud Pública Mex 2015;57(3):191–200.

Avanzi C, Del Pozo J, Benjak A, Stevenson K, Simpson VR, Busso P. *Red squirrels in the British isles are infected with leprosy bacilli*. Science 2016;354(6313):744-747.

Barbosa de Lima-Fonseca A, do Vale-Simon M, Anselmo-Cazaniga R, *et al. The influence of innate and adaptative immune responses on the differential clinical outcomes of leprosy*. Infectious Diseases of Poverty 2017;6(5):1-8.

Bryceson A, Pfaltzgraff RE. *Leprosy*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1979.

Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, *et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus*. Nature 2001;409(6823):1007-11.

Couppie P, Abel S, Voinchet H, *et al. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with HIV and Leprosy*. Arch Dermatol 2004;140:997-1000.

de las Aguas JT. *Estado actual de la terapéutica de la lepra.* Dermatología CMQ 2008;6(2):118-25.

de las Aguas JT. *La Lepra. Pasado, Presente y Futuro*. Generalitat Valenciana, Conselleria de Presidencia 1999.

Fernández-Martínez RF, Arenas R. *Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Una revisión para entenderlo*. Med Cut Iber Latin Am Derm 2008; 36(3):113-9.

Han XY. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. Am J Clin Pathol 2008; 130(6): 856 – 864,

Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, Li W, Nair RG. *A new Mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy*. Am J Clin Pathol 2008; 130(6):856-64.

Jacobson RR, Krahenbuhl JL. *Leprosy*. The Lancet 1999; 353:655-9.

Jeh-Sung K, Bum-Kim S, Ho-Choi J, *et al. Detection of Mycobacterium leprae DNA in formalin-fixed, paraffin-embedded samples from multibacillary and paucibacillary leprosy patients by polymerase chain reaction*. Int J Dermatol 1993; 32(10):710-13.

Jopling WH. *Handbook of Leprosy,* 3rd ed. London: Williams Heinemann Medical Books, 1984.

Kamath S Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. *Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy.* J Am Acad Dermatol 2014; 71(4):795-803.

Latapí F. *Lepra. Breve información para el médico general*. En Cortés, JL. *Dermatología Clínica*. México: Unión Gráfica, 1963; 317-40.

Méndez MA, De Carvalho DS, Amadeu TP, Silva BJA, *et al. Elevated Pentraxin-3 concentrations in patients with Leprosy: Potential biomarker for erythema nodosum leprosum*. J Infect Dis 2017;216(12):1635-1643.

Norma Oficial Mexicana NOM-027-SSA2-1999. *Para la prevención, control y eliminación de la lepra*.

Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Lepra nota descriptiva No. 101, Enero 2014.http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/es/http://www.who.int/wer

Ramien ML, Wong A, Keystone JS. *Severe refractory erythema nodosum leprosum successfully treated with the tumor necrosis factor inhibitor etanercept*. Clin Infect Dis 2011;52(5):133-5.

Ramos-Lima H, Gasparoto TH, Salles de Souza-Malaspina T, *et al. Immune checkpoints in Leprosy. Immunotherapy as feasible approach to control disease progression*. Front Immunol 2017;8:1724.

Sabin TD, Swift TR, Jacobson RR. Leprosy. En: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds): *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: Saunders 1993;74:1354-79.

Schuenemann VJ, Singh P, Mendum TA, *et al. Genomewide comparison of Medieval and Modern* Mycobacterium leprae. Sciencexpress, 2013.

Secretaría de Salud. *Distribución de casos nuevos de enfermedad por grupos de edad*. SUIVE, Secretaría de salud, Estados Unidos Mexicanos, 2011.

Secretaría de Salud. *Manual de procedimientos operativos para la prevención y control de la lepra.* 1ª. Edición 2011.

Secretaría de Salud. *Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Programa de acción específico 2007-2012*. Lepra, 2008; pp: 1-39.

Semental-Lara F, Ponce-Olivera RM, Bonifaz-Trujillo A, *et al. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. Comunicación de un caso de coinfección de lepra tuberculoideVIH/SIDA*. Dermatología Rev Mex 2006; 50(3):105-8.

Singh P, Benjak A, Schuenemann VJ, *et. al. Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of* Mycobacterium lepromatosis. PNAS 2015; 112(14):4459-4464.

Suzuki K, Akama T, Kawashima A, *et al. Current status of leprosy: Epidemiology, basic science and clinical perspectives.* J Dermatol 2012; 39(2):121-9.

Talhari C, Ferreira LC, Araujo JR, Talhari AC, Talhari S. *Immune reconstitution inflammatory syndrome or upgrading type 1 reaction? Report of two AIDS patients presenting a shifting from borderline lepromatous leprosy to borderline tuberculoid leprosy*. Lepr Rev 2008; 79(4):429-35.

Truman R. *Armadillos as a source of infection for leprosy*. South Med J 2008; 101(6):581-2.

Truman R. *Leprosy in wild armadillos*. Lepr Rev 2005;76(3):198-208.

Vera-Cabrera L, Escalante-Fuentes WG, Gómez-Flores M, *et al. M. lepromatosis' Associated with 'Mycobacterium Case of Diffuse Lepromatous Leprosy.* J Clin Microbiol 2011;49(12):4366.

World Health Organization. World Health Statistic 2014.

Xiang Y. Han XY, Sizer KC, Velarde-Félix JS, *et al. The leprosy agents Mycobacterium lepromatosis and Mycobacterium leprae in Mexico.* Int J Dermatol 2012;51,952959.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 83

Tuberculosis cutánea

Definición

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, crónica, causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* y el bacilo de Calmette-Guérin, afecta fundamentalmente al pulmón. En la piel puede generar formas fijas (habitadas) y hematógenas (no habitadas o hiperérgicas) que dependen de la fuente de infección, de la vía de entrada (endógena y exógena) y del estado inmunitario del huésped. Hay un espectro de formas clínicas, y las lesiones dermatológicas son muy variadas: nódulos, gomas y úlceras, así como placas verrugosas y vegetantes.

Datos epidemiológicos

Enfermedad poco frecuente de distribución mundial, relacionada con pobreza, hacinamiento, migración de poblaciones con alta endemia y cepas resistentes, de notificación obligatoria en el sector salud, integrada en el grupo de tuberculosis extrapulmonar. No se conoce su prevalencia e incidencia a nivel global ni por país.

Se estima que representa del 1 a 2% de los casos de tuberculosis extrapulmonar y el 0.1 a 1% de las enfermedades de la piel.

En Brasil constituye 0.3% de las enfermedades de la piel y el 0.4% de todos los tipos de tuberculosis; en Estados Unidos es menor al 1%; Francia, 0.4 a 1.7%; Mali, 1.43%; Perú, 1.6%; Turquía, 2.2 a 3.5%; Reino Unido, 4.4%; España, 2.4 a 4.8%; y la India, 3%. En niños es más frecuente: en Túnez, un 6% de los afectados; en la India, un 18 a 54%; en Etiopía, un 24.3%; y en Pakistán, el 82%.

En México una de las casuísticas más grande fue la reportada por el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua con 445 casos de 1985 a 2000.

La coinfección en otros órganos por tuberculosis es de 19 al 39% y con VIH, en África, fue de 11.5%; en la India, 9.1%; en España, 5.5% y en Brasil, 2.5%.

La enfermedad se ha reportado desde los 3 meses de edad hasta ≥80 años, afecta ambos sexos. También hay casos de tuberculosis cutánea resistentes a antifímicos de primera línea en la India.

Se han descrito casos secundarios a mesoterapia y de tuberculosis cutánea zoonótica por exposición ocupacional en trabajadores de mataderos y veterinarios.

Etiopatogenia

En humanos 95% de los casos se produce por *M. tuberculosis* var. *hominis* o bacilo de Koch, y rara vez por *M. bovis* o el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), un bacilo bovino atenuado; son excepcionales *M. tuberculosis* var. *africanum* y *microti*. El bacilo es acidorresistente (BAAR); mide 2.5 a 3.5 µm. La infección en humanos ocurre principalmente por inhalación, y sólo a veces por ingestión o inoculación. El eritema nudoso puede manifestarse ante la primoinfección. La aparición de tuberculosis en la piel depende de las propiedades del microorganismo causal, como virulencia y número de bacterias en el inóculo, estado general e inmunidad del huésped, así como también del mecanismo por el cual la bacteria se introduce en la piel y factores ambientales. La relación entre inmunidad e hipersensibilidad es muy controvertida. La infección suele ser secundaria y puede depender de reinfección.

La primoinfección cutánea es excepcional; se presenta en individuos sin inmunidad natural o adquirida; se manifiesta por un nódulo cutáneo, linfangitis y adenopatía. En la mayor parte de los casos la infección suele ser secundaria y se debe a reinfección exógena (como en la tuberculosis verrugosa) o de reactivación (mal denominada "reinfección endógena", como en la escrofulodermia); en ocasiones es primaria. Dentro del organismo, el bacilo se multiplica de manera progresiva, y origina las formas fijas o habitadas, o el huésped logra controlar su multiplicación, y sobrevienen formas no habitadas o hiperérgicas (tubercúlides), que se observan en personas con inmunidad moderada o alta. El contacto con el bacilo puede detectarse mediante positividad a la intradermorreacción con un extracto de la micobacteria, la tuberculina o al derivado proteínico purificado (PPD), aunque esta reacción no mide la actividad o gravedad del padecimiento.

La micobacteria tiene unos 4 000 genes, muchos involucrados en la evasión del sistema inmune, aunque sólo 5 a 10% de las personas infectadas desarrolla la enfermedad. La virulencia y la resistencia parecen depender de las mutaciones. El bacilo es un parásito intracelular facultativo que puede multiplicarse dentro y fuera de las células fagocíticas. De la vía de entrada (inoculación cutánea, diseminación hematógena o linfática y pulmonar), el contacto previo y la respuesta inmune natural individual depende la presentación clínica, aunque hay factores individuales (edad, sexo y raza), así como ambientales (clima y geografía), que pueden influir en las manifestaciones clínicas, sin embargo, no hay estudios que muestren con claridad el estado inmunológico en estas formas clínicas. La respuesta inmune tiene sus bases en la vía Th1 con poco involucramiento de Th2, existe inducción de IL6, IL12, IL1α e IL1β. La presencia crónica de estas interleucinas estimula los macrófagos que se diferencian en células epiteliales y gigantes; la vía de Th17 estimulada por IL17 e IL25 se considera una

booksmedicos.org

parte esencial en la formación y persistencia de los granulomas. Hay gran capacidad para la apoptosis que se relaciona a niveles altos de prostaglandina E y bajas de lipoxina A14.

En pacientes con sida se puede presentar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, que se manifiesta por un empeoramiento paradójico de la tuberculosis y emergencia de infecciones subclínicas.

Clasificación

I.Primoinfección: complejo cutáneo tuberculoso primario.
II.Reinfección.

a) Formas fijas, habitadas, normoérgicas al PPD: tuberculosis verdaderas.

1. Colicuativa.
   Escrofulodermia.
   Seudomicetomas tuberculosos.
   Gomas linfangíticos.
   Gomas hematógenos.
2. Luposa.
   Lupus tuberculoso.
   Tuberculosis luposa-verrugosa.
   Tuberculosis causada por BCG.
3. Verrugosa.
   Tubérculo anatómico.
   Tuberculosis verrugosa.
4. Ulcerosa.
5. Vegetante o ulcerovegetante.
6. Miliar.

b) Formas hematógenas, recidivantes, no habitadas e hiperérgicas al PPD: tubercúlides.

1. Nodular profunda.
   Eritema indurado de Bazin.
   Eritema indurado de Hutchinson.
2. Nodulonecrótica.
3. Micronodular.
4. Tubercúlide ulcerosa.
5. Tubercúlides de la cara.

La clasificación también se puede basar en los mecanismos de inoculación (endógena y exógena) o en la carga bacilar: multibacilares (chancro, escrofulodermia, gomosa, orificial, miliar) y paucibacilares (verrugosa, lupus).

Cuadro clínico

La localización y el aspecto clínico dependen de las diferentes formas.

Complejo cutáneo tuberculoso primario o chancro tuberculoso cutáneo (fig. 83-1)

Es una forma rara de infección exógena, más frecuente en niños y jóvenes, que predomina en la cara y las extremidades. La lesión inicial es un nódulo doloroso que se ulcera con rapidez; a las 3 a 8 semanas aparece adenopatía regional, que cura sola en 2 a 5 meses, aunque puede dar lugar a una forma diseminada. Casi siempre es una enfermedad profesional en médicos o tablajeros que la adquieren al manipular productos de humanos o animales que han tenido tuberculosis activa.

Figura 83-1. Complejo cutáneo tuberculoso primario: chancro.

Tuberculosis colicuativa o escrofulodermia (figs. 83-2 y 83-3)

Es la forma de tuberculosis cutánea más frecuente en México (51%); afecta sobre todo a niños y jóvenes desnutridos.

Figura 83-2. Tuberculosis colicuativa: escrofulodermia.

booksmedicos.org

Figura 83-3. Tuberculosis colicuativa en adulto.

Aparece por extensión de un foco tuberculoso en ganglios, huesos o articulaciones; por ello se observa principalmente en cuello, axilas e ingles. En 35% de los casos puede haber tuberculosis pulmonar. Se presentan nódulos no dolorosos y gomas que pueden abrirse y dejar salir pus espeso y amarillento, por lo que se observan fístulas o ulceraciones; esos nódulos dejan cicatrices muchas veces retráctiles o queloides. La evolución es lenta; puede haber febrícula y pérdida de peso.

Seudomicetomas tuberculosos

Casi siempre dependen de tuberculosis ósea o articular, y se manifiestan por lesiones fistulosas múltiples.

Tuberculosis gomosa linfangítica

Se caracteriza por gomas múltiples que pueden ser consecutivos a tubérculo anatómico, tuberculosis verrugosa o espina ventosa; se observan principalmente en las extremidades, se confunden con esporotricosis, y puede haber adenopatía o no (fig. 83-4).

Figura 83-4. Tuberculosis gomosa con dactilitis.

Tuberculosis gomosa hematógena o metastásica abscedante

Se desarrolla a partir de un foco tuberculoso oculto y es más frecuente en niños con alteraciones inmunitarias. Los gomas son múltiples en el tronco y las extremidades y suelen ulcerarse.

Tuberculosis luposa o lupus vulgar

Se observa en 11%. Con frecuencia es consecutiva a reinfección endógena; puede presentarse junto con una forma colicuativa. Las localizaciones más comunes son la parte central de la cara, y los pabellones auriculares; puede aparecer en el tronco y las extremidades. Hay placas eritematoescamosas y verrugosas de crecimiento centrífugo, que dejan en el centro ulceración y cicatrices atróficas o queloides (fig. 83-5); en casos muy crónicos destruye el cartílago de la nariz y las orejas. En casos de 20 o 30 años de evolución, puede haber carcinoma epidermoide.

La lesión elemental es el lupoma, nódulo pequeño que a la vitropresión aparece de color amarillento, como jalea de manzana o una "lenteja transparente" (fig. 83-6).

Lupus tuberculoso verrugoso

Es una variedad de la tuberculosis luposa, más activa y con más lesiones; estas últimas son más exofíticas. Otras formas de lupus son vegetante, ulceroso y mutilante, *tumidus*, seudotumoral o hipertrófico y posexantemático; esta última se ha descrito con lesiones diseminadas después de sarampión.

Tubérculo anatómico, verruga necrógena o verruga del disector

Es una variedad de una tuberculosis verrugosa, o el estado inicial de la misma, que casi siempre se produce por inoculación accidental o profesional. Se localiza en las manos o los dedos; el nódulo inicial aparece poco después, y está inflamado o es doloroso.

Figura 83-5. Tuberculosis luposa.

booksmedicos.org

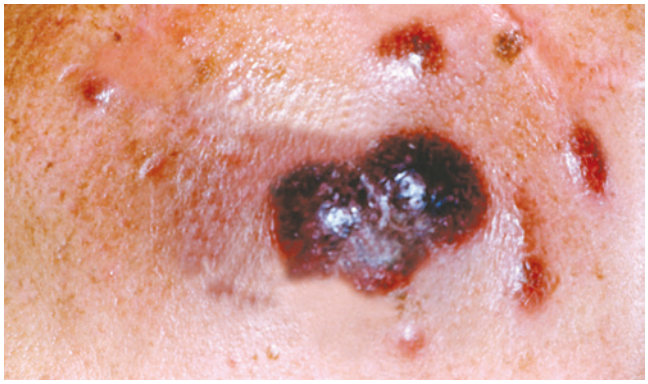


Figura 83-6. Tuberculosis luposa: lupomas.

Tuberculosis verrugosa

Ocurre en 8%; se debe a reinfección exógena en individuos previamente sensibilizados; por ello se presenta en quienes manipulan material contaminado por el bacilo, como campesinos, tablajeros o empleados de anfiteatros. Se localiza en las extremidades, principalmente en manos y pies, y en ocasiones en nalgas. Las lesiones son nódulos y verrugosidades de diferente tamaño y forma, agrupados en placas que tienden a crecer hacia la periferia y a cicatrizar en la parte central (fig. 83-7); si confluyen muchas placas pueden afectar segmentos completos. En las extremidades puede presentarse elefantiasis por linfostasis en casos muy crónicos.

Tuberculosis ulcerosa cutánea y mucosa u orificial

Es poco frecuente y se origina por autoinoculación; aparece en la cara o las extremidades; es sobre todo periorificial en los labios, la lengua o perianal; se observan nódulos y úlceras de diferentes tamaños y formas (*tuberculosis cutis orificialis*). Debe buscarse una tuberculosis activa extracutánea pulmonar, genitourinaria o gastrointestinal.

Tuberculosis *cutis miliaris acuta disseminata*

Es secundaria a un foco pulmonar o meníngeo en pacientes con inmunodeficiencia, en especial con sida, en los pacientes con cuentas de CD4 menores a 100; aparece en superficies de extensión, genitales y nalgas; puede haber máculas, papulovesículas, pústulas y nódulos.

Tuberculosis vegetante o ulcerovegetante

Es excepcional, de crecimiento rápido y destructivo, y muy infiltrante.

Tuberculosis miliar

Es una forma aguda rara de diseminación hematógena y mal pronóstico; aparece en niños con trastornos inmunitarios; es consecutiva a una tuberculosis interna o cutánea crónica. Hay nódulos, pústulas, úlceras y lesiones hemorrágicas.

Tuberculosis causada por BCG (bacilo bovino atenuado o de Calmette-Guérin)

Se presenta en el sitio de aplicación de éste; es una forma de tuberculosis luposa propia de niños y jóvenes, con lesiones colicuativas o lesiones generalizadas tipo tubercúlide (fig. 83-8). Otras complicaciones son el fenómeno de Koch con adenitis o abscesos, y la llamada BCGitis en los pacientes con deficiencia de interferón γ (IFNγ).

Tubercúlide nodular profunda o eritema indurado de Bazin (fig. 83-9)

Se observa en 15%; predomina en mujeres jóvenes. Afecta las pantorrillas y puede ascender a los muslos; casi siempre es bilateral. Existen nódulos eritematosos profundos y doloro-

Figura 83-7. **A**, **B** y **C.** Tuberculosis verrugosa.

booksmedicos.org

Figura 83-8. Tuberculosis luposa por BCG.

Figura 83-9. Tuberculosis nodular profunda.

sos. Es de evolución crónica, se presenta por brotes, más frecuente en épocas frías. Cuando esta forma presenta necrosis da lugar al eritema indurado de Hutchinson (fig. 83-10), en el cual hay también úlceras cubiertas de exudado purulento, que al cicatrizar dejan zonas atróficas. Cuando no se demuestra la causa tuberculosa algunos prefieren llamarle vasculitis nodular; esta última puede ser disparada por hepatitis C.

Tubercúlide nodulonecrótica

Es la llamada *tubercúlide papulonecrótica* de los sajones. Afecta principalmente a niños y jóvenes. Tiene predilección por codos, rodillas, muslos, nalgas y tronco; excepcionalmente afecta la cara y los pabellones auriculares. Aparecen nódulos de menos de 0.5 cm de diámetro, eritematovioláceos, con una zona necrótica central de color negruzco, que al desprenderse deja una cicatriz varioliforme (fig. 83-11).

Tubercúlide micronodular, liquenoide o liquen *scrofulosorum*

Se presenta en el tronco y las extremidades; se caracteriza por nódulos foliculares de 1 a 2 mm, del color de la piel, rosados o hipocrómicos, que se agrupan en placas de diferente tamaño,

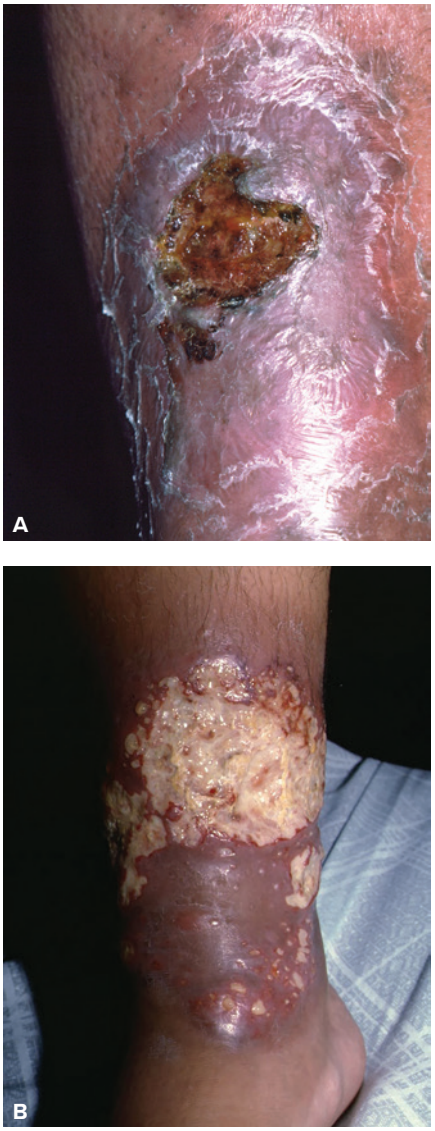


Figura 83-10. **A** y **B.** Tuberculosis nodular profunda ulcerada.

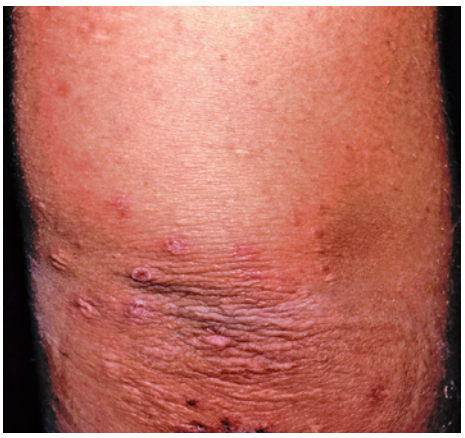


Figura 83-11. Tuberculosis nodulonecrótica: lesiones en codos.

booksmedicos.org

Figura 83-12. Tuberculosis micronodular.

Figura 83-13. Tubercúlides de la cara.

casi siempre ovaladas. No genera síntomas y se presenta por brotes; semeja una queratosis folicular (fig. 83-12). Afecta a niños y jóvenes (84%); en 72% se presenta antecedente de aplicación de BCG y coexiste con otra forma de tuberculosis.

Tubercúlide ulcerosa

Es una forma muy rara, que predomina en mujeres; afecta las piernas y los muslos; se caracteriza por lesiones ulceradas arciformes de crecimiento lento que se confunden con tuberculosis luposa y eritema indurado.

Tubercúlides de la cara (fig. 83-13)

Muchos autores no aceptan su existencia. Se presentan en adultos, con nódulos eritematosos firmes y pequeños que evolucionan por brotes y se localizan en la parte central de la cara o en la región perioral.

Osteítis fímica. Es osteoarticular en 84% y afecta sólo hueso en un 16%; con frecuencia produce lesiones cutáneas secundarias. Cuando afecta a los huesos tubulares cortos se llama dactilitis tuberculosa (fig. 83-4); predomina en niños y jóvenes; se manifiesta por una tumefacción dolorosa y es posible que haya ulceración y fístulas (seudomicetoma); en las radiografías puede observarse una forma expansiva o espina ventosa, o una forma destructiva lítica (fig. 83-16).

En pacientes con infección por VIH se ven las mismas formas clínicas. Los casos muy crónicos pueden degenerar en carcinoma epidermoide, en especial la tuberculosis luposa y verrugosa.

Dermatoscopia

En lupus vulgar se observan telangiectasias lineales, en una base amarillenta o dorada con estrías regulares blanquecinas.

Datos histopatológicos

Se encuentra el tubérculo típico compuesto de linfocitos, células epitelioides y células gigantes multinucleadas tipo Langhans que corresponden al granuloma tuberculoide; puede haber grados variables de necrosis caseosa y de lesiones vasculares; con técnicas para bacilos acidorresistentes o de fluorescencia rara vez se encuentran bacilos (figs. 83-14 y 83-15). En el chancro casi siempre hay necrosis caseosa y escasos bacilos; en la forma colicuativa se observan abscesos, y en ocasiones algunos bacilos; en el lupus puede haber granulomas sarcoidales; en las formas verrugosas se presentan hiperplasia seudoepiteliomatosa e hiperqueratosis, con microabscesos en la dermis superficial; en la gomosa existen abscesos, necrosis y bacilos; en la miliar se observan

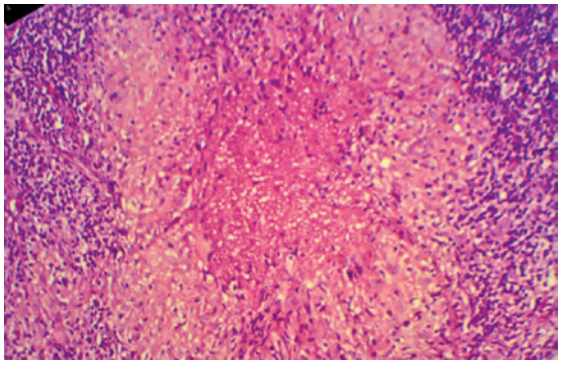


Figura 83-14. Granuloma con caseosis central (HE, 20×).

booksmedicos.org

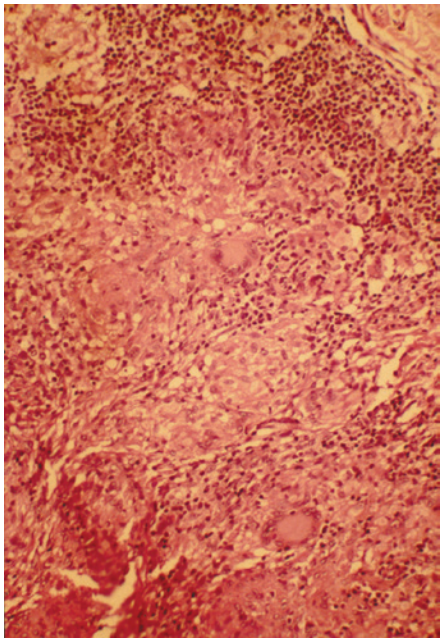


Figura 83-15. Granuloma tuberculoide: células gigantes tipo Langhans (HE, 20×).

inflamación, microabscesos, necrosis y bacilos; en el eritema indurado hay una paniculitis nodular con vasculitis, a veces incluso con necrosis de adipocitos, y en la tubercúlide nodulonecrótica se observan necrosis dermoepidérmica, vasculitis granulomatosa y oclusión vascular.

Datos de laboratorio

Los estudios que se realizan son orientadores, en general tienen un margen de error y muchas veces retrasan el tratamiento. Se consideran de mayor utilidad el estudio histopatológico, el cultivo de biopsia y la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]).

La infección latente debida a *M. tuberculosis* puede ser diagnosticada mediante la prueba cutánea de PPD o un análisis de liberación de interferón, la prueba cutánea es más barata y por lo tanto es de preferencia en las regiones de bajos ingresos, es tan sensible como el análisis de liberación de interferón, pero menos específica.

La FDA aprueba el QuantiFERONTB Gold InTube test (QFTGIT) y TSPOT.TB. Para TB pulmonar hay una prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT), que da resultados en 24 a 48 h.

El PPD se aplica por vía intradérmica (prueba de Mantoux), 0.1 ml (2 U); se hace lectura a las 48 a 72 horas. Se interpreta de la siguiente manera: induración de 0 a 4 mm: no reactivo; más de 5 mm: positivo para desnutridos, recién nacidos, inmunodeprimidos, VIH-positivos o en los pacientes con sida; más de 10 mm: positiva para la población general. En Estados Unidos se considera positivo más de 5 mm en personas con contacto cercano reciente con un paciente con tuberculosis, radiografía de tórax congruente con tuberculosis previa sin tratamiento; más de 10 mm, en niños de cuatro años de edad, inmigrantes recientes de países con alta incidencia de tuberculosis, personas adictas a drogas por vía intravenosa (IV), habitantes y empleados en ambientes hacinados, o con condiciones médicas de alto riesgo; 15 mm o más, se considera positivo para la población sin factores de riesgo conocidos; en las formas no habitadas la respuesta es hiperérgica, y en las fijas es normoérgica o puede ser negativa. La vacunación con BCG puede suscitar positividad al PPD; por razones desconocidas, en 5% de los pacientes con tuberculosis ocurre respuesta negativa a este antígeno.

La radiografía es útil para diagnosticar tuberculosis en otras regiones, como el pulmón, huesos y articulaciones; si hay presencia de dactilitis permite diferenciar entre la forma lítica y la forma expansiva o espina ventosa (fig. 83-16). Es difícil demostrar el agente causal por medio de bacilos copia y tinción de Ziehl-Neelsen o Kinyoun, cultivo en Löwenstein-Jensen e inoculación en animales. Ahora se hacen cultivos con métodos radiométricos (BACTEC).

Se han utilizado la valoración inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA) y PCR. También se utilizan inmunofluorescencia, anticuerpos monoclonales y pruebas de rRNA, DNA y técnicas de rastreo genómico, mediante determinación del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (*restriction fragment length polymorphism* [RFLP]). Es un auxiliar el immunospot ligado a enzimas (ELISPOT) para interferóny. Hay una prueba molecular automatizada (Xpert MTB/RIF) que detecta el complejo *M. tuberculosis* en dos horas con una sensibilidad mayor que la microscopia del frotis; en los pacientes con VIH, tiene un 45% de más sensibilidad. Hoy día se realiza en los laboratorios de 67 países con elevada prevalencia de tuberculosis, está disponible en Europa, en América Latina se encuentra parcialmente implementado Colombia, Costa Rica, Ecuador, México y Uruguay.

Los criterios absolutos para el diagnóstico son: demostración de BAAR con tinción de Ziehl-Neelsen (ZN), aislamiento en medio de Löwenstein-Jensen en 3 a 4 semanas,

Figura 83-16. Radiografía de las manos: dactilitis tipo espina ventosa.

booksmedicos.org

e inoculación positiva en 6 a 7 semanas. Son muy sugestivos un granuloma tuberculoide en la biopsia, así como la positividad a la tuberculina o al PPD.

Para algunos autores, sólo la tuberculosis micronodular y nodulonecrótica son tubercúlides verdaderas y el diagnóstico se basa en respuesta positiva al PPD, presencia de tuberculosis (muchas veces no activa en clínica) y buena respuesta a antifímicos. Recientemente se ha encontrado mediante PCR que el eritema indurado de Bazin y la tuberculosis nodulonecrótica pueden ser una tuberculosis verdadera.

La OMS recomienda que para confirmar la resistencia a la rifampicina y la sensibilidad de los aislados de *M. tuberculosis* a otros fármacos, además del antibiograma estándar, se efectúe el Xpert MTB/RIF. Otras pruebas de detección de la resistencia a los medicamentos son la observación microscópica (MODS) del antibiograma, el análisis de nitrato reductasa y los métodos colorimétricos para reductasa.

Diagnóstico diferencial

Colicuativa: actinomicosis cérvico-facial (fig. 100-1), coccidioidomicosis (fig. 102-2), esporotricosis (fig. 98-2), micetoma (fig. 99-1), sífilis tardía (fig. 51-8), osteomielitis, tumores ganglionares. *Gomosa:* esporotricosis (fig. 98-2), complejo cutáneo primario, chancro esporotricósico (fig. 98-1), leishmaniasis cutánea (figs. 90-1 y 90-2). *Luposa:* lupus eritematoso discoide (fig. 31-1), esporotricosis (fig. 98-2), coccidioidomicosis (fig. 102-1), leishmaniasis (fig. 90-3), tumores malignos (fig. 152-3). *Verrugosa:* cromoblastomicosis (fig. 101-1), esporotricosis (fig. 98-5), epitelioma espino-celular (fig. 153-1), verrugas vulgares (figs. 113-1 y 113-2). *Ulcerosa:* amebiasis cutánea (fig. 93-1). *Nodular profunda:* eritema nudoso (figs. 161-1 a 161-3), ectima (fig. 77-1), vasculitis nodular. *Nodulonecrótica:* prurigo (fig. 17-2), foliculitis (fig. 73-1), parapsoriasis (fig. 157-1), enfermedad de Mucha-Habermann (fig. 166-2). *Micronodular:* liquen plano (fig. 49-1), queratosis pilar, eccematides foliculares (fig. 10-1), mucinosis folicular. *Tubercúlides de la cara:* rosácea (fig. 3-1), corticodermia facial (fig. 16-6).

Tratamiento

Se tiene un plan mundial para el tratamiento de tuberculosis pulmonar planeado para los años 2006 a 2015. Los fármacos de primera línea referidos por la OMS son: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomicina. La isoniazida, rifampicina y estreptomicina son bactericidas intracelulares y extracelulares, y eliminan bacilos activos y en reposo; la pirazinamida es bactericida intracelular y el etambutol es bacteriostático.

Farmacorresistencia

En México se realizó la Encuesta Nacional de Farmacorresistencia (ENTB) 2008 a 2009 en 2 121 pacientes, de los cuales 1 720 (81.1%) tuvieron sensibilidad a los cinco fármacos de primera línea, 260 (12.2%) mostraron monorresistencia en la siguiente forma: a estreptomicina 3.9%, a isoniazida 3.7%, a pirazinamida 3.4% y a rifampicina 0.6%.

En tanto que 45 fueron multifarmacorresistentes: 2.2% a la combinación isoniazida + estreptomicina, 0.7% a isoniazida + pirazinamida, 0.3% a estreptomicina y pirazinamida, no se registró resistencia a etambutol. En total, 11 pacientes fueron de Baja California, 9 del Estado de México, 7 de Sinaloa, 6 de Guanajuato, 4 de Yucatán, 3 de Chihuahua, 3 de San Luis Potosí, 1 de Querétaro y 1 de Morelos.

83a • Lupus miliar diseminado (*lupus miliaris disseminatus faciei*)

Se considera una seudotubercúlide de causa desconocida, y aparece en adolescentes y adultos (fig. 83-17); se han informado alrededor de 200 casos. Se estudia dentro del acrónimo FIGURE (*Facial Idiopathic Granulomas with Regressive Evolution*). Se caracteriza por una erupción papular crónica, principalmente centrofacial, con pápulas rojas, lisas y firmes de 1 a 3 mm que evolucionan por brotes y a veces dejan atrofia; puede observarse en extremidades; hay resolución espontánea en tres años. Es muy parecido a las tubercúlides de la cara (fig. 83-13). En la biopsia se encuentra un granuloma tuberculoide, en ocasiones con necrosis. Se ha considerado una forma de sarcoidosis o rosácea, pero es probable que represente una respuesta inmune a la unidad

Figura 83-17. Lupus miliar diseminado.

booksmedicos.org

pilosebácea. No cede con los antifímicos, pero puede hacerlo con minociclina, prednisona, tranilast y dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS); tópicamente con metronidazol o tacrolimus. Por lo general desaparece en dos años.

83b Sarcoidosis

Es una enfermedad multisistémica granulomatosa de causa desconocida que se presenta en ambos sexos y cualquier raza; predomina en Europa (Suecia y Dinamarca) y en los afroamericanos. Inicia antes de los 50 años de edad, con un pico entre los 20 y 39 años. Se ha relacionado con diferentes antígenos ambientales y por PCR se han demostrado micobacterias; los HLADQ y HLADR tienen una relación fenotípica con enfermedad aguda y buen pronóstico.

Se caracteriza por afección pulmonar, uveítis crónica, lesiones en huesos (dedos en salchicha), poliartralgias y linfadenopatía; puede acompañarse de fiebre, pérdida de peso y malestar general. El síndrome de Lofgren es agudo, se presenta en 9 a 34% y consiste en artritis, eritema nudoso, adenopatía hiliar bilateral y fiebre.

En 25 a 35% de los pacientes se encuentran lesiones en la piel, que casi siempre preceden a las manifestaciones sistémicas y pueden imitar otras enfermedades granulomatosas. Pueden ser específicas o inespecíficas; entre las específicas figuran las pápulas amarillentas y translúcidas (en jalea de manzana a la diascopia), que predominan en cara y cuello (fig. 83-18); el llamado lupus pernio o placas angiolupoides, que es más frecuente en mujeres y se caracteriza por infiltración violácea con telangiectasias (fig. 83-19) en la nariz, los labios y los pabellones auriculares, y los nódulos subcutáneos de Darier-Roussy. Existe además una variante cicatrizal y puede haber alopecia, afección ungueal y de las mucosas. Las manifestaciones inespecíficas son el eritema nudoso (10%) o multiforme, exantemas morbiliformes, eritrodermia, prurito y lesiones verrugosas.

La biopsia revela un granuloma "desnudo", constituido por células epitelioides con núcleo pálido y sin linfocitos en la periferia; puede haber algunas células gigantes; no existe necrosis caseosa. Pueden observarse eosinofilia, hipercalcemia, y en 60% aumento de la enzima convertidora de angiotensina; la tomografía por emisión de positrones (PET) es útil para determinar la afección orgánica. La prueba de Kveim-Siltzbach resultaba positiva y era específica; ya no está disponible. El tratamiento consta de glucocorticoides, cloroquinas, tetraciclinas, pentoxifilina, talidomida (con anticoncepción estricta; cap. 82) e inmunosupresores como el metotrexato, o compuestos biológicos como el infliximab.

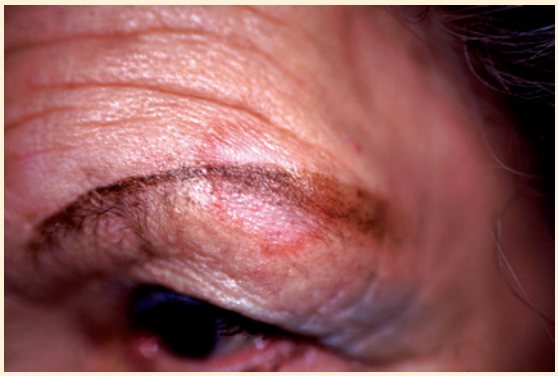


Figura 83-18. Sarcoidosis, pápulas con configuración anular.

Datos epidemiológicos

Su prevalencia e incidencia varía a nivel mundial, de acuerdo a color de piel, género y edad. La enfermedad cutánea representa del 9 al 37% de los casos.

Escandinavia presenta la tasa de incidencia más alta, 64 por cada 100 000 personas; Suecia, 11.5; Francia, 2.28; y Corea, 0.85.

En las poblaciones afroamericanas de Estados Unidos oscila de 17.8 a 35.5; en blancos, de 8.1 a 10.9; en hispanos, 4.3; y en asiáticos, 3.2.

En América Latina hay pocos estudios, pero el mayor reporte de casos se tiene en Brasil con 100; México, 64 casos con intervalo de edad de 10 a 63 años de edad; Cuba, 30; Argentina, 26; Costa Rica, 15; Colombia, 8; Uruguay, 7; y Chile, 3. La mortalidad ajustada por edad en los Estados Unidos aumentó 50.5% en mujeres y 30.1% en hombres de 1988 a 2007.

Figura 83-19. Lupus pernio.

Ante sospecha clínica de tuberculosis puede usarse una prueba con politerapia durante 1 a 3 meses. En enfermedad confirmada se da tratamiento durante seis meses, en dos fases: *intensiva*, con duración de dos meses, y *permanente* o *de sostén* (DOTBALS) durante cuatro meses. Hay tres esquemas: *a)* diario supervisado por personal de salud, que es el ideal, *b)* diario y tres veces por semana, supervisado, que es una alternativa aceptable y *c)* supervisado tres

booksmedicos.org

veces por semana, en las dos fases, y que el paciente no tenga infección por VIH o esté en contacto con un paciente infectado por VIH.

Las dosis diarias recomendadas en adultos son: isoniazida, 5 mg/kg a un máximo de 300 mg; rifampicina, 10 mg/ kg, máximo 600 mg; pirazinamida, 25 mg/kg, y etambutol, 15 mg/kg. Las dosis para el esquema de tres veces por semana son: isoniazida, 10 mg/kg, máximo 900 mg; rifampicina, 10 mg/kg, máximo 600 mg; pirazinamida, 35 mg/kg, y etambutol, 30 mg/kg. En tuberculosis meníngea el etambutol es reemplazado por la estreptomicina, 15 mg/kg, máximo 1 g, diario o tres veces por semana, y en personas mayores de 60 años o de menos de 50 kg de peso, 500 a 750 mg. En México se utiliza tratamiento primario acortado, con una fase intensiva de 60 dosis: grageas en presentación combinada que contienen isoniazida, 75 mg; rifampicina, 150 mg; pirazinamida, 400 mg, y etambutol, 400 mg/día, se administran en una fase intensiva cuatro tabletas (doT-Bal®), de lunes a sábado, lo cual va seguido por una fase de sostén (DOTBALS®): isoniazida 400 mg, rifampicina 300 mg, 2 tabletas/día, lunes, miércoles y viernes, un total de 45 dosis; en pacientes que pesan menos de 50 kg la dosis se debe calcular por kilogramo de peso corporal, con fármacos en presentación individual. Estos medicamentos se deben tomar 2 horas después de los alimentos o en ayunas, y el paciente no debe comer sino hasta 2 horas después.

La OMS clasifica a los fármacos de segunda línea en: *a*) agentes inyectables: kanamicina, amikacina y capreomicina; *b*) fluoroquinolonas: levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, y *c*) bacteriostáticos orales: ácido paraaminosalicílico, cicloserina, terizidona, etionamida y protionamida. En pacientes VIH-positivos se recomienda que el tratamiento dure ocho o más meses, puesto que se observan menores tasas de recaídas, mínimo seis meses, con frecuencia diaria durante las fases intensiva y de mantenimiento; si no es posible, esta última debe ser tres veces a la semana. En el sida se observa empeoramiento paradójico que se atenúa si se suspenden los antirretrovirales; por interacción con la rifampicina, se aconseja que mientras se trate la tuberculosis se suspendan los inhibidores de proteasas e inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos. En estos casos se agrega etambutol, que se prolonga durante un mínimo de nueve meses. Si se usa rifabutina puede usarse indinavir o nelfinavir, que no se pueden usar junto con rifampicina.

En embarazadas no debe emplearse estreptomicina. La neuropatía por isoniazida se controla con piridoxina, 10 a 25 mg/día. La vigilancia del tratamiento se realiza con biometría hemática, cuantificación de ácido úrico (pirazinamida), pruebas de la función hepática y examen oftalmológico (etambutol).

En las formas hematógenas se aconseja agregar prednisona, 20 mg/día, y disminuir la dosis de manera progresiva; en la tuberculosis nodular profunda puede añadirse yoduro de potasio o dapsona (véase cap. 169).

En casos paucibacilares se agrega vitamina D (calciferol), 600 000 U a la semana por vía oral durante 2 a 4 meses (véase cap. 169); esta vitamina no actúa contra el bacilo, pero mejora la evolución del granuloma. Una forma de protección para los individuos expuestos a la infección es la vacunación con BCG.

Bibliografía

Aggarwal P, Singal A, Bhattacharya SN, Mishra K. *Comparison of the radiometric BACTEC 460 TB culture system and Löwenstein Jensen medium for the isolation of mycobacteria in cutaneous tuberculosis and their drug susceptibility pattern*. Int J Dermatol 2008; 47(7):6817.

Akhras V, McCarthy G. *Papulonecrotic tuberculid in an VIH-positive patient*. Int J STD AIDS 2007;18(9):6434.

AlmaguerChávez J, OcampoCandiani J, Rendón A. *Panorama actual en el diagnóstico de la tuberculosis cutánea*. Actas Dermosifiliogr 2009;100:56270.

Arkema EV, Cozier YC. *Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions.* Ther Adv Cronic 2018;9(11): 227-40.

Bellet JS, Prose NS. *Skin complications of Bacillus Calmette-Guérin immunization*. Curr Opin Infect Dis 2005;18(2):97100.

Belo dos Santos J, Figueiredo AR, Ferraz CE, *et al. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects* Part I. An Bras Dermatol. 2014;89(2):21928.

Bilan P, Sin C, Wann AR, Grossin M, *et al. Tuberculose cutanée et érythème induré de Bazin : étude rétrospective de 13 cas.* Ann Dermatol Venereol. 2015;142(4):23744.

Bilan P. Sin C, Wann AR, Grossin M, Courdavault L, Sigal ML, *et al*. Cutaneous tuberculosis and erythema induratum: a retrospective study of 13 cases in France. Ann Dermatol Venereol 2015;142(4):237-44.

Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, *et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance* New Eng J Med 2010;363 (11): 100515.

Borhan R, VignonPennamen MD, Morel P. *Lupus miliaris disseminatus faciei: 6 cases*. Ann Dermatol Venereol 2005;132(67 Pt 1):52630.

Carrilo PDL, Apodaca ChEI, Carrillo ME, Mejía AM, *et al.* Sarcoidosis: A Single Hospital-Based Study in a 24-Year Period. Rev Invest Clin 2015;67:33-8

Cole ST, Brosch R, Parkhill J, *et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence*. Nature 1998;393(6685):53744.

Dias MF, Bernardes Filho F, Quaresma MV, *et al. Update on cutaneous tuberculosis.* An Bras Dermatol 2014;89(6): 92538.

El Benaye J, Oumakhir S, Ghfir M, Sedrati O. *Annales de Dermatologie et de vénéréologie. Dapsone efficacy in lupus miliaris*

booksmedicos.org

disseminatus faciei: Two cases. Ann Dermatol Venereol 2011; 138(89):597600.

Enani MA. *Lichen scrofulosorum in a Saudi adolescent with multifocal tuberculosis.* Ann Saudi Med 2008;28(3):2136.

Falzon D, Jaramillo E, Wares F, Zignol M, Floyd K, *et al. Universal access to care for multidrugresistant tuberculosis: an analysis of surveillance data.* Lancet Infect Dis 2013;13:6907.

GarcíaRodríguez JF, MonteagudoSánchez B, MariñoCallejo A. *Tuberculosis cutánea: estudio descriptivo en 15 años*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26(4):20511.

Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Raviglione M. *Global epidemiology of tuberculosis*. Semin Respir Crit Care Med 2013;34(1):316.

Gupta V, Ramesh V. *Understanding cutaneous tuberculosis in children.* Int J Dermatol. 2017;56(2):242-44.

Handog EB, Gabriel TG, Pineda RT. *Management of cutaneous tuberculosis.* Dermatol Ther 2008; 21(3):15461.

Kumar B, Rai R, Kaur R, *et al. Childhood cutaneous tuberculosis: a study over 25 years from northern India.* Int J Dermatol 2001; 40:2632.

Landgrave I, AszSigall D, Reyes E, Arenas R, Suárez R, Vega ME. *Lupus miliaris disseminatus faciei. Informe de un caso tratado con minociclina.* Dermatología Rev Mex 2008; 52 (2):8588.

Lannuzzi MC, Rybici BA, Teirstein AS. *Sarcoidosis.* N Eng J Med 2007; 357(21):215360.

Ljubenovic MS, Ljubenovic DB, Binic II, *et al. Cutaneous tuberculosis and squamouscell carcinoma*. An Bras Dermatol 2011; 86(3):5414.

Mann D, Sant´Anna FM, Schmaltz CAS, Freitas DFS, *et al. Cutaneous tuberculosis and VIH infection at a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil.* Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018;(113). e180184.

Marcoval J, Mañá J, Rubio M. *Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: relationship to severity and chronicity of disease*. Clin Exp Dermatol 2011 Oct; 36(7): 73944.

Mertöglu A, Bicmen C, Karaarslan S, Bugdayci MH. *Pulmonary tuberculosis due to Mycobacterium bovis revealed by skin lesion in slaughterhouse worker.* Clin Resp J 2018:12(1):317-21.

Moloney FJ, Egan CA. *Acne agminata (lupus miliaris disseminates faciei)*. Clin Exp Dermatol 2003; 28(6):6856.

Norma Oficial Mexicana *NOM006SSA21993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud,* 2005.

Organización Panamericana de la Salud. *La tuberculosis en la Región de las Américas: Informe Regional 2012. Epidemiología, control y financiamiento.* Washington, DC: OPS, 2013.

Orjuela D, Puerto G, Mejía G, *et al. Cutaneous tuberculosis after mesotherapy: report of six cases.* Biomedica 2010; 30(3):3216.

Ramesh V. *Sporotrichoid cutaneous tuberculosis.* Clin Exp Dermatol 2007; 32(6):6802.

Ramesh V, Sen MK, Sethuraman G, D´Souza P. *Cutaneous tuberculosis due to multidrug-resistant tubercle bacilli and difficulties in clinical diagnosis.* Indian J Dermatol Venereol Leprol 2015;81(4):380-4.

Samuel A, Browning J, Campbell J, Metry D. *Bacillus Calmette-Guérin vaccineinduced lupus vulgaris in a child adopted from China.* Pediatr Dermatol 2007;24(5):E446.

Sánchez CCD, Paz PM, Arenas GR. *Tuberculosis cutánea verrugosa.* Med Int Mex 2018;34(2):349-53.

Sánchez M, Haimovic A, Prystowsky S. *Sarcoidosis.* Dermatologic Clinics. 2015;33(3):389-416.

Santamaria AY, Fajardo RE. *Sarcoidosis: una serie de casos del nororiente colombiano.* Neumol Cir Torax. 2017;76(1):14-16.

Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, *et al. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects -Part I*.* An Bras Dermatol. 2014;89(2):219-29.

SINAVE/DGE/SALUD/. *Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México.* 2012.

Singal A, Bhattacharya SN. *Lichen scrofulosorum: a prospective study of 39 patients*. Int J Dermatol 2005;44(6):48993.

Small PM. *Management of tuberculosis in the United States.* N Engl J Med 2001;345(3):189200.

Spelta K, Diniz LM. *Cutaneous tuberculosis a 26-year retrospective study in an endemic área of tuberculosis, Vitória, Espírito Santo, Brazil.* Rev Inst Mec Trop Sao Paulo. 2016;58:49. Doi:10.1590/S1678-9946201658049.

Tapias L, TapiasVargas LF, TapiasVargas L. *Primary cutaneous inoculation tuberculosis in a healthcare worker as a result of a surgical accident.* Int J Dermatol 2008;47(8):8335.

Toda-Brito H, Aranha JMP, Tavares ES. *Lupus miliaris disseminatus faciei.* An Bras Dermatol 2017;92(6):851853.

Ungprasert P, Wetter DA, Crowson CS, Matteson EI. *Epidemiology of cutaneous sarcoidosis, 1976-2013: a population-based study from Olmsted County, Minnesota.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(10):1799-1804.

van Zyl L, du Plessis J, Viljoen J. *Cutaneous tuberculosis overview and current treatment regimens*. Tuberculosis (Edinb) 2015;95(6):629638.

Varchney A, Goyal T. *Incidence of various clinicomorphological variants of cutaneous tuberculosis and VIH concurrence: a study from the Indian subcontinent.* Ann Saudi Med 2011;31(2):1349.

Vayr F, Martin BG, Savall F, Soulat JM, *et al. Occupational exposure to human Mycobacterium bovis infection: A systematic review.* PLoS Negtl Trop Dis. 2018;12(1):e0006208.

World Health Organization. *Treatment of tuberculosis guidelines.* Fourth edition 2009.

World Health Organization. *World Health Statistics*; 2014.

Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. *Tuberculosis.* N Engl J Med 2013;368(8):74555.

booksmedicos.org

Micobacteriosis atípicas

CAPÍTULO 84

Definición

Las micobacteriosis son enfermedades producidas por bacilos acidorresistentes diferentes a *Mycobacterium tuberculosis* y *M. leprae*; también se conocen como micobacterias atípicas, son ubicuas en el medio ambiente. Las más frecuentes son: *M. marinum, M. chelonae, M. ulcerans, M. kansasii, M. fortuitum, M. abscessus* y *M. aviumintracellulare*; pueden causar enfermedad pulmonar, cutánea o diseminada. Las infecciones cutáneas son secundarias a traumas, cirugía o procedimientos cosméticos y se manifiestan por abscesos, úlceras, paniculitis, pústulas y lesiones nodulares linfangíticas.

Datos epidemiológicos

Se desconocen los datos precisos; en Estados Unidos y España la prevalencia es de 1.8-2.29 por 100 000 habitantes. Se encuentra *M. avium-intracellulare* en 61%, *M. fortuitum* en 19% y *M. kansasii* en 10% y en los procedimientos cosméticos como mesoterapia hay un incremento de *M. abscessus*; se ha relacionado *M. chelonae* con procedimientos de pedicuristas y terapia inmunobiológica con adalimumab. *M. ulcerans* se ha encontrado en 32 países, como Australia, China, México, regiones de África, sudeste de Asia, zona occidental del Pacífico, Centroamérica y Sudamérica. En México se han observado todas las formas clínicas y todas las micobacterias.

Etiopatogenia

Runyon clasificó en cuatro grupos a los agentes causales: micobacterias oportunistas y saprófitas del suelo, agua natural o almacenada y soluciones; muchas desarrollan biopelículas que las hacen resistentes a desinfectantes:

A. Crecimiento lento:
   I. Fotocromógenas (*M. kansasii, M. marinum*).
   II. Escotocromógenas (*M. scrofulaceum, M. xenopi*).
   III. No cromógenas (*M. avium-intracellulare complex* [MAC], *M. ulcerans*).
B. Crecimiento rápido:
   IV. *M. chelonae M. abscessus complex* y *M. fortuitum.*

Existen más de 170 especies, entre ellas, algunas se han relacionado con enfermedad en humanos: *M. haemophilum, M. genavense. M. massiliense, M. marseillense*.

La vía de acceso puede ser por inoculación externa, extensión de un foco subyacente, o por diseminación hematógena. En *M. ulcerans* el tubo digestivo puede ser reservorio; produce una toxina necrogénica que es una micolactona que al parecer produce degeneración nerviosa, porque las lesiones son indoloras.

En especial *M. chelonae* se relaciona con tatuajes, acupuntura y después de mesoterapia.

Aunque se observan en sujetos sin alteraciones inmunitarias, predominan en aquellos con trastornos de la inmunidad, como receptores de trasplante, personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o en pacientes en tratamiento con agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (Embrel). Como en *M. tuberculosis* la respuesta del hospedero es tipo Th1, pero con diferencias que no se han dilucidado del todo.

Clasificación

Enfermedad pulmonar, linfadenitis, micobacteriosis cutánea ulcerosa, abscesos por micobacterias, granuloma de las piscinas, micobacteriosis posquirúrgica y en el sida.

Cuadro clínico

Para facilitar su comprensión se presentan por sus diferentes cuadros clínicos.

Enfermedad pulmonar. Es indistinguible de la tuberculosis. La forma pulmonar es más frecuente en infección con VIH y es causada sobre todo por *M. kansasii* y *M. abscessus*.

Linfadenitis. Es la escrofulodermia verdadera, causada por *M. scrofulaceum* y MAC; es propia de niños de 1 a 5 años de edad. En 99% por lo general se presenta un nódulo cervical no doloroso; cuando es crónica puede fistulizar y dejar cicatrices. El mejor tratamiento es la extirpación (fig. 84-1).

Micobacteriosis cutánea ulcerosa o *úlcera de Buruli.* Es más frecuente en los trópicos; *M. ulcerans* produce una toxina necrogénica que genera úlceras anfractuosas de crecimiento rápido, con amplias zonas de necrosis y bordes que se levantan con facilidad (fig. 84-2); casos muy crónicos dan lugar a osteomielitis.

Abscesos por micobacterias. Causados por. *M. chelonae M. abscessus.* Aparecen por heridas, o 1 a 3 meses después de una inyección intramuscular; se localizan con mayor frecuencia en las nalgas, y se observan abscesos fríos y fístulas de evolución crónica y recalcitrante (fig. 84-3).

booksmedicos.org

Figura 84-1. Linfadenitis por micobacterias.

Granuloma de las piscinas, peceras o acuarios. Se adquiere por traumatismos y contacto con agua de piscinas o peceras; predomina en codos, rodillas y manos. Hay nódulos únicos, múltiples o esporotricoides (fig. 84-4).

Micobacteriosis por procedimientos quirúrgicos o cosméticos. Aparece especialmente en los pacientes que reciben inmunosupresores, mamoplastia e intervención quirúrgica cardiaca, en epidemias intranosocomiales por contaminación de soluciones y de instrumental; después de mesoterapia, tatuajes, intervención quirúrgica o biopsias cutáneas, acupuntura, *piercing*, liposucción o lipoescultura (figs. 84-5 y 84-6). Las manifestaciones clínicas son polimorfas, con abscesos, nódulos o úlceras, y están involucrados *M. fortuitum, M. chelonae, M. abscessus* (tres subespecies abscesus, *massiliense* y *bolletti*), antes agrupados en el complejo *M. fortuitum.*

Micobacteriosis en sida. Casi siempre se presenta con fiebre, pérdida de peso, anorexia y linfadenitis; suele ser

Figura 84-2. Micobacteriosis cutánea ulcerosa.

Figura 84-3. Abscesos por micobacterias.

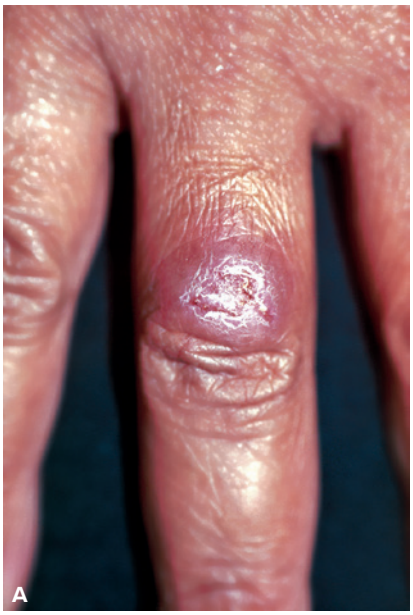


Figura 84-4. **A.** Granuloma de las peceras. **B.** Micobacteriosis atípica por *M. marinum*.

booksmedicos.org

Figura 84-5. Micobacteriosis posquirúrgica por *M. chelonae*.

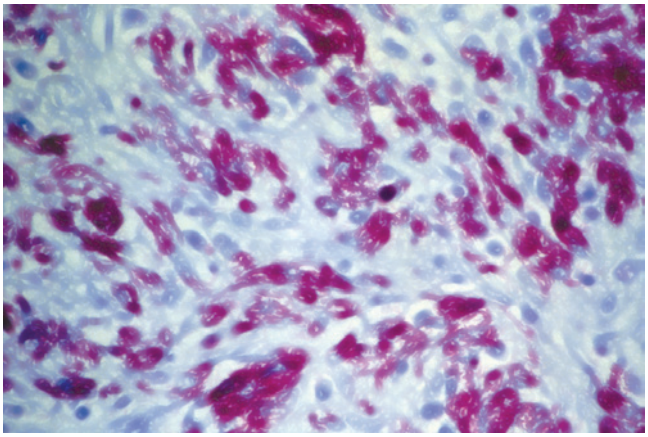


Figura 84-7. Biopsia con bacilos ácido-alcohol-resistentes (Fite-Faraco, 100×).

mortal; la supervivencia es de 7 a 8 meses. La piel presenta lesiones diseminadas papulares, pustulares y de tipo ectima o celulitis; muchas veces se producen por *M. kansasii* o *M. avium complex*.

Datos histopatológicos

En la epidermis se observan cambios secundarios psoriasiformes o hiperplasia seudoepiteliomatosa. Se puede encontrar un granuloma supurativo, en empalizada o tuberculoide, y en ocasiones zonas de necrosis; a veces los infiltrados son linfoplasmocitarios o inespecíficos. La tinción de Fite-Faraco revela abundantes bacilos ácido-alcohol-resistentes, especialmente en sujetos con sida (fig. 84-7); muchas veces están ausentes.

Figura 84-6. **A.** Micobacteriosis posquirúrgica por *M. kansasii*. **B.** Micobacteriosis secundaria a mesoterapia.

Datos de laboratorio

El diagnóstico se confirma por estudio de frotis y tinción de Ziehl-Neelsen o Kinyoun, cultivo en medio de Löwenstein-Jenssen, y técnicas de biología molecular, en especial reacción en cadena de polimerasa (PCR) y sistemas moleculares rápidos.

Diagnóstico diferencial

Micosis profundas, como micetoma (figs. 99-1 y 99-6) y esporotricosis (figs. 98-1 y 98-6), ectima (fig. 77-1), pioderma gangrenoso (fig. 164-3) y tuberculosis pulmonar.

Tratamiento

No existe uno óptimo; se recomiendan pruebas de sensibilidad. Se administra tratamiento antifímico, pero en general se presenta resistencia, en especial *M. fortuitum, M. abscessus* y *M. Chelonae*, los dos primeros inducen resistencia a macrólidos; se aconseja politerapia por tiempo prolongado (3 a 6 meses) al menos con tres fármacos en las dosis habituales, como la amikacina; trimetoprim-sulfametoxazol; cefoxitina; doxiciclina; sulfamidas; eritromicina y nuevos análogos, como claritromicina y azitromicina; minociclina; clofazimina; dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169); quinolonas, como ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacino y norfloxacina; tobramicina; linezolida y tigeciclina. Los dos últimos deben administrarse por lo menos un mes y con el resto de politerapia, en especial en *M. chelonae* y *M. abscessus*. Se prefiere la combinación de claritromicina con alguno de los siguientes: etambutol, rifampi-

booksmedicos.org

cina, minociclina, una quinolona o trimetoprim-sulfametoxazol. Se propone un tratamiento en dos fases: 1a) rifampicina 600 mg/d/10 días, maxifloxacino 800 mg/1 día, claritromicina 1 g/día; 2a) pulsos durante seis meses, 1 día/mes, rifampicina 600 mg, moxifloxacino 800 mg, y claritromicina 1 g. Hemos utilizado trimetoprim/sulfametoxazol 160 800 mg, claritromicina 500 mg y maxifloxacino 400 mg, todos cada 12 horas durante 6 meses o más.

En micobacteriosis por *M. marinum* se ha utilizado criocirugía. En micobacteriosis por *M. ulcerans* se pueden usar desbridamiento quirúrgico y los siguientes regímenes: estreptomicina IM, 15 mg/kg y rifampicina por vía oral, 10 mg/kg a diario durante ocho semanas, o estreptomicina y rifampicina durante cuatro semanas, seguidas por rifampicina y claritromicina, 7.5 mg/kg, ambas por vía oral durante cuatro semanas.

Bibliografía

Arenas R, Vega-Memije ME, Hojyo MT, *et al. Micobacteriosis atípicas: aspectos clínico-epidemiológicos de 44 casos*. Dermatología Rev Mex 1993; 37(5):305-15.

Claeys TA, Robinson RT. *The many lives of nontuberculous mycobacteria.* J Bacteriol. 2018 Feb 26. pii: JB.00739-17. doi: 10.1128/JB.00739-17.

Cooksey RC, de Waard JH, Yakrus MA, *et al. Mycobacterium cosmeticum, Ohio and Venezuela*. Emerg Infect Dis 2007; 13(8):1267-9.

Cribier B, Aubry A, Caumes E, *et al. Histopathological study of Mycobacterium marinum infection*. Ann Dermatol Venereol 2011; 138(1):17-22.

Drage LA, Ecker PM, Orenstein R, *et al. An outbreak of Mycobacterium chelonae infections in tattoos*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:501-6.

Esteban J, Navas E. *Treatment of infections caused by nontuberculous mycobacteria.* Enferm Infecc Microbiol Clin 2017 Dec 4. pii: S0213-005X(17)30302-6.

Gonzalez-Santiago TM, Drage LA. *Nontuberculous Mycobacteria: Skin and Soft Tissue Infections.* Dermatol Clin 2015;33(3):563-77.

Iseman MD. *Mycobacterial infections in the era of modern biologic agents*. Am J Med Sci 2011; 341(4):278-80.

Lamb RC, Dawn G. *Cutaneous non-tuberculous mycobacterial infections*. Int J Dermatol. 2014; 53(10):1197-204.

Lavalle P, De Ovando F, Novales J, Ayala JL. *Micobacteriosis cutánea ulcerosa*. Dermatología Rev Mex 1981; 25(3):325-347.

Merritt RW, Walker ED, Small PL, *et al. Ecology and transmission of Buruli ulcer disease: a systematic review*. PloS Negl Trop Dis 2010; 4(12):e911.

Meyers H, Brown-Elliott BA, Moore D, *et al. An outbreak of Mycobacterium chelonae infection following liposuction*. Clin Infect Dis 2002; 34(11):1500-7.

Mirsaeidi M, Farshidpour M, Ebrahimi G, *et al. Management of nontuberculous mycobacterial infection in the elderly.* Eur J Intern Med 2014; 25(4):356-63.

Murillo J, Torres J, Bofill L, *et al. Skin and wound infection by rapidly growing mycobacteria: an unexpected complication of liposuction and liposculpture.* The Venezuelan Collaborative Infectious and Tropical Diseases Study Group. Arch Dermatol 2000; 136(11):1347-52.

Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, *et al. Antimicrobial treatment for early, limited Mycobacterium ulcerans infection: a randomized controlled trial.* Lancet 2010; 375(9715):664-72.

O'Brien DP, Jenkin G, Buntine J, *et al. Treatment and prevention of Mycobacterium ulcerans infection (Buruli ulcer) in Australia: guideline update.* Med J Aust 2014;200(5):26770.

Ricciardo B, Weedon D, Butler G. *Mycobacterium abscessus infection complicating a professional tattoo*. Australas J Dermatol 2010;51(4):287-9.

Sarfo FS, Lavender CJ, Fyfe JA, *et al. Mycobacterium ulcerans DNA not detected in faecal samples from Buruli ulcer patients: results of a pilot study*. PLoS One 2011;6(5):e19611.

van Zyl L, du Plessis J, Viljoen J. *Cutaneous tuberculosis overview and current treatment regimens.* Tuberculosis (Edinb) 2015;95(6):629-638.

Wallace RJ Jr, Dukart G, Brown-Elliott BA, *et al. Clinical experience in 52 patients with tigecycline-containing regimens for salvage treatment of Mycobacterium abscessus and Mycobacterium chelonae infections.* J Antimicrob Chemother 2014;69(7):1945-53.

Wolf R, Wolf D. *A tattooed butterfly as a vector of atypical Mycobacteria*. J Am Acad Dermatol 2003;48:573-4.

Wongkitisophon P, Rattanakaemakorn P, Tanrattanak *et al. Cutaneous Mycobacterium abscessus Infection Associated with Mesotherapy Injection*. Case Rep Dermatol 2011;3(1):37-41.

booksmedicos.org

Borreliosis de Lyme

CAPÍTULO 85

Sinonimia

Enfermedad de Lyme, eritema crónico *migrans.*

Definición

Infección multisistémica causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi sensu lato complex* y transmitida a humanos por una garrapata vector del género *Ixodes*. Afecta piel, articulaciones, corazón y sistema nervioso central (SNC). Tiene una fase temprana que se manifiesta por eritema crónico migratorio (ECM), lesiones secundarias diseminadas y linfocitoma, y una tardía, con acrodermatitis crónica atrófica y lesiones esclerodermiformes.

Datos epidemiológicos

Se conoce en Europa desde principios del siglo xx; se presenta en el noreste de Estados Unidos, este y centro de Europa, y este de Asia. Predomina en Austria, Suiza, Alemania, Francia, Dinamarca, Suecia y Gran Bretaña. En Estados Unidos apareció en Connecticut, alrededor de 1970; predomina en el noreste, la región central norte (Wisconsin y Minnesota), y las costas del Atlántico y el Pacífico. En Europa y Estados Unidos es la enfermedad más frecuente transmitida por artrópodos. En Estados Unidos, desde 1982 es de notificación obligatoria a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y tiene una incidencia de siete casos por 100 000 habitantes. Entre 1992 y 2006 se informaron 248 074 en 50 estados; la frecuencia anual se ha incrementado en 10%, actualmente se informan entre 25 a 30 000 casos. Tiene una distribución bimodal entre los 5 y 19 años de edad (6%) y entre los 55 y 69. En el primer pico predomina en varones y en el segundo en mujeres. Se encuentran casos aislados en África, México y Sudamérica, casi todos importados. La distribución geográfica se relaciona con la presencia de los vectores y la mayoría de los casos ocurre de junio a agosto; en Estados Unidos se encuentran principalmente *I. scapularis* (*I. dammini*) e *I. pacificus,* y en Europa, *I. ricinus* e *I. persulcatus,* y esta última e *I. ovatus* en Asia.

Etiopatogenia

Se produce por el complejo *B. burgdorferi sensu lato complex,* perteneciente a la familia Spirochaetaceae; se han descrito 13 especies, pero en humanos sólo son patógenas: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelli*, *B. garinii*, *B. lusitaniae, B. valaisiana*, *B. bissettii* y *B. spielmanii*; la primera en Estados Unidos, y las otras en Europa y Asia. Es una bacteria gramnegativa, flagelada y móvil; se transmite a humanos por la mordedura de un artrópodo hematófago; tiene un ciclo de vida de dos años. Las garrapatas la transmiten en sus etapas inmaduras (larvas y ninfas) y las implicadas son del género *Ixodes.* Los reservorios son ciervos, aves y roedores.

Se conoce a plenitud la secuencia del genoma de la espiroqueta; es la bacteria con el mayor número de plásmidos. Tiene diversos serotipos, y una patogenicidad variable; contiene abundantes lipoproteínas y otros antígenos que desencadenan una respuesta de inmunidad innata con receptores Toll y estimulación de fagocitosis por medio de citocinas proinflamatorias. La inmunidad adaptativa está implicada en la persistencia de la infección. En la enfermedad activa hay anticuerpos IgM, y en la crónica, IgG. La infección tiene tres estadios; en el primero existe eritema migratorio, regulado por la velocidad de replicación bacteriana; en el segundo se observa diseminación de las espiroquetas con o sin afección neurológica, articular o cardiaca y, en el tercero, hay síntomas neurológicos persistentes, artritis recurrente y acrodermatitis crónica atrófica.

Clasificación

I. Temprana.
   1. Localizada.
      a) Eritema migratorio.
      b) Linfocitoma por *Borrelia.*
   2. Diseminada.
      a) Eritema migratorio múltiple.
      b) Meningopolineuritis aguda.
      c) Artritis, carditis y afección de otros órganos.

II. Tardía.
   1. Crónica.
      a) Acrodermatitis crónica atrófica.
      b) Manifestaciones neurales, reumáticas y otras.

La evolución se describe en etapas: 1) temprana localizada y diseminada y 2) tardía diseminada. La temprana localizada sigue a la mordedura del artrópodo (ECM) y días o meses después aparece la temprana diseminada, afecta piel, articulaciones, SNC y corazón. Meses o años después aparece la tardía diseminada con síntomas crónicos en piel, articulaciones y SNC.

booksmedicos.org

Cuadro clínico

Después de 3 a 30 días (en promedio una semana) de la mordedura ocurre la *fase temprana*, caracterizada por una lesión cambiante asintomática (50%), el eritema migratorio (eritema crónico *migrans*) (60 a 80%), y que aparece en el tronco (38%), así como en las extremidades inferiores (38%) y las superiores (11%), principalmente en axilas, ingles, muslos y glúteos (fig. 85-1); en niños predomina en cara (aspecto de bofetada) y cuello. Inicia como una mancha o pápula que luego se extiende y produce una lesión anular u ovalada (80%), cuyo borde se extiende en días y dura semanas o meses; es indurado o elevado, el centro es de color azul o púrpura; en ocasiones hay vesículas (6%), úlceras y necrosis, a veces múltiples. También se observan lesiones anulares por hipersensibilidad (6 a 48%); ocurre involución espontánea en 4 a 10 semanas; es asintomática, rara vez da prurito o dolor.

Hay síntomas generales, como cefalea, dolor de cuello, mialgias, artralgias, fiebre, fotofobia, anorexia, disestesias y linfadenopatía (50%). Puede haber una infección diseminada temprana que origina lesiones secundarias o múltiples de eritema migratorio y linfocitoma (1%). Este último se manifiesta por una lesión nodular de 1 a 5 cm, que a menudo se acompaña de linfadenopatía y que predomina en los pabellones auriculares, areolas, escroto y nariz. También puede haber meningitis, neuritis craneal (nervio facial) y neuropatía periférica (10%); bloqueo auriculoventricular y miocarditis (10%), y en la parte no latina de América suele observarse artritis monoarticular o pauciarticular (60%) que predomina en rodilla.

Figura 85-1. **A** y **B**. Enfermedad de Lyme: eritema crónico migratorio.

Semanas o años después aparecen las lesiones tardías o infección persistente, que se manifiesta por acrodermatitis crónica atrófica (10%); esto ocurre en extremidades, cara y tronco, y predomina en las mujeres (65 a 80%); al inicio hay una etapa inflamatoria acolchonada que puede dejar una piel en papel de cigarrillo. Puede haber otras lesiones esclerosatosas (seudoesclerodermia), y en 50% se observa neuropatía periférica. Es posible que sobrevengan artritis, encefalomielitis, fibromialgia y fatiga importante.

La tríada de las manifestaciones neurológicas patognomónicas se conoce como síndrome de Bannwarth: meningitis linfocítica, neuritis de un par craneal, a menudo del facial, y radiculoneuritis (12 a 15%). El resto de las manifestaciones clínicas no es específico, con excepción del eritema crónico migratorio: por este motivo se ha considerado la más reciente de las "grandes imitadoras".

Datos histopatológicos

Infiltrado linfohistiocítico superficial y profundo, con edema, neutrófilos, eosinófilos y plasmocitos (células plasmáticas) (fig. 85-2). Las espiroquetas son escasas. Se identifican con tinciones argénticas como la de Warthin-Starry (40%).

En el linfocitoma existe un infiltrado linfocítico denso de células B, con centros germinales. En la acrodermatitis hay telangiectasias y degeneración de fibras elásticas y colágeno, así como atrofia.

Datos de laboratorio

El estudio serológico no se acepta de manera universal y en ocasiones resulta negativo en las etapas iniciales (60%); hay métodos indirectos, con cuantificación de anticuerpos específicos por inmunofluorescencia o valoración mediante ELISA (extracto sonicado y purificado), o técnicas inmunohistoquímicas de anticuerpos monoclonales o policlonales. En la neuroborreliosis se pueden detectar anticuerpos intratecales. También se realizan inmunoelectrotransferencia Western y prueba de proliferación de células T.

Hay métodos directos de detección de antígenos, como cultivo, captura de antígenos y detección de ADN por la reacción en cadena de polimerasa (PCR) e inmunoensayo por citometría de flujo *multiplex*. El estudio inmunohistológico muestra linfocitos CD4+, excepto en presencia de infección por VIH, en cuyo caso son CD8+ por la carencia de CD4+. El cultivo en medio de Barbour-Stoenner-Kelly es difícil, pero es el estándar en el diagnóstico.

booksmedicos.org

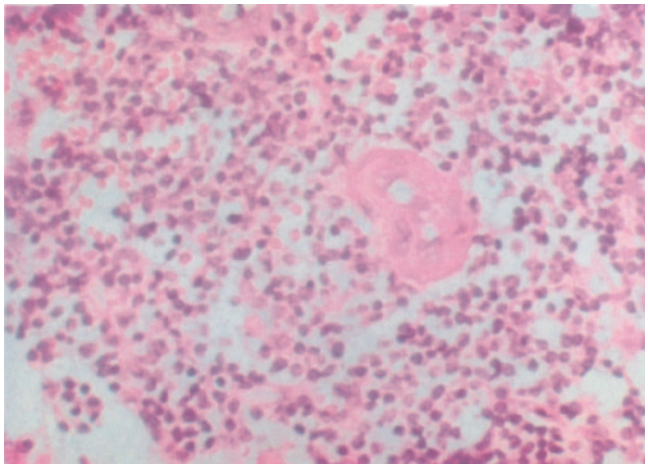


Figura 85-2. Biopsia en la borreliosis de Lyme (HE, 40×).

Diagnóstico diferencial

Eritema anular centrífugo (fig. 162-1), eritema polimorfo (fig. 12-1), lupus eritematoso (figs. 31-1 y 31-2), dermatosis medicamentosa (figs. 11-1, 11-2 y 11-5), linfocitoma no por *Borrelia* (fig. 157-11), secundarismo sifilítico arciforme (fig. 51-11), tiña de cuerpo (figs. 94-9 a 94-11), granuloma anular (fig. 163-1), eccema numular (fig. 9-2), urticaria anular (fig. 20-1) y eritema *gyratum repens* (fig. 151-1A).

Tratamiento

Los fármacos de primera línea son doxiciclina, 200 mg/día; amoxicilina, 2 g/día, o cefuroxima, 500 mg dos veces al día. Los de segunda línea son los macrólidos. También se han utilizado otras tetraciclinas, 1 a 2 g/día. Todos estos fármacos se administran durante 14 a 21 días.

En niños se usa penicilina V, 50 mg/kg divididos en 3 a 6 dosis durante 10 días; amoxicilina, 30 mg/kg en tres dosis divididas durante 10 días; cefotaxima, 100 mg/kg, en dos dosis divididas por 14 días, o ceftriaxona, 50 a 80 mg/kg durante 14 días.

En caso de enfermedad neurológica se administra ceftriaxona, 2 g/día por vía intravenosa (IV) durante 10 días, o cloranfenicol, 1 g por vía IV durante 10 a 21 días. Otra opción es la penicilina G cristalina, 18 a 24 000 000 U por vía IV divididas en seis dosis, o bien cefotaxima, 2 g por vía IV durante 10 a 14 días. Después de tratamiento adecuado, un pequeño porcentaje de los pacientes queda con dolores musculares, sinovitis de rodillas, artralgias, trastornos neurocognitivos o fatiga, lo que se denomina enfermedad de Lyme crónica o síndrome postratamiento de enfermedad de Lyme; estos síntomas persisten a pesar del tratamiento y ya no hay evidencia de infección posterior.

Profilaxis

Es difícil, por la complejidad ecológica de muchas epizootias y enzootias. El cambio climático global ha influido en la distribución de los vectores, y tal vez este conocimiento ayude a crear estrategias para su control. Una sola dosis de doxiciclina, 200 mg, resulta preventiva dentro de las 72 horas que siguen a la mordedura del vector en regiones de alta incidencia. Es deseable el tratamiento temprano para evitar el síndrome postratamiento. Están en desarrollo nuevas vacunas (OspC), pues la OspA fue retirada del mercado por causar artritis autoinmunitaria. Por ahora la mejor protección son los cuidados personales, por su eficacia, bajo costo y ausencia de toxicidad.

Bibliografía

Asbrink E, Hovmark A. *Lyme borreliosis*. Clin Dermatol 1993; 11(3):329-429.

Bacon RM, Kugeler KJ, Mead PS. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for Lyme disease-United States, 1992-2006*. MMWR Surveill Summ 2008 3;57(10):1-9.

Bhate Ch, Schwartz RA. *Lyme disease. Part I. Advances and perspectives*. J Am Acad Dermatol 2011;64:619-36.

Bhate Ch, Schwartz RA. *Lyme disease. Part II. Management and prevention*. J Am Acad Dermatol 2011; 64:639-53.

Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, *et al*. *Lyme Disease: a tick-borne spirochetosis*. Science 1982; 216:1317-9.

Crowder LA, Yedlin VA, Weinstein ER, Kortte KB, Aucott JN. *Lyme disease and post-treatment Lyme disease syndrome: the neglected disease in our own backyard.* Public Health 2014; 128(9):784-91.

Gerstenblith TA, Stern TA. *Lyme Disease: A Review of Its Epidemiology, Evaluation, and Treatment.* Psychosomatics 2014; 55(5):421-9.

Haufs MG. *Preventing Lyme disease*. N Engl J Med 2003; 349(12):1192.

Hengge UR, Tannapfel A, Tyring SK, *et al*. *Lyme borreliosis*. Lancet Infect Dis 2003;3(8):489-500.

Kemperman MM, Bakken JS, Kravitz GR. *Dispelling the chronic Lyme disease myth*. Minn Med 2008;91(7):37-41.

Müllegger RR, Glatz M. *Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management*. Am J Clin Dermatol 2008;9(6): 355-68.

Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, *et al*. *Prophylactic with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after Ixodes scapularis tick bite*. N Engl J Med 2001;345:79-84.

booksmedicos.org

Portillo A, Santibáñez S, Oteo JA. *Enfermedad de Lynme.* Enferm Infecc Microbiol Clin 2014; 22 suppl 1:37-42.d.

Rudenko N, Golovchenko M, Vancova M, *et al. Isolation of live Borrelia burgdorferi sensu lato spirochaetes from patients with undefined disorders and symptoms not typical for Lyme borreliosis*. Clin Microbiol Infect 2016;22(3):267.

Alasel M, Keusgen M. *Promising alternatives for one-tier testing of Lyme borreliosis*. Clin Chim Acta 2018;479:148-154.

Šmit R, Postma MJ. *Lyme borreliosis: reviewing potential vaccines, clinical aspects and health economics*. Expert Rev Vaccines 2015;14(12):1549-61.

Shapiro ED. *Clinical practice. Lyme disease.* N Engl J Med 2014; 370(18):1724-31.

Stanek G, Strle F. *Lyme borreliosis*. Lancet 2003;362(9396): 1639-47.

Vig DK, Wolgemuth CW. *Spatiotemporal evolution of erythema migrans, the hallmark rash of Lyme disease.* Biophys J 2014; 106(3):763-8.

booksmedicos.org

Tularemia

CAPÍTULO 86

Sinonimia

Fiebre de la mosca del venado, enfermedad de O'Hara, fiebre de Utah.

Definición

Infección por lo general letal en roedores silvestres, causada por *Francisella* (*Bacterium, Pasteurella*) *tularensis*, que se transmite de manera accidental al humano; en la piel la manifestación más frecuente es un complejo ulceroganglionar que se caracteriza por un chancro, constituido por una pápula necrótica en la parte distal de una extremidad, y adenopatías regionales importantes que se acompañan de mal estado general y fiebre. Es fácil producir un aerosol con la bacteria, y se puede usar como arma biológica.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita, se presenta en ambos sexos, y predomina en jóvenes y adultos. Es más frecuente en cazadores de roedores silvestres. En 1991 se presentaron en Turquía dos epidemias de una centena de casos por cada una, y para el año 2000 los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) registraron una epidemia de neumonía primaria en Massachusetts (Estados Unidos) relacionada con actividades de producción de aerosol de los microorganismos; se considera un arma biológica potencial. En Estados Unidos se ha informado en todo el país, con excepción de Hawái; se notifican 124 casos por año a los CDC. En México es más frecuente en el centro y sur del país. Antes del advenimiento de los antibióticos la mortalidad solía ser de 5 a 7% por el tipo A, y nula por el tipo B.

Etiopatogenia

El agente causal es *F. tularensis*, cocobacilo aerobio obligado, gramnegativo, pleomorfo y encapsulado, de 0.3 a 0.7 µm. El polimorfismo se puede detectar por métodos genotípicos que permiten relacionar estas subpoblaciones genéticas con diferencias en gravedad, distribución geográfica y patrones de transmisión. Hay cuatro subespecies (biovars), de *F. tularensis*: la biovar *tularensis* (tipo A) es más virulenta y es frecuente en Estados Unidos, y es mortal en 5 a 7%; la biovar *palaearctica* o subespecie *holarctica* (tipo B) predomina en Europa y Asia, rara vez es letal y con ésta se ha registrado una vacuna, las dos subespecies causan infección en humanos; la poco conocida subespecie *mediaasiatica* se encuentra en Asia central. La subespecie *novicida* (*F. novicida*) rara vez afecta humanos, se ha relacionado con infección en inmunodeprimidos, por seguridad se usa para estudios de laboratorio, aunque tienen diferencias fenotípicas o genómicas comparte 97% de nucleótidos con *F. tularensis*.

Este microorganismo intracelular se transmite a la descendencia en los vectores naturales, las garrapatas (*Haemaphysalis leporis-palustris*), pero la enfermedad puede ser transmitida por otros artrópodos: *Amblyomma americanum, Dermacentor variabilis, D. andersoni, Ixodes dentatum* e *I. ricinus*. Existen más de 100 especies de animales que son reservorios potenciales, pero los más frecuentes son roedores silvestres, como conejos y liebres. De acuerdo con los CDC, *F. tularensis* es un agente biológico categoría A, es decir, de fácil transmisión y alta letalidad y mortalidad, por lo que puede ser usado en bioterrorismo; históricamente la subespecie *tularensis* se ha desarrollado para tal fin. Aunado a lo anterior, la miniaturización de la tecnología y la fácil manipulación de genes hacen de *F. tularensis* un agente ideal para bioterrorismo, de manera que los *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos han invertido millones de dólares en biodefensa.

La infección del humano es accidental; puede ocurrir al pelar o desollar animales, por picadura de los vectores o contaminación por excretas de éstos, ingestión de agua o animales contaminados, mordedura de roedores silvestres, o por contagio en el laboratorio. La bacteria penetra a través de un pequeño traumatismo, y el periodo de incubación dura 1 a 10 días; con mayor frecuencia 2 a 5 días. En la forma pulmonar la dosis inhalada es muy baja y la mortalidad muy alta. No se conocen a fondo los cambios inmunitarios; es capaz de evadir la inmunidad innata y la adaptativa; se ha observado aumento de las cifras de receptores solubles de interleucina-2 y disminución de las de transferrina. La alta virulencia en humanos y animales depende de su ciclo intracelular: escapa al compartimiento fagosomal y se reproduce en el citosol, sus lipopolisacáridos no estimulan respuesta pronflamatoria en macrófagos y reducen la respuesta inmune.

Clasificación

Formas ulceroganglionar, oculoganglionar, ganglionar pura, bucofaríngea, tifoide, pulmonar y de superposición.

booksmedicos.org

Figura 86-1. Tularemia: chancro.

Cuadro clínico

La forma más frecuente es la ulceroganglionar (80%). En el sitio de inoculación, por lo general una región expuesta, sobre todo la parte distal de extremidades superiores, aparece una pápula dolorosa que crece con rapidez, se hace indolora, se ulcera y se cubre de una zona de necrosis (fig. 86-1). Poco después sobreviene adenopatía regional intensa (epitroclear y axilar) que puede dejar salir un pus adherente, grumoso y blanco achocolatado (figs. 86-2 y 86-3). A veces se observa linfangitis nodular lineal, que sigue la trayectoria de los linfáticos que drenan la región (fig. 86-4). Durante la segunda semana de la enfermedad, estas manifestaciones se acompañan a menudo de una erupción papular generalizada o que semeja eritema polimorfo o nudoso, también llamadas tularémides (3 a 25%), que desaparecen en varios días.

Suele presentarse mal estado general, fiebre alta, y durante las etapas iniciales el 90% de los enfermos padecen alteraciones broncopulmonares mínimas y transitorias, sólo detectables en radiografías.

La *forma oculoganglionar* genera la lesión primaria en la conjuntiva; la *ganglionar pura*, adenitis generalizada, y la *forma tifoide* se manifiestan por gastroenteritis. La *forma pulmonar* o *neumónica* se adquiere por inhalación, hay diseminación hematógena, genera mortalidad alta, y se ha observado poco en pacientes con alteraciones inmunitarias; sería la forma observada ante un ataque bioterrorista.

Figura 86-3. Tularemia: adenopatía axilar.

Datos histopatológicos

Se observa una zona central ulcerada y con necrosis, rodeada de histiocitos, células epitelioides, linfocitos, polimorfonucleares, células plasmáticas y eosinófilos. Al inicio hay un absceso y en etapas tardías un granuloma.

Figura 86-2. Tularemia: adenopatía epitroclear.

Figura 86-4. Tularemia: linfangitis nodular.

booksmedicos.org

Datos de laboratorio

Los pacientes con formas graves y con eritema nudoso presentan aumento de IgG, IgA e IgM, así como de la proteína C reactiva, de la sedimentación globular y del complemento (C3c, C4). En algunos sitios también se llevan a cabo pruebas de fijación del complemento, inmunofluorescencia, inmunoelectrotransferencia, valoración inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Estos anticuerpos, y los determinados por aglutinación, pueden persistir positivos durante más de 10 años. Una prueba de quimioluminiscencia (CHT) ha mostrado alta sensibilidad y especificidad en formas tempranas.

En México se han realizado reacciones de aglutinación rápida y ultrarrápida (Tovar), las que se efectúan al mezclar una gota de antígeno líquido o desecado de Tovar, y una de sangre del enfermo; si la reacción es positiva se forman grumos en 1 min.

La intradermorreacción con tulargeno o tulargina resulta positiva de por vida; se forma una zona infiltrada que se lee en 48 horas.

El cultivo debe realizarse en medios enriquecidos con cistina y yema de huevo; este cultivo se debe efectuar en laboratorios con nivel 2 de seguridad biológica. La inoculación subcutánea o intraperitoneal en animales, principalmente conejillos de indias (cobayos) y conejos, por lo general causa la muerte.

Diagnóstico diferencial

Esporotricosis (fig. 98-1), primoinfección tuberculosa o tuberculosis gomosa linfangítica (fig. 83-4), ántrax (fig. 79-1), micetoma o cromomicosis esporotricoide (fig. 101-2), hidrosadenitis (fig. 75-1), linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal (figs. 52-4 y 52-5), enfermedad por arañazo de gato.

Tratamiento

Se usa ciprofloxacina, 500 mg dos veces al día durante 10 días; doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 10 a 14 días; estreptomicina, 1 g/día, o minociclina, 200 mg/día, en tanto no desaparezcan las lesiones, o durante 2 a 4 semanas. También se usan espiramicina, 2 a 3 g/día por vía oral en 2 a 3 dosis divididas; gentamicina, 80 mg tres veces al día por vía intramuscular (IM) o intravenosa (IV), o cloranfenicol, 2 g/día; otras quinolonas o tetraciclinas.

Está bajo exploración la utilidad de tigeciclina (una glicilciclina), cetólidos (telithromicina y cethromicina), y fluoroquinolonas (moxifloxacino, gatifloxacino, trovafloxacino y grepafloxacino), así como antibióticos en liposomas o péptidos antimicrobianos contra *F. tularensis*, o la habilidad de suprimir su multiplicación intracelular o la modulación de la inmunidad innata (vía receptores TLR) e inducción de resistencia pasiva.

Se presenta poca respuesta a los aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol, macrólidos, tobramicina, rifampicina, moxalactam, cefalosporinas (como cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona), e imipenem-cilastatina.

Puede abreviarse el tiempo de tratamiento si se puncionan las lesiones. En personas expuestas en laboratorios han de usarse medidas protectoras. En Estados Unidos y Rusia se prepara una vacuna de aplicación anual. Las vacunas pueden ser acelulares, de células muertas o de células vivas atenuadas; la subespecie *holarctica* es menos virulenta y se desarrolla en una vacuna que no se ha autorizado.

Bibliografía

Arenas R. *Tularemia. Estudio de un caso ulceroganglionar*. Dermatologia Rev Mex 1977;21(1):65-7.

Barry EM, Cole LE, Santiago AE. *Vaccines against tularemia*. Hum Vaccin 2009;5(12):832-8.

Boisset S, Caspar Y, Sutera V, Maurin M. *New therapeutic approaches for treatment of tularaemia: a review.* Front Cell Infect Microbiol 2014 en prensa.

Cerny Zdenek. *Skin manifestations of tularemia*. Int J Dermatol 1994;33(7):468-70.

Christian MD. *Biowarfare and bioterrorism.* Crit Care Clin 2013; 29(3):717-56.

Conlan JW. *Tularemia vaccines: recent developments and remaining hurdles*. Future Microbiol 2011;6(4):391-405.

Cubero Á, Durántez C, Almaraz A, *et al.* Usefulness of a single-assay chemiluminescence test (Tularaemia VIRCLIA IgG + IgM monotest) for the diagnosis of human tularemia. Comparison of five serological tests. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018;37(4):643-649.

Feldman KA, Enscore RE, Lathrop SL, *et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard*. N Engl J Med 2001;345(22):1601-6.

Gürcan S. *Epidemiology of tularemia.* Balkan Med J 2014;31(1): 3-10.

Hepburn MJ, Simpson AJ. *Tularemia: current diagnosis and treatment options*. Expert Rev Anti Infect Ther 2008;6(2): 231-40.

Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, *et al. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review.* Epidemiol Infect 2014:1-24.

Jeanmougin M, Sanson-Le Pors MJ, Perol Y, Civatte J. *Tularémie cutanée, chancre d'inoculation et tularémides nodulaires.* Ann Dermatol Venereol 1984;111:711-12.

Kingry LC, Petersen JM. *Comparative review of Francisella tularensis and Francisella novicida.* Front Cell Infect Microbiol 2014 en prensa.

booksmedicos.org

Kman NE, Nelson RN. *Infectious agents of bioterrorism: a review for emergency physicians*. Emerg Med Clin North Am 2008;26(2):517-47.

Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. Lancet Infect Dis 2016;16(1):113-124.

McGinley-Smith DE, Tsao St. *Dermatoses from ticks*. J Am Acad Dermatol 2003;49:363-92.

Nigrovic LE, Wingerter SL. *Tularemia.* Infect Dis Clin North Am 2008;22(3):489-504.

Oyston PC, Quarry JE. *Tularemia vaccine: past, present and future*. Antonie Van Leeuwenhoek 2005;87(4):277-81.

Pearson S. *Recognising and understanding Lyme disease.* Nurs Stand 2014;29(1):37-43.

Shirey KA, Cole LE, Keegan AD, Vogel SN. *Francisella tularensis live vaccine strain induces macrophage alternative activation as a survival mechanism*. J Immunol 2008;181(6):4159-67.

Zogaj X, Klose KE. *Genetic manipulation of Francisella tularensis.* Front Microbiol 2010;1:142.

booksmedicos.org

SECCIÓN XI

Parasitosis cutáneas

Contenido

Capítulo 87. Pediculosis
Capítulo 88. Escabiasis
Capítulo 89. Larva *migrans*
Capítulo 90. Leishmaniasis
Capítulo 91. Oncocercosis
Capítulo 92. Trombidiasis
Capítulo 93. Amebiasis cutánea

CAPÍTULO 87

Pediculosis

Sinonimia

Padecimientos causados por insectos del orden Anoplura y género *Pediculus*; suelen presentarse en personas desaseadas o por contacto sexual; se localizan en piel cabelluda, cuerpo o pubis; causan mucho prurito y se originan por *P. capitis*, *P. vestimenti* y *Phthirus pubis*.

Definición

Padecimiento causado por insectos del orden Anoplura, género *Pediculus*, especies *P. capitis*, *P. vestimenti* y género *Phthirus* especie *P. pubis* se localizan en piel cabelluda, cejas, pestañas, cuerpo o pubis, se caracterizan por prurito intenso y persistente.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita, favorecida por mala higiene, promiscuidad, migraciones, indigencia. A menudo causan epidemias familiares; llegan a constituir un problema de salud pública; durante los últimos decenios la frecuencia aumentó de manera paralela a la de escabiasis en muchos países industrializados.

Afecta a todas las razas y a ambos sexos, en todos los estratos socioeconómicos; la frecuencia es baja en afroamericanos.

No es considerada de reporte obligatorio al sector Salud ni en México ni en Venezuela. La prevalencia mundial de pediculosis de la cabeza se desconoce, los reportes en niños varían de un país a otro, con predominio de 3 a 10 años de edad, en niñas, y al parecer está relacionada con la longitud del pelo. En Asia la prevalencia más alta se reporta en Irán (3.8-67.3%), Israel (56.7%), Iraq (9.4-48.9%), India (16.59-48%), Malasia (35%), Turquía (0.8-31.1%), Nepal (21%), China (14.2%, en niños refugiados), Palestina (14.1%), Jordania (13.4%), Taiwán (12.9%), Corea del Sur (5.8-12.8%), Sri Lanka (10%, en niños que acompañan a sus madres en prisión) y Arabia Saudita (5.2%).

En Europa, la prevalencia en Bélgica es de 8.9-21.9%, en República Checa de 14.1%, en Francia de 3.3%, en Inglaterra de 2.03% y en Polonia de 0.48%. En África, en Egipto es de 19.37-61.4% y en Sudáfrica de 8.6%. En Australia es de 13%.

En América Latina los datos de prevalencia son Argentina (29.7-61.4%), Brasil (5-67%), Colombia (2.1-39%), Costa Rica (10-30%), Cuba (38%), Chile (21.7-46.8%), Estados Unidos (1.6%), Perú (29%), Uruguay (50.4-67%) y Venezuela (11.4-75.9%). En México la prevalencia en Nuevo León es de 28%, en Jalisco de 22%, en Morelos de 17.6%, en Yucatán de 13.6% y en Guerrero de 0.5-22%.

Los reportes en otros grupos de población son pocos, en adultos y ancianos en Brasil es de 5.4 a 5.5%, en reclusos en India es de 6.6%, en indigentes de Estados Unidos es de 4.9% y en refugiados de Kosovo antes de ingresar a Estados Unidos es de 10.2%.

El *Pediculus humanus humanus*, conocido en Brasil como piojo del cuerpo o "muquirana" brasileña, es frecuente en poblaciones vulnerables con hábitos de higiene deficientes, como personas sin hogar, reclusos y refugiados.

booksmedicos.org

P. humanus es la única de las tres especies de piojos relacionada con enfermedades infecciosas potencialmente letales, reconocida como un vector de *Rickettsia prowazekii, Bartonella quintana* y *Borrelia recurrentis*. La prevalencia de piojos del cuerpo, en personas sin hogar en Francia fue de 12.2 a 22%, en Estados Unidos 30% y en Colombia 11.7%.

P. pubis, es considerada una infección de transmisión sexual, la incidencia a nivel mundial se ha estimado en 2% (1.3 a 4-6%), en Estados Unidos en 2013 se reportó de 2 a 3%. Se transmite por contacto sexual o por fómites (peines, toallas); predomina en adolescentes y adultos.

Se desconoce su prevalencia en la *phthiriasis palpebral*, afecta a ambos sexos, se han reportado casos con edades entre 21 días a 92 años de edad.

Etiopatogenia

En humanos se origina por tres especies de insectos del orden Anoplura, género *Pediculus*: *P. humanus* con dos variedades, *capitis* y *corporis*, o piojos de la cabeza y del cuerpo o de la ropa (fig. 87-1), y *Phthirus pubis* o ladilla (fig. 87-2).

Tienen predilección por ciertas regiones y muy rara vez emigran a otras; se adhieren a la piel y se alimentan de la sangre que extraen; la saliva que inyectan produce las lesiones dermatológicas de tipo macular o roncha; las picaduras son indoloras; sólo producen sensación de cosquilleo, pero después de la sensibilización sobreviene un prurito intenso; son vectores primarios de las enfermedades causadas por *Rickettsia*, *Borrelia* y *Bartonella*, y ocasionan tifus y fiebres recurrente y de las trincheras. *R. prowazeckii* es considerada un agente de bioterrorismo categoría B y puede ser transmitida en aerosoles.

Son insectos aplanados en sentido dorsoventral, sin alas, con tres pares de patas y un aparato modificado para succionar y perforar.

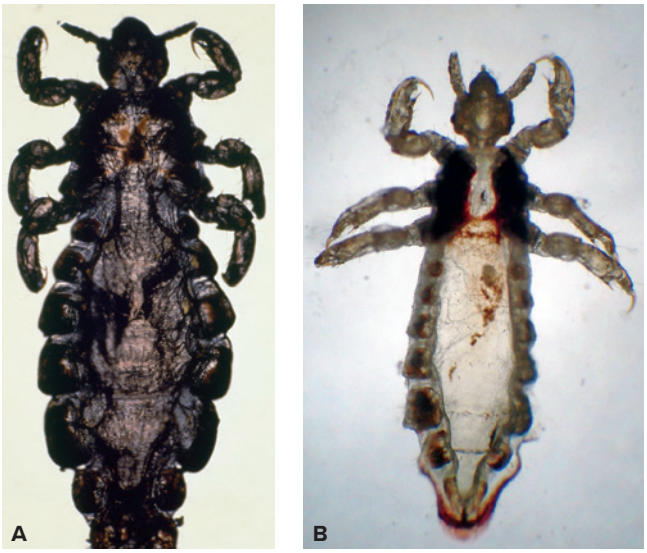


Figura 87-1. A y B. *Pediculus capitis*.

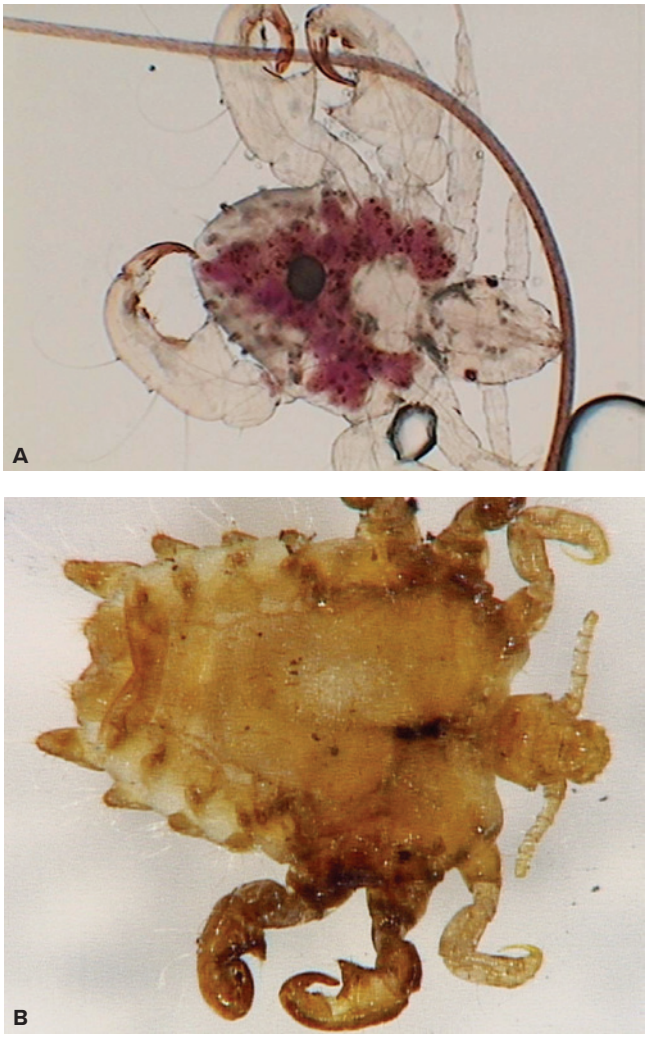


Figura 87-2. A y B. *Phthirus pubis*.

P. humanus var. *capitis* es grisáceo y mide 3 a 4 mm de largo (fig. 87-1); la hembra es de mayor tamaño, vive un mes, y deposita entre 7 a 10 huevos al día en el pelo (300 al mes), al que se adhieren por medio de una especie de cemento; éstos se conocen como liendres (fig. 87-3). Luego del primer periodo de ninfa, el parásito madura a los ocho días; el desarrollo de tres etapas de ninfas (hemimetábolos) se completa en 17 a 25 días. Es un ectoparásito hematófago obligado que se alimenta cada cuatro horas, y es cuando se produce el prurito. Es móvil, se desplaza a 23 cm/min, en el pelo se fijan o trepan, pero no saltan; sobrevive 6 a 20 horas lejos del humano. Por lo general se encuentran menos de 10 en adultos, pero puede haber docenas o centenas de liendres.

Phthirius pubis es más corto; mide 0.8 a 1.2 mm; presenta en el primer par de patas pinzas semejantes a las del cangrejo, con las que se fija con fuerza al pelo; en las otras patas tiene tenazas; se encuentra en gran cantidad, es más lento, se desplaza a 10 cm/min, prefiere temperaturas de 28 a 32°C y sobrevive 12 a 48 horas fuera del humano; las hem-

booksmedicos.org

Figura 87-3. **A** y **B.** Liendres en pediculosis de la cabeza.

Figura 87-4. **A** y **B.** Liendres en pediculosis del pubis.

bras viven tres semanas, oviponen 30 a 50 liendres con un oviducto que produce cemento y tienen un opérculo muy evidente (fig. 87-4).

P. corporis o *P. vestimenti* vive en las ropas, a cuyos hilos se adhieren los huevecillos; el total de parásitos es menor de 10; la hembra deposita cerca de 30 huevecillos durante su vida; se observan en las costuras. *P. vestimenti* puede transmitir *Rickettsia prowazeckii* (tifo epidémico), *Bartonella quintana* (fiebre de trincheras) y *Borrelia recurrentis* (fiebre recurrente).

Cuadro clínico

La *pediculosis de la cabeza* (figs. 87-5 y 87-6) se localiza en piel cabelluda, principalmente en las regiones occipital y posauricular; rara vez afecta a la barba u otros sitios. El paciente experimenta prurito intenso y excoriaciones; se observan liendres y pocos parásitos adultos (figs. 87-1 y 87-3); a veces las manifestaciones clínicas se deben a la infección agregada: impétigo y linfadenitis regional dolorosa, principalmente de ganglios occipitales y retroauriculares. En ocasiones hay una erupción urticarial y maculopapular en hombros y tronco.

La duración de la infestación se puede determinar por la distancia entre los huevecillos y la superficie cutánea.

Figura 87-5. Pediculosis de la cabeza: con impétigo secundario.

booksmedicos.org

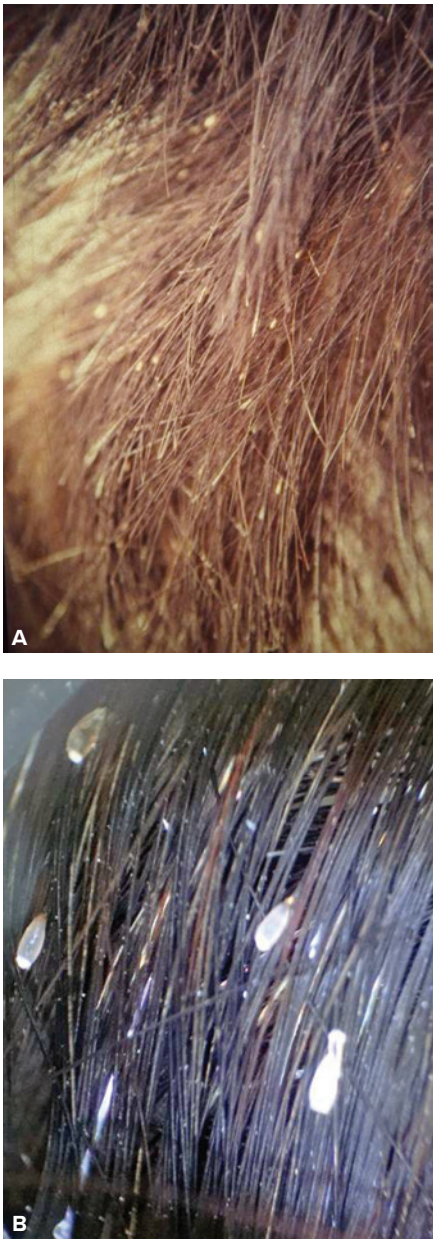


Figura 87-6. **A.** Pediculosis de la cabeza. **B.** Huevecillos de *P. capitis* o liendres. Observación con dermatoscopio.

La *pediculosis del cuerpo* (fig. 87-7) predomina en tronco y cuello; puede extenderse hacia abdomen, nalgas y muslos. Se observan pápulas, costras hemáticas y manchas eritematosas o hemorrágicas, que dejan pigmentación residual y excoriaciones lineales ("enfermedad de los vagabundos"); el prurito es intenso y puede haber furunculosis agregada.

La *pediculosis del pubis* se localiza principalmente en la región púbica, pero puede extenderse hacia tronco, muslos, axilas, límite de piel cabelluda, cejas y pestañas (pediculosis *ciliaris*), así como a la barba en personas con mucho vello (figs. 87-2 y 87-4). Existe prurito de intensidad variable, excoriaciones y manchas asintomáticas de color azul, de 0.5 a

Figura 87-7. Pediculosis del cuerpo: pigmentación y huellas de rascado.

1 cm de diámetro, denominadas manchas cerúleas, las cuales desaparecen en poco tiempo, se debe revisar cuidadosamente la ropa interior y buscar manchas de sangre y costras. Esta localización casi siempre coexiste con otras enfermedades de transmisión sexual, como sífilis, gonorrea, escabiasis, tricomicosis y condilomas. Su presencia en niños puede indicar abuso sexual.

Diagnóstico

Se confirma al observar los parásitos con una lupa o al microscopio o lámpara de hendidura (figs. 87-1 a 87-4).

Entodermoscopia

Con este nombre se conoce el uso del dermoscopio para enfermedades parasitarias. Es muy útil porque permite el diagnóstico e incluso evidenciar la viabilidad de los huevecillos o si ya están vacíos (fig. 87-8); los huevos vivos son una indicación para continuar el tratamiento o modificarlo. También se identifican moldes de queratina (cap. 137). Las liendres también se visualizan con lámpara de Wood.

Diagnóstico diferencial

Blefaritis y dermatitis seborreicas (fig. 8-6), tricorrexis nudosa (fig. 133-5), artefactos del pelo por depósito de sustancias como lacas, impétigo (fig. 72-2), psoriasis (fig. 48-3), dermatitis por contacto, escabiasis (fig. 88-5), foliculitis (figs. 73-1 a 73-3), piedras (figs. 135-1 y 135-2), excoriaciones neuróticas (fig. 50-2), triconodosis y prurito vulvar.

booksmedicos.org

Figura 87-8. *Phthirius pubis*, observación con dermoscopio.

Tratamiento

Por su mecanismo de acción se dividen en pediculicidas y ovicidas. La guía de referencia rápida de diagnóstico y tratamiento de pediculosis capitis en escolares y adolescentes de México, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos y la Sociedad Canadiense de Pediatría recomiendan:

Pediculosis *capitis*

Tratamiento tópico. Insecticidas de primera línea

Piretrinas combinadas con butóxido de piperonilo champú. Pediculicida indicado de 2 años de edad en adelante. Extraído de piretroides naturales de flor de crisantemo. Son sustancias neurotóxicas que se absorben a través del exoesqueleto del parásito provocándole parálisis y muerte, el butóxido de piperonilo potencia su efecto neurotóxico. Aplicar en el cabello seco sin residuos de acondicionador. Contraindicado en personas alérgicas a los crisantemos o a la ambrosía.

Permetrina 1% loción o crema. Pediculicida, no está aprobada por la FDA en menores de 2 años de edad, es un piretroide sintético similar a las piretrinas naturales. Los acondicionadores y aditivos a base de silicona de los champús no permiten la adherencia de permetrina al tallo del cabello y reducen su efecto residual.

Otros productos

Miristato de isopropilo y ciclometicona D5 loción. Pediculicida, indicado en niños mayores de 4 años de edad. No disponible en México. Disuelve el exoesqueleto de los parásitos con la consecuente deshidratación y muerte. Debe aplicarse en cabello seco y cuero cabelludo. Es una opción en pacientes con resistencia a otros pediculicidas.

Dimeticona loción 4%. Pediculicida y ovicida. No utilizar en menores de 2 años de edad. Es una silicona de cadena larga en una base volátil (ciclometicona). Se recomienda aplicar por la noche. El 92% de la solución fluye al sistema respiratorio de los piojos ahogándolos.

Alcohol bencílico 5% loción. Pediculicida, indicado de los 6 meses de edad a 60 años, es un alcohol aromático, aprobada por la FDA y Canadá.

Espinosan 0.9% suspensión. Pediculicida y ovicida, aprobado por la FDA en 2011 en mayores de 6 meses de edad. No disponible en México. Producto natural obtenido de la fermentación de *Saccahropolysporan spinosa*, interfiere en el funcionamiento de los canales iónicos de ácido nicotínico y aminobutírico (GABA), lo que lleva a la excitación neuronal, parálisis y muerte de los piojos. Su inconveniente es su costo.

Ivermectina loción 0.5%. Pediculicida, aprobada por la FDA en 2012, indicado en pacientes de 6 meses de edad en adelante, no está aceptada en Canadá. Es efectivo en la mayoría de los pacientes, se recomienda una aplicación en cabello seco y cuero cabelludo.

Crotamiton 10% loción. Pediculicida, no está aprobado por la FDA, indicado de 2 meses de edad en adelante. La seguridad y la absorción en niños y mujeres embarazadas no han sido evaluadas.

Benzoato de bencilo emulsión. Se desconoce su mecanismo de acción, débil acción pediculicida, aplicar por 3 noches consecutivas con baño por la mañana, es muy irritante y provoca reacciones alérgicas.

Malatión loción 0.5%. Pediculicida y parcialmente ovicida, indicado en personas de 6 o más años de edad. Insecticida organofosforado, es un inhibidor de la colinesterasa, existe riesgo de depresión respiratoria si se ingiere accidentalmente, con efecto residual hasta de 4 semanas, se reintrodujo en Estados Unidos en 1999. Contiene 78% de alcohol isopropílico, por lo que es altamente inflamable. No está disponible en México.

Aceites esenciales y otros productos naturales. Su seguridad y eficacia no están reguladas por la FDA, debe evitarse su uso en niños. Son mezclas de diferentes metabolitos vegetales, generalmente se extraen de plantas a través de destilación al vapor. Se utilizan solos o en combinación con otros productos. Son pediculicidas. Su mecanismo de acción es por deshidratación y asfixia. El extracto de semillas del árbol de Neem, se recomienda en personas de 2 y más años de edad. No recomendado en embarazadas o madres lactando.

También se utiliza vaselina con xilol (30 g de vaselina con 30 gotas de xilol), ácido acético al 25 a 30% o vinagre, se aplican por la noche y se lavan al día siguiente; suelen bastar dos aplicaciones.

Para la eliminación mecánica de piojos o liendres vivos o muertos se usan peines especiales de dientes cerrados ("escarmenadores"); para facilitar la eliminación con el peinado se pueden utilizar peines metálicos y una solución viscosa. El corte o rasurado del pelo de la cabeza, aunque es un método curativo, no es aceptado.

booksmedicos.org

Nuevos tratamientos

Abametapir loción 0.74%. Es un inhibidor de las metaloproteinasas esenciales para la supervivencia de los piojos y el desarrollo del huevo. Se encuentra en estudios de fase 3.

En los tratamientos tópicos se recomienda una segunda dosis 7 a 10 días después. El enjague del cabello debe hacerse en un lavabo, no en regadera, para limitar la exposición de la piel; también debe usarse agua tibia para minimizar la absorción atribuible a la vasodilatación. Pueden causar prurito o ardor en el cuero cabelludo, no se debe aplicar en piel fisurada, irritada o con quemadura solar; algunos son inflamables, evitar el contacto con ojos y boca.

Tratamiento sistémico

Son pediculicidas. No están aprobados por la FDA.

Ivermectina. Es una lactona macrocíclica producidas por *Streptomyces avermitilis*; actúa en la neurotransmisión como agonista del GABA y causa parálisis del parásito. Se administran 200 µg/kg por vía oral (2 tabletas de 6 mg en adultos), se recomienda repetir el tratamiento una semana después. Estudios en niños de Australia, Reino Unido, Irlanda, Francia, Israel, Egipto y México sugieren que su efectividad es comparable o superior a otras opciones de tratamiento tópico. No se recomienda en menores de 2 años o con peso menor a 15 kg, tampoco en mujeres embarazadas o que estén amamantando.

Trimetoprim/Sulfametoxazol 80/400 mg. Por vía oral cada 12 horas durante tres días, el efecto pediculicida depende del trimetoprim, el prurito se exacerba durante el tratamiento. Se tiene una mayor eficacia en combinación con permetrina al 1%. Los efectos adversos descritos son naúseas, vómito, erupción cutánea y reacciones alérgicas.

Pediculosis pubis

La Guía Europea 2017 recomienda:

Tratamiento tópico de primera línea

Permetrina 1% crema o piretrinas con butóxido de piperonilo. Aplicar en áreas afectadas, dejar por 10 minutos y lavar con agua, repetir el tratamiento 7-10 días después, son seguros durante el embarazo.

Segunda línea

Fenotrína 0.2%. Aplicar en el vello seco, lavar después de 2 horas.

Malatión 0.5% loción. Aplicar en el vello seco y lavar después de 12 horas. El malatión es potencialmente inflamable, se recomienda que el paciente evite la exposición al calor (incluidas las secadoras eléctricas). Está contraindicado en la lactancia y en embarazadas. También se puede utilizar ivermectina 200 µg/Kg, en casos severos 400 µg/Kg, repetir a los 7 días.

Otras terapias

Ivermectina tópica y benzoato de bencilo al 25% loción. Se debe aplicar en regiones infestadas (genital, anal, muslos, tronco, axilas, bigote, barba), la piel debe estar seca, no es necesario afeitar el área del pubis.

Se recomienda tratamiento a todos los contactos sexuales en un periodo retrospectivo de 3 meses, el paciente y su(s) contacto(s) sexual(es) deben evitar el contacto corporal y sexual hasta que haya pasado la infestación.

La presencia de piojos en pubis en niños no necesariamente indica abuso o actividad sexual, ya que pueden transmitirse por contacto corporal no genital de padres a hijos.

Los pacientes deben someterse a exámenes de detección de otras enfermedades de transmisión sexual.

Las infecciones agregadas deberán tratarse antes o al mismo tiempo que la pediculosis. Se recomienda no compartir ropa de cama.

Pitiriasis palpebral

La Guía Europea 2017 recomienda, por vía tópica, pediculicidas oclusivos como pomada oftálmica inerte de parafina, también óxido de mercurio amarillo al 1%, aplicando el ungüento como parche en el ojo cada 12 horas por 8-10 días.

Se puede utilizar permetrina 1% loción o crema en las pestañas o ivermectin oral 200 µg/Kg, 2 dosis con intervalo de una semana. El tratamiento debe acompañarse de remoción mecánica de piojos y liendres de las pestañas con pinzas finas.

La infestación se considera eliminada si, una semana después de terminar el tratamiento, no hay piojos vivos; si persiste, aplicar otro pediculicida.

Dato histórico

La Agencia Europea de Medicamentos retiró la licencia de lindano en 2008 por su efecto neurotóxico. En algunos países no pertenecientes a la Unión Europea, utilizan champú con lindano al 1%, no debe aplicarse por segunda vez. Contraindicado en embarazadas, lactantes y niños.

Prevención y promoción de la salud

La ropa de cama (sábanas, fundas de almohadas) y de vestir, incluidos sombreros, abrigos, bufandas, peluches, así como peines, cepillos, broches o sujetadores de cabello utilizados por personas infestadas antes del inicio del tratamiento, deben lavarse en seco o con agua caliente, los piojos expuestos a temperaturas mayores a 53.5 ˚C durante 5 minutos se mueren, también se pueden aislar en bolsas de plástico selladas por 2 semanas.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alcantara V, Rolain JM, Eduardo AG, *et al. Molecular detection of Bartonella quintana in human body lice from Mexico City*. Clin Microbiol Infect 2009;15(Suppl 2):93-4.

Ameen M, Arenas R, Villanueva J, Ruiz J, *et al. Oral ivermectin for the treatment of pediculosis capitis*. Pediat Infect Dis J 2010;29(11):991-3.

Arenas R, Ruiz Esmenjaud J, Morales CE, *et al. Ivermectina oral: cinco años de experiencia—Presentación de 34 parasitosis cutáneas: escabiosis, sarna costrosa, larva migrans, gnathostomiasis, pediculosis y demodecidosis*. Dermatol DCMQ 2003;1(1):20-9.

Barnett E, Palma K, Clayton B, Ballard T. *Effectiveness of isopropyl myristate/cyclomethicone D5 solution of removing cuticular hydrocarbons from human head lice (Pediculus humanus capitis)*. BMC Dermatology 2012:12:15.

Bechah Y, Capo C, Mege JL, Raoult D. *Epidemic typhus*. Lancet Infect Dis 2008;8(7):417-26.

Biler ED, Selver OB, Palamar M, Uner A, Uretmen O. *Unilateral phthiriasis palpebrarum infestation in a child during occlusion therapy for amblyopia: Case report*. Saudi J Opthalmol 2016; 30(1):78-80.

Bonilla DL, Cole PCh, Kjemtrup A, Osikowicz L, Kosoy M. *Risk factors for human lice and Bartonellosis among the homeless, San Francisco, California, USA*. Emerg Infect Dis 2014;20(10): 1645-51.

Bowles VM, VanLuvanee LJ, Alsop H, Hazan L, Shepherd K, Sidgiddi S, Allenby K, *et al. Clinical studies evaluating abametapir lotion, 0.74% for the treatment of head louse infestation.* Pediatr Dermatol 2018;00:1–6. https://doi.org/10.1111/pde.13612

Burgess IF, Brown CM, Burgess NA, Kaufman J. *Can head louse repellents really work? Field studies of piperonal 2% spray*. Peer J 2014;2:e351.

Burgess IF, Brunton ER, French R, Burgess NA. *Prevention of head louse infestation: a randomised, double-blind, crossover study of a novel concept product, 1% 1, 2-octanediol spray versus placebo*. BMJ Open 2014;4(5):e4634.

Candy K, Nicolas P, Adriantsoanirina V, Izri A, Durand R. *In vitro efficace of five essential oil against Pediculus humanus capitis*. Parasitol Res 2018;117(2):603-9.

Canyon DV, Speare R, Muller R. *Spatial and kinetic factors for the transfer for head lice (Pediculus capitis) between hairs*. J Invest Dermatol 2002;119:629-31.

Center for Disease Control and Prevention *Parasites-Lice.* Available at https://www.cdc.gov/parasites/lice/head/treatment.html. Access August 19, 2016.

Cummings C, Finlay JC, MacDonald NE. *Head lice infestations: A clinical update.* Paediatr Child Health.2018;23(1): e18-e24. doi: 10.1093/pch/pxx165.

Devera R. *Epidemiología de la pediculosis capitis en América Latina.* SABER. Revista multidisciplinaria del Consejo de Investigación de Oriente 2012;24(1):25-36.

Devore C, Schutze. *Head lice.* Pedatrics. 2015 May; 135(5):e1355-65. doi:10.1542/peds.2015-0746.

Dholakia S, Buckler J, Jeans JP, *et al. Pubic lice: an endangered species?* Sex Transm Dis 2014;41(6):388-91.

Elston DM. *Controversies concerning the treatment of lice and scabies*. J Am Acad Dermatol 2002;46:794-6.

Faccini MAA, Márquez AC, Bravo EDM, Calixto OJ, López CCA, Botero GCA, *et al. Bartonella quintana* and Typhus Group Rickettsiae Exposure among Homeless Persons, Bogotá, Colombia.Emerg Infect Dis 2017;23:1876-1879.

Feldmeier H. *Treatment of pediculosis capitis: a critical appraisal of the current literature*. Am J Clin Dermatol 2014;15(5):401-12.

Gravinatti ML, Faccini MAA, Ruys SR, Timenetsky J, Biondo AW. *Preliminary report of body lice infesting homeless pwoplw in Brazil.* Rev Inst Me Trop Sao paulo. 2018; 60:e9. doi: 10.1590/s1678-9946201860009.

Head lice. *Dimeticone is the pediculicide of choice*. Prescrire Int 2014;23(151):187-90.

Heukelbach J, Sonnberg S, Becher H, *et al. Ovicidal efficacy of high concentration dimeticone: a new era of head lice treatment*. J Am Acad Dermatol 2011;64(4):e61-2.

Hipolito RB, Mallorca FG, Zuniga-Macaraig ZO, *et al. Infestación de piojos en la cabeza: un solo fármaco versus terapia de combinación con un uno por ciento de permetrina y trimetoprima/sulfametoxazol.* Pediatría 2001;107(3)doi: 10.1542/peds.107.3.e30.

Jacobson C, Abel E. *Parasitic Infestations*. J Am Acad Dermatol 2007;56(6):1026-1043.

Lapeere H, Brochez L, Verhaeghe E, *et al. Efficacy of products to remove eggs of Pediculus humanus capitis (Phthiraptera: Pediculidae) from the human hair*. J Med Entomol 2014;51(2):400-7.

Ly TDA, Touré Y, Calloix C, Badiagas S, Raoult D, *et al. Changing Demographics and Prevalence of Body Lice among Homeless Persons, Marseille, France.* Emer Infect Dis 2017;23(11):1894-97.

Martins LG, Bernardes Filho F, Quaresma MV, *et al. Dermoscopy applied to pediculosis corporis diagnosis*. An Bras Dermatol 2014;89(3):513-4.

McCormack PL. *Spinosad: in pediculosis capitis*. Am J Clin Dermatol 2011;12(5):349-53.

Nutanson I. *Pediculosis corporis: an ancient itch*. Acta Dermatovenerol Croat 2007;15(1):33-8.

O'Donel AJ. *Arthropods and Human Skin*. Berlin: SpringerVerlag 1984.

Orkin M, Maibach H, Dahl MV. *Dermatología*. México DF: El Manual Moderno 1991;257-63.

Osterberg EC, Gaither TW, Awad MA, *et al. Correlation between pubic hair grooming and STIs: results from a nationally representative probability simple.* Sex Transm Infect 2017;93(3): 162-6.

Ozer PA, Kabatas EU, Gurkan A, Kurtul BE. *Treatment of Phthiriasis Palpebrarum Mimicking Conjunctivitis in a Newborn.* Indian J Pediatr. 2016;83(7): 730-1.

Piquero CJ, Piquero-CV, Pérez M, Quintero I, Ramirez B, Piquero-MJ. *Epidemiología de la Pediculosis capitis en escolares del Distrito Sanitario No 3 en Caracas, Venezuela.* Dermatología Venezolana. 2004; 42 (2): 19-22

Roberts RJ. *Head lice*. N Engl J Med 2002;346(21):1645-50.

booksmedicos.org

Salavastru CM, Chosidow O, Janier M, Tiplica GS. *European guideline for the management of pediculosis pubis.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31(9):1425-8

Sanchezruiz WL, Nuzum DS, Kouzi SA. *Oral ivermectin for the treatment of head lice infestation.* Am J Health Syst Pharm. 2018; 75(13):937-43.

Secretaría de Salud. *Estrategia integral de promoción de la salud para la prevención, atención y control de la infestación por piojos (pediculosis).* 2015.

Secretaria de Salud. *Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de pediculosis capitis en escolares y adolescentes.* 2013.

Shashindran CH, Gandhi IS, Krishnasamy S, *et al. Oral therapy of pediculosis capitis with cotrimoxazol*. Br J Derm 1978; 98(6):699.

Soleimani AM, Jaberhashemi SA, Zare M, Sanei DA. *Prevalence of head lice infestation and pediculicidal effect of permethrine shampoo in primary school girls in a low-income area in southeast of Iran.* BMC Dermatol. 2017;17(1): 10. doi: 10.1186 / s12895-017-0062-9.

Speare R, Canyon DV, Cahill C, Thomas G. *Comparative efficacy of two nit combs in removing head lice (Pediculus humanus var. capitis) and their eggs*. Int J Dermatol 2007; 46(12):1275-8.

Valle BMA, Muñoz de la TA, González PGJ, *et al. Prevalencia y recidiva de pediculosis en tres escuelas primarias públicas de Zapopan, Jalisco, durante el ciclo escolar 2015-2016.* Salud y Administración. 2017;10(4):9-15.

Wolf R, Davidovici B. *Treatment of scabies and pediculosis: facts and controversies*. Clin Dermatol 2010; 28(5):511-8.

Zalaudek I, Giacomel J, Cabo H, *et al. Entodermoscopy: a new tool for diagnosing skin infections and infestations*. Dermatology 2008; 216(1):14-23.

booksmedicos.org

Escabiasis

CAPÍTULO 88

Sinonimia

Escabiosis, sarna, roña, rasquiña, acariasis, sarna humana, sarna sarcóptica.

Definición

Dermatosis que tiende a ser generalizada, con predominio en pliegues y genitales; se caracteriza por pápulas, costras hemáticas, pequeñas vesículas y túneles; es transmisible, por lo general familiar, y causa prurito nocturno. Se origina por *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*; es de notificación obligatoria.

Datos epidemiológicos

Su distribución es mundial; se estima una prevalencia en todo el mundo de 300 millones por año. En algunas comunidades pobres se considera su frecuencia inaceptablemente alta, lo que representa un verdadero problema de salud pública, aunque todavía se clasifica dentro de las enfermedades olvidadas. Afecta a ambos sexos, y a todos los grupos de edad, razas y clases sociales; los mayores índices de infestación se dan en los niños y jóvenes; predomina en los estratos socioeconómicos bajos; aunque la reciente epidemia en Estados Unidos y Europa ha afectado a todos. Se observa en 2 a 4% de los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Explica 2 a 4% de la consulta dermatológica en Estados Unidos.

Es endémica en muchos países subdesarrollados, y se presentan brotes epidémicos cíclicos cada 10 a 15 años, con frecuencia de 2 a 20%. Se transmite de una persona a otra, mediante fómites (los ácaros son viables durante 2 a 3 días) o por contacto sexual, por lo que es frecuente su presentación como pequeñas epidemias familiares o comunales, o en instituciones como escuelas, guarderías, hospitales generales y psiquiátricos, reclusorios, residencias de ancianos, campamentos y gimnasios. Es una de las dermatosis más frecuentes en personas indigentes; la favorecen la falta de higiene, el hacinamiento y la promiscuidad.

En México, la tendencia es descendente, en el año 2000 se reportaron 87 155 casos y en 2009, 60 647, con un decremento de 30%, el acumulado en esa década es de 794 473 casos en la población general; 57% en mujeres y 43% en varones. En 2009 la incidencia nacional fue de 56 por 100 000 habitantes, los grupos de edad más afectados fueron: menores de 1 año, de 1 a 4 años y de 5 a 9 años de edad, con tasas de incidencia de 176, 132 y 87 por 100 000 habitantes, respectivamente; los estados con tasas iguales o mayores a 56 por 100 000 habitantes fueron Tabasco, Campeche, Quintana Roo, Chiapas, Oaxaca, Yucatán y Veracruz.

Etiopatogenia

La mayor parte de los casos en humanos depende del ácaro *S. scabiei* var. *hominis*, parásito obligatorio que se multiplica en la piel humana (fig. 88-1). Las hembras miden 300 a 500 µm, y los machos, 162 a 210 µm, tienen cuatro pares de patas, y espículas en el dorso. Los machos mueren después de la fecundación; la hembra vive en promedio 4 a 6 semanas en un túnel que excava en la capa córnea, paralelo a la superficie cutánea, al final del cual muere; deposita 40 a 50 huevos en la trayectoria, que luego pasan por los estados de larva (ocho pares de patas), ninfa y adulto, en 14 días. La transmisión ocurre en estas etapas, tradicionalmente se señala que por cada persona hay alrededor de 10 a 15 parásitos adultos; sin embargo, en algunos pacientes se han encontrado entre 20 y 60.

El periodo de incubación es de 2 a 6 semanas; aparece una erupción generalizada por un fenómeno de sensibilización que estimula la formación de anticuerpos IgE; en la reinfección el prurito es inmediato. La secuencia inmunitaria es poco clara. En casos graves, la predisposición a susceptibilidad al parecer se correlaciona con IgE y una respuesta

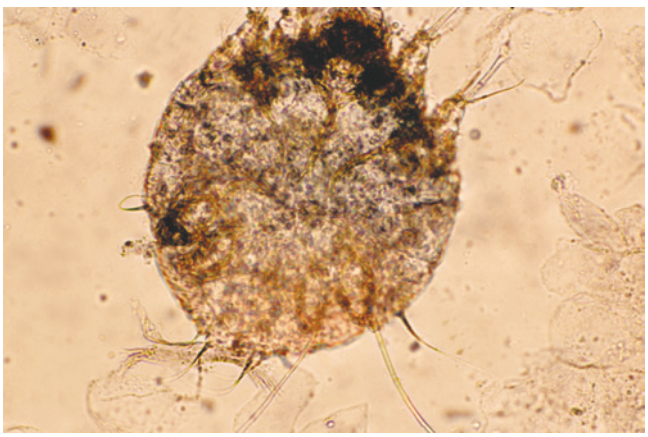


Figura 88-1. *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* (negro de clorazol, 40×).

booksmedicos.org

Th2, en cambio una respuesta de interferón-γ se relaciona con respuesta Th1, que promueve la resistencia al parásito y el control del mismo; sin embargo, la regulación de citocinas es muy compleja, así como los mecanismos de resistencia adquirida o evasión de la defensa inmunitaria.

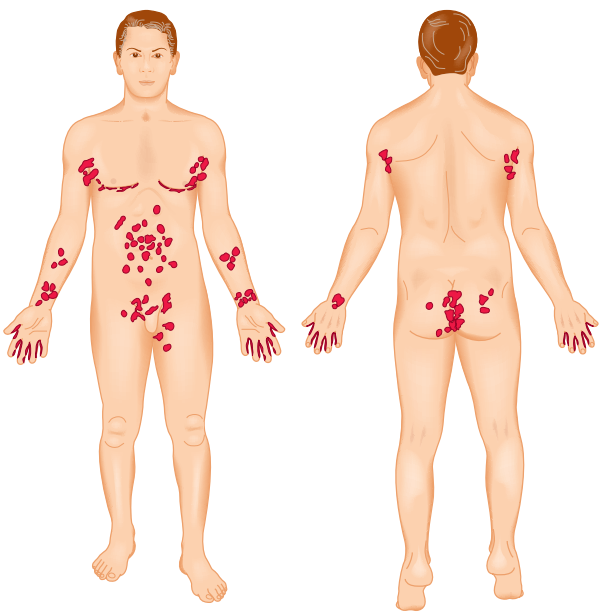
En general los infiltrados de linfocitos orientan hacia hipersensibilidad tardía, y el aumento de IgE, hacia hipersensibilidad inmediata; esto evita la multiplicación de parásitos, pero no los elimina. Se ha encontrado también activación de mastocitos, estimulados por alguna estructura antigénica (ácaros, heces, huevos u otros). La forma nodular representa una reacción de hipersensibilidad a los antígenos, y las lesiones no son contagiosas. En pacientes con infección por VIH, las manifestaciones son atípicas, exageradas o costrosas, y dependen de recuento bajo de linfocitos CD4+. En los casos de sarna noruega, por un defecto inmunitario del huésped, se encuentran miles de ácaros, así como cifras reducidas de IgA y altas de IgE.

Clasificación

Escabiasis de lactantes, niños, adultos, ancianos, de personas limpias, nodular e incógnita, y sarna noruega, así como la transmitida por animales.

Cuadro clínico

En lactantes y niños la dermatosis es generalizada; las lesiones predominan en la piel cabelluda, palmas de las manos, plantas de los pies y pliegues. En adultos casi nunca afecta la cabeza, piernas y pies. La dermatosis está limitada por líneas imaginarias que pasan por los hombros y las rodillas (líneas de Hebra; esquema 88-1), y afecta la cara anterior de las muñecas (fig. 88-2); los pliegues interdigitales



Esquema 88-1. Topografía de la escabiasis.

Figura 88-2. Escabiasis impetiginizada: signo del cirujano.

de manos; axilas; caras internas de brazos, antebrazos y muslos; ombligo; pliegue interglúteo; escroto y pene. En mujeres puede observarse también en los pliegues submamarios y los pezones (fig. 88-3). Hay abundantes pápulas y costras hemáticas. Pocas veces se observan las lesiones elementales características: un túnel de 2 a 3 mm, sinuoso, ligeramente pigmentado, con una pequeña vesícula en la parte terminal; en las personas de raza blanca son más visibles en las palmas de las manos, las plantas de los pies y el pene; algunos llaman inadecuadamente surco al túnel. La evolución es aguda, subaguda o crónica; el prurito es muy intenso, principalmente el nocturno; casi siempre existen otros miembros de la familia afectados. Puede haber prurito persistente incluso después del tratamiento adecuado.

En ancianos el prurito es intenso y se presenta poca reacción inflamatoria, y puede afectar la piel cabelluda y la cara; la sarna ampollar es una manifestación atípica con lesiones muy semejantes al penfigoide (incluso con depósitos de IgG en la membrana basal). En personas limpias las le-

Figura 88-3. Eccema del pezón por escabiasis.

booksmedicos.org

Figura 88-4. **A**, **B** y **C.** Escabiasis en lactantes.

siones son muy escasas; predominan en axilas, pliegues interdigitales y genitales; a veces sólo hay prurito; pueden aparecer ronchas o dermografismo.

En niños suele haber pústulas y costras melicéricas en los dedos, lo que impide cerrar las manos (signo del ciruja-

Figura 88-5. Escabiasis, signo del cielo estrellado.

no) (figs. 88-2 y 88-4); en lactantes se puede acompañar de eccema; en el abdomen las pápulas y costras son tan abundantes que dan el aspecto de "cielo estrellado" (fig. 88-5).

La *variedad nodular* ocurre en 7%; se observan lesiones persistentes que afectan preferentemente el escroto, y en ocasiones las ingles y axilas (fig. 88-6). La forma incógnita se debe a enmascaramiento debido al uso de glucocorticoides.

En la sarna transmitida por animales, la fuente son mascotas como perros y gatos; afecta tronco, brazos y abdomen, y rara vez los pliegues y genitales. Existen pápulas y vesículas, no se observan túneles, y la evolución es muy corta, porque en humanos esta variedad de ácaros no completa el ciclo.

Complicaciones

Impétigo secundario (figs. 88-2 y 88-4) y dermatitis por contacto; son menos frecuentes los abscesos, linfangitis, adenitis, eritema tóxico, fiebre reumática, sepsis y glomerulonefritis en casos muy extensos con infección agregada, lo que conlleva a enfermedad renal crónica.

Figura 88-6. Escabiasis nodular: lesiones en el escroto.

booksmedicos.org

88a Sarna costrosa

Sinonimia

Escabiasis o sarna noruega.

Se origina por *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* o *canis*. La aparición es insidiosa, muchas veces como una escabiasis común, o puede ser de origen canino; las lesiones son muy diseminadas; predominan en superficies de extensión, codos, rodillas, pequeñas articulaciones, palmas de manos y plantas de los pies; hay placas hiperqueratósicas eritematoescamosas (psoriasiformes), con escamas gruesas de 3 a 15 mm, de color amarillo-verdoso, adherentes, que al desprenderse dejan aspecto de piedra pómez (fig. 88-7); puede ser veritrodérmica (fig. 88-8). Puede acompañarse de linfadenopatía y de eosinofilia. Se presenta en los pacientes con síndrome de Down; trastornos mentales; lepra; embarazadas; alteraciones inmunitarias, en quienes usan glucocorticoides locales y especialmente en los pacientes con sida (fig. 88-5); en homosexuales con infección por VIH a menudo hay lesiones en las nalgas y la región perianal. Su relación con un incremento en IL-17 puede ser en el futuro una clave del tratamiento.

Figura 88-7. **A.** Sarna costrosa infantil en cuerpo. **B.** Rostro. **C.** Acercamiento en pie.

Figura 88-8. **A.** Sarna costrosa, lesiones ungueales. **B.** Lesiones podales.

booksmedicos.org

Datos histopatológicos

En la epidermis, en la capa córnea o en la granulosa se encuentran túneles con edema intracelular, espongiosis o formación de vesículas intraepidérmicas, e invasión por neutrófilos y eosinófilos; se presenta acantosis leve. La dermis papilar muestra edema, vasodilatación e infiltrados perivasculares de linfocitos, histiocitos, mastocitos y eosinófilos. En diferentes regiones del túnel pueden observarse *Sarcoptes* en cualquier etapa evolutiva (adultos, huevos, heces) (fig. 88-9). En la forma nodular se observa infiltrado mixto denso y perivascular, y muchos eosinófilos; no hay parásitos. En la sarna costrosa se encuentran hiperqueratosis acentuada y muchos parásitos.

Dermatoscopia

Se identifica una estructura triangular o en V (ala delta) que corresponde a la parte frontal del parásito.

Datos de laboratorio

Ninguno es indispensable para el diagnóstico, el cual se confirma con el dato epidémico familiar. Los pequeños túneles pueden demostrarse al verter una gota de tinta china diluida en un extremo. El diagnóstico es definitivo si se descubren ácaros, huevos o heces; una manera sencilla de buscarlos es colocar una gota de aceite en una hoja de bisturí y raspar una pápula o el extremo de un túnel hasta sangrar ligeramente, luego se vierte el aceite en un portaobjetos, se le coloca un cubreobjetos, y se observa al microscopio (fig. 88-10). En la sarna costrosa el raspado de las lesiones, con observación de escamas o el material subungueal con aceite o hidróxido de potasio (KOH) o negro de clorazol, muestra abundantes parásitos (cap. 1). Son auxiliares el dermoscopio y la videodermoscopia. En el primero se observan estructuras triangulares de color marrón al final de líneas curvas blanquecinas (signo del triángulo o ala delta), la parte pigmentada corresponde a la parte anterior del parásito y la curveada a su parte posterior translúcida; en la sarna canina existen pápulas cubiertas de una costra curvilínea. Para el diagnóstico se encuentran en etapas de investigación una prueba epicutánea, la serología y la biología molecular.

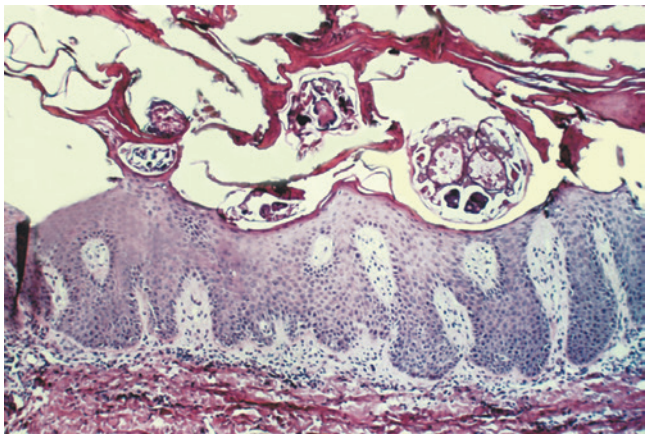


Figura 88-9. Biopsia con ácaros en epidermis (H y E, 4×).

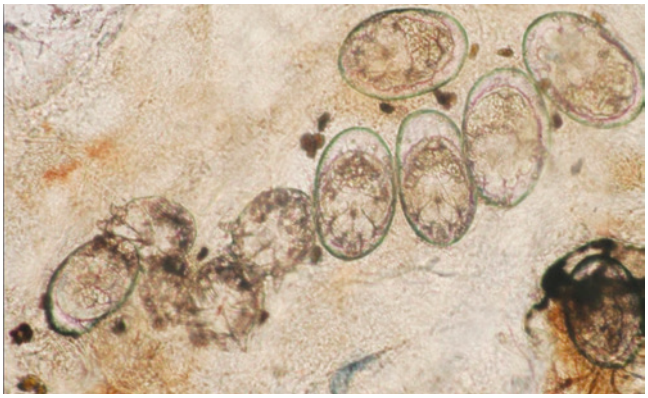


Figura 88-10. *Sarcoptes scabiei*, huevos, ácaros y heces en observación directa (10×).

Diagnóstico diferencial

Cimiciasis (fig. 17-2), pitiriasis rosada (figs. 45-1 y 45-2), urticaria (fig. 20-1), dermatitis medicamentosas (fig. 11-5), pediculosis (fig. 87-7), secundarismo sifilítico (fig. 51-8), dermatitis herpetiforme (fig. 42-1), liquen plano (fig. 49-1), histiocitosis X, enfermedad de Darier (fig. 59-1), prurito o prurigo gestacional, pápulas y placas pruriginosas del embarazo (fig. 41-4) dermatosis lineal por IgA, delirio de parasitosis, linfomas. *Sarna costrosa:* psoriasis (figs. 48-10 y 4816), pitiriasis *rubra* pilar (fig. 46-1), eccema de manos y liquen simple (fig. 6-1), síndrome de Basex y paquioniquia congénita (fig. 137-1); dermatitis por contacto al níquel (sarna al níquel). En niños es necesario excluir fundamentalmente acropustulosis.

Tratamiento

Primero se deben atender las complicaciones, si se presentan. La terapéutica debe ser familiar, con lavado diario de la ropa personal y de cama que pueden actuar como fómites. Se ha documentado la transmisión indirecta; sin embargo, es controversial el tratamiento de los contactos cercanos sin manifestaciones clínicas o de la pareja sexual sin examinar y en forma profiláctica. La aplicación de un insecticida en el cuarto y la cama por 2 o 3 días es recomendable, pero no indispensable.

Se ha retirado del mercado el hexacloruro de gammabenceno (lindano) al 1% (debido a que se absorbe en 10% y puede ser tóxico en lactantes, embarazadas o pacientes con crisis convulsivas). Otra opción era el monosulfato de tetraetiltiuram al 25% en solución alcohólica (producía "efecto Antabuse" [eritema, edema y taquicardia]). También se ha abandonado en sarna costrosa el tiabendazol y la butazolidina.

booksmedicos.org

Está disponible el benzoato de bencilo al 20% en cualquier preparación comercial o en aceite de almendras dulces, o el crotamitón al 10% en crema. El método para aplicar cualesquiera de estos fármacos es el siguiente: se frota durante 10 min, se deja toda la noche, y se elimina al día siguiente mediante baño; se aplica en todo el cuerpo desde el cuello, en especial en las manos y regiones intertriginosas y bajo las uñas; la aplicación se repite 3 a 5 días; es necesario evitar el tratamiento excesivo. En lactantes, embarazadas o pacientes con trastornos neurológicos da buen resultado la aplicación de un frote escabicida (manteca benzoada, 120 g, azufre precipitado, 10 a 20 g, y benzoato de bencilo, 10 g), que se frota durante 20 min, del cuello hacia abajo, se deja media hora y luego se lava con agua y jabón; también puede usarse azufre precipitado al 6% en vaselina tres noches consecutivas, con el inconveniente del mal olor, y pigmentación de la ropa (Apéndice 1). También se emplean las piretrinas, como permetrina o decametrina al 5% en solución en una sola aplicación en personas de cualquier edad; en niños se utilizan a partir de los dos meses de edad; estos productos son neurotóxicos para los parásitos; son categoría B para embarazadas. Recientemente se ha observado que si al terminar el tratamiento con el escabicida seleccionado se aplica crotamitón otros tres días, el prurito disminuye con mayor rapidez (se deprime la respuesta de los mastocitos y se eliminan restos de parásitos). Asimismo, es muy eficaz la ivermectina por vía oral, 200 µg/kg en una sola dosis (dos tabletas de 6 mg en adultos); casi siempre hay que repetir la dosis a los siete días; no se recomienda en menores de dos años de edad, pacientes con daño hepático, embarazadas o en mujeres que amamantan. Ya se ha documentado resistencia a este medicamento. Se pueden combinar permetrina por vía tópica e ivermectina por vía oral en una sola administración; dan mejor resultado.

En niños y adultos se ha probado la ivermectina por vía tópica al 1% (400 µg/kg por dosis), que se presenta en solución de propilenglicol; no está disponible en muchos países. En general, los tratamientos no deben repetirse antes de un mes, pues el prurito puede durar este tiempo después de terapéutica adecuada; durante los días de tratamiento o al finalizar las aplicaciones, se recomienda aplicar *cold cream* o linimento oleocalcáreo. Rara vez se requiere un antihistamínico por vía oral o un glucocorticoide por vía tópica (véase cap. 169). En lesiones nodulares pueden ser necesarios los glucocorticoides por vía tópica o intralesional (véase cap. 169), o el alquitrán de hulla al 5%, o tacrolimus o pimecrolimus en crema. La sarna transmitida por animales cura sola al evitar el contacto con animales de compañía.

En la sarna noruega se recomiendan los mismos tratamientos de manera secuencial. La ivermectina se utiliza a razón de 200 µg/kg en dosis única; por lo general es necesario repetirla en una semana.

En el pasado, lo poco práctico de los tratamientos tópicos y lo incómodos que resultaban ser, propiciaban que los pacientes no cumplieran con las indicaciones a cabalidad, pero ahora el tratamiento oral es un paradigma que tal vez pueda ayudar en la erradicación de esta milenaria enfermedad.

Bibliografía

Abdel-Latif AA, Elshahed AR, Salama OA, Elsaie ML. *Comparing the diagnostic properties of skin scraping, adhesive tape, and dermoscopy in diagnosing scabies.* Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat 2018;27(2):75-78.

Albakri L, Goldman RD. *Permethrin for scabies in children.* Can Fam Physician 2010;56(10):1005-6.

Arenas R, Ruiz-Esmenjaud J, Morales CE, *et al. Ivermectina oral: cinco años de experiencia –Presentación de 34 parasitosis cutáneas: escabiosis, sarna costrosa, larva migrans, gnathostomiasis, pediculosis y demodecidosis*. Dermatol DCMQ 2003;1(1): 20-9.

Aubin F, Humbert P. *Ivermectin for crusted (Norwegian) scabies*. N Eng J Med 1995;332(9):612.

Chouela EN, Abeldaño AM, Pellerano G, *et al. Equivalent therapeutic efficacy and safety of ivermectin and lindane in the treatment of human scabies*. Arch Dermatol 1999;135:651-5.

Chung SD, Wang KH, Huang CC, Lin HC. *Scabies increased the risk of chronic kidney disease: a 5-year follow-up study*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28(3):286-92.

Dirección General Adjunta de Epidemiología, SSA. *Casos de Escabiosis (B86) por grupo de edad. Estados Unidos Mexicanos: población general* 2000-2009.

Galvany-Rossell LK, Salleras-Redonnet M, Umbert-Millet P. *Sarna ampollosa con respuesta terapéutica a la ivermectina*. Actas Dermosifiliogr 2009;100:81-84.

Hay RJ, Steer AC, Engelman D, Walton S. *Scabies in the developing world–its prevalence, complications, and management*. Clin Microbiol Infect 2012;18(4):313-23.

Hengge U, Currie B, Jäger G, Lupi O, Schwartz R. *Scabies: a ubiquitous neglected skin disease*. Lancet Infect Dis 2006;6:769-79.

Heukelbach J, Mazigo HD, Ugbomoiko US. *Impact of scabies in resource-poor communities*. Curr Opin Infect Dis 2013;26(2): 127-32.

Iglesias DL, Guerra TA, Ortiz RP. *Tratado de Dermatología*. Madrid. Interamericana-McGraw-Hill. 2a ed 2004:55-57.

Kristjansson A, Smith M, Gould J, Gilliam A. *Pink pigtails are a clue for the diagnosis of scabies*. J Am Acad Dermatol 2007;57: 174-5.

Lacarrubba F, Micali G. *Videodermatoscopy enhances the diagnostic capability in a case of scabies of the scalp*. G Ital Dermatol Venereol 2008;143(5):351-2.

Liu X, Walton SF, Murray HC, *et al. Crusted scabies is associated with increased IL-17 secretion by skin T cells.* Parasite Immuno 2014;36(11):594-604.

booksmedicos.org

Macotela-Ruiz E, Peña-González G. *Tratamiento de la escabiasis con ivermectina por vía oral*. Gac Méd Mex 1993;129:201-5.

McLean FE. *The elimination of scabies: a task for our generation*. Int J Dermatol 2013;52(10):1215-23.

Morales L, Arenas R. *Escabiosis, tratamiento de 40 pacientes con ivermectina oral*. Dermatol CMQ 2006;4(4):237-41.

Mumcuoglu KY, Gilead L. *Treatment of scabies infestations*. Parasite 2008;15(3):248-51.

O'Donell-Alexander J. *Arthropods and Human Skin*. Berlin: Springer-Verlag 1984:227-92.

Sharma R, Singal A. *Topical permethrin and oral ivermectin in the management of scabies: A prospective, randomized, double blind, controlled study*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011; 77(5):581-6.

Tesner B, Williams O, Brodell R. *The patophysiologic basis of scabietic nodules*. J Am Acad Dermatol 2007;(57Supl.):S56S57.

Walter B, Heukelbach J, Fengler G, *et al. Comparison of dermoscopy, skin scraping, and the adhesive tape test for the diagnosis of scabies in a resource-poor setting*. Arch Dermatol 2011;147(4):468-73.

Walton SF. *The immunology of susceptibility and resistance to scabies*. Parasite Immunol 2010;32(8):532-40.

Wolf R, Davidovici B. *Treatment of scabies and pediculosis: facts and controversies*. Clin Dermatol 2010;28(5):511-8.

Zalaudek I, Giacomel J, Cabo H, *et al. Entodermoscopy: a new tool for diagnosing skin infections and infestations.* Dermatology 2008;216(1):14-23.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 89

Larva *migrans*

Sinonimia

Eritema reptante, dermatitis verminosa serpiginosa.

Definición

Larva *migrans** es una dermatosis aguda producida por parásitos móviles en la piel, como *Ancylostoma caninum* y *A. braziliense*; se adquiere por contacto con heces de perros y gatos, presentes en suelos arenosos; predomina en espalda y extremidades, sobre todo en las plantas de los pies; se caracteriza por trayectos sinuosos eritematosos móviles, migratorios y pruriginosos; puede curar sola.

Datos epidemiológicos

Aparece en cualquier raza, edad y sexo. El anquilostoma se encuentra más a menudo en suelos arenosos de las zonas tropicales. Tiene distribución mundial, con predominio en África, sudeste de Asia, costas del Mediterráneo, sudeste de Estados Unidos, el Caribe, México, Centroamérica y Sudamérica. En Europa casi siempre es una parasitosis importada de países latinoamericanos. En México predomina en las costas de los estados de Tamaulipas, Veracruz, Tabasco y Guerrero. Algunos casos se deben a otras especies como *Ancylostoma duodenale, Necator americanus, A. ceylanicum, A. stenocephala, Bunostomum phlebotum* y *Necator suillus*, en Japón la causa más frecuente es *Spiruroidea*.

Etiopatogenia

Se origina por varias especies de nematodos, como *A. caninum* y *A. braziliense* y *Uncinaria stenocephala* cuyo huésped natural y reservorio son los perros y gatos (en el intestino), los cuales eliminan en las heces huevos fecundados (25 000 a 30 000 huevos por día) que, en suelos arenosos y condiciones favorables de humedad y calor, eclosionan en 24 horas en larvas rabditiformes no infectantes, al cabo de una semana, estás maduran a larvas filariformes infectantes y penetran por la piel de quienes están en contacto con el excremento de esos animales al caminar descalzos o dormir en la playa. El humano constituye un huésped irregular, por lo que su parasitismo es limitado, aunque pueden persistir por meses. La larva mide cerca de 1 cm de largo; después de penetrar, cava un túnel en la epidermis o en la unión dermoepidérmica, se sitúa en la parte terminal, y desencadena una reacción inflamatoria o vesículo-ampollar por la producción de enzimas proteolíticas o liberación de antígenos de la larva; se acepta que no poseen colagenasas específicas para la penetración de membrana basal y dermis; en estudios experimentales se ha observado que penetra por folículos pilosos y glándulas sudoríparas. El periodo de incubación dura días, semanas o excepcionalmente meses.

Si llega al torrente sanguíneo suscita un exantema pruriginoso, o síndrome de Loeffler; este último es una reacción alérgica a sustancias liberadas por destrucción de larvas, y se caracteriza por infiltración pulmonar y eosinofilia. La quimiotaxis de eosinófilos parece deberse a reactividad por IgE, propiedades quimiotácticas directas, mecanismos dependientes de células T, y complejos inmunitarios. *Ancylostoma braziliense* está más relacionado con lesiones cutáneas, y *A. caninum* con enteritis eosinofílica, neumonitis eosinofílica, miositis localizada, foliculitis, lesiones seudofurunculoides, eritema multiforme y lesiones oftalmológicas (neurorretinitis subaguda unilateral).

Cuadro clínico

Puede afectar cualquier parte del cuerpo, con predominio en plantas de los pies, espalda, nalgas y muslos; empieza con una pápula a las pocas horas de la penetración, y en 4 a 6 días se establecen las lesiones, que se caracterizan por una o varias trayectorias ligeramente elevadas, móviles y migratorias, sinuosas y eritematosas, de 2 a 4 mm de ancho y varios centímetros de largo, con una vesícula en la parte terminal; avanza varios milímetros o 1 a 2 cm cada día, sobre todo por la noche (figs. 89-1 y 89-2). En ocasiones pueden aparecer de manera simultánea numerosos trayectos en diferentes áreas de la superficie corporal desprotegidas por la ropa, en contacto con suelo contaminado.

La evolución es aguda y muy pruriginosa o dolorosa; hay excoriaciones, costras y en ocasiones infección secundaria por *Staphylococcus aureus* y estreptococos, que pueden dar lugar a glomerulonefritis. El padecimiento es autolimitado y puede durar 2 a 8 semanas, rara vez hasta seis meses. La localización oral es rara, se ha descrito como estomatitis migratoria parasitaria; un caso se ha relacionado a edema del nervio óptico y trastornos visuales que fueron reversibles con tratamiento.

* El síndrome de larva *migrans* abarca las parasitosis causadas por nematodos de los géneros: *Uncinaria, Ancylostoma, Necator* y *Gnathostoma*.

booksmedicos.org

Figura 89-1. **A** y **B.** Larva *migrans* podal. **C.** Larva *migrans* cutánea.

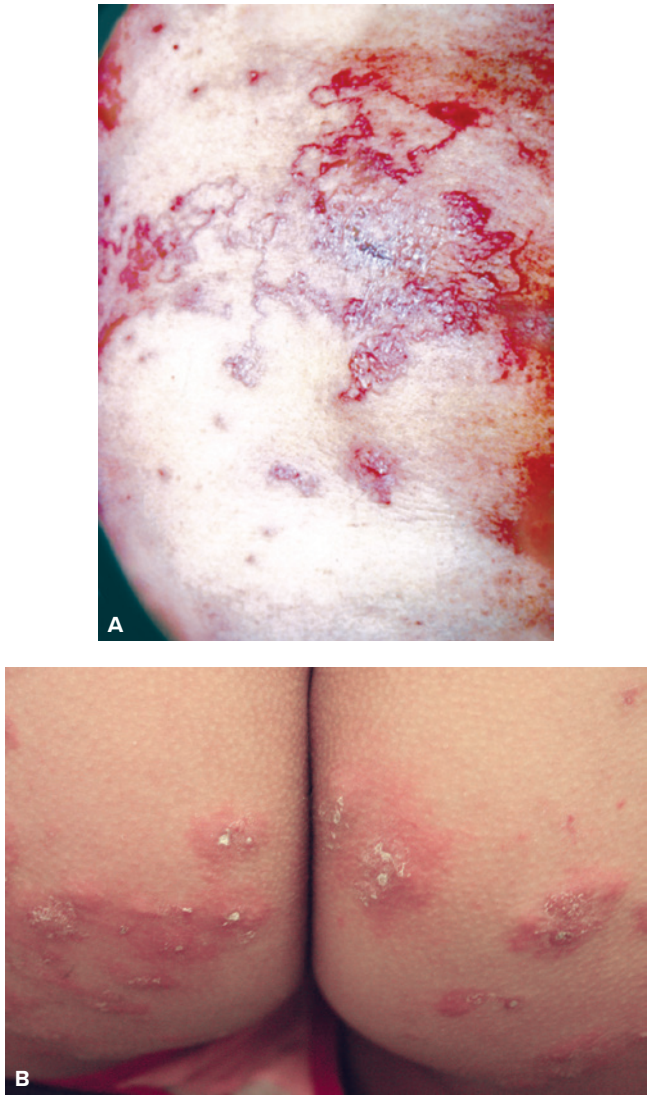


Figura 89-2. **A.** Larva *migrans*. Lesiones diseminadas. **B.** Lesiones diseminadas iniciales.

Dermatoscopia

Estructuras marrones translúcidas corresponden al cuerpo de la larva, y los vasos rojos puntiformes al surco vacío.

Datos histopatológicos

En una epidermis acantósica hay focos espongióticos y una formación canalicular epidérmica o dermoepidérmica, que en general no rebasa la basal. En la dermis se observan vasodilatación e infiltrados inflamatorios de linfocitos y numerosos eosinófilos; es excepcional encontrar la larva.

Datos de laboratorio

Eosinofilia y elevación de IgE. Es auxiliar la dermoscopia, se pueden observar estructuras color marrón, translúcidas, con arreglo segmentario, que corresponden al cuerpo de la larva; en el túnel vacío se ven vasos puntiformes. Con microscopia confocal se observa una imagen oscura en "panal interrumpido" o falta de continuidad en el dibujo normal de la piel, que corresponde al túnel, y una estructura oval refráctil que corresponde al cuerpo de la larva. Se ha usado tomografía de coherencia óptica. En algunos centros se dispone de ELISA (valoración inmunosorbente ligada a enzimas) y reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (*real-time polymerase chain reaction* [RT-PCR]).

Diagnóstico diferencial

Otras larvas, miasis (figs. 89-3 y 89-4), gnathostomiasis (fig. 89-5).

Tratamiento

Destrucción de la larva por aplicación de cloruro de etilo o cloroformo, o criocirugía en la parte terminal del túnel, o incluso resección de esta porción. Es satisfactoria la ivermec-

booksmedicos.org

tina, 200 µg/kg (dos tabletas de 6 mg en adultos) en dosis única.

En adultos también se recomienda albendazol, 400 mg (20 mL de suspensión contienen 200 mg, y una tableta, 200 mg) en dosis única; es posible que se requiera durante 3 a 7 días. Una alternativa es el tiabendazol, 20 a 50 mg/kg/día divididos en dos dosis durante 3 o 4 días, dos ciclos con siete días de separación; debe ingerirse con algún alimento a fin de evitar mareos, náusea, vómito y dolor abdominal. Es difícil conseguir este medicamento en México.

Puede usarse tiabendazol en crema al 2% o loción al 10 a 15%, que se frota 2 a 3 veces al día por 5 a 10 días; crotamitón al 10% en loción o crema que se aplica dos veces al día durante cinco días, o una solución de dimetilsulfóxido. Una nueva alternativa es crema de ivermectina al 1%.

En larva *migrans* visceral y gnathostomiasis, el mejor tratamiento es la ivermectina, 200 µg/kg (dos tabletas de 6 mg en adultos) en dosis única, pero casi siempre es necesario repetirla a la semana o dar el doble de la dosis; no se recomienda en menores de dos años de edad ni en mujeres embarazadas o que amamantan. Otra opción es la dietilcarbamazina (Hetrazan), 5 mg/kg/día durante 10 días, por lo que se administran cinco tabletas de 50 mg/día; también son eficaces el praziquantel, 30 mg/kg/día durante siete días (una gragea de 600 mg tres veces al día en adultos), y la fenilbutazona, 200 mg cada 12 h durante cinco días.

La tungiasis se trata con albendazol o ivermectina, pero la medida más apropiada es la extracción quirúrgica del parásito; puede ser necesario el uso de antibióticos si existe infección agregada, así como profilaxis para el tétanos; se debe recomendar el uso de ropa y calzado apropiados, y el aceite de coco que es repelente e impide la penetración del parásito; recientemente se recomienda la dimeticona por siete días.

89a • Larva *currens*

Sinonimia

Larva *migrans* por *Strongyloides stercoralis*. Se observa en pacientes con estrongiloidosis intestinal crónica. Predomina en nalgas y región perianal; las lesiones crecen con rapidez; se desplazan hasta a 10 cm por hora y son de tipo urticarial.

89b • Larva *migrans* visceral

Depende de *Toxocara canis* o *Ascaris lumbricoides*; la larva se desarrolla en el intestino y genera una lesión inespecífica, como eritema, ronchas y pápulas.

89c • Miasis

Sinonimia

Colmoyote, moyocuil.

Se origina por larvas de moscas, como *Dermatobia hominis*, que se alimentan de tejidos vivos o muertos (fig. 89-3). Puede ser secundaria y presentarse en heridas y úlceras, o primaria; se observa una forma migratoria subcutánea y una cavitaria. Es más frecuente en las partes expuestas y puede haber lesiones furunculoides con dolor y sensación de movimiento (fig. 89-4). Predomina en el sudeste de México y en Centroamérica y Sudamérica.

Larvas de especies como *Lucilia sericata* (mosca verde) se usan para limpiar heridas en condiciones controladas.

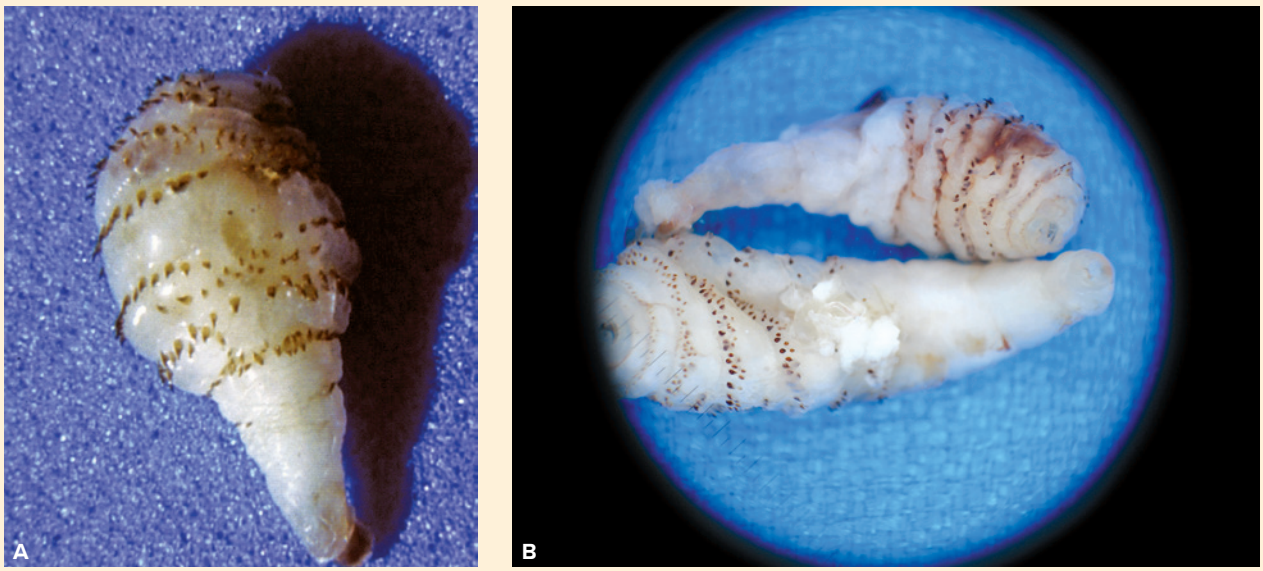


Figura 89-3. **A** y **B.** *Dermatobia hominis*.

booksmedicos.org

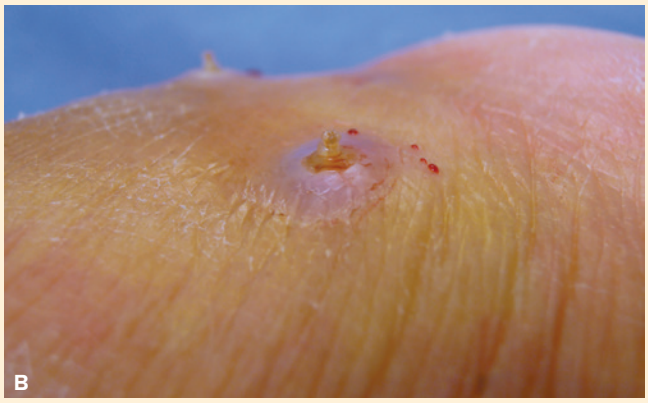


Figura 89-4. **A** y **B.** Miasis furunculoidea.

El tratamiento contra las larvas en úlceras consiste en agua y jabón, antisépticos tópicos y antibióticos orales. En formas furunculoides puede efectuarse ecografía con sistema Doppler para precisar el diagnóstico y conocer el número de parásitos; éstos se extraen por expresión o bien desbridamiento quirúrgico; este procedimiento se facilita si se evita su rotura; se intenta obstruir el orificio donde respira la larva mediante la aplicación de compresas con cloroformo, o de esparadrapo (tela adhesiva), durante 24 horas y así favorecer la adherencia de la larva; se aplica anestésico tópico o intralesional o crema de ivermectina al 1%, y como remedios populares se aplica anís, vaselina, grasa de cerdo, tabaco, jamón e incluso goma de mascar.

89d Gnathostomiasis

Sinonimia

Larva *migrans* profunda, paniculitis nodular migratoria eosinofílica.

Figura 89-5. *Gnathostoma* sp.: luz polarizada.

Es endémica en Asia y Latinoamérica; en México predomina en Tamaulipas, Oaxaca, Nayarit, Sinaloa, Veracruz y Guerrero. Ha aumentado en lugares no endémicos por las comidas étnicas o exóticas. Se produce por nematodos del género *Gnathostoma*, que reúne cerca de 20 especies, entre ellas: *G. spinigerum* (Asia), *G. binucleatum* (México). *G. hispidum*, *G. nipponicum* y *G. dolorosei*; las especies difieren entre sí por la forma y las espículas que cubren su cuerpo (fig. 89-5): el *Gnathostoma* en etapa larvaria necesita dos huéspedes intermediarios y uno final para completar el ciclo; el primer huésped intermediario es un crustáceo (*Ciclops*) que sirve de alimento al segundo huésped de este tipo (pescados, reptiles o anfibios), donde las larvas migran hacia los músculos y constituyen la forma infectante; en el huésped final (perros, gatos) no evoluciona, pero permanece viable.

El humano la adquiere al ingerir pescados o mariscos crudos o parcialmente cocidos (ceviche, sashimi, sushi), y se comporta como huésped final, donde la larva muere, pero puede durar hasta 10 años. La migración habitual es desde el estómago hacia el hígado, el músculo estriado y la hipodermis; afecta esta última y la piel; por esa razón se manifiesta por placas de hipodermitis, calientes, rojas, dolorosas, pruriginosas y migratorias en cualquier parte de la piel (figs. 89-6 y 89-7). Ésta es la forma profunda o paniculitis, que es la más frecuente, pero también se ha reconocido una forma superficial tipo larva *migrans* (fig. 89-8); las lesiones se desplazan 1 a 5 cm/día, y desaparecen para reaparecer con latencia de semanas, meses o años.

Hay formas oftálmicas, neurales y viscerales. Puede haber cefalea, dolor abdominal, diarrea e incluso encefalitis.

booksmedicos.org

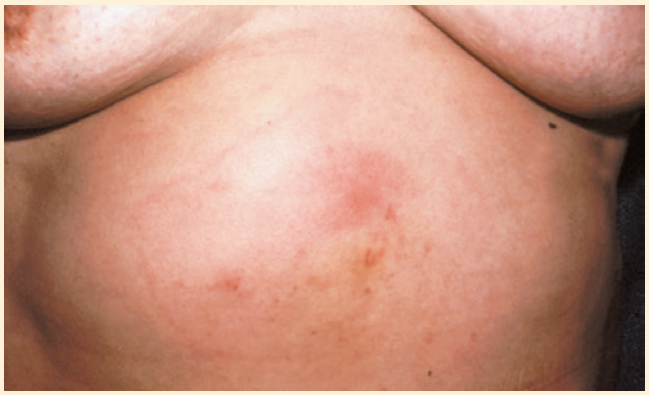


Figura 89-6. Gnathostomiasis: lesiones en el tronco.

Los exámenes de laboratorio pueden mostrar leucocitosis, eosinofilia y aumento de IgE; la biopsia revela una paniculitis inflamatoria con linfocitos y eosinófilos, y es difícil observar el parásito (fig. 89-9). El estudio serológico, aunque poco accesible, se recomienda en las localizaciones neurológica y oftálmica (IgG específica, valoración inmunosorbente ligada a enzimas [*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA], hemaglutinación, precipitación e inmunoelectrotransferencia); en Asia se practica inmunoblot contra un antígeno de *G. spinigerum* de 24 kDa y se ensaya una prueba cutánea; también se usa identificación molecular.

89e Tungiasis

Infección documentada en América durante la época prehispánica hace 14 siglos en Perú; de Sudamérica fue a África en el siglo XIX con los barcos ingleses. Es endémica en África, Asia, Sudamérica, México, Centroamérica y el Caribe, predomina en niños en países subdesarrollados, y a veces en turistas que visitan estas zonas y caminan en la arena. Se origina por la mosca de arena *Tunga penetrans*, popularmente conocida como nigua, pulga de arena, chica, pico, kuti o pique; es una pulga del orden Siphonaptera (Apha-niftera), familia Tungidae. La hembra, que mide alrededor de 1 mm y es de color marrón-rojizo, penetra en la epidermis y se alimenta de los vasos dérmicos, muere *in situ* y con el paso del tiempo es eliminada por mecanismos de reparación tisular (fig. 89-10); el macho muere luego de la fecundación. Los huevecillos son ovoides, blanquecinos y miden de 100 a 150 µm, los ovarios crecen a sus expensas y abultan el abdomen de tal manera que entonces mide alrededor de 1 cm. En los ovarios se encuentra *Wolbacheria*, una bacteria endosimbionte que es probable que se relacione con la reacción inflamatoria.

La lesión afecta fundamentalmente los pies (95%), las plantas de los mismos, los espacios interdigitales, y las áreas

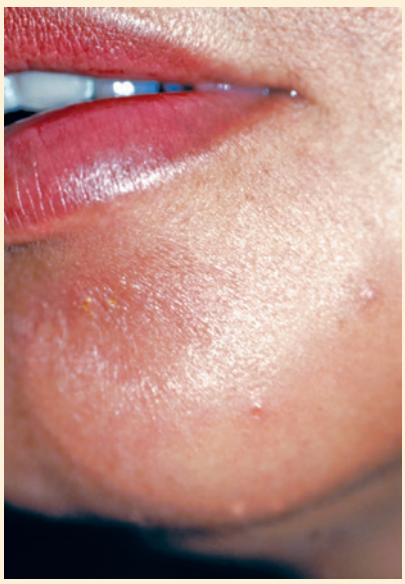


Figura 89-7. Gnathostomiasis: lesión en el mentón.

Figura 89-8. Gnathostomiasis superficial.

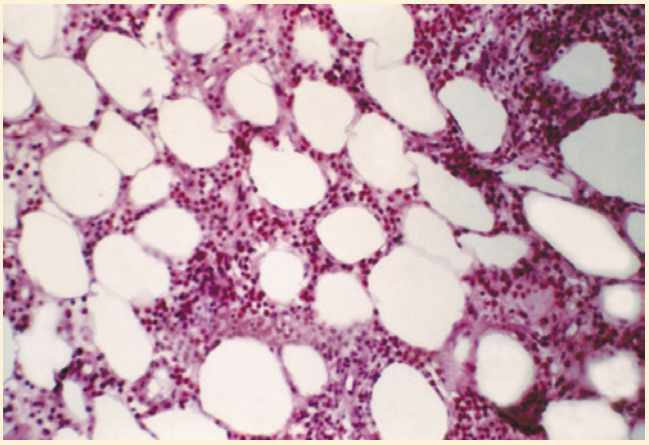


Figura 89-9. Biopsia: paniculitis eosinofílica (H y E, 40×).

booksmedicos.org

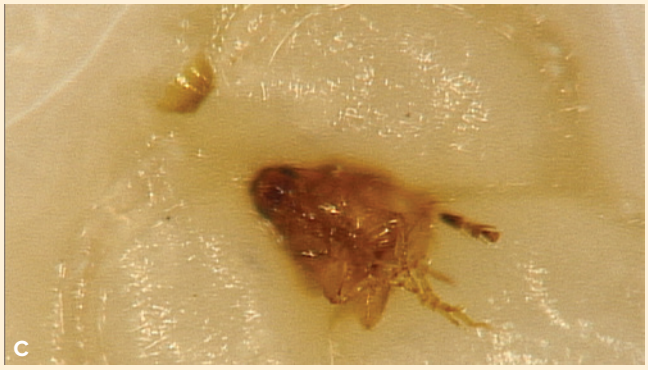


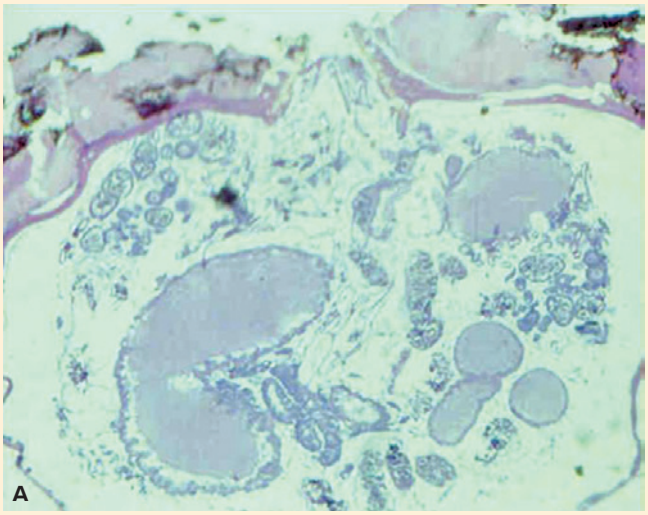
Figura 89-10. **A** y **B.** Tungiasis. **C.** Dermatoscopia.

periungueal y subungueal; también se ha observado en nalgas, región perianal y genitales; las lesiones son limitadas; inicia como una pápula inflamatoria y un punto negro central, que aumenta con rapidez de volumen; suele acompañarse de infección bacteriana secundaria, sean pústulas o abscesos (fig. 89-11); en ocasiones hay linfangitis y erisipela; sobrevienen dolor y prurito. El diagnóstico diferencial es con verruga plantar, melanoma, miasis, micetoma de granos negros y larva *migrans*. La prueba de ELISA para IgG puede cruzar con otros nematodos, pero el immunoblot es muy específico.

La dermoscopia muestra una lesión nodular de color marrón con un anillo central café con un poro central negro que corresponde a la parte posterior del exoesqueleto; a veces se observa una mancha gris azul, que corresponde a los huevecillos en el abdomen del parásito.

En la biopsia se visualiza el parásito con una capa externa de quitina birrefringente, o los huevecillos, rodeados de un infiltrado inflamatorio.

El tratamiento consiste en la extracción del parásito, o aplicación de compresas con éter o cloroformo para matarlo. Se puede usar tiabendazol o ivermectina. Si la inflamación es muy intensa se puede añadir un corticosteroide oral. Se debe portar calzado para caminar en playas contaminadas y se recomienda el uso de repelente.



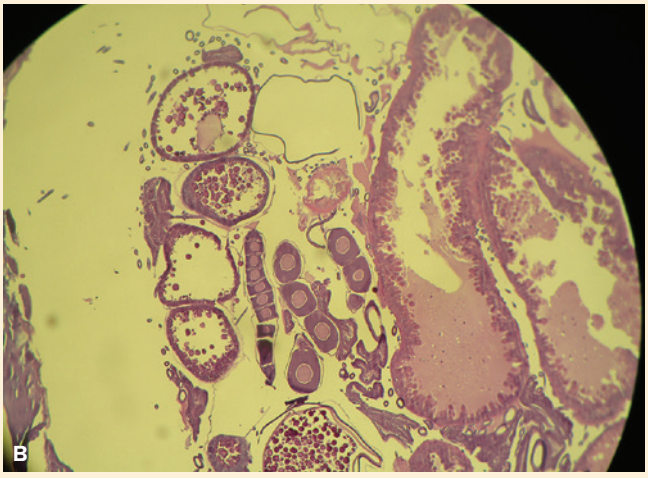


Figura 89-11. **A** y **B.** *Tunga penetrans*.

booksmedicos.org

Bibliografía

Albanese G, Dicintio R, Beneggi M, *et al. Larva migrans in Italy*. Int J Dermatol 1995;34(7):464-5.

Arenas R, Ruiz-Esmenjaud J, Morales CE, *et al. Ivermectina oral: cinco años de experiencia–Presentación de 34 parasitosis cutáneas: escabiosis, sarna costrosa, larva migrans, gnathostomiasis, pediculosis y demodecidosis.* Dermatol DCMQ 2003;1(1):20-9.

Bowman DD, Montgomery SP, Zajac AM, *et al. Hookworms of dogs and cats as agents of cutaneous larva migrans*. Trends Parasitol 2010;26(4):162-7.

Caumes E. *Treatment of cutaneous larva migrans*. Clin Infect Dis 2000;30:811-14.

Connett J, George R. *JAAD Grand Rounds quiz. Vacation dermatoses*. J Am Acad Dermatol 2014;70(5):961-3.

Costa AF, Gomes-Ruiz AC, Rabelo EM. *Identification of gender-regulated genes in Ancylostoma braziliense by real-time* RT-PCR. Vet Parasitol 2008;153(3-4):277-84.

Damante JH, Chinellato LE, Oliveira FT, *et al. Larva migrans in the oral mucosa: report of two cases*. Braz Dent 2011;22(2): 166-70.

Davies 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;129:588-91.

Diaz JH. *Gnathostomiasis: An Emerging Infection of Raw Fish Consumers in Gnathostoma Nematode-Endemic and Nonendemic Countries.* J Travel Med 2015;22(5):318-24.

Eichelmann K, Tomecki KJ, Martínez JD. *Tropical dermatology: cutaneous larva migrans, gnathostomiasis, cutaneous amebiasis and trombiculiasis.* Semin Cutan Med Surg 2014 Sep;33(3): 133-5.

Eksomtramage T, Aiempanakit K. *Bullous and pustular cutaneous larva migrans: two case reports and a literature review.* IDCases 2018;12:130-132.

Estrada R. *Myasis.* En: Arenas R, Estrada R. *Tropical dermatology*. Georgetown: Landes 2001:224-7.

Fox LM. *Ivermectin: uses and impact 20 years on*. Curr Opin Infect Dis 2006;19(6):588-93.

Heukelbach J, Feldmeier H. *Epidemiological and clinical characteristics of hookworm related cutaneous larva migrans*. Lancet Infect Dis 2008;8:302-9.

Intapan PM, Khotsri P, Kanpittaya J, *et al. Immunoblot diagnostic test for neurognathostomiasis*. Am J Trop Med Hyg 2010;83(4):927-9.

Laummaunwai P, Sawanyawisuth K, Intapan PM, *et al. Evaluation of human IgG class and subclass antibodies to a 24 kDa antigenic component of Gnathostoma spinigerum for the serodiagnosis of gnathostomiasis*. Parasitol Res 2007;101(3):703-8.

Macías PC, Sashida PM. *Cutaneous infestation by Tunga penetrans*. Int J Dermatol 2000;39(4):296-8.

Maco V, Maco VP, Gotuzzo E. *An ectopic case of Tunga spp. infection in Peru*. Am J Trop Med Hyg 2010;82(6):1076-8.

Maco V, Tantaleán M, Gotuzzo E. *Evidence of tungiasis in pre-Hispanic America*. Emerg Infect Dis 2011;17(5):855-62.

Maek-A-Nantawat W, Bussaratid V, Phonrat B, *et al. Diagno sis of gnathostomiasis by skin testing using partially purified specific antigen and total IgE levels*. Trans R Soc Trop Med Hyg 2014;108(2):71-6.

Magaña M, Messina M. *Dermatología de la gnathostomiasis*. Acta Dermatol Dermatopatol 2001(1-2):15-9.

Maxfield L, Crane JS. *Larva Migrans, Cutaneous. StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 May 26.

Meotti CD, Plates G, Nogueira LL, *et al. Cutaneous larva migrans on the scalp: atypical presentation of a common disease.* An Bras Dermatol 2014;89(2):332-3.

Ollague W. *Gnathostomiasis (nodular migratory eosinophilic paniculitis). Letter to the Editor.* J Am Acad Dermatol 1985;13(5):835-6.

Pérez-Polito A, Farías-Mayén L, Chávez-López G, Estrada R. *Gnatostomiasis humana: informe de cuatro casos con confirmación histológica*. Dermatología Rev Mex 1995;39(2):77-80.

Purdy K, Langley RG, Webb AN, Walsh AN, Haldane D. *Cutaneous larva migrans*. Lancet. 2011;4;377(1981):1948.

Quintanilla Cedillo MR, Contreras Ruiz J, León-Ureña H, Arenas R. *Furunculoid myasis. The value of Doppler ultrasound in diagnosis in twenty five cases studied in Mexico.* Int J Dermatol 2004. En prensa.

Tabuenca-Del Barrio L, Mozo-Cuadrado M, Zubicoa-Eneriz A, Plaza-Ramos P. *Ocular external myiasis. A series of cases due to larvae Oestrus ovis in Navarra, Spain.* Arch Soc Esp Oftalmol. 2018 Jul 17. pii: S0365-6691(18)30179-5. doi: 10.1016/j.oftal.2018.05.016.

Thielecke M, Nordin P, Ngomi N, Feldmeier H. *Treatment of Tungiasis with dimeticone: a proof-of-principle study in rural Kenya*. PLoS Negl Trop Dis 014;8(7):e3058.

Torres-Guerrero E, Ochoa-Sánchez P, Vega-Memije E, Arenas R. *Larva migrans*. Una revisión. Rev Chilena Dermatol 2012;29(2):124-132.

Vanhaecke C, Perignon A, Monsel G, Regnier S, Paris L, Caumes E. *Aetiologies of creeping eruption: 78 cases.* Br J Dermatol 2014;170(5):1166-9.

Zalaudek I, Giacomel J, Cabo H, *et al. Entodermoscopy: a new tool for diagnosing skin infections and infestations*. Dermatology 2008;216(1):14-23.

Zúñiga-Carrasco IR, Caro-Lozano J. *Tungiasis: una ectoparasitosis desconocida en México*. Rev Enf Infec Ped 2011;24(95): 114-17.

booksmedicos.org

Leishmaniasis

CAPÍTULO 90

Sinonimia

Espundia (mucocutánea), úlcera de los chicleros (cutaneocondral), kala-azar (visceral), botón de Oriente, de Aleppo, de Bagdad o de Delhi (cutánea pura).

Definición

Enfermedad crónica de piel, mucosas o vísceras, producida por diferentes especies de protozoarios intracelulares del género *Leishmania*, que se transmiten al humano por vectores insectos de la familia Psychodidae de los géneros *Lutzomyia* y *Phlebotomus*; las manifestaciones clínicas dependen de la especie del parásito y del estado inmunitario del huésped. Los reservorios naturales del parásito son varios tipos de roedores silvestres. En México es de notificación obligatoria semanal.

Datos epidemiológicos

Es una de las 13 enfermedades tropicales olvidadas en el mundo y una de las 10 enfermedades tropicales importantes para la Organización Mundial de la Salud (OMS), presente en todos los continentes con excepción de Oceanía. Es endémica en 89 países, 72 de los cuales son subdesarrollados; se desconocen la incidencia y prevalencia verdaderas en el mundo, dado que la notificación sólo es obligatoria en 33 países. Se estima que existen 14 millones de personas infectadas en el mundo y cada año se registran dos millones de casos nuevos, 1.5 millones corresponden a leishmaniasis cutánea, y 90% se ubica en Afganistán, Arabia Saudita, Argelia, Brasil, Perú, Irán y Sudán. Cada año hay casi 500 000 casos viscerales nuevos, y 90% ocurre en Bangladesh, Brasil, India, Nepal y Sudán; la leishmaniasis cutánea poskala-azar tiene dos focos, Sudán y el este de África (50 a 60%) e India subcontinental (10%). Se considera que 300 millones de personas están en riesgo de adquirir la enfermedad. El número estimado de muertes es de 50 000 al año, en algunos casos por razones culturales o por falta de acceso al tratamiento. La letalidad en mujeres es tres veces mayor que en varones.

En América se registran casos de leishmaniasis cutánea y mucocutánea en 20 países con una tasa general aproximada de 18/100 000 habitantes, desde los Estados Unidos hasta Argentina. Es endémica en 18 países americanos. Comunican hasta un 70% de los casos Brasil, Colombia y Perú. Sin embargo, Surinam tiene la mayor tasa de incidencia en América con 218.48/100 000 habitantes; y Brasil fue el país con más casos viscerales. Se presenta en zonas selváticas tropicales con altitudes de 0 a 1 500 m sobre el nivel del mar, temperatura media de más de 20 °C, y precipitación pluvial de 1 500 a 3 000 mm; es más frecuente en épocas de lluvia; también se ha observado en zonas semidesérticas. Predomina en los varones por razones ocupacionales: agricultores, taladores, cazadores, arqueólogos, explotadores de maderas preciosas, militares, biólogos, ornitólogos y personas que practican el turismo ecológico. Cualquiera está expuesto a riesgo en zonas de endemia.

Un fenómeno recientemente analizado es la adaptación del vector al ambiente semiurbano y urbano, donde los animales domésticos fungen como hospederos oportunistas. Una hipótesis que explicaría esta dinámica epidemiológica es la destrucción progresiva del hábitat natural del vector por parte de los humanos, desastres naturales y calentamiento global, desplazamiento de la población, exposición de personas no inmunes, deterioro de las condiciones sociales y económicas en zonas urbanas periféricas y desnutrición. La urbanización de la leishmaniasis visceral y la "ruralización" de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), han llevado a la coinfección por *Leishmania* y VIH en 35 países endémicos. Se presenta aumento de la leishmaniasis importada en países desarrollados no endémicos; en general las formas cutáneas provienen de Latinoamérica, y las formas viscerales del Mediterráneo. Sin embargo, existe un bajo riesgo de introducir especies exóticas de *Leishmania* en ausencia de vectores y reservorios. Los perros son reservorios potenciales y es posible que tengan alguna intervención en el mantenimiento de la endemia en las áreas periurbanas, en la franja fronteriza con Belice y Guatemala, ya que aquellos que acompañan al amo en su trabajo en los bosques presentan úlceras que clínicamente concuerdan con lesiones parasitarias.

En México se han observado todas las formas; predominan ampliamente la cutánea pura y la cutaneocondral (figs. 90-1 y 90-2). En el periodo 2001 a 2009 se han informado casos en 17 estados, distribuidos en cuatro regiones: 1) Norte: Baja California Sur, Coahuila, Durango y Nuevo León; 2) Golfo: Veracruz, Tabasco, Campeche, Quintana Roo y Yucatán; 3) Pacífico: Chiapas, Oaxaca, Guerrero, Jalisco, Nayarit y Sinaloa, y 4) otros estados: Ciudad de México. y Puebla. En México, la incidencia en 2015 fue de 6/100 000 habitantes, con un índice compuesto de transmisión bajo, y registros en 19 estados con predominio en Tabasco, Quintana Roo y Campeche. Para el año 2015 se registraron 479

booksmedicos.org

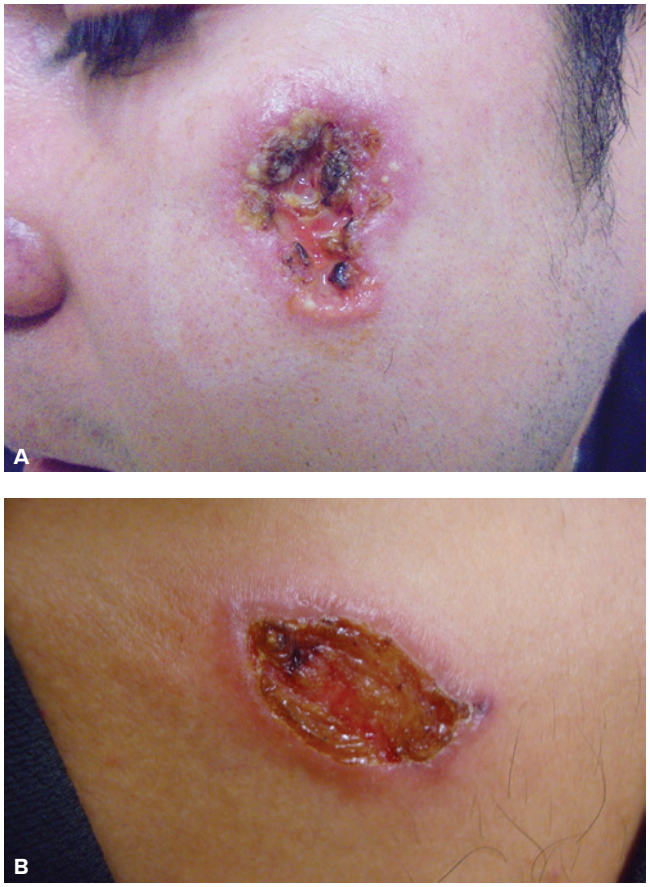


Figura 90-1. **A** y **B.** Leishmaniasis cutánea pura.

casos, la mayoría en Tabasco y Quintana Roo. En el estado de Quintana Roo en 2015 el índice compuesto de transmisión se consideró intenso (de 2.91 a 7 casos por 100 000). El índice más alto correspondió a 2001, con 64.44 por 100 000 habitantes en el estado de Nayarit.

Otros estados con incidencia por arriba de la nacional (0.49 por 100 000 habitantes) en 2009 fueron: Tabasco (12.53), Campeche (6.16) Quintana Roo (4.87), Nayarit (2.99) y Chiapas (1.86). Para 2012 se reportaron en México, 490 nuevos casos en total, y los grupos de edad más afectados son los de 25 a 44 años (31.85%), de 15 a 19 (14.9%), de 50 a 59 (10%) y de 20 a 24 (9%). Predomina en el sexo masculino (73%). En Guatemala 80% de los casos proviene de la zona del Petén, que colinda con México. Aun cuando la mayoría de casos se reporta entre marzo y julio, la principal época del año en que ocurre la transmisión del parásito va de noviembre a marzo, es en invierno donde alta humedad y bajas temperaturas incrementan la población de moscas de arena y sus reservorios. Asimismo, el ciclo de actividades de los campesinos, que acostumbran a quemar los campos en los meses de abril y mayo tras la cosecha es un factor que ahuyenta tanto a vectores como a reservorios. Los recolectores de chicle se infectan con frecuencia porque permanecen en las profundidades de las zonas selváticas aproximadamente un mes durante la época invernal.

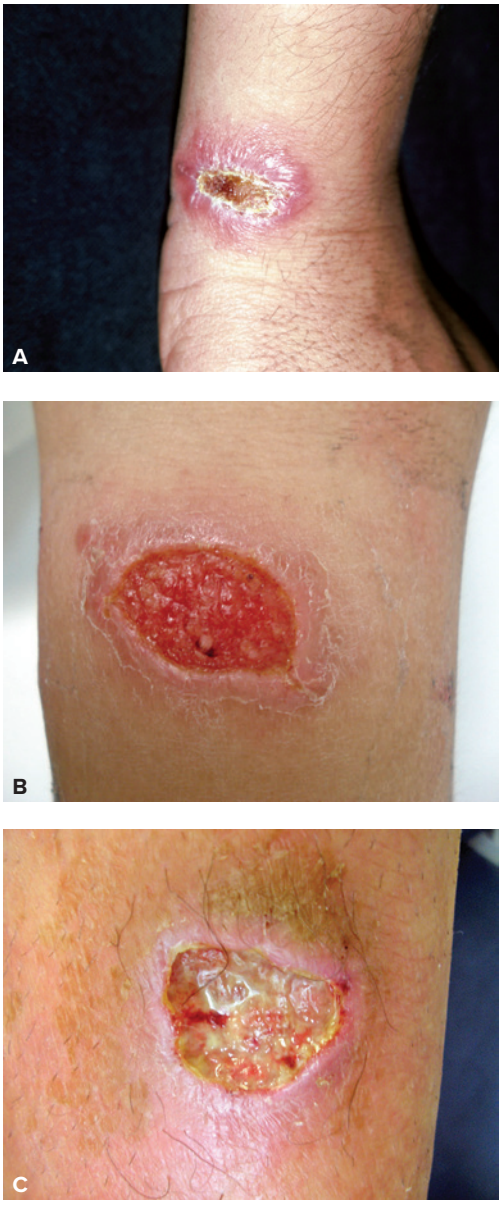


Figura 90-2. **A, B** y **C.** Leishmaniasis cutánea ulcerada.

Etiopatogenia

El agente causal es un protozoario unicelular dimorfo del orden Kinetoplastida, familia Trypanosomatidae, suborden Trypanosomatina, género *Leishmania*, que presenta un estadio aflagelado o amastigote (cuerpos de Leishman-Donovan) y uno flagelado o premastigote; el primero se encuentra en huéspedes vertebrados (humanos, mamíferos como roedores y perros, y reptiles) y el segundo en artrópodos (dípteros de la familia Psychodidae, de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*, del Viejo y el Nuevo Mundo, respectivamente), que los adquieren al ingerir la sangre de vertebrados reservorios y más tarde los transmiten, ciclo que se realiza en 53 a 100 días. Otros vectores son: *Psychodopygus*, *Nyssomyia* y *Laroussius* spp.

booksmedicos.org

El género *Leishmania* se divide en dos subgéneros según el sitio donde se desarrollen en el intestino del insecto transmisor: *Leishmania* es suprapilórica (suprapilarianos) y *Viannia* se aloja en la porción media y posterior del intestino (peripilariano e hipopilariano). Hoy día las leishmanias patógenas para el humano se clasifican de acuerdo a sus características moleculares (cuadro 90-1).

En América predominan los complejos *L. mexicana* y *L. braziliensis*. En el Viejo Mundo la enfermedad es causada por *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica* y *L. donovani*.

En la transmisión intervienen vectores invertebrados de los géneros *Phlebotomus*, *Lutzomyia* y en ocasiones *Psychodopygus*. Los mosquitos transmisores habitan en planicies bajas y húmedas, y proliferan en temporadas de lluvias. Estos tres géneros tienen características morfológicas externas y biológicas similares, pero distribución geográfica diferente; el género *Lutzomyia* es el más frecuente en América; en México se le conoce como "papalotilla" (*L. olmeca*). Es un díptero de actividad crepuscular y nocturna que vuela en tramos cortos y a unos cuantos centímetros del suelo; la hembra es hematófaga, y al picar, ingiere los parásitos en forma de amastigotes de la sangre del reservorio, que se transforman dentro de la misma en premastigotes procíclicos y luego a promastigotes metacíclicos con capacidad infectante y cuando se alimenta de nuevo picando a un animal sano, el vector inocula mediante regurgitación dichos promastigotes. En la Naturaleza se preserva la enfermedad en reservorios vertebrados, como mamíferos de los géneros *Ototylomys* y *Peromyscus*, y reptiles salvajes o domésticos; el humano es un huésped accidental.

Tras la introducción del parásito en el mamífero, se activan mecanismos de inmunidad innata con la presencia de inflamación y la activación de la migración de leucocitos y macrófagos al sitio de la infección, siendo los polimorfonucleares los que al inicio fagocitan a los amastigotes. Ya en las vesículas parasitóforas, los amastigotes prolongan la vida del neutrófilo, que es normalmente de unas cuantas horas, a varios días mediante la disminución de la 3-caspasa en las células infectadas, mientras el parásito puede reproducirse. Tras una incubación de 20 a 90 días, sobreviene la expresión de la enfermedad que puede ir desde la subclínica (sólo intradermorreacción positiva), la forma cutánea localizada y la diseminada o difusa.

Cuadro 90-1. Clasificación de acuerdo con las características de biología molecular de leishmanias patógenas para el humano.

L. donovani
L. d. infantum
L. d. chagasi
L. major
L. tropica
L. aethiopica
L. mexicana
L. m. mexicana
L. m. amazonensis
L. m. pifanoi

Aún no se establece si el aumento de la respuesta inmunitaria se debe a incremento o disminución de la carga parasitaria antigénica. Las formas graves parecen condicionadas por un defecto genético. Según lo adecuado de la respuesta linfocítica, la enfermedad puede ser localizada, con tendencia a la curación espontánea o generalizada y progresiva. En las formas cutáneas localizadas no se observa inmunidad humoral; en la forma cutaneomucosa pueden detectarse anticuerpos específicos IgG, y en la cutánea difusa en ocasiones hay cifras altas de IgA. Los cambios de las concentraciones séricas de anticuerpos no siempre reflejan la eficacia terapéutica.

Se puede distinguir en la leishmaniasis un polo hiperérgico (o normoérgico) que se representa por el *botón de Oriente*, y uno anérgico, representado por la *leishmaniasis cutánea difusa*, que dan respuestas positiva y negativa, respectivamente, en la prueba de leishmanina. En un grupo intermedio se colocaría la forma cutaneomucosa.

La leishmaniasis es un modelo para entender los mecanismos reguladores de la resistencia del huésped y su susceptibilidad a la enfermedad. El contacto entre *Leishmania* y las células inmunocompetentes favorece una respuesta inmunitaria dirigida a la eliminación del parásito. La epidermis parece tener importancia en el inicio del proceso inflamatorio. Hay algunos factores que pueden afectar el proceso inmunorregulador, entre ellos células epidérmicas presentadoras de antígenos (células de Langerhans), células T efectoras, y citocinas.

Se ha encontrado producción de IL4 en las primeras semanas tras el inicio de la enfermedad y resolución más rápida de las lesiones por la producción de IFN-γ por los linfocitos T CD8. Además, en otros estudios se ha comprobado un incremento en la producción de IL-1α IL6, IL10, TGF-β, IFN-γ y FNT-α en las lesiones tempranas de leishmaniasis cutánea localizada, mientras que en las lesiones crónicas hay decremento de estas citosinas. Así mismo, en la leishmaniasis cutánea existen abundantes células de Langerhans y moléculas de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule* [ICAM-1]) y de complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex* [MHC]) clase II (*human leukocyte antigen* [HLA]DR), así como acumulación selectiva de linfocitos T epidermotrópicos que expresan antígeno relacionado con la función de leucocitos 1 (*leukocyte function associated antigen* [LFA-1]), y generación de respuesta Th1; en la leishmaniasis mucocutánea se presenta expresión exacerbada de ICAM-1 y de HLA-DR; pérdida de células de Langerhans, de infiltrados de linfocitos, y granulomas Th1 y Th2; en la leishmaniasis difusa los queratinocitos no expresan ICAM1 o HLA-DR, hay pocas células de Langerhans y un defecto de la producción de monocinas; el granuloma muestra respuesta Th2 con muchos parásitos en los macrófagos.

Clasificación

Las formas clínicas dependen de las diferencias inmunitarias del huésped y de las especies del parásito. La clasificación más simple es la siguiente: 1) cutánea (localizada y

booksmedicos.org

Cuadro 90-2. Distribución de especies de *Leishmania* causantes de leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo.

Complejo	Especie	Distribución
L (Leishmania)	*L. mexicana*	México, Centroamérica, Texas, Oklahoma
	L. m. venezuelensis	Venezuela
	L. m. amazonensis	Amazonas, Brasil
L (Viannia)	*L. braziliensis**	Sudamérica, Centroamérica, México
	L. peruviana	Perú, Argentina
	*L. b. guyanensis**	Amazonas, Guayana
	*L. b. panamensis**	Panamá, Costa Rica, Colombia

* También causan la forma mucocutánea.

Cuadro 90-3. Clasificación inmunopatológica de las leishmaniasis.

I. Formas inmunoalérgicas
   1. Abortiva
   2. Cutánea
      a) Lesión única
      b) Linfangítica
      c) Diseminada no anérgica
   3. Mucosa
   4. Tegumentaria (cutaneomucosa)

II. Formas inmunoalérgicas
   1. Cutánea difusa (nodular diseminada)
   2. Visceral (kala-azar)
   3. Cutánea secundaria (a la visceral) o leishmanoide

diseminada); 2) cutaneomucosa, y 3) visceral o kala-azar. También existe una clasificación inmunopatológica (cuadros 90-2 y 90-3).

Cuadro clínico

La forma cutánea, o botón de Oriente (figs. 90-1 y 90-2), se origina por *L. tropica*, en Oriente; no se tiene certeza de cuál sea el agente en México. Ocurre en áreas expuestas a la picadura de insectos, como cara, tronco y extremidades.

El periodo de incubación varía de 1 a 4 semanas, pero puede ser de años. En el sitio de la picadura aparece una lesión de aspecto papular por lo general asintomática y que tras algunos días se puede convertir en una lesión vesículo-pustular, luego en una lesión nodular que da lugar a una úlcera crónica de 1 a 10 cm de diámetro, con bordes violáceos cortados a pico. El fondo de la úlcera muestra tejido de granulación que puede ser sangrante y que conforme avanza el tiempo se torna de color rosado, algunas veces con una seudomembrana blanquecina. La lesión es poco o nada dolorosa si no está infectada de forma secundaria, a veces ligeramente pruriginosa; cura solo en 6 meses a 4 años, dejando una placa deprimida y discrómica con telangiectasias. La linfangitis regional es rara. En regiones endémicas, 33% de los enfermos puede presentar reinfecciones; es posible la autoinoculación.

Se consideran dos tipos clínicos: uno húmedo o rural, que predomina en la cabeza y las extremidades, con muchos nódulos forunculoides, lesiones satélite y linfadenitis, con pocos parásitos en la biopsia; y un tipo seco o urbano, localizado en la cara, con pocos nódulos que se ulceran, y con abundantes parásitos en la biopsia (fig. 90-1).

En los Andes se observa en niños una enfermedad con una o pocas lesiones que se resuelven solas (Uta), y se origina por *L. peruviana*; en Panamá hay una forma ulcerada (úlcera de bejuco), causada por *L. panamensis*. Se llama forma abortiva si la lesión es una "pápula" regresiva; botón "macho" a un nódulo no ulcerado, y botón "hembra" a uno ulcerado. La forma cutaneocondral o úlcera de los chicleros afecta los pabellones auriculares (fig. 90-3), y se origina por *L. m. mexicana* (Biagi, 1953); esta especie genera lesiones leves y no produce metástasis nasofaríngeas. Puede curar sola a largo plazo (3 a 5 meses hasta 15 a 20 años) y dejar mutilaciones en forma de muesca.

La leishmaniasis cutánea difusa (figs. 90-4 y 90-5) o tegumentaria, que mejor debería llamarse nodular disemina-

Figura 90-3. **A** y **B.** Leishmaniasis: úlcera de los chicleros.

booksmedicos.org

Figura 90-4. Leishmaniasis cutánea anérgica difusa.

Figura 90-6. Leishmaniasis cutaneomucosa o espundia.

da, afecta casi toda la piel y en ocasiones las mucosas; se origina por el complejo *L. mexicana* (*L. m. pifanoi*); predomina en las zonas expuestas, los pabellones auriculares, las mejillas, regiones ciliares y extremidades; suele respetar los pliegues y la piel cabelluda; se caracteriza por nódulos y placas infiltradas de superficie lisa o verrugosa, de color pardo rojizo y consistencia firme, que pueden o no ulcerarse. Pueden observarse linfedema, linfadenopatía, mal estado general y en ocasiones fiebre.

La leishmaniasis mucocutánea, cutánea americana o espundia (fig. 90-6) depende de los complejos *L. braziliensis* y *L. mexicana*; afecta a jóvenes; se presenta una lesión primaria cutánea, por lo general en una zona expuesta; es un nódulo que se ulcera o puede hacerse vegetante; es posible que haya linfangitis y adenitis; varios años después aparecen las lesiones mucosas, que afectan tabique nasal, labios, encías, faringe y laringe. Existen formas cutáneas linfangíticas con aspecto esporotricoide o verrugosas que no se incluyen en las formas anteriores (fig. 90-7).

La *leishmaniasis visceral* o kala-azar (fiebre negra), se debe a *L. donovani*; genera mortalidad alta, predomina en niños, produce lesiones en el sistema reticuloendotelial, y se manifiesta por adenomegalia, hepatoesplenomegalia, fiebre, pérdida de peso, astenia, pigmentación cutánea, así como áreas hipopigmentadas, principalmente en la frente y alrededor de la boca, las manos y la línea central del abdomen.

Datos histopatológicos

Hay atrofia o hiperplasia de la epidermis. Durante la fase aguda se observan infiltrados intensos de neutrófilos, con

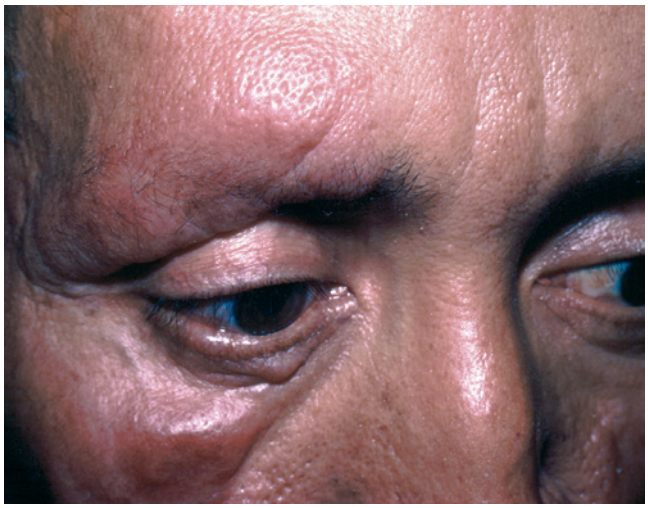


Figura 90-5. Leishmaniasis anérgica: nódulos y alopecia de las cejas.

Figura 90-7. Leishmaniasis con lesiones verrugosas.

booksmedicos.org

escasos histiocitos vacuolados que contienen el parásito (cuerpos de Leishman). En casos más avanzados predominan los infiltrados linfohistiocíticos, con tendencia a formar granulomas tuberculoides; en estos casos es difícil observar el parásito (fig. 90-8). Son convenientes las tinciones de Wright y Giemsa.

Datos de laboratorio

El diagnóstico se fundamenta en la clínica y en un contexto epidemiológico congruente. La intradermorreacción con leishmanina, o reacción de Montenegro, es sensible y específica, positiva en las formas localizadas y negativa en las anérgicas; una prueba positiva apoya el diagnóstico, pero una negativa no lo excluye. Los parásitos se observan en frotis o impronta, teñidos con Giemsa o Wright. Para que este estudio resulte eficaz, es necesario raspar la úlcera con una hoja de bisturí, procurando no causar hemorragia. El cultivo se realiza por medio de la inoculación de tejidos triturados en medio *tres N* (NNN: Novy, MacNeal y Nicolle) o una variante del medio bifásico de Evans, a 24 °C, durante cuatro semanas, y muestra promastigotes.

Las cepas se distinguen mediante métodos de electroforesis de isoenzimas en acetato de celulosa, los que permiten identificar subespecies. La biopsia puede ser compatible o diagnóstica. La inoculación en animales es impráctica; ayuda a la clasificación de *Leishmania*. Pueden detectarse anticuerpos por aglutinación directa, inmunofluorescencia directa y fijación de complemento, valoración inmunosorbente ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA]), inoculación de hámsteres (cricetos) o anticuerpos monoclonales, que incluso se utilizan en los amastigotes, sondas de ADN, así como reacción en cadena de la polimerasa (PCR); esta última técnica se ensaya con hisopos nasales no invasivos en formas mucocutáneas.

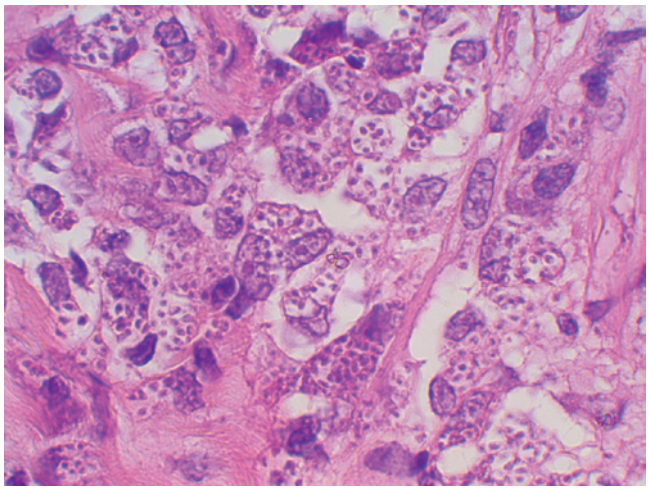


Figura 90-8. Biopsia que muestra histiocitos vacuolados y cuerpos de Leishman (H y E, 100×).

Diagnóstico diferencial

Forma cutánea: tuberculosis luposa (lupus vulgar) (fig. 83-5), esporotricosis fija (fig. 98-5), complejo cutáneo vascular de pierna (fig. 160-4), condritis nodular crónica, carcinoma espinocelular (figs. 153-1 y 153-2). *Forma anérgica:* lepra lepromatosa nodular (fig. 82-3), xantomas (fig. 122-2), cicatrices queloides (fig. 1-7), lacaziosis, linfomas (fig. 157-4).

Forma cutaneomucosa: paracoccidioidomicosis (figs. 103-1 y 103-2).

Profilaxis

La erradicación del transmisor, que resulta una tarea difícil, disminuye la frecuencia de la enfermedad por periodos, y se logra con tratamiento de los enfermos; uso de insecticidas; desecación de aguas estancadas; empleo de repelentes de insectos a base de dietiltoluamida o permetrina, que incluso pueden aplicarse sobre la ropa; uso de ropa gruesa con mangas, y pantalones largos; uso de pabellones para dormir, y evitación de caminatas nocturnas en zonas selváticas, porque la picadura de *Phlebotomus* es máxima entre las 18:00 y las 6:00 horas. En algunos estudios se ha encontrado que los piretroides confieren una resistencia contra leishmanias de entre 50 y 60%. Una forma de prevención tradicional en comunidades endémicas es exponer a la persona a la inoculación natural del parásito en zonas cubiertas del cuerpo a fin de que se produzca la forma cutánea localizada y se induzca inmunidad evitando la formación de una cicatriz antiestética en una parte visible como la cara. Por ahora la mejor forma de control es el diagnóstico de casos tempranos y su tratamiento médico. La OMS ha considerado de alta prioridad en el futuro, el perfeccionamiento de una vacuna que proteja contra todos los tipos de leishmaniasis, se ensaya con parásitos muertos, vivos atenuados, crudos, combinados con BCG o proteínas recombinantes o ADN que codifica para proteínas de Leishmania (*DNA encoding leishmanial proteins*), así como inmunomoduladores a partir de la saliva del mosquito.

Tratamiento

No existen muchos estudios aleatorizados ni guías de su manejo. La cutánea puede curar sola a corto o largo plazo. Los antimoniales, en especial los pentavalentes, han sido el medicamento de primera elección durante más de 50 años. Los antimoniales trivalentes, como el repodral y la antiomalina se administran por vía parenteral, 2 a 3 mL (0.02 a 0.03 g IV), en días alternos en series de 12 a 20. De los pentavalentes, la glucantima (antimoniato de meglumina), en dosis de 10 a 60 mg/kg, se administra durante 12 días a tres semanas por vía intramuscular, o hasta la curación clínica y parasitológica; y el pentostam (estibogluconato sódico), 20 mg/kg/día IV, se administra durante 20 días. Estos medicamentos deben diluirse en 200 mL de dextrosa al 5% y ser administrados en el lapso de una hora. En las formas cutáneas, o ante riesgo cardiovascular, también pueden inyec-

booksmedicos.org

tarse antimoniales por vía intralesional, 0.2 a 15 mL cada semana. Un medicamento sustituto es la sitamaquina oral que provoca la inhibición de la respiración del parásito.

En la forma difusa es muy útil la pentamidina, 4 mg/kg; puede usarse un esquema de dos ampolletas de 120 mg/día en tres aplicaciones, o una ampolleta diaria en 2 a 3 series de 10, a intervalos de 10 días. No es clara la resistencia a los antimoniales, aunque en Bihar en India, las tasas de curación actuales son del 35%, debido a intolerancia al fármaco o a la falta de recursos para sostener los tratamientos, lo cual genera resistencias. Esa falla con este fármaco se ha reportado en Nepal, por lo que en la actualidad el tratamiento de primera línea en este país es la Anfotericina B liposomal, sobre todo para la forma visceral.

Los efectos adversos de los antimoniales pueden ser reacción local, anorexia, náusea, vómito, mialgias, artralgias, cefalea, aumento de enzimas hepáticas y pancreáticas, y alteraciones electrocardiográficas como prolongación del intervalo QT, depresión del segmento S-T y bradicardia sinusal.

Una alternativa es el tratamiento combinado con antimoniales pentavalentes e inmunoterapia con vacuna de promastigotes muertos. En la forma visceral un tratamiento eficaz y seguro es la miltefosina por vía oral; los efectos adversos son cefalea, náusea, vómito, mareos, diarrea y un aumento moderado de aminotransferasas y creatinina.

Sin embargo, en estudios clínicos abiertos, aleatorizados y no comparativos en fase II realizados simultáneamente en Sudán y Kenia, se probaron las efectividades de los tratamientos con anfotericina liposomal, estibogluconato de sodio y miltefosina, divididos en tres brazos compuestos por 50 pacientes en promedio cada uno, observando tasas de curación para la combinación anfotericina + SSG de 87%, de 77% para la combinación anfotericina + miltefosina y finalmente de 72% para la monoterapia con miltefosina siendo menor la respuesta en pacientes jóvenes.

En la forma anérgica se utiliza anfotericina B y su forma liposomal, así como factor de transferencia. La dosis del desoxicolato de anfotericina es de 1 mg/kg/día con un máximo de 50 mg/dosis. Se diluye en 500 mL de dextrosa al 5% y se administra en días alternos con una dosis total de 1 a 1.5 g, mientras que la anfotericina liposomal se usa en dosis de 2 a 3 mg/kg/dosis durante 20 días.

En la leishmaniasis cutánea resulta benéfica la dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169), 3 mg/kg/día durante tres semanas. En casos por *L. m. mexicana* se observa respuesta al ketoconazol, 200 a 600 mg/día, o al itraconazol, 200 a 400 mg/día, durante 1 a 2 meses. En niños con formas diseminadas se recomienda de segunda línea el fluconazol. También se ha usado rifampicina, 600 a 1 200 mg/día durante más de dos meses, sola o con isoniazida; gentamicina; interferón-γ; alopurinol, 20 mg/kg/día; metronidazol, 250 mg tres veces al día en ciclos de 10 a 15 días, o trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg dos veces al día durante cuatro semanas. En las formas viscerales se utiliza interferón-γ recombinante humano por vía parenteral o intralesional, IL-2 o anfotericina B, o su forma liposomal; también se puede usar en formas cutáneas, pero las reacciones y toxicidad renal son altas.

Localmente deben usarse antisépticos. Algunos recomiendan sulfato de paromomicina al 15% y cloruro de metilbenzetonio al 12% dos veces al día durante 10 días a tres semanas, o solución de sulfato de bleomicina al 1% por vía intralesional. También se ha recurrido con eficacia relativa a termoterapia, imiquimod, criocirugía, legrado (curetaje), láser, radioterapia, terapia fotodinámica y, de manera reciente, se ha ensayado la aplicación de tintura de árnica (extracto de flores de *Árnica montana* en una solución hidroalcohólica a 70%) como tratamiento para leishmaniasis cutánea localizada en hámsteres logrando buenos resultados, pero sobre todo, ausencia de recaída en comparación con el tratamiento convencional a base de antimoniales intralesionales.

Dada la alta resistencia a los antimoniales en algunas zonas endémicas, además de la presencia frecuente de sus efectos adversos, en fechas recientes se han desarrollado moléculas que incluyen una nueva formulación de antimicóticos azólicos llamados 3–imidazole flavanonas, las cuales, en estudios *in vitro* han mostrado marcada actividad antileishmania, eliminando tanto a promastigotes como a amastigotes de *L. major* con una concentración mínima inhibitoria (CIM) de <8.9 µg/mL por lo que podrían integrarse en un futuro al arsenal terapéutico.

En otro estudio experimental, una serie de compuestos llamados pirazolo(dihidro)piridinas fueron analizados para evaluar su efectividad contra la leishmaniasis visceral causada por *L. donovani*, con resultados que mostraron una mejor actividad contra amastigotes que la observada con miltefosina, con tasas de mejora de 91% y 93% a nivel esplénico y hepático respectivamente, lo que convierte a estas sustancias en potencialmente prometedoras.

Por otra parte, en un ensayo con nano-formulación de curcumina (ingrediente propio de la medicina tradicional hindú) más miltefosina (único fármaco por vía oral para la leishmaniasis) en hámsteres para tratar leishmaniasis visceral, se demostró un efecto sinérgico con actividad microbicida *in vivo*, además de favorecer la producción de especies reactivas de oxígeno, metabolitos de nitrógeno e incrementar la actividad fagocítica en las células del hospedero.

El desarrollo futuro está enfocado en la 8-aminoquinolina, bis-quinolinas, rodacianina, amiodarona, anfotericina B oral, así como en la inmunoterapia y quimioinmunoterapia.

La inmunoterapia, que combina imiquimod tópico con antimoniales sistémicos y vacunas contra la *mosca de arena*, será fundamental para el tratamiento de la leishmaniasis en el futuro.

booksmedicos.org

Bibliografía

Albanese G, Giorgetti P, Santagostino L, *et al. Cutaneous leishmaniasis: treatment with itraconazole*. Arch Dermatol 1989; 125:1540-2.

Almeida OL, Santos JB. *Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review*. An Bras Dermatol 2011; 86(3):497-506.

Ameen M. *Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: emerging therapies and progress in disease management*. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(4):557-69.

Azulay D, Rubem Azulay D, Azulay A. *Dermatología*. 4ta ed. Guanabara-Koogan, Río de Janeiro 2008: 415-425.

Badirzadeh A, Taheri T, Taslimi Y, Abdossamadi Z, *et al. Arginase activity in pathogenic and nonpathogenic species of Leishmania parasites*. PLoS Negl Trop Dis 2017;11(7): e0005774.

Birnbaum R, Craft N. *Innate immunity and Leishmania vaccination strategies*. Dermatol Clin 2011;29(1):89-102.

Clem A. *A current perspective on leishmaniasis*. J Glob Infect Dis 2010;2(2):124-6.

Ezra N, Ochoa MT, Craft N. *Human immunodeficiency virus and leishmaniasis*. J Glob Infect Dis 2010;2(3):248-57.

Gomes CM, de Paula NA, Cesetti MV, *et al. Mucocutaneous leishmaniasis: accuracy and molecular validation of noninvasive procedures in a L. (V.) braziliensis-endemic area.* Diagn Microbiol Infect Dis 2014;79(4):413-418.

Gutiérrez-Kobeh, L., de Oyarzabal, E., Argueta, J. *et al. Inhibition of dendritic cell apoptosis by Leishmania mexicana amastigotes.* Parasitol Res 2013;112:1755.

Koff AB, Machado-Pinto J, Pinto J, Da Costa CA, *et al. Immunochemotherapy for cutaneous leishmaniasis: a control trial using killed Leishmania amazonensis vaccine plus antimonial*. Int J Dermatol 2002;41:73-8.

Miranda O, González I. *Leishmaniasis cutánea. Presentación de casos*. Revista Cubana de Medicina Militar 2007:36;4;51-4.

Mitropoulos P, Konidas P, Durkin-Konidas M. *New World cutaneous leishmaniasis: updated review of current and future diagnosis and treatment*. J Am Acad Dermatol 2010;63(2): 309-22.

Murray H, Berman J, Davies C, Saravia N. *Advances in leishmaniasis*. Lancet Infect Dis. 2005;366:1561-1577.

Navin TR. *La leishmaniasis cutánea en Guatemala*. Centro de Investigaciones de Enfermedades Tropicales, Universidad del Valle de Guatemala y Centers for Disease Control, 1992.

Nelson SA, Warschaw K. *Protozoa and worms* Cap. 83. En: Bolognia J, Jorizzo J Schaffer J. *Dermatology*, 3rd ed. New York. Elsevier Saunders 2012:1391-1397.

Okwor I, Uzonna JE. *Immunotherapy as a strategy for treatment of leishmaniasis: a review of the literature*. Immunotherapy 2009; 1(5):765-76.

Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, *et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World*. Acta Trop 2011; 118(2):87-96.

Pan American Health Organization: Leishmaniasis: Epidemiological Report in the Americas: Washington: Pan American Health Organization; 2017. Disponible en: www.paho.org/leishmaniasis

Rábago J, Asz-Sigall D, López L, Baquera J, *et al. Leishmaniasis cutánea*. Reporte de un caso. Med Intern Mex 2006;22(4): 343-6.

Ready PD. *Leishmaniasis emergence in Europe*. Euro Surveill 2010;15(10):19505.

Reithinger R, Dujardin J, Louzir H, *et al. Cutaneous leishmaniasis*. Lancet Infect Dis 2007;7:581-96.

Robledo SM, Vélez ID, Schmidt TJ. *Arnica Tincture Cures Cutaneous Leishmaniasis in Golden Hamsters.* Molecules 2018; 23 (1) pii: E150. doi: 10.3390/molecules23010150.

Sáenz AE, Chávez MM. *Leishmaniasis en el hospital militar y central. Estudio clínico epidemiológico*. Dermatología Peruana 2004;14(12):110-120.

Salam N, Al-Shaqha WM, Azzi A. *Leishmaniasis in the Middle East: Incidence and Epidemiology*. PLoS Negl Trop Dis 2014;8(10):e3208.

Tapia FJ, Cáceres, Dittamar G, Sánchez MA. *Inadequate epidermal homing leads to tissue damage in human cutaneous leishmaniasis*. Immunology Today 1994; 15(4):160-5.

Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R. *Leishmaniasis: a review* [version 1; referees: 2 approved] F1000Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev):750 (doi:10.12688/f1000research.11120.1)

Vargas Martínez F, Torres-Guerrero E, Arenas R, *et al. Leishmaniasis en México.* Med Cután Iber Lat Am 2011;39(4):163-183.

WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases. *Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Commitee on the Control of Leishmaniases*, Geneva, 22-26 March 2010. NLM classification: WR 350.

Wortmann G, Zapor M, Ressner R, *et al. Lipsosomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis*. Am J Trop Med Hyg 2010;83(5):1028-33.

Zaghi D, Panosian C, Gutiérrez MA, *et al. New Worldcutaneous leishmaniasis: Current challenges in diagnosis and parenteral treatment*. J Am Acad Dermatol 2011; 64:58792.

booksmedicos.org

Oncocercosis

CAPÍTULO 91

Sinonimia

Oncocerciasis, enfermedad de Robles, erisipela de la costa, mal morado, ceguera del río, *craw craw*.

Definición

Enfermedad restringida a focos endémicos específicos, con manifestaciones cutáneas y oculares, que muestran exacerbaciones agudas espontáneas u originadas por la terapéutica. El agente causal es la filaria *Onchocerca volvulus*.

Datos epidemiológicos

La oncocercosis es una de las cinco enfermedades tropicales desatendidas por quimioterapia preventiva (PC-NTD). Afecta a todas las razas, es más frecuente en varones adultos, campesinos; es excepcional antes de los cinco años de edad. Las zonas endémicas se caracterizan por tener numerosas corrientes de agua pequeñas, precipitaciones pluviales altas, y clima caluroso tropical o subtropical, aunque también es frecuente en clima de sabana. Es la segunda causa de ceguera en el mundo, por lo que se ha convertido en un problema de salud pública; se estiman 37 millones de personas infectadas.

En 2016 la población mundial en riesgo de adquirir oncocercosis era de 198 010 015, de las cuales 197 155 454 (99.57%) se encontraban en 27 países de África; 824 000 (0.42%) en Sudán y Yemen; 30 561 (0.01%), en el Mediterráneo Oriental y en las Américas, donde 15 475 estaban en Brasil y 15 086 en Venezuela.

Los países certificados por la OMS que han eliminado la transmisión de la enfermedad en América Latina son Colombia en 2013, Ecuador (2014), México (2015) y Guatemala (2016).

Etiopatogenia

El agente causal es un nematodo, la filaria *O. volvulus*; por estudios moleculares se distinguen dos cepas o biotipos, uno relacionado con enfermedad ocular. En el humano, que es el huésped definitivo, el parásito se distribuye de manera no uniforme, en forma de microfilarias de 150 a 280 µm de longitud por 5 a 7 µm de ancho, en la cámara anterior del ojo y la piel; el nematodo muestra termotropismo positivo. Los insectos lo succionan a partir de la piel; se transforma en formas inmaduras y maduras que son las larvas que pasarán de nuevo al humano. En nueve meses se transforman en gusanos adultos fértiles; las hembras miden 230 a 700 µm, y los machos 20 a 45 µm, por 0.2 a 0.4 µm; estas formas se concentran en lesiones quísticas; de aquí nacen las microfilarias que pasan al tejido celular y a la circulación.

La bacteria *Wolbachia intracellular* es un endosimbionte de nematodos como *O. volvulus*, esencial para el desarrollo de las larvas y los embriones, e influye sobre la supervivencia prolongada de los gusanos adultos. Esto ha permitido un avance en el tratamiento, usando antibióticos como microfilaricidas. Las lipoproteínas de esta bacteria activan respuesta de neutrófilos y también parece estar implicado en la inmunidad innata y en la respuesta inflamatoria Th1; esta misma respuesta puede ser un efecto adverso desencadenado por la dietilcarbamazina e ivermectina. El periodo de incubación es de 1 a 2 años, las microfilarias sobreviven 2 a 3 años, y los parásitos adultos, 10 a 15 años. La muerte de las microfilarias se relaciona con los cambios patológicos en los ojos.

Los insectos transmisores pertenecen al género *Simulium*; la especie más frecuente en África subsahariana y Yemen es *S. damnosum*, en África Oriental predomina *S. neavei* y en la región de la cuenca central de la República Democrática del Congo, *S. Albovirgulatum*. En el foco activo de Venezuela y Brasil, *S. guianense* y *S. Oyapockense*.

La verdadera transmisora es la hembra antropófila, que tiene hábitos diurnos; su actividad depende de la luminosidad, temperatura (25 a 28 °C) y humedad. Se encuentra entre 100 y 1 500 m de altura, y su radio de vuelo es de 5 km en 2 o 3 días; usa como criaderos corrientes de agua.

En general, la reacción aguda es espontánea, pero muchas veces se debe al tratamiento; ocurre en más de 80% y se explica por el efecto citotóxico de los productos de la destrucción masiva de parásitos, lo que trae consigo incremento de serotonina y proteína C reactiva.

Hay respuesta de hipersensibilidad inmediata, con eosinofilia y aumento de las cifras de IgE; es casi seguro que en la inducción de la respuesta intervienen las interleucinas (IL)-4 e IL-5, así como el interferón-γ (IFN-γ).

Se ha sugerido que la aparición de tolerancia podría explicar la respuesta inmunitaria deficiente y la persistencia de las microfilarias.

Las proteasas de filarias pueden contribuir a la patogenia de la dermatitis oncocercósica crónica, de manera directa por destrucción enzimática del tejido conjuntivo, e indirecta al desencadenar la respuesta inmunitaria contra

booksmedicos.org

autodeterminantes de proteínas de dicho tejido, que en circunstancias normales están ocultas dentro de la estructura supramolecular del complejo de la matriz extracelular; por otra parte, los cambios degenerativos originan pérdida de fibras elásticas.

Clasificación

No se conoce con certeza la evolución natural de la enfermedad, pero se ha propuesto la siguiente clasificación de las manifestaciones cutáneas: oncodermatitis papular aguda, papular crónica y liquenificada; atrofia; discromía; oncocercomas; linfadenopatía; pliegue inguinal, y linfedema.

Cuadro clínico

Las manifestaciones se observan en la piel y los ojos (fig. 91-1). Las cutáneas son muy variadas; existen lesiones subcutáneas que predominan en cabeza y parte alta del tronco, pero pueden ocurrir en nalgas, región sacrococcígea y extremidades inferiores; se denominan oncocercomas, pero corresponden a quistes que contienen las filarias adultas; tienen forma esférica u ovoide, de superficie convexa, y localización subcutánea o subaponeurótica; no generan síntomas; pueden llegar a perforar los huesos del cráneo.

En tronco y extremidades se presenta la llamada *oncodermatitis liquenificada*, la que se manifiesta por piel seca (fig. 91-2), ictiosiforme, liquenificada, pigmentación, descamación o hiperqueratosis (piel de saurio) y prurito.

Esa es la característica más constante; en ocasiones se limita a una sola extremidad (en algunos países se denomina *sowda*); después se observa una fase de atrofia, principalmente en las nalgas, con pérdida de la elasticidad, pliegues marcados, alopecia y anhidrosis, y existe una fase conocida como discromía oncocercósica, con áreas de despigmentación y de piel normal o hiperpigmentada alrededor de los folículos (piel de leopardo) (fig. 91-3). Puede haber linfadenopatía, linfedema y la formación de pliegues inguinales por piel redundante.

Figura 91-2. Oncocercosis: piel de saurio en el tronco.

Las *alteraciones oculares*, que sobrevienen en 50% de los sujetos, dependen de microfilarias que están en la cámara anterior y que pueden llegar a la posterior, e incluso causar atrofia coroidorretiniana; consisten principalmente en fotofobia, lagrimeo, ardor, alteraciones de la agudeza visual, enrojecimiento de la conjuntiva con edema, queratitis (punteada y esclerosante) e iritis. En los párpados se presenta edema y luego blefarocalasia; en la conjuntiva aparece después vascularización y pigmentación ocre; también es posible que sobrevengan leucoma, limbitis y seudopterigión; en un porcentaje alto hay ceguera (fig. 91-1).

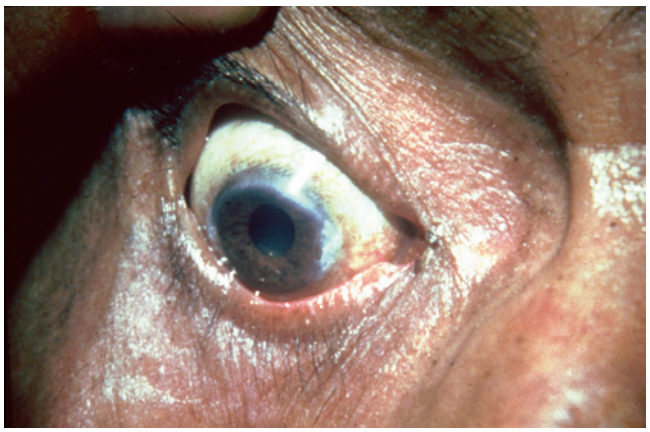


Figura 91-1. Oncocercosis: invasión ocular por microfilarias.

Figura 91-3. Oncocercosis: pérdida de la elasticidad y de pliegues.

booksmedicos.org

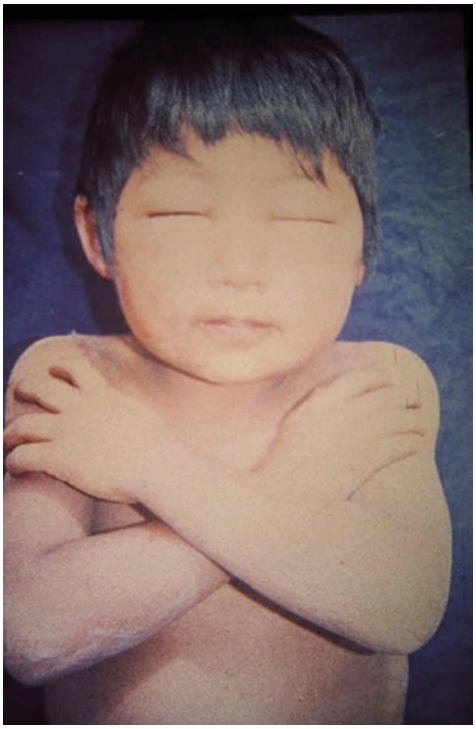


Figura 91-4. Oncocercosis: reacción de Mazzotti.

El *estado agudo* o reacción de Mazzotti (fig. 91-4) aparece de modo espontáneo o por la terapéutica con dietilcarbamazina; se caracteriza por síntomas generales y digestivos; suele haber fiebre, cefalea, anorexia, náuseas, vómito, mialgias, adenitis, dolor abdominal, diarrea y epistaxis.

En la piel los quistes se hacen más ostensibles y ocurre una serie de manifestaciones denominadas oncodermatitis papular aguda (sarna filariásica) con eritema oscuro, edema y pápulas; puede haber vesículas y ampollas; se observa picazón o prurito muy intenso y desesperante en cara, cuello, porción superior del tronco y parte proximal de las extremidades; no está claro si este síntoma insoportable es prurito verdadero, dado que los pacientes, más que rascarse, se golpean la piel. Estas lesiones evolucionan a oncodermatitis papular crónica, con menos síntomas y lesiones, y con hiperpigmentación. En los ojos se presentan fotofobia, enrojecimiento conjuntival, escozor o sensación de cuerpo extraño (fig. 91-5).

Es posible que sobrevenga a la vez, y con la misma localización, un eritema oscuro, cianótico y uniforme (mal morado o erisipela de la costa) con cierto grado de infiltración, que suele acompañarse de hiperestesia. En la cara existe eritema y edema duro y elástico o placas eritematopigmentadas e infiltradas, más notorias en párpados, mejillas, pabellones auriculares o cuello; después se presentan flacidez y acentuación de los pliegues, que dan pie a facies leonina. El comportamiento de la enfermedad en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) es similar.

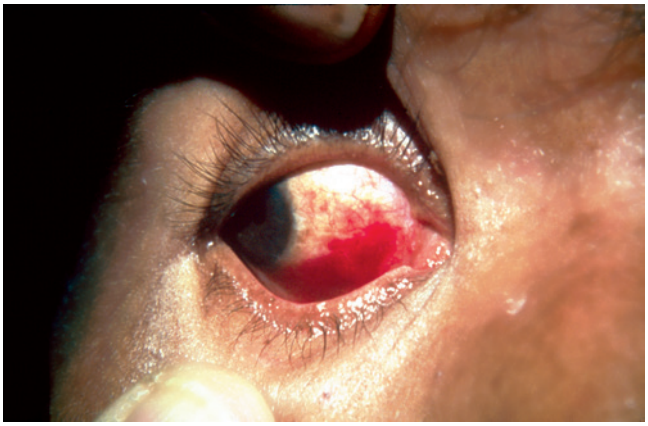


Figura 91-5. Alteraciones oculares en la reacción de Mazzotti.

Datos histopatológicos

La biopsia debe obtenerse con tijeras curvas u hoja de afeitar; esta última se aplica de manera tangencial. Se toma un fragmento fusiforme o lanceolado, de 0.5 por 1 cm, que incluya epidermis y dermis; es innecesario colocar puntos de sutura; son preferibles cuatro muestras: de pabellón auricular, hombro, región supraclavicular y cadera.

Después de dilacerar los fragmentos, se observan al microscopio con solución salina, para buscar las microfilarias; se pueden fijar en alcohol y teñir con Giemsa; adoptan un color azul violáceo (fig. 91-6). Si antes de la biopsia se expone la zona a una fuente de radiación calórica, las microfilarias se movilizan hacia la superficie. Una biopsia con resultados negativos no invalida el diagnóstico.

Los fragmentos fijados en formol al 10% y teñidos con hematoxilina y eosina revelan: piel de aspecto normal, pero con microfilarias en la dermis e hipodermis; epidermis con exocitosis, y una imagen de vasculitis de vasos de pequeño calibre en la dermis papilar; hay edema, dilatación de vasos sanguíneos y linfáticos, e infiltrados de histiocitos, linfoci-

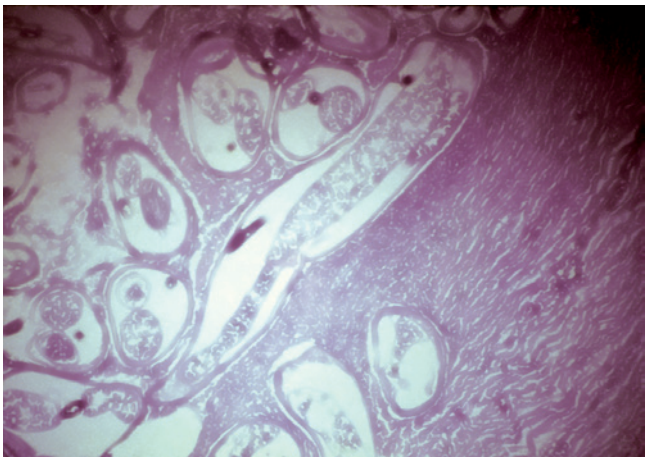


Figura 91-6. Biopsia de piel: microfilarias (HE, 10×).

booksmedicos.org

tos y, en menor cantidad, plasmocitos y eosinófilos; además se observa incontinencia del pigmento.

En la fase aguda los cambios son más importantes; en formas subagudas hay abundantes fibroblastos, colágeno compacto y elastosis. Cuando las microfilarias se fijan en un sitio, se enrollan y originan formaciones ovoides que contienen estructuras tubulares eosinófilas más notorias con tinción de Giemsa; con el tiempo parecen calcificarse, y se rodean de una reacción granulomatosa con fibrosis.

Datos de laboratorio

Eosinofilia en sangre periférica, con aumento de la sedimentación globular. Es posible que haya incremento de IgE, IgA e IgG. La inmunofluorescencia indirecta da 98% de positividad con anticuerpos fluorescentes. También se realizan valoración inmunosorbente ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA]), inmunoelectrotransferencia Western (Western blot) y, en laboratorios de investigación, reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]). Se efectúa examen con lámpara de hendidura para buscar microfilarias en cámara anterior, córnea y cristalino.

Diagnóstico diferencial

Adenopatías por infecciones bacterianas, lipomas, cisticercosis, lepra lepromatosa (figs. 82-3 y 82-5), dermatomiositis (fig. 34-1); enfermedades pruriginosas como escabiasis (fig. 88-5) y dermatitis atópica (fig. 5-2).

Tratamiento

Actualmente, la recomendación de la OMS es la administración masiva de medicamentos (MDA) con ivermectina en dosis de 150 a 200 µg/kg de peso al 100% de las comunidades en riesgo y lograr una cobertura del 80 a 100% una vez al año. La cobertura mundial en 2016 fue de 133 067 235 personas (67.2%), en los países de África 132 616 907 (67.3%), Mediterráneo Oriental 429 330 (52.1%), en las Américas 20 998 (68.7%), en Brasil 10 560 (68.3%) y en Venezuela 10 438 (69.2%).

La ivermectina posee actividad microfilaricida y reduce la cantidad de microfilarias en piel y en la cámara anterior del ojo y embriostático en la hembra, con mucho menos efectos secundarios que la dietilcarbamacina. Se recomienda no ingerir ningún alimento 2 horas antes y después de la toma del medicamento, está contraindicada en embarazadas.

El prurito, eritema y edema propios de la reacción aguda pueden mitigarse con antihistamínicos o antiserotonínicos en las dosis habituales, o con talidomida (Bravo), 100 a 300 mg/día por 3 a 10 días (véase cap. 169), con anticoncepción estricta. También es posible usar fenilbutazona o glucocorticoides durante periodos breves (véase cap. 169).

Se encuentra en investigación la moxidectina lactona macrocíclica de milbemicina, que desencadena reacción de Mazzotti y de forma transitoria prurito, rash, aumento del pulso y disminución de la presión arterial.

Profilaxis y control del vector

La vigilancia entomológica de los vectores del género *Simulium* infectados, es una estrategia que mide su infectividad. Las directrices de la OMS de 2016 exigen evaluaciones entomológicas posteriores a la suspensión del tratamiento.

No hay vacunas, hasta ahora la combinación de antígenos no provoca inmunidad protectora, pero el Programa de Control de la Oncocercosis ha resultado eficaz, con pulverización de insecticidas y eliminación de larvas de *Simulium*.

Bibliografía

Arenas R, Estrada R. *Tropical Dermatology.* Georgetown: Landes 2001: 245-51.

Awadzi K, Opoku NO, Attah SK, *et al. A Randomized, SingleAscending-Dose, Ivermectin-Controlled, Double-Blind Study of Moxidectin in Onchocerca volvulus Infection.* PLoS Negl Trop Dis 2014; 8(6):e2953.

Banla M, Tchalim S, Karabou PK, Gantin RG, *et al. Sustainable control of onchocerciasis: ocular pathology in onchocerciasis patients treated annually with ivermectin for 23 years: a cohort study.* PLoS One 2014; 9(6):e98411.

Bottomley C, Isham V, Collins RC, Basáñez MG. *Rates of microfilarial production by Onchocerca volvulus are not cumulatively reduced by multiple ivermectin treatments.* Parasitology 2008; 135(13):1571-81.

Chinzei Y, Taylor DeM. *Advances in disease vector research.* Springer-Verlag New York. 2012; 10:185. DOI.10.1007/978-1-4612-2590-4.

Guevara A, Lovato R, Proaño R, Rodríguez PMA, *et al. Elimination of onchocerciasis in Ecuador:findings of post.treatment surveillance.* Parasit vectors 2018; 11(1):265.

Haddad D. *The NGDO Coordination Group for Onchocerciasis Control.* Ann Trop Med Parasitol 2008; 102 Suppl 1:35-8.

Hess JA, Zhan B, Bonne-Année S, *et al. Vaccines to combat river blindness: expression, selection and formulation of vaccines against infection with Onchocerca volvulus in a mouse model.* Int J Parasitol 2014 en prensa.

Lustigman S, Makepeace BL, Klei TR, *et al. Onchocerca volvulus: The road from basic biologic to a vacune.* Trends Parasitol. 2018; 34(1):64-79.

Murdoch ME, Hay RJ, Mackenzie CD, *et al. A clinical classification and grading system of the cutaneous changes in onchocerciasis.* Br J Dermatol 1993; 129:260-9.

Opoku NO, Bakajika DK, Kanza EM, Howard H, *et al. Single dose moxidectin versus ivermectin for Onchocerca volvulus infec-*

booksmedicos.org

tion in Ghana, Liberia, and the Democratic Republic of the Congo: a randomised, controlled, double-blind phase 3 trial. Lancet. 2018 doi:10.1016/S0140-6736(17)32844-1.

Palma GI, Duque S, Nicholls RS. *Beginning of the end of Onchocerciasis in the Americas. Colomb Med (Cali).* 2013; 44(3):132-3.

Rodríguez PMA, Fernández SNA, Orozco AME, *et al. Elimination of onchocercosis from Mexico*. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9(7): doi:10.1371/journal.pntd.0003922.

Santiago NR, Duque S, Olaya LD, López MC, *et al. Elimination of onchocerciasis from Colombia: first proof of concept of river blindness elimination in the world*.

Nicholls RS, Duque S, Olaya LA, *et al. Parasit vectors* 2018; 11: 237. doi:10.1186/s13071-018-2821-9.

Sauerbrey M, Rakers LJ, Richards FO. *Progress toward elimination of onchocerciasis in the Americas*. Int Health 2018. 10 (suppl_1):i71-i78.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades*. Anuarios de morbilidad. Incidencia de oncocercosis (B73) por grupos de edad, Estados Unidos Mexicanos 2017.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades*. Anuarios de morbilidad. Casos *nuevos de Oncocercosis (B73) por grupos de edad*, Estados Unidos Mexicanos. Población General. 2013-2017.

Stuart L. *Ivermectin approved for strongyloidiasis and onchocerciasis*. JAMA 1997; 277(9):703.

Tamarozzi F, Wright HL, Johnston KL, *et al. Human filarial Wolbachia lipopeptide directly activates human neutrophils in vitro*. Parasite Immunol 2014; 36(10):494-502.

World Health Organization. *15 years of APOC 1995-2010. African Programme for Onchocerciasis Control.*

World Health Organization. *Global Health Observatory data repository. Status of endemicity of onchocerciasis 2016.* Data by country. Last updated: 2017-09-15.

World Health Organization. *Weekly epidemiological record*. Progress report on the elimination of human onchocerciasis, 2016–2017. 2017;45, No.92:681-700.

World Health Organization. *Weekly epidemiological record*. Progress towards eliminating onchocerciasis in the WHO Region of the Americas: elimination of transmission in the north-east focus of the Bolivarian Republic of Venezuela. 2017;41, No.92:617-23.

Yarzábal L. *The immunology of onchocerciasis*. Int J Derm 1985; 24(6):349-58.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 92

Trombidiasis

Sinonimia

Trombiculasis, trombidiosis, dermatitis moluscoide, tlazahuatiasis, enfermedad de Núñez-Andrade.

Definición

Dermatozoonosis producida por parásitos que penetran en la piel y permanecen en ella, como *Eurotrombicula alfreddugesi*, *E. splendidus, Neotrombicula autumnalis* y *Neoschoengastia* (*Euschongastia*) *nuñezi-hoffman*, transmitidos por aves de corral y pequeños roedores; esos parásitos causan una erupción pruriginosa de pápulas umbilicadas en tronco y extremidades.

Datos epidemiológicos

La distribución es mundial, principalmente en los trópicos, pero se observa desde el nivel del mar hasta los Andes. Predomina en lactantes, preescolares y escolares que tienen contacto con aves de corral, roedores, pasto o plantas pequeñas. Es más frecuente durante verano y otoño, y se relaciona con actividades al aire libre.

Trombicula alfreddugesi vive en el sur de Estados Unidos y en Sudamérica, islas del Pacífico y este de Asia. Su actividad estacional depende de la latitud, en los climas calientes su actividad es casi todo el año y baja cuando la temperatura está por debajo de 15.5 °C; sin embargo, en México se desconoce su incidencia. En algunas áreas geográficas se relaciona con transmisión de rickettsias, hantavirus y *Borrelia.*

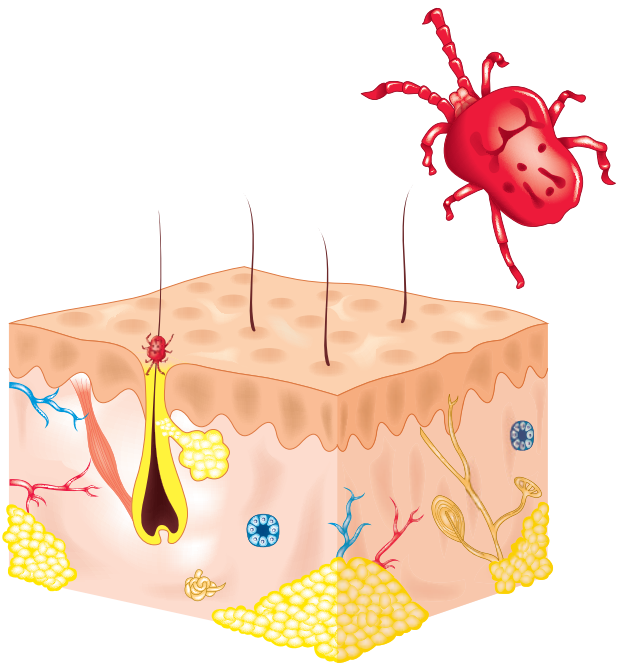
Etiopatogenia

Puede producirse por ácaros del filo (*phylum*) artrópodo, de la clase Arachnida, subclase Acarina, orden Prostigmata perteneciente a la familia Trombiculidae, como *Eutrombicula* (*Trombicula*) *alfreddugesi* (conocido en México como tlazahuate, arador y coloradilla), *E. splendidus* y *Neoschoengastia* (*Euschongastia*) *nuñezi-hoffman*, parásitos de aves de corral, y el primero también de conejos, ratones, pasto y granos. También afectan a humanos ácaros de las cosechas (*Neotrombicula* [*Trombicula*] *autumnalis*), de la paja (*Pyometes tritici*), de aves (en pollos [género *Ornithonyssus*]), de aves en La Rioja (*Neotrombicula inopinata*), de roedores (género *Cheyletiella*), y de los granos (*Penthaleus major*).

El ciclo del parásito consiste en larvas, ninfas y adultos. Su actividad se incrementa durante primavera; las hembras ponen 15 huevos en el ambiente; al eclosionar aparecen larvas de 0.021 cm, con tres pares de patas, de color rojo amarillento, que trepan por la vegetación para tener acceso al huésped, y entonces buscan partes cubiertas; tienen mandíbulas y producen enzimas que digieren la queratina, y se alimentan de ésta a través de un tubo que se llama estilosoma; no se alimentan de sangre. Sólo en este estadio es parásito de humanos y de animales como pájaros, roedores y mascotas. Las lesiones aparecen en horas en el sitio de la penetración; luego la reacción inflamatoria elimina los parásitos; si no se molestan al intentar eliminarlos, en tres días se desprenden de manera espontánea (esquema 92-1). Los adultos son de color rojo brillante, tienen cuatro pares de patas, miden 0.13 cm y se alimentan del ambiente. La reacción inflamatoria parece deberse a que los humanos no son huéspedes naturales; en áreas endémicas se desarrolla tolerancia.

Cuadro clínico

Se presenta una dermatosis por lo general diseminada al tronco, extremidades, cara o genitales, pero es posible que



Esquema 92-1. Ciclo del ácaro de la trombidiasis: penetración por el folículo piloso.

booksmedicos.org

Figura 92-1. Trombidiasis: lesiones en el tronco.

Figura 92-2. Trombidiasis: eritema y pápulas.

afecte cualquier porción de la piel; se caracteriza por una erupción de pápulas umbilicadas, bien limitadas, con centro queratósico, donde puede observarse el parásito en etapas tempranas; son ásperas y duras al tacto (fig. 92-1).

La evolución es aguda y el prurito es intenso, lo cual se hace patente por costras hemáticas y excoriaciones; además hay ardor o dolor; es posible que sobrevengan malestar general y fiebre. La complicación más frecuente es el impétigo. En pacientes no sensibilizados algunas de las especies causales generan manchas lenticulares, ronchas, pápulas, equimosis, lesiones granulomatosas y pigmentación (fig. 92-2).

Dermatoscopia

Halo perifollicular estriado hiperpigmentado con un arreglo granular radiado y centro hipopigmentado con aspecto de estallido de estrellas. En la mayoría de los casos se observa una estructura folicular oval blanca.

Datos histopatológicos

En la epidermis, una invaginación con presencia del exoesqueleto, espongiosis y eliminación transepidérmica de melaninna. Puede observarse una masa hialina que corresponde al parásito, rodeada de una reacción aguda que puede mostrar; en la dermis existe un infiltrado de polimorfonucleares, linfocitos o de tipo granulomatoso.

Datos de laboratorio

La biometría hemática revela leucocitosis y eosinofilia. Los ácaros pueden buscarse con la técnica de Müller para escabiasis, o con el dermatoscopio o con videodermoscopia.

Diagnóstico diferencial

Molusco contagioso (fig. 108-1), varicela (fig. 106-1), prurigo por insectos (fig. 17-2), foliculitis por *Malassezia* spp. (fig. 95-6).

Tratamiento

Solución de benzoato de bencilo al 5%, piretrinas o crema de crotamitón, que se frota por la noche, con baño con agua y jabón al día siguiente; se repite durante 4 a 7 días. En ocasiones es necesario el uso de un antihistamínico por vía oral (cap. 1), compresas de alcohol, lociones con cinc o un glucocorticoide por vía tópica (véase cap. 169). Se ha ensayado la ivermectina por vía tópica.

El rascado o la ducha con tallado suave por lo general elimina los parásitos o éstos se desprenden de modo espontáneo en tres días, por lo que después de este tiempo no son necesarios los acaricidas, sino sólo los antipruriginosos.

Se obtiene cierta protección mediante repelentes de insectos o toques de yodo al 1%; se recomienda usar ropa holgada pero estrecha en cuello, muñecas y tobillos. En los animales es posible utilizar DDT.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ayala-Cortés AS, Martínez-Cabriales SA, Gómez-Flores M, *et al*. *Mestizo familial trombidiasis: a clinico-dermoscopic and histopathologic correlation*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30(4):699-701.

Guarneri F, Pugliese A, Giudice E, *et al*. *Trombiculiasis: clinical contribution*. Eur J Dermatol 2005; 15(6):495-6.

Nasca MR, Lacarrubba F, Micali G. *Diagnosis of trombiculosis by videodermatoscopy*. Emerg Infect Dis 2014; 20(6):1059-60.

Núñez Andrade R. *Dermatozoonosis*. En: Cortés JL. *Dermatología clínica*, 2a ed. México DF: Unión Gráfica 1972:255-84.

Orkin M, Maibach H. *Ectoparasitic diseases*. En: Orkin M, Maibach H, Dahl MV. *Dermatology*. Norwalk. Appleton and Lange 1991:205.

Rook A. *Arthropod bites*. En: Orkin M, Maibach HI. *Cutaneous infestations and insect bites*. New York: Marcel-Dekker 1985: 306-9.

Shatin H, Cañizares O. *Dermatoses caused by arthropods*. En: Cañizares O, Harman R. *Clinical tropical dermatology*. Oxford: Blackwell 1992:381-2.

Siddiqui S, Master Sanker Raj V, Feinberg AN. *Visual diagnosis: A 5-year-old male who has an intensely pruritic maculopapular rash*. Pediatr Rev 2009; 30(1):26-9.

Stekolnikov AA, Santibáñez P, Palomar AM, Oteo JA. *Neotrombicula inopinata (Acari: Trombiculidae)-a possible causative agent of trombiculiasis in Europe*. Parasit Vectors 2014; 7:90.

booksmedicos.org

Amebiasis cutánea

CAPÍTULO 93

Definición

Manifestaciones en la piel de una infección por *Entamoeba histolytica*. Ubicadas principalmente en las regiones perianal y genital, las lesiones consisten en úlceras destructivas, dolorosas, de evolución rápida; en ocasiones son de transmisión sexual.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita; afecta a todas las razas y a ambos sexos, predomina en varones 2:1. La forma intestinal se observa con mucha frecuencia, por lo regular en países tropicales subdesarrollados. Se calculan 50 000 000 en el mundo y se relaciona con mala higiene y los viajes a países en vías de desarrollo y zonas endémicas.

En México es la segunda causa de muerte por parasitosis intestinales. Ocurre en 12 a 20% de la población mundial. La localización cutánea es rara; se presenta en 0.3% de los casos de disentería amebiana, y en 1 de cada 3 000 pacientes dermatológicos; en niños se han informado sólo ocho casos. En un estudio retrospectivo de 50 años (1955 a 2005) en el Instituto Mexicano del Seguro Social y el Hospital General de México se informaron 24 casos en adultos y 2 en niños. Durante los últimos años, la frecuencia de amebiasis genital ha aumentado en homosexuales, sobre todo en aquellos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); se considera que se transmite por contacto sexual y puede tener localización genital o perianal. La morbilidad en niños y ancianos es muy alta.

Etiopatogenia

Entamoeba histolytica ha sido reclasificada en dos especies de morfología idéntica, pero distintas desde el punto de vista genético: *E. histolytica*, el parásito invasivo, y *E. dispar*, el no invasivo que ocasiona colonización intestinal asintomática; ambas pueden coexistir en el mismo paciente; *E. moshkovskki* también se considera no patógena. La forma cutánea se origina por el protozoario *E. histolytica*, única especie de este género patógena para el humano, que se encuentra en forma de quistes y trofozoítos, y es un parásito habitual de la pared del colon, en especial del colon sigmoide. El ciclo vital es sencillo; tiene tres etapas: *a*) trofozoítos (forma invasora), que se dividen por fisión binaria, viven en el colon y pueden penetrar en la pared del mismo, y a veces de los vasos sanguíneos, donde producen quistes con cuatro núcleos; *b*) quistes (forma infecciosa o por ingestión), que se expulsan en las heces, pueden sobrevivir en el ambiente varios días, y contaminar el agua y los alimentos, y *c*) metaquistes.

El huésped portador o enfermo expulsa los quistes por las heces, y el individuo sano los ingiere en alimentos o bebidas, o los adquiere por medio de fómites o moscas contaminadas; sobreviven en el medio ácido del estómago, y en el íleon se transforman en trofozoítos.

El trofozoíto invade la piel por inoculación directa de una amebiasis intestinal, de un absceso hepático amebiano, por intervención quirúrgica (colostomía), o por contacto sexual oroanal o genitoanal; asimismo, es posible la invasión indirecta por vía hematógena o linfática. La humedad, las fisuras o las heridas pequeñas favorecen la penetración; el daño es causado por invasión directa, fagocitosis, enzimas líticas y otras moléculas que produce la ameba; luego se agregan otras bacterias que parecen potenciar la patogenicidad de la ameba. Predisponen la mala higiene, el hacinamiento, la promiscuidad y la pobreza.

Acanthamoeba spp., *Naegleria fowlery* y *Balamuthia* (*Leptomyxida*) *mandrillaris*, son amebas de vida libre, se adquieren por actividades en contacto con agua dulce. Pueden generar infección en personas con alteraciones inmunitarias, en especial síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), y causar enfermedad diseminada, encefalitis, y lesiones cutáneas de tipo papulonodular o celulitis; la primera causa queratitis, la segunda meningoencefalitis fulminante y la tercera encefalitis granulomatosa, con afección de piel y nasofaringe.

Cuadro clínico

La ubicación más frecuente es anal y perianal; nalgas; genital (pene, vulva y vagina); región costal (absceso hepático amebiano), e incluso cara o extremidades inferiores; la dermatosis está constituida por una o varias úlceras, al principio redondeadas y más tarde irregulares, de bordes netos eritematosos, con una base granulosa y hemorrágica; puede haber necrosis, y en ocasiones es vegetante. Se presentan con frecuencia infecciones agregadas que suscitan olor fétido; al desaparecer las lesiones queda una cicatriz (figs. 93-1 a 93-3).

La evolución es muy rápida y dolorosa, y muchas veces produce minusvalidez; las úlceras casi siempre son fagedénicas y mutilantes: en inmunosuprimidos casi siempre son muy extensas y mortales. Suele haber antecedentes de coli-

booksmedicos.org

Figura 93-1. Amebiasis anal.

tis amebiana disenteriforme; quizá haya fiebre, astenia y pérdida de peso. Es frecuente la confusión con carcinoma epidermoide, pero también puede ocurrir colonización agregada de este último.

Figura 93-2. Amebiasis genital, lesiones destructivas en el pene.

Figura 93-3. Amebiasis genital en un paciente bisexual.

Datos histopatológicos

Úlcera con necrosis, infiltrados granulomatosos inespecíficos, con abundantes polimorfonucleares y bacterias, y presencia del parásito en forma de trofozoítos de 50 a 60 µm de diámetro, citoplasma basófilo, núcleo excéntrico y cariosoma central; pueden presentar eritrofagocitosis como signo de patogenicidad.

Datos de laboratorio

El examen directo (en platina caliente o a 37 °C) del raspado de los bordes de las lesiones muestra los trofozoítos; también se encuentran en el coproparasitoscópico, que da mejores resultados si se practica con el método de cucharilla rectal.

Tienen utilidad las pruebas serológicas como: fijación del complemento, hemaglutinación, valoración inmunosorbente ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA]), inmunofluorescencia indirecta, inmunoperoxidasa y microscopia electrónica. En laboratorios de investigación se practican cultivo y reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]), así como PCR-múltiplex y PCR en tiempo real.

Diagnóstico diferencial

Tuberculosis ulcerosa, carcinoma espinocelular (fig. 153-4), granuloma inguinal y linfogranuloma venéreo (figs. 52-4 y 52-5), grandes úlceras por virus del herpes de localización perianal en el sida (fig. 53-9).

booksmedicos.org

Tratamiento

Se debe usar protección mediante un preservativo (condón) en los contactos anales de tipo homosexual o bisexual. Metronidazol, 20 a 40 mg/kg de peso corporal/día (500-750 mg tres veces al día) durante 10 a 20 días. La mejoría es muy rápida, en 1 a 2 semanas. Son alternativas diloxanida y tinidazol.

Se asean las lesiones con agua y jabón, o con algún antiséptico local; se recomiendan antibióticos cuando hay coinfección bacteriana.

Puede agregarse al tratamiento: cloroquina, oxitetraciclina, acromicina, eritromicina, kanamicina, paromomicina o aminosidina, pero son poco eficaces como monoterapia.

Tienen interés histórico la emetina o dehidroemetina, abandonada por sus efectos tóxicos cardiovasculares. Para las formas luminales se utilizaba la diyodohidroxiquinoleína, 30 mg/kg/día, en tres dosis divididas, durante 20 días; fue retirada de muchos países por su neurotoxicidad.

Acanthamoeba es sensible *in vitro* al ketoconazol, la 5-fluorocitosina, la sulfadiazina, pentamidina y polimixina B. La infección cerebral por *B.* (*L.*) *mandrillaris* se trata con terapia antimicrobiana prolongada y extirpación completa; se pueden requerir corticosteroides; se ensaya la rokitamicina.

Bibliografía

Abdolrasouli A, de Vries HJ, Hemmati Y, *et al. Sexually transmitted penile amoebiasis in Iran: a case series.* Sex Transm Infect 2012; 88(8):585-8.

Belizario V Jr, Delos Trinos JP, Garcia NB, Reyes M. *Cutaneous Manifestations of Selected Parasitic Infections in Western Pacific and Southeast Asian Regions*. Curr Infect Dis Rep 2016; 18(9):30.

Doyle JS, Campbell E, A Fuller, *et al. Absceso cerebral por Balamuthia mandrillaris correctamente tratado con extirpación quirúrgica completa y combinación prolongada de terapia antimicrobiana*. J Neurosurg 2011; 2:458-62.

Eichelmann K, Tomecki KJ, Martínez JD. *Tropical dermatology: cutaneous larva migrans, gnathostomiasis, cutaneous amebiasis and trombiculiasis*. Semin Cutan Med Surg 2014; 33(3):133-5.

Estrada R. *Cutaneous amebiasis*. En Arenas R, Estrada R. *Tropical dermatology*. Georgetown: Landes, 2001:238-40.

Fernández-Díez J, Magaña M, Magaña ML. *Cutaneous amebiasis: 50 years of experience*. Cutis 2012; 90(6):310-4.

Galarza C, Ramos W, Gutiérrez EL, *et al. Cutaneous acanthamebiasis infection in immunocompetent and immunocompromised patients*. Int J Dermatol 2009; 48(12):1324-9.

Haque R, Huston ChD, Hughes M, *et al. Amebiasis*. New Eng J Med 2003; 348(16):1565-73.

Latapí F. *Amibiasis cutánea: comunicación de un caso con lesiones ulcerosas, perianales y nasales*. Prensa Med Mex 1949; 17:268-73.

Lupi O, Bartlett BL, Haugen RN, *et al. Tropical dermatology: Tropical diseases caused by protozoa*. J Am Acad Dermatol 2009; 60(6):897-925.

Magaña García M, Arista Viveros A. *Cutaneous amebiasis in children.* Pediatr Dermatol 1993; 10(4):352-5.

Magaña ML, Fernández-Díez J, Magaña M. *Cutaneous amebiasis in pediatrics*. Arch Dermatol 2008; 144(10):1369-72.

May LP, Sidhu GS, Buchness MR. *Diagnosis of Acanthamoeba infection by cutaneous manifestations in a man seropositive to HIV*. J Am Acad Dermatol 1992; 26(2):352-5.

Medina-Murillo GR, Rodríguez-Wong U. *Perianal cutaneous amebiasis. Report of two cases*. Rev Gastroenterol Mex 2011; 76(1):60-3.

Méndez Santillán E. *Amibiasis cutánea: presentación de dos casos.* Dermatología Rev Mex 1992; 36(4):233-5.

Morán P, Rojas L, Cerritos R, *et al. Case report: Cutaneous amebiasis: the importance of molecular diagnosis of an emerging parasitic disease.* Am J Trop Med Hyg 2013; 88(1):186-90.

Pritt BS, Clark CG. *Amebiasis*. Mayo Clin Proc 2008; 83(10): 1154-9.

Verma GK, Sharma NL, Shanker V, *et al. Amoebiasis cutis: clinical suspicion is the key to early diagnosis*. Australas J Dermatol 2010; 51(1):52-5.

Visvesvara GS. *Amebic meningoencephalitides and keratitis: challenges in diagnosis and treatment*. Curr Opin Infect Dis 2010; 23(6):590-4.

Villar Ponce JP, Álvarez Chacón R. *Amibiasis cutánea: presentación de un caso clínico*. Semana Med Mex 1975; 84(10): 1071: 325-7.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN XII

Micosis superficiales

Contenido

Capítulo 94. Tiñas
Capítulo 95. Pitiriasis versicolor
Capítulo 96. Candidosis
Capítulo 97. Tiña negra palmar

CAPÍTULO 94

Sección XI Tiñas

Sinonimia

Dermatofitosis, epidermofitosis.

Definición

Micosis superficiales originadas por hongos parásitos de la queratina, llamados dermatofitos, de los géneros *Trichophyton*, *Microsporum, Epidermophyton* y *Chrysosporium*, que afectan piel y anexos, y excepcionalmente invaden tejidos profundos.

Datos epidemiológicos

La distribución es mundial. La tiña de la cabeza se observa en niños (98% de los casos) y ocasionalmente en mujeres adultas; predomina en el nivel socioeconómico bajo; la frecuencia varía de 3 a 28%. La tiña del cuerpo aparece a cualquier edad y en ambos sexos, constituye 15 a 25% de los casos de dermatofitosis. Las tiñas de la ingle y de los pies predominan en varones adultos, y constituyen 17 y 20 a 51%, respectivamente. Las onicomicosis se observan en 18 a 60% de las onicopatías y en 30% de las dermatofitosis; predominan en varones adultos; 54 a 70% depende de dermatofitos; alrededor de 8% de éstas se observan en niños. Las formas profundas son raras. Las tiñas se encuentran entre los 10 principales motivos de consulta en México. La incidencia en los pacientes con sida varía de 15 a 40%; algunos han señalado la misma frecuencia, sólo con aspectos clínicos diferentes.

De los hongos causales, el más frecuente es *T. rubrum* (36 a 52% y hasta 80%); le siguen *M. canis* (14 a 24%), *T. tonsurans* (15 a 18%), *T. mentagrophytes* y *E. floccosum* (3 a 8%); en México son raros *M. gypseum*, *T. violaceum* y *T. verrucosum*. *T. soudanense* se encuentra en África y se exporta hacia Europa; *T. violaceum* se observa en África, Pakistán, India, Sudamérica y Europa oriental (Mediterráneo); *M. audouinii* prácticamente ha sido erradicado en América, y es raro en Europa, donde se encuentra una especie parecida, *M. langeroni*; *T. tonsurans* no se encuentra en África, pero su frecuencia va en aumento en Estados Unidos; en República Dominicana hay reemergencia de *T. tonsurans* y *M. audouinii*, el primero también en Haití.

Etiopatogenia

Los dermatofitos se agrupan en tres géneros: *Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton* y *Chrysosporium*. Según su adaptación pueden ser geófilos, zoófilos y antropófilos; todos son patógenos para los humanos. La infección puede adquirirse del ambiente, de animales o personas enfermas, lo que implica exposición a la fuente de contagio, predisposición genética, y factores propicios, como humedad, calor, diabetes, uso prolongado de glucocorticoides, calzado cerrado, mala higiene o costumbre de no secarse de modo adecuado los pies; en el pelo puede relacionarse con hábitos de peinado o uso de fijadores o aceites. *T. tonsurans* se relaciona con epidemias que afectan la cabeza, y predomina en gladiadores.

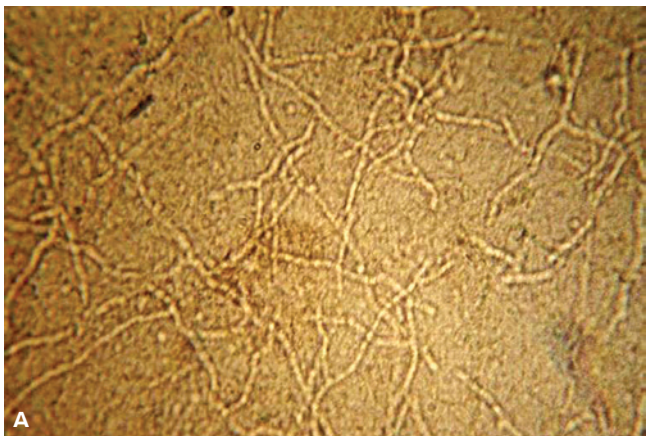
M. canis se adquiere a partir de perros o gatos enfermos y *Chrysosporium* de iguanas. Los dermatofitos presentan antígenos de grupo, específicos de especie y purificados (glucopéptidos, polisacáridos [galactomananos], queratinasas). Como respuesta a los componentes antigénicos exis-

booksmedicos.org

ten estados de hipersensibilidad; la fracción carbohidrato (glucídica) se relaciona con la inmediata (tipo I, mediada por IgE), la fracción proteínica con la tardía (tipo IV), y el complejo galactomanano-péptido, con reacción alérgica. Ante una invasión dermatofítica se presenta una defensa natural, que depende de un factor sérico antifúngico (cuya existencia es controvertida), la secreción sebácea, y una resistencia inmunitaria adquirida. En el género *Trichophyton* se ha encontrado una proteína conocida como Tri T4 que funciona como desencadenante de una respuesta inmunitaria humoral, así como de sensibilidad retardada y que, junto con la producción de proteasas exocelulares, puede explicar su adaptabilidad al huésped y su consiguiente diseminación en tejidos queratinizados. Por estudios filogenéticos con empleo de mtDNA, se sabe que *T. rubrum* forma un complejo con dos grupos: I y II.

La intensidad del proceso inflamatorio depende de la especie del dermatofito (hay 41 especies, de las cuales 11 son frecuentes) y de la respuesta del huésped.

La infección por dermatofitos se limita a estructuras que contienen queratina, como capa córnea, pelos y uñas. Cuando una espora se deposita en la capa córnea, penetra en ella, emite filamentos radiados, y en consecuencia se produce una lesión anular (figs. 94-1 y 94-2); a menudo invade los vellos. En el pelo afecta la queratina sin invadir la zona queratógena (franja de Adamson). En las uñas se introducen por el borde distal (hiponiquio) o lateral (onicomicosis subungueal distal), y más rara vez bordean cutícula y eponiquio, con afección del borde proximal (onicomicosis subungueal proximal); también pueden invadir directamente la superficie dorsal de la lámina ungueal (leuconiquia tricofítica) (cap. 1).



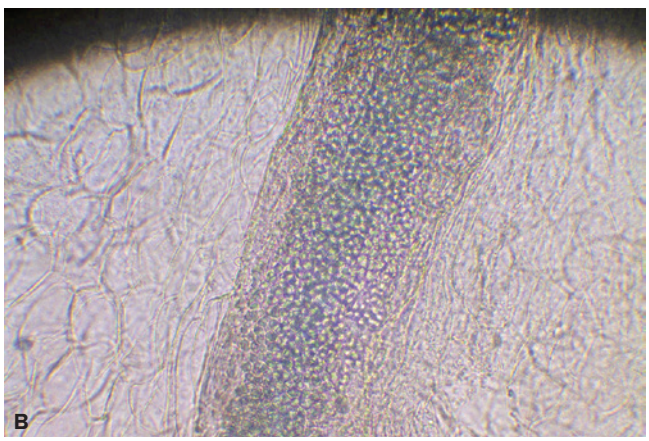


Figura 94-1. A. Filamentos y esporas: examen directo con KOH (40×). **B.** Pelo parasitado.

Figura 94-2. *Trichophyton rubrum*: cultivo en medio de Sabouraud.

En casos de enfermedad inflamatoria aguda sobreviene más hipersensibilidad tardía, y en la infección crónica predomina la temprana. Se ha encontrado depresión específica de la inmunidad celular en las infecciones localizadas, e inespecífica en las generalizadas. Se ha demostrado que los mananos que producen *T. rubrum* inhiben la inmunidad celular, al unirse a monocitos y obstaculizar su capacidad de defensa. Participan dos citocinas: la interleucina (IL)-4 y el interferón (IFN)-γ; la primera favorece la producción de IgE, y el segundo, reacciones de hipersensibilidad tardía. En estudios experimentales se ha observado que las células Th-1 producen el IFN-γ, y las Th-2 (auxiliares), la IL-4. La respuesta humoral mediada por anticuerpos IgG e IgM se relaciona con procesos inflamatorios agudos y reacción de tipo *ide* (autoeccematización). Para considerar a esta última como tal debe cumplir las condiciones que siguen: presencia de un foco infeccioso (en adultos tiña de los pies, en niños, querión de Celso), manifestaciones clínicas a distancia (vesiculares, liquenoides, eritema nudoso), paralelismo evolutivo y respuesta de hipersensibilidad a la tricofitina.

Otro factor de patogenicidad es la producción de enzimas exocelulares: la desoxirribonucleasa y la elastasa se relacionan con los dermatofitos que originan tiñas agudas y crónicas; la elastasa (*T. tonsurans* y *T. mentagrophytes*) mues-

booksmedicos.org

tra vínculo con actividad inflamatoria, y la lipasa (*T. rubrum*) con inflamación moderada y evolución crónica. Los dermatofitos zoófilos (cepas granulosas) en general causan tiñas agudas, y los antropófilos producen menos inflamación y son de evolución más prolongada.

Estudios de proteómica muestran que los dermatofitos poseen 16 genes que codifican para lipasas, genes que codifican enzimas proteolíticas (exo y endopeptidasas [como ruLap1, ruLap2, ruDppIV y ruDppV], leucino aminopeptidasas, dipeptidildipeptidasas, carboxipeptidasas y tripeptidildipeptidasas), e hidrolíticas. Otros genes como *SUB3* y *SUB4* están implicados en la adaptabilidad de dermatofitos como *M. canis* al estrato córneo de felinos y permiten su viabilidad, sin causar invasión ni infección; mientras que proteínas como la hidrofobina ARB, favorecen el crecimiento e invasión fúngica en los queratinocitos.

La baja frecuencia de recidivas ante tiña de la cabeza se explica por la resistencia adquirida específica; las dermatofitosis crónicas en pies e ingles se deben a terreno propicio (la humedad y maceración favorecen la proliferación y persistencia), inmunodeficiencia y relación con atopia (la producción de IgE bloquea receptores en células presentadoras de antígenos).

La biología molecular ha contribuido al mayor conocimiento de la taxonomía y las relaciones filogenéticas de los dermatofitos. Para ev aluar la variabilidad genética se ha usado reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]) como el análisis llamado amplificación aleatoria de DNA polimórfico (*random amplification of polymorphic* DNA [RAPD]) y la combinación de ésta con la PCR (RAPD-PCR). En la onicomicosis se ha encontrado que los fragmentos del gen que codifican para 18S-rRNA son amplificados en uñas enfermas, pero no en las sanas, y para reconocer las especies se han empleado los patrones de polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (*restriction fragment length polymorphism* [RFLP]) del DNA mitocondrial (mtDNA).

Clasificación

I. Formas superficiales:
   Tiña de la cabeza.
   Tiña del cuerpo.
   Tiña inguinal.
   Tiña de las manos.
   Tiña de los pies.
   Tiña de las uñas.
   Tiña imbricada.
II. Formas profundas:
   Dermatofitosis inflamatorias.
   Tiña de la barba.
   Querión de Celso.
   Favus.
   Granuloma tricofítico.
   Micetoma.
   Enfermedad dermatofítica (de Hadida).

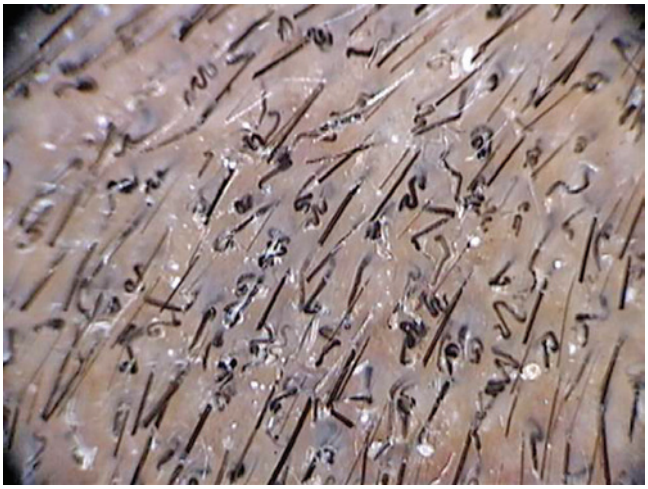


Figura 94-3. Pelos tiñosos, observación con dermatoscopio.

Cuadro clínico

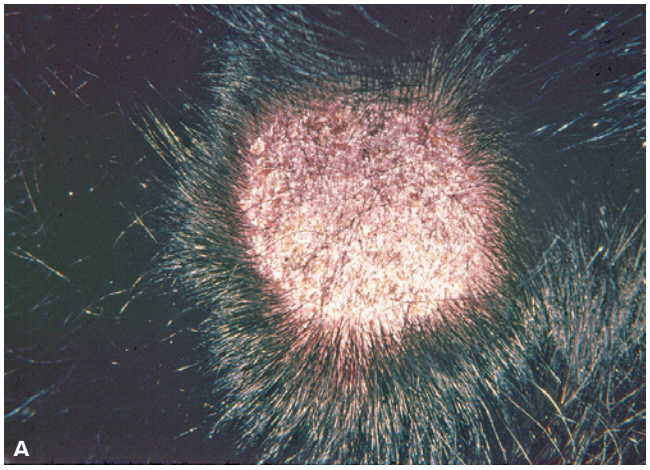
El periodo de incubación dura días a semanas. La *tiña de la cabeza* (*tinea capitis*) es casi exclusiva de niños y predomina en los preescolares y escolares; depende predominantemente de *M. canis* (80%) y *T. tonsurans* (15%). La variedad seca se manifiesta por descamación y "pelos tiñosos", es decir, pelos cortos (2 a 3 mm), gruesos, quebradizos, deformados y en ocasiones con una vaina blanquecina (fig. 94-3). Las tiñas tricofíticas (fig. 94-4) generan alopecia difusa con placas pequeñas e irregulares, intercaladas con los pelos sa-

Figura 94-4. Tiña de la cabeza tricofítica, por *T. tonsurans*.

booksmedicos.org

nos; los pelos afectados semejan granos de pólvora (puntos negros); por este mismo hongo se observa una presentación clínica con descamación difusa tipo pitiriasis *capitis*. Las tiñas microspóricas originan una o pocas zonas seudoalopécicas redondeadas (placas), bien limitadas, con los pelos tiñosos cortados al mismo nivel (fig. 94-5). Dan la impresión de haber sido "podados" con una podadora de césped. En adultos es excepcional y fundamentalmente tricofítica, aunque se han registrado casos en ancianas de más de 70 años de edad, y casi nunca en varones.

La *variedad inflamatoria* (querión de Celso) es la manifestación más evidente de una inmunidad adecuada; los agentes causales más frecuentes son *M. canis* y *T. mentagrophytes*; pueden afectar cualquier parte de la piel, pero predominan en la cabeza. Aparece un plastrón inflamatorio, doloroso al tacto, constituido por múltiples pústulas, abscesos, úlceras y costras melicéricas. Se observa adenopatía satélite, y no hay fiebre. En las etapas iniciales es una foliculitis dermatofítica, y en las avanzadas constituye el querión verdadero; el nombre querión, tomado del griego, significa "panal", lo que concuerda con su aspecto (figs. 94-6 y 94-7). *Trichophy-*



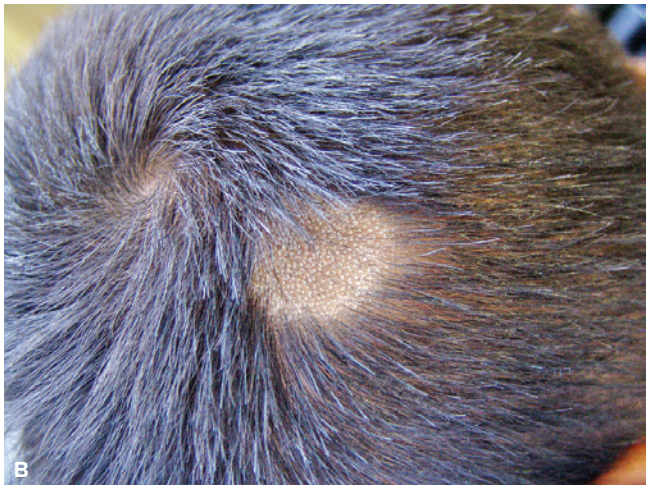


Figura 94-5. **A.** y **B.** Tiña de la cabeza microspórica, por *M. canis*.

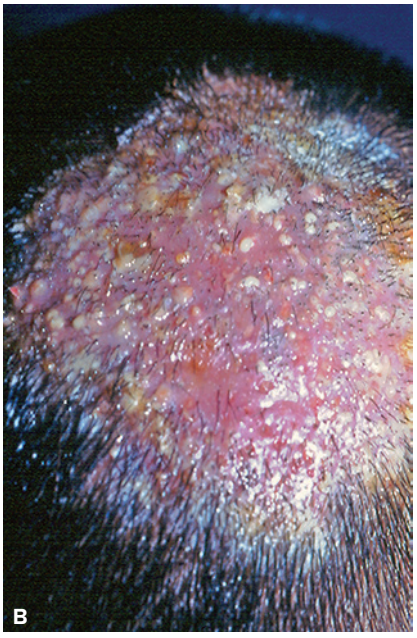


Figura 94-6. **A** y **B.** Querión de Celso: imagen en panal de abeja.

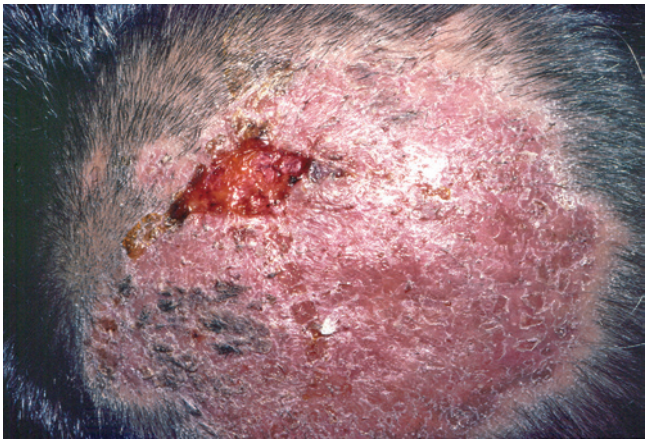


Figura 94-7. Querión de Celso: etapa alopécica.

booksmedicos.org

Figura 94-8. Tiña fávica por *M. gypseum*.

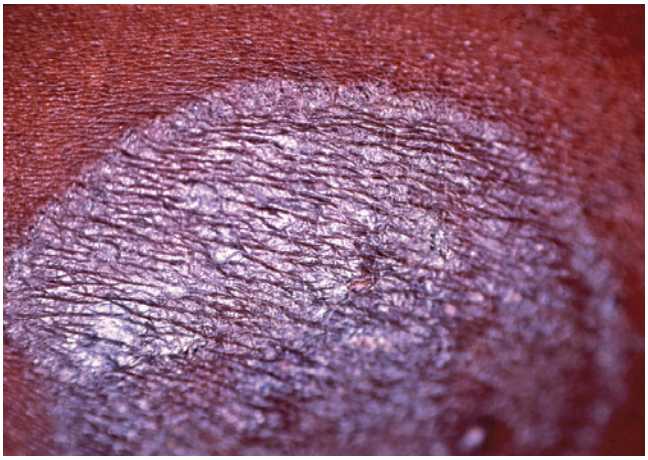


Figura 94-10. Tiña tricofítica extensa.

ton verrucosum (*T. ochraceum*) puede dar lugar a grandes ulceraciones. La alopecia es muy importante, y es difícil encontrar pelos tiñosos; puede curar sola en un plazo de 2 a 5 meses, pero sin terapéutica es posible que sobrevenga alopecia definitiva. Recientemente se ha descrito una forma atípica con aspecto de foliculitis queloidea en una mujer afroamericana.

La *tiña fávica* (*favus*) se origina por *T. schoenleinii* o *M. gypseum*, y se caracteriza por escútulas o cazoletas fávicas, constituidas por costras y masas de filamentos que despiden un olor a rata mojada (fig. 94-8).

La *tiña del cuerpo* (*tinea corporis*, herpes circinado o tiña de la piel lampiña o glabra) puede depender de *M. canis*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes* y *E. floccosum*. Existe eritema y escamas en placas redondeadas, con bordes vesiculares activos, con prurito. En la tricofítica hay pocas placas de gran tamaño (figs. 94-9 y 94-10), que son más abundantes y llegan a confluir en quienes habitan en regiones tropicales; *T. tonsurans* predomina en niños, y *T. rubrum* en adultos (fig. 94-11). La variedad microspórica produce placas pequeñas (0.5 a 2 cm) y múltiples (fig. 94-12); con frecuencia se presentan en forma de epidemias familiares (microsporias), con un origen común, que es un perro o gato infectado.

La *tricofitosis de los gladiadores* (*tinea corporis gladiatorum*) se presenta en luchadores de cuerpo a cuerpo; es una

Figura 94-9. Tiña del cuerpo tricofítica, por *T. tonsurans*.

Figura 94-11. **A.** y **B.** Tiña del cuerpo tricofítica por *T. rubrum*.

booksmedicos.org

Figura 94-12. Tiña del cuerpo microspórica, por *M. canis*.

Figura 94-14. Tiña de la ingle por *T. rubrum*.

tiña del cuerpo que afecta fundamentalmente la cabeza, cuello y brazos, y casi siempre se produce por *T. tonsurans*.

Una variedad poco conocida es la *dermatosis glútea dermatofítica del lactante*, o *epidermofitosis de la zona del pañal* (fig. 94-13); se presenta en menores de tres años; afecta la zona del pañal y las partes circunvecinas, y se caracteriza por placas eritematoescamosas anulares y pápulas, con pocas vesículas, que dejan zonas de piel sana. Se origina por *E. floccosum* y, rara vez, por *T. rubrum*.

La *tiña de la ingle* (*tinea cruris* o eccema marginado de Hebra), se presenta en las regiones inguinocrurales y el periné; en ocasiones se extiende hacia abdomen y nalgas (fig. 94-14), y rara vez hacia el escroto y pene. Se observan placas eritematoescamosas con borde vesicular; la evolución crónica y el prurito intenso dan lugar a pigmentación y liquenificación (fig. 94-15). Es frecuente en zonas calurosas y en quienes permanecen sentados mucho tiempo. Depende de *T. rubrum*, *E. floccosum* y *T. mentagrophytes*.

Estos mismos hongos producen la *tiña de los pies* (*tinea pedis* o pie de atleta), que afecta por lo regular a varones adultos (figs. 94-16 a 94-19), pero también a mujeres y ni-

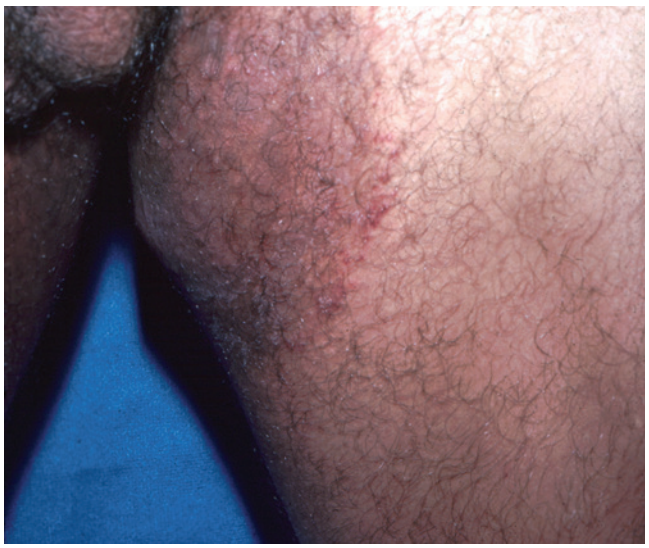


Figura 94-15. Tiña de la ingle con liquenificación y pigmentación.

Figura 94-13. Epidermofitosis de la zona del pañal por *E. floccosum*.

Figura 94-16. Tiña de los pies: intertriginosa.

booksmedicos.org

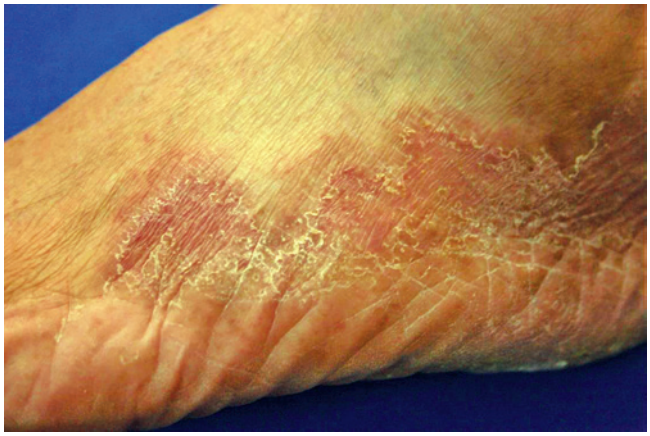


Figura 94-17. Tiña de los pies: en mocasín.

ños; se localiza en los pliegues interdigitales (interdigital) (fig. 94-16), las plantas y los bordes de los pies (fig. 94-17); puede causar grietas, fisuras, descamación, vesículas, ampollas y costras melicéricas (vesiculoampollar, dishidrótica o eccematiforme) (fig. 94-18), o se manifiesta por zonas de hiperqueratosis (hiperqueratósica). Se complica por impétigo (fig. 94-19), erisipela, dermatitis por contacto e ides (fig. 94-20).

La tiña de las manos (*tinea manuum*) afecta una o ambas palmas; el agente causal es *T. rubrum* (90%); hay hiperqueratosis difusa, descamación, anhidrosis y eritema, y a veces se produce una forma inflamatoria con vesículas o pústulas (fig. 94-21); si se extiende al dorso de la mano, su aspecto semeja el de la tiña del cuerpo. De acuerdo con un estudio en musulmanes predomina en la izquierda. La

Figura 94-18. Tiña de los pies: ampollar.

Figura 94-19. **A.** y **B.** Tiña de los pies: impétigo secundario.

Figura 94-20. Ides dependientes de tiña de los pies.

booksmedicos.org

Figura 94-21. Tiña de la mano.

coexistencia de tiña de la mano, tiña de los pies y onicomicosis se denomina impropiamente síndrome de una mano y los dos pies (fig. 94-22). Recientemente se ha descrito como agente causal a *T. erinacei*, si hay erizos como mascotas.

La *onicomicosis por dermatofitos* (tiña de las uñas o *tinea unguium*) (figs. 94-22 a 94-24) se clasifica en: subungueal, distal-lateral, blanca superficial, blanca proximal subungueal, distrófica total, endonyx y paroniquia. La leuconiquia puede ser ocasionada por *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*, pero fundamentalmente por *Candida*, o puede deberse a especies de *Fusarium*, *Acremonium*, *Aspergillus* y *Scopulariopsis*. Afecta las uñas de las manos (27%), de los pies (70%) o ambas (3%); se manifiesta por engrosamiento, fragilidad, estrías, coloración amarillenta o café (marrón) oscura y predominio distal (onicomicosis subungueal distal); en casos avanzados se presenta una forma distrófica total. La causa principal es *T. rubrum*, y predisponen los traumatismos y ahora el sida y los trasplantes de órganos, en cuyo caso las formas que más se observan son la leuconiquia tricofítica (onicomicosis blanca superficial) y la onicomicosis subungueal blanca proximal (fig. 94-24). La melanoniquia es causada por *T. rubrum*, *Candida* spp., y varios mohos oportunistas dematiáceos, en especial del género *Scytalidium* (cuadro 94-1).

El *fenómeno ide* (dermatofítide o tricofítide) es más frecuente en las manos, depende de tiña de los pies, y se manifiesta por vesículas (dishidrosis) o descamación (fig. 94-20), pero también pueden sobrevenir reacciones liquenoides, así como eritema nudoso y multiforme.

Los fenómenos inflamatorios en las tiñas pueden originarse por el dermatofito en sí o, con mayor frecuencia, en la actualidad, por abuso de glucocorticoides. Este aspecto

Figura 94-22. Síndrome de una mano y los dos pies por *rubrum*.

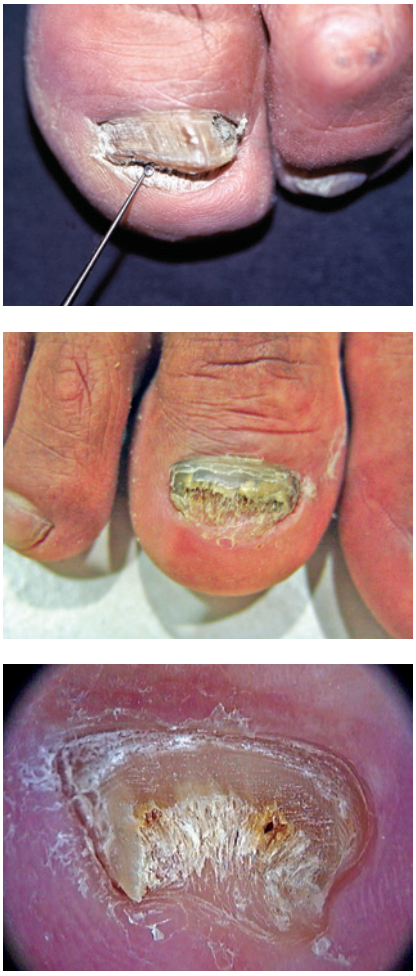


Figura 94-23. **A** y **B.** Onicomicosis distrófica total por dermatofitos. **C.** Onicomicosis subungueal distal bajo dermatoscopio.

booksmedicos.org

Figura 94-24. **A**. Onicomicosis blanca superficial. **B.** Onicomicosis subungueal blanca proximal por *T. rubrum*.

Cuadro 94-1. Clasificación clínica de onicomicosis.

A. Subungueal OS
Distal-lateral OSDL*
B. Superficial** blanca (OBS) o negra (ONS)***
Transversa o en placas, invasion profunda
C. Proximal subungueal** OPS
Placas, estriada (transversa o longitudinal), secundaria a paroniquia
D. Endonyx
E. Mixta
Dos patrones en el mismo individuo o uña
F. Distrófica total ODT
G. Secundaria
Enfermedades relacionadas: psoriasis, distrofia traumática

* La OSDL también puede aparecer como onicólisis primaria con un mínimo de hiperqueratosis, especialmente en las uñas de las manos. Las estrías longitudinales pueden ser la expresión del dermatofitoma.
** En estudios histopatológicos se ha demostrado combinación de formas superficiales y profundas; también existen estrías blancas horizontales intermitentes.
*** La melanoniquia se presenta en forma estriada única o múltiple, puede acompañar a cualquier forma clínica.
La paroniquia es ocasionada por *Candida,* pero puede deberse a *Fusarium* y *Scopulariopsis*. En las uñas hay cambios de color y estrías transversales. Cuando se presenta onicólisis puede haber invasión bacteriana secundaria, en especial por *Pseudomonas*.

modificado de la dermatofitosis se llama corticoestropeo (*tinea incognito*) y consiste en un eritema más acentuado y una mayor extensión de las lesiones, placas satélite y estrías atróficas, además de aislamiento de 1 o 2 dermatofitos y de *C. albicans* (figs. 16-3 y 94-25).

Figura 94-25. **A.** y **B.** Tiña del cuerpo corticoestropeada (*tinea incognito*).

booksmedicos.org

Figura 94-26. Tiña de la barba o sicosis dermatofítica.

La *tiña de la barba* (sicosis dermatofítica) se caracteriza por pústulas foliculares de evolución crónica, que dan lugar a alopecia cicatrizal; es más frecuente en ancianos (fig. 94-26).

Una variedad rara es el *Tokelau* o tiña imbricada por *T. concentricum*, que se manifiesta por escamas adheridas por uno de sus bordes, y dispuestas de manera concéntrica, que dan aspecto de encaje (fig. 94-27); afecta a determinados grupos étnicos; en México en especial a indígenas sin mestizaje. Al parecer se transmite por contacto directo de una persona a otra, y la susceptibilidad se hereda de manera autosómica dominante, aunque también se ha señalado una herencia recesiva de susceptibilidad, así como alteraciones inmunitarias con poca respuesta intradérmica al antígeno específico.

El *granuloma tricofítico* o *dermatofítico* suele ser causado por *T. rubrum*; se manifiesta por nódulos de consistencia firme, apenas dolorosos, que pueden ser únicos o confluentes, y a veces disponerse en placas eritematoescamosas de evolución crónica que predominan en las extremidades inferiores (fig. 94-28). Casi siempre hay antecedentes de uso prolongado de glucocorticoides o rasurado de las piernas. En las formas solitarias la inmunidad celular es adecuada y la tricofitina resulta positiva; cuando afecta la cabeza se manifiesta por una forma inflamatoria que no se resuelve de manera espontánea; en las formas diseminadas existe cierto grado de inmunosupresión. El *micetoma* o *seudomicetoma dermatofítico* se trata en el capítulo correspondiente (cap. 99).

En la *enfermedad dermatofítica* (enfermedad de Hadida) el hongo invade tejidos profundos y puede afectar vísceras; en la piel las lesiones tienen distribución craneocaudal, y constan de nódulos y placas escamosas; esta forma es excepcional.

Datos histopatológicos

No se requiere biopsia, salvo en las formas profundas. En las formas superficiales se observa hiperqueratosis y tapones córneos foliculares, y la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) o de Gomori-Grocott demuestra filamentos; puede haber exocitosis de neutrófilos, vasodilatación e infiltrados linfohistiocitarios de intensidad variable; hay presencia de pelos en fase catágena, con membrana basal engrosada. En el querión hay pústulas o abscesos, y pueden encontrarse esporas o filamentos en el pelo; puede haber desde una foliculitis supurativa hasta un granuloma verdadero que da lugar a fibrosis cicatrizal (fig. 94-29). En las manos y los pies predominan la hiperqueratosis y la acantosis; puede haber espongiosis y formación de vesículas. En el

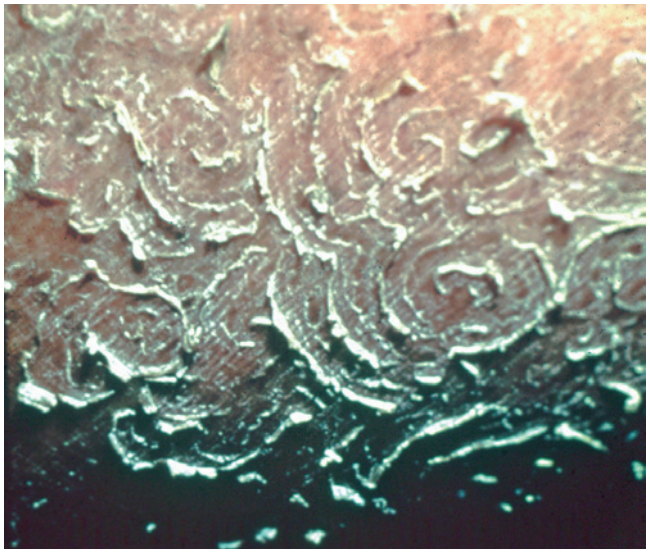


Figura 94-27. Tiña imbricada o Tokelau.

Figura 94-28. Granuloma tricofítico en la pierna.

booksmedicos.org

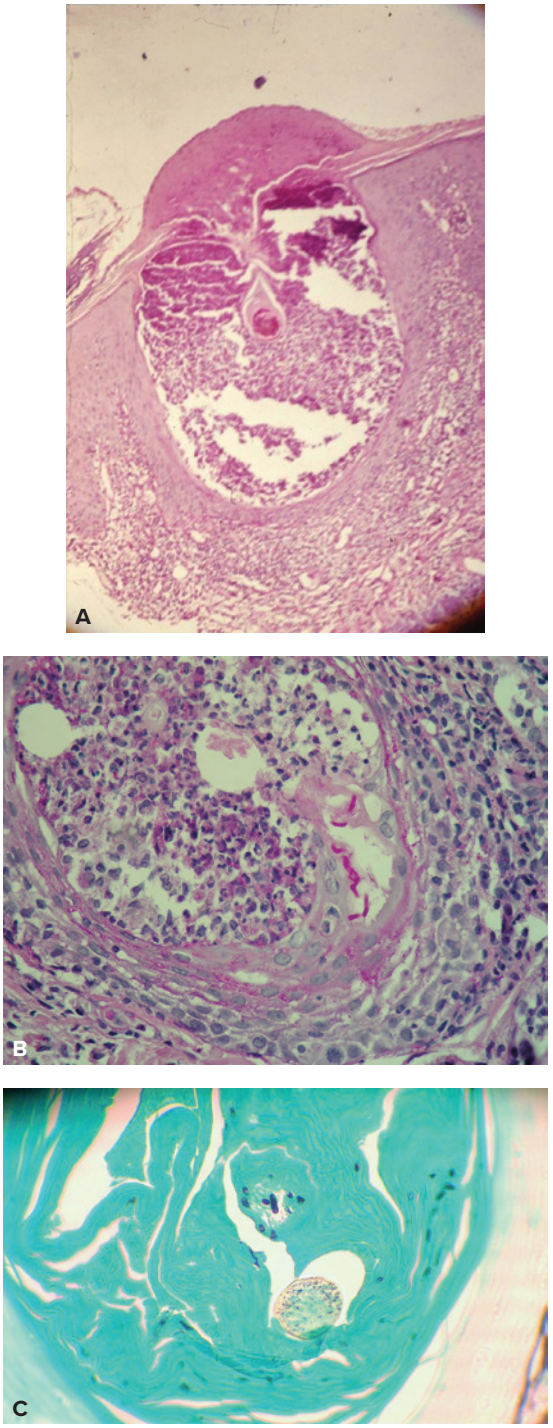


Figura 94-29. **A.** Foliculitis supurativa (HE, 10×). **B.** Foliculitis supurativa (PAS 40X). **C.** Foliculitis supurativa (GOMORI 40X).

granuloma tricofítico, además del dermatofito, se observan células gigantes de tipo Langhans.

Datos de laboratorio

El dermatoscopio es un auxiliar muy útil para observar los pelos tiñosos; se han descrito los pelos en coma, en tirabuzón, en zig zag y en clave Morse; aunque la presencia de pelos distróficos, rotos y escama perifolicular sugiere el diagnóstico (fig. 94-3). Con este método en onicomicosis se han descrito las estrías longitudinales y el borde proximal dentado que constituyen el signo de la "aurora boreal, una línea amarillenta es la traducción del dermatofitoma y el borde con apariencia de ruinas de OSD.

La luz de Wood es útil en las tiñas microspóricas de la cabeza; se observa fluorescencia de color verde en las microspóricas. En el examen directo con hidróxido de potasio (KOH) y dimetilsulfóxido, o con negro de clorazol, en las escamas se hallan filamentos y esporas (fig. 94-1); en las tiñas de la cabeza tricofíticas, los pelos muestran parasitación endotrix (tricofítica y fávica) y en las microspóricas ectoendotrix (microspórica, microide y megasporada), es decir, filamentos y esporas dentro del pelo, o dentro y fuera del mismo. En las uñas se puede detectar el dermatofitoma que es un acúmulo fúngico de filamentos y esporas.

El cultivo en medio de Sabouraud simple o con antibióticos determina la especie (fig. 94-2); el crecimiento se obtiene en 1 a 2 semanas o más. En el consultorio se recomienda el medio de prueba de dermatofito (*dermatophytetest medium* [DTM]), que cambia a color rojo si crece un dermatofito; consta de antibacterianos y rojo fenol como indicador; un medio similar aún no disponible es el DBM (*dermatophyte blue medium*). La prueba de la tricofitina no es práctica; resulta útil en formas inflamatorias, profundas o en casos de ide (autoeccematización). La identificación molecular todavía se encuentra en investigación.

Diagnóstico diferencial

Tiña de la cabeza: pelada (fig. 134-1), tricotilomanía (fig. 50-7), alopecia sifilítica (fig. 51-14) y dermatitis seborreica (fig. 8-6). *Tiña del cuerpo:* pitiriasis rosada (fig. 45-1 y fig. 45-2), granuloma anular (fig. 163-1), eritema anular centrífugo (fig. 162-1), ictiosis (figs. 56-1 y 56-2), dermatitis numular (figs. 9-1 y 9-2), liquen simple (fig. 6-1) y eccemátides (fig. 10-3). *Tiña de la ingle:* candidosis (fig. 96-5) y psoriasis (fig. 48-6). *Tiña de las manos:* dermatitis por contacto, dishidrosis (fig. 43-1), psoriasis. *Tiña de los pies:* candidosis, queratólisis punteada (fig. 81-1), psoriasis (fig. 48-15). *Tiña de las uñas:* candidosis (fig. 96-8), psoriasis (fig. 48-18), exostosis subungueal (fig. 138-3), onicocriptosis (fig. 138-1) y otras distrofias ungueales (fig. 137-1).

Tratamiento

En casos de tiña de la cabeza debe administrarse el antibiótico micostático griseofulvina (Gentles, 1959) por vía oral, 10 a 20 mg/kg/día, durante 2 a 3 meses; un esquema práctico consiste en dar 125 mg a menores de tres años, 250 mg a niños de 4 a 7 años de edad, 375 mg a los de 8 a 12, y 500 a 1 000 mg/día a adultos. Los principales efectos secundarios son cefalea, náuseas y fotosensibilidad. En el querión algunos recomiendan prednisona, 0.5 mg/kg/día por vía oral durante dos semanas, junto con el antimicótico.

booksmedicos.org

En la tiña de la cabeza, en especial por *M. canis*, se administra itraconazol, 3 mg/kg/día de manera intermitente ("pulsos") durante una semana de cada mes, durante 3 a 4 meses, o bien terbinafina, 10 mg/kg/día por vía oral en tiña tricofítica, cuando menos durante ocho semanas; un esquema práctico consiste en dar 62.5 mg/día a niños de menos de 20 kg de peso corporal, 125 mg/día a los de 20 a 40 kg o mayores de cinco años de edad; en mayores de 40 kg y en adultos se recomiendan 250 mg/día durante dos semanas en la tiña del cuerpo, o durante cuatro en la de los pies. Tienen interés histórico el acetato de talio y la radioterapia, utilizados para generar depilación transitoria.

En las tiñas de piel lampiña puede administrarse localmente, durante 1 a 2 meses, cualesquiera de los compuestos que siguen: toques con yodo al 0.5 a 1%; ungüento de Whitfield (vaselina con ácido salicílico al 3% y ácido benzoico al 6%); tolnaftato al 1% en solución, crema o talco; tolciclato, pirrolnitrina, ácido undecilénico o butenafina; imidazoles en crema o solución al 1 o 2%, como miconazol, clotrimazol o isoconazol dos veces al día, o econazol, ketoconazol, sertaconazol, oxiconazol, sulconazol, eberconazol, omoconazol, flutrimazol, fenticonazol, luliconazol, tioconazol o bifonazol una vez al día. En ocasiones se administran: griseofulvina por vía oral, 10 a 20 mg/kg/día, o tópica; alilaminas, como la naftifina y terbinafina en crema; derivados de morfolinas, como amorolfina, y de piridona como ciclopiroxolamina, en solución o crema. En el Tokelau han mostrado más utilidad la griseofulvina y la terbinafina por vía oral.

Las onicomicosis (fig. 94-30) son más resistentes al tratamiento tópico; se aumenta la penetración de los fármacos por medio de oclusión, o se elimina la queratina infectada mediante extirpación quirúrgica parcial, limado continuo de la lámina ungueal, o bien la aplicación de removedores químicos, como la urea al 40% (vaselina, 25 g; lanolina, 25 g; cera blanca, 10 g, y urea, 40 g), o la combinación, disponible en el comercio, de bifonazol al 2% y urea al 40% en un vehículo muy aceptable desde el punto de vista estético. Este tratamiento, que se recomienda cuando existen pocas uñas afectadas, o en niños o embarazadas, se aplica en dos fases: una oclusiva, que dura entre 1 y 4 semanas hasta la eliminación de la uña infectada dada su acción queratolítica, y una segunda fase, de consolidación, que consiste en bifonazol al 1% una vez al día hasta la curación; puede ser necesario repetir la primera fase; se requieren cooperación por parte del paciente, y vigilancia para su aplicación adecuada.

También pueden aplicarse tioconazol al 28% o ciclopirox al 8% (ambos a diario), amorolfina al 5% (1 o 2 veces por semana), o efinaconazol en solución al 10%; todos en barniz o laca; los tres últimos tienen buena penetración y persistencia, resisten al agua y son aceptables desde el punto de vista estético; se recomienda su eliminación con acetona antes de cada nueva aplicación, así como limado periódico de la parte enferma de las uñas.

Hay una laca hidrosoluble que combina ciclopirox e hidroxipropilquitosan, tiene buena penetración y se aplica a diario, porque se elimina con el baño. Como monoterapia

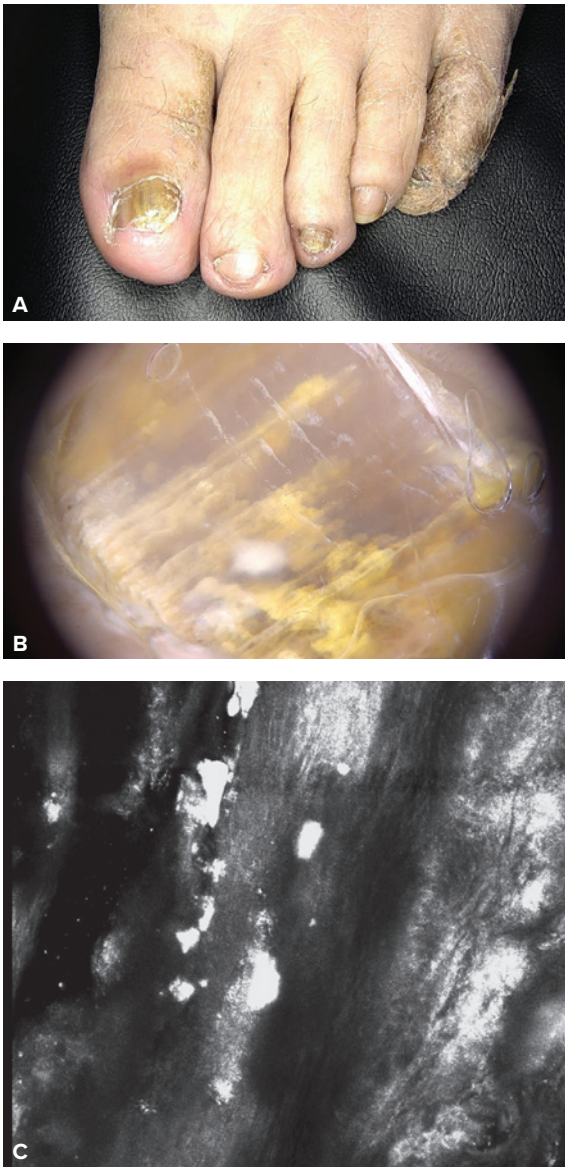


Figura 94-30. **A.** Onicomicosis subungueal distal en clínica. **B.** Dermatoscopia: estrías longitudinales y dermatofitoma. **C.** Microscopia confocal.

el tiempo de tratamiento es prolongado, se aconseja en las formas distal y blanca superficial, cuando no se afecta la matriz o en afección ungueal menor al 50%; mejora la efectividad combinada con un antimicótico oral; una indicación adicional, es la profilaxis. Se estudian otros barnices, con derivados triazólicos como luliconazol y lanoconazol; los benzoxaboroles como el tavoborol y la solución de terbinafina en transfersome; también tratamientos con terapia fotodinámica, láser de dióxido de carbono (CO_2), y sobre todo el de Nd:YAG 1064 nm, 16 J/cm, 0.3 mseg, spot 5 mm, cuyo mecanismo de acción no está bien establecido, aunque se alude a un efecto fototérmico.

Los tratamientos por vía oral contra la onicomicosis constan de griseofulvina, 500 a 1 000 mg/día durante 6 a 12

booksmedicos.org

meses, que es más eficaz en la afección de manos, y poco en la de pies (la administración simultánea de vitamina E favorece la absorción). También se utilizan itraconazol, 200 mg/día, o terbinafina, 250 mg/día, durante 3 a 4 meses; debido al efecto residual de estos medicamentos se pueden obtener curación o mejorías muy importantes hasta 4 a 6 meses después de suspenderlos; también es posible usar administración intermitente ("pulsos") de itraconazol, 400 mg/día, o terbinafina, 250 a 500 mg/día, durante una semana cada mes, hasta alcanzar la curación. El fluconazol se recomienda en dosis única semanal de 150 mg durante ocho meses, o de 300 mg por periodos más breves. Es más eficaz la combinación de tratamiento local y sistémico.

Los criterios de cura en onicomicosis incluyen: 1) ausencia de signos clínicos [uña normal], o 2) resultados negativos en el examen directo o en el cultivo o en ambos, acompañados de cualquiera de los signos menores siguientes: *a)* hiperqueratosis subungueal distal mínima y *b)* engrosamiento leve de la lámina ungueal; la persistencia de alguna de estas alteraciones no necesariamente traduce persistencia de la infección cuando el tratamiento ha sido adecuado. El fracaso en el tratamiento se traduce por los siguientes datos: I) alteraciones sugestivas de onicomicosis en >10% de la superficie ungueal; II) cambios de coloración (blanco-amarillento, anaranjado o café [marrón]); III) onicólisis, y IV) hiperqueratosis lateral. Las recurrencias pueden presentarse en 10 a 53%.

Una nueva posibilidad en el tratamiento es el posaconazol, 100 a 400 mg 1 o 2 veces al día. Con tratamientos sistémicos y seguimiento a largo plazo (tres años) el índice de recurrencias (recaída o reinfección) es de 10 a 53%, es más alto con el itraconazol que con la terbinafina (35.7 en contraposición con 11.9%). En onicomicosis por mohos no dermatofitos la respuesta al tratamiento es escasa, *Aspergillus* spp. y *Scopulariopsis* spp. responden a terbinafina, y *Scopulariopsis* spp. y *Acremonium* a la laca de ciclopirox.

En caso de dermatofitosis inflamatorias o corticoestropeadas, granuloma tricofítico o tiñas resistentes a la griseofulvina, como las que se presentan en pacientes con alteraciones inmunitarias, puede usarse ketoconazol por vía oral, 200 mg/día en adultos, o 5 mg/kg/día en niños; la terapéutica prolongada, como la que se requiere en la onicomicosis, conlleva el riesgo de hepatotoxicidad.

La resistencia a los antimicóticos es rara; casi siempre relativa, y desaparece con aumento de la dosis de sistémicos o la frecuencia de administración de tópicos; los fracasos terapéuticos pueden deberse a diagnóstico incorrecto, falta de apego a la prescripción, dosis inadecuada, interrupción prematura, malabsorción o interacción medicamentosa.

En casos de tiña de la cabeza se recomienda que durante el baño se froten ligeramente las zonas afectadas, a fin de eliminar los pelos o escamas parasitados. Se usan como coadyuvantes champús con disulfuro de selenio al 2.5% o ketoconazol al 2%. En la ingle se deben evitar los factores favorecedores, como el uso de ropa sintética o muy ajustada, y la sudoración excesiva. En los pies, si se observa infección agregada, es prioritario el tratamiento de esta última, ya que es minusvalidante; se usan fomentos con antisépticos locales (sulfato de cobre al 1 por 1 000), y aplicación de yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol [Vioformo®]) al 3%, o antibióticos tópicos o sistémicos; debe recomendarse el secado cuidadoso y evitar el abuso de calzado de material plástico, cerrado o deportivo; el uso de polvos antimicóticos tras la curación previene la recidiva. Debe valorarse posible reinfección a partir de otra persona, animales o fómites. La frecuencia del estado de portador varía de 14 a 30%, lo que hace conveniente tratarlos también con antimicóticos locales o incluso sistémicos. En pacientes que reciben tratamiento con múltiples fármacos, como ancianos y pacientes con sida, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacción medicamentosa, en especial con fármacos que se metabolizan por el citocromo P450 (cap. 1).

Bibliografía

Albanese GC, Aste N, Biggio P, *et al. Epidemiologia, eziologia, patogenesidellatinea capitis*. G Ital Dermatol Venereol 1999; 134:451-9.

Arenas R. *Dermatofitosis en México*. Rev Iberoam Micol 2002; 19:63-7.

Arenas R. *Las onicomicosis: aspectos clínico-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos.* Gac Med Mex 1990; 126(2):84-9.

Arenas R. *Tinea manuum. Datos epidemiológicos y micológicos de 366 casos*. Gac Med Mex 1991; 127(5):435-8.

Arenas R, Arce M, Leyva J. *Onicomicosis dermatofítica: estudio abierto, comparativo y al azar entre pomada de bifonazol-urea combinada con un monopulso de itraconazol o terbinafina.* Dermatología Rev Mex 1999; 43(4):149-56.

Arenas R, Moreno-Coutiño G, Vera L, Welsh O. *Tinea incognito.* Clin Dermatol 2010; 28:137-9.

Arenas R, Ocejo D. *Onicomicosis: frecuencia actual en un departamento de dermatología de la Ciudad de México*. Dermatología Rev Mex 1997; 41(5):171-5.

Arenas R, Rubalcaba J, Leyva J, *et al. Onicomicosis y diabetes mellitus tipo 2.* Dermatología Rev Mex 1999; 43(1):1-7.

Arenas R, Toussaint S, Isa-Isa R. *Kerion and dermatophytic granuloma. Mycological and histopathological findings in 19 children with inflammatory tineacapitis of the scalp*. Int J Dermatol 2006; 45:215-9.

Arrazola-Guerrero J, Isa-Isa R, Torres-Guerrero E, Arenas R. *Tinea capitis. Dermoscopic findings in 37 patients.* Rev Iberoam Micol 2015; 32(4):242-6.

Asz-Sigall D, Arenas R. *Epidermophyton floccosum como causa de dermatofitosis. Experiencia de 24 casos estudiados en diez años*. Dermatol Rev Mex 2004; 48(2):67-70.

booksmedicos.org

Baran R, Hay R, Tosti A, Haneke E. *A new classification of onychomycosis*. Br J Dermatol 1998; 139:567-71.

Bodman MA. *Point-of-Care Diagnosis of Onychomycosis by Dermoscopy.* J Am Podiatr Med Assoc 2017;107(5): 413-418.

Bonifaz A, Araiza J, Koffman-Alfaro S, *et al. Tinea imbricata: an autosomal dominant pattern of susceptibility in a polygamous indigenous family of the Nahuatl zone in Mexico*. Mycoses 2004; 47:288-91.

Brasileiro A, Campos S, Cabete J, *et al. Trichoscopy as an additional tool for the differential diagnosis of tinea capitis: a prospective clinical study.* Br J Dermatol 2016; 175(1):208-9.

Cáceres-Ríos H, Rueda M, Ballona R, *et al. Comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of tinea capitis*. J Am Acad Dermatol 2000; 42:80-4.

Carbajosa J, Arenas R. *Onicomicosis. Evaluación de la utilidad del tratamiento combinado (oral y tópico).* DCMQ 2008; 6(3):157-62.

Carney C, Cantrell W, Warner J, Elewski B. *Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser.* J Am Acad Dermatol 2013; 69: 578-82.

Chang P, Arenas R. *Proximal white subungueal onychomycosis in a kidney transplant patient*. Int J Dermatol 1995; 34(8):591.

De Crignis G, Valgas N. *Dermatoscopy of onychomycosis.* Int J Dermat 2014; 53:-e0-e157.

Domínguez-Cherit J, Teixeira F, Arenas R. *Combined surgical and systemic treatment of onychomycosis*. Br J Dermatol 1999; 140(4):778-80.

Elewski BE. *Tinea capitis: a current perspective*. J Am Acad Dermatol 2000; 42:1-20.

Fuller LC, Barton RC, Mohd Mustapa MF, *et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of tinea capitis 2014.* Br J Dermatol 2014; 171(3):454-63.

Gräser Y, Kuijpers AFA, Elfari M, Presber W, de Hoog GS. *Molecular and conventional taxonomy of the Microsporum canis complex*. Medical Mycology 2000; 38:143-53.

Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, Brintnell W, Piraccini BM, Tosti A. *Systematic review of non-dermatophyte mold onychomycosis: Diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment.* J Am Acad Dermatol 2012; 66(3):494-502.

Gupta AK, Paquet M, Simpson FC. *Therapies for the treatment of onychomycosis.* Clin Dermatol 2013; 31:544-54.

Gupta AK, Simpson FC. *Efinaconazole: a new topical treatment for onychomycosis.* Skin Therapy Lett. 2014; 19(1):1-4.

Hay RJ. *Tinea Capitis: Current Status.* Mycopathologia 2017; 182 (1-2):87-93

Hay RJ, Baran R. *Onychomycosis: A proposed revision of the clinical classification*. J Am Acad Dermatol 2011; 65(6):1219-27.

Hernández-Salazar A, Carvajal-Pruneda P, Fernández R, Arenas R. *Dermatofitosis por Trichophyton rubrum. Experiencia de 10 años (1996-2005) en un servicio de dermatología de un hospital general de la Ciudad de México.* Rev Iberoam Micol 2007; 24:122-24.

Isa-Isa R, Arenas R, Isa M. *Inflammatory tinea capitis: kerion dermatophytic granuloma and mycetoma*. Clin Dermatol 2010; 28:133-136.

Jesús-Silva MA, Fernández-Martínez R, Roldán-Marín R, Arenas R. *Dermoscopic patterns in patients with a clinical diagnosis of onychomycosis-results of a prospective study including data of potassium hydroxide (KOH) and culture examination.* Dermatol Pract Concept 2015; 5(2):39-44.

Krishna G, Ma L, Martinho M, *et al. A Determination of Posaconazole Nail Levels in Adults with Onychomycosis Following Oral Treatment With 4 Regimens of Posaconazole for 12 or 24 Weeks*. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(9):4424-6.

Liang-Tey H, Leong-Tang As, Chew-Chan Y. *Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing griseofulvin and terbinafine in the treatment of tinea capitis*. J Am Acad Dermatol 2011; 64:663-70.

Martinez-Herrera E, Moreno-Coutino G, Fernandez-Martinez RF, Finch J, Arenas R. *Dermatophytoma: Description of 7 cases*. J Am Acad Dermatol 2012: 1014-6.

Piracini BM, Balestri R, Starance M. *Nail digital dermoscopy (Onychoscopy) in the diagnosis of onychomycosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 1-5.

Piracini BM, Sisti A, Tosti A. *Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after successful treatment with systemic antifungal agents*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:411-4.

Rebollo N, López-Bárcenas A, Arenas T. *Tinea capitis*. Actas Dermosifiliogr 2008; 99(2):89-98.

Rodríguez NJ, Fernández RF, Ávila A, Arenas R. *Tratamiento láser en onicomicosis.* DCMQ 2014; 12(1):7-12.

Rosen T. *Mycological Considerations in the Topical Treatment of Superficial Fungal Infections.* J Drugs Dermatol 2016; 15(2 Suppl):s49-55.

Sigurgeirsson B, Channoum M. *Therapeutic potential of TDT 067 (terbinafine in Transfersome®): a carrier-based dosage form of terbinafine for onychomycosis.* Exp Op Invest Drug 2012; 21(10):1549-62.

Slowinska M, Rudnicka L, Schwartz R, Kowalska-Oledzka E. *Comma hairs: A dermatoscopic marker for tinea capitis. A rapid diagnostic method*. J Am Acad Dermatol 2008; 59:S77-9.

Subissi A, Monti D, Togni G, Mailland F. *Ciclopirox. Recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topic antimycotic agent.* Drugs 2010; 70(16):2133-52.

Torres E, Landgrave I, Fernández R, Arenas R. *Métodos diagnósticos en onicomicosis. Del KOH a la biología molecular.* DCMQ 2010; 8(1):39-46.

Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. *Patients at risk of onychomycosis–risk factor identification and active prevention*. J Eur Acad Dermatol 2005; 19 (Suppl 1):13-16.

Tosti A, Vlahovic TC, Arenas R. *Onychomycosis. An Illustrated Guide to Diagnosis and Treatment*. Cham. Springer 2017.

Van Duyn Graham L, Elewski BE. *Recent updates in oral terbinafine: its use in onychomycosis and tinea capitis in the US*. Mycoses 2011; 54(6):e679-85.

Vásquez del Mercado E, Arenas R. *Onicomicosis en niños. Estudio retrospectivo de 233 casos mexicanos*. Gac Med Mex 2008; 144(1):7-9.

Vázquez H, Leyva J, Arenas R. *Tiña de las manos y síndrome de una mano y dos pies: estudio retrospectivo de 51 casos*. Dermatología Rev Mex 1998; 42(1):9-12.

booksmedicos.org

Pitiriasis versicolor

CAPÍTULO 95

Sinonimia

Tinea versicolor, *tinea flava*, mal de amores.

Definición

Micosis superficial producida por el complejo lipofílico *Malassezia* spp.; se caracteriza por manchas hipocrómicas o hipercrómicas, cubiertas de descamación fina, que predominan en tronco, cuello y parte superior de los brazos; presenta respuesta adecuada al tratamiento, pero las recidivas son frecuentes.

Datos epidemiológicos

Micosis cosmopolita, endémica en zonas tropicales. La prevalencia varía de 0.8 a 30 o 50%, principalmente en Samoa, Fiji, Centroamérica, Sudamérica, algunas regiones de África, Cuba, las Antillas y el Mediterráneo. En las costas de México ocupa el primer lugar en la consulta dermatológica. Puede aparecer a cualquier edad, y afecta a ambos sexos; predomina en varones, con una proporción de 2:1; es más frecuente entre los 20 y 45 años de edad; se ha observado en lactantes, pero en general es rara durante la niñez. Hay antecedentes familiares en 19% de los afectados.

Etiopatogenia

Malassezia spp. (*Pityrosporum ovale*, *P. orbiculare*) es un hongo levaduriforme y lipofílico que forma parte de la flora normal cutánea. Antes se creía que *Malassezia* y *Pityrosporum* representaban las fases micelial y levaduriforme, pero hoy día ambos se incluyen en el género *Malassezia*. Sin embargo, la microbiota de este hongo es muy compleja e incomprensible en la piel humana, y es muy probable que exista una relación entre la expresión de genes del hospedero y el desarrollo de la enfermedad. Los estudios moleculares han mostrado diferentes subtipos de las especies y diversidad intraespecífica. Ya se han descrito el genoma completo de *M. globosa* y *M. Symnpodialis*, y parcialmente de *M. restricta*.

La pitiriasis versicolor es favorecida por el calor, la humedad, la sudoración, producción de sebo, uso de ropa oclusiva de material sintético, y aplicación de grasas y glucocorticoides tópicos o sistémicos, síndrome de Cushing, inmunosupresión, defecto de la producción de linfocinas o diabetes. *Malassezia* spp. es capaz de inducir una respuesta inflamatoria con infiltrado leve constituido por linfocitos CD4+. En los pacientes con pitiriasis versicolor se han encontrado alteraciones en la respuesta humoral, con aumento en la producción de IgG, así como un defecto de la producción de linfocinas, con desaparición de células T reactivas en sangre periférica y disminución de la producción de interleucina (IL)-2 e interferón (IFN)-α. Se ha identificado un receptor en macrófagos conocido como "Mincle" que reconoce la manosa en las paredes celulares de *Malassezia* e interactúa con la misma, lo que desencadena su activación y consiguiente producción de citocinas y quimiocinas.

Parece que la descamación depende del efecto queratolítico del hongo, o de la transformación de triglicéridos en ácidos grasos irritantes; los cambios de la coloración se han relacionado con las alteraciones del tamaño de los melanosomas, así como con un efecto citotóxico sobre los melanocitos, producido por ácidos dicarboxílicos que inhiben la tirosinasa, y tienen efecto antibacteriano. También pueden explicar estas alteraciones pigmentarias metabolitos lipídicos dependientes de tirosinasa, como pitiriacitrina y pitirialactona. Por otra parte, *Malassezia* es capaz de producir *in vitro* un pigmento semejante a la melanina.

En la más reciente clasificación del género *Malassezia* se han reconocido 14 especies, de acuerdo con su morfología, fisiología y características moleculares: *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. nana*, *M. yamatoensis*, *M. equi*, *M. caprae*, *M. cuniculi*, *M. verpertilionis*, *M. arunalokei*. Se aíslan fundamentalmente *M. globosa* (97%), aunada a *M. sympodialis* en cerca de 33% de los casos; *M. slooffiae* (7%) y *M. furfur* son más raras. En el tronco se han aislado *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. furfur* y *M. slooffiae*, mientras que, en la piel cabelluda, además de estas especies se ha aislado *M. restricta*, y a partir de escamas del conducto auditivo externo se han aislado *M. restricta*, *M. globosa* y *M. sympodialis*. En pacientes con psoriasis se ha identificado vinculación de *M. sympodialis* y *M. slooffiae*, seguida de *M. sympodialis* y *M. furfur*.

Cuadro clínico

Las lesiones muestran distribución centrípeta en tórax, espalda y parte proximal de las extremidades (fig. 95-1); rara vez se extienden al cuello, los antebrazos o la porción distal de las extremidades; en niños pueden afectar cara, frente y

booksmedicos.org

Figura 95-1. **A.** Pitiriasis versicolor: forma hipocrómica. **B.** Pitiriasis versicolor hipocromiante diseminada. **C.** Pitiriasis versicolor: lesiones hipocromiantes lenticulares.

regiones preauriculares, y en los lactantes, la zona del pañal (fig. 95-2). Se ha observado principalmente en zonas del cuerpo con temperatura y humedad altas. La dermatosis está constituida por abundantes manchas lenticulares hipocrómicas, de color café (marrón) o rosado (figs. 95-1 a 95-3). Puede haber un "seudoborde" activo, otra forma con

Figura 95-2. **A.** Pitiriasis versicolor interciliar en un lactante. **B.** Pitiriasis versicolor facial del adulto.

máculas oscuras (pitiriasis versicolor *nigra*), así como la transformación gradual de una a otra o a la forma *alba*. Miden 2 a 4 mm de diámetro o hasta 1 o 2 cm; están cubiertas por descamación furfurácea; a veces son lesiones foliculares. Casi todas son aisladas, pero pueden confluir y formar grandes placas (fig. 95-4). Las lesiones son de evolución crónica y asintomática, aunque en ocasiones hay prurito leve. En personas con alteraciones inmunitarias afecta regiones poco frecuentes, como cabeza y genitales. Puede ser una dermatosis localizada, diseminada o eritrodérmica, y por su morfología, punteada, numular, reticular, folicular o seudopapular, hipercrómica, hipocrómica y atrófica (fig. 95-5).

La foliculitis por *Malassezia* afecta a personas jóvenes con antecedentes de tratamiento con glucocorticoides o antibióticos (tetraciclinas), uso de ropa oclusiva, así como con diabetes o inmunodepresión o inmunosupresión (p. ej., receptores de trasplante, enfermos de sida). Predomina en tronco, cuello y parte superior de los brazos; está constituida por pápulas foliculares pruriginosas con un tapón queratósico, o con pústulas (fig. 95-6). La pustulosis cefálica neonatal se presenta como erupciones pustulares o papulopustulares en la cara, similares al acné o la miliaria sebácea. La onicomicosis es motivo de controversia y son excepcionales la dacriocistitis y la infección sistémica; esta última se

booksmedicos.org

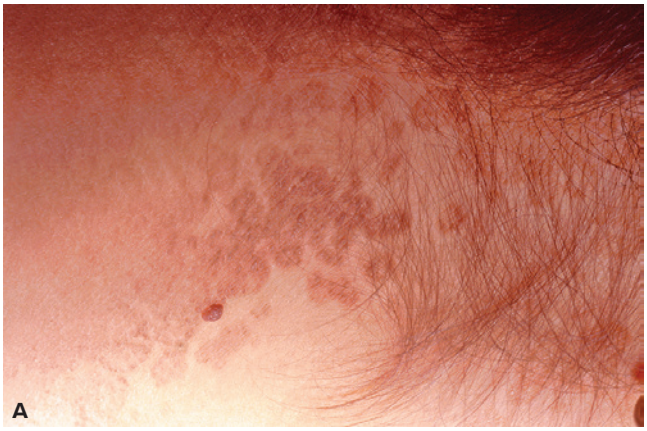


Figura 95-3. **A** y **B.** Pitiriasis versicolor hipercromiante.

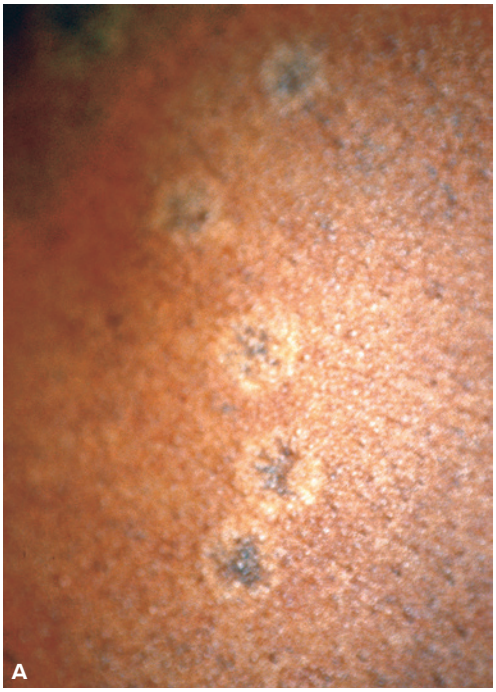


Figura 95-4. **A.** Pitiriasis versicolor policrómica. **B.** Pitiriasis versicolor hipocromiante e hipercromiante.

observa en los recién nacidos o en pacientes con catéteres, así como en adultos inmunodeprimidos con enfermedad gastrointestinal o que reciben hiperalimentación parenteral lipídica. Se observa fungemia y puede haber manifestaciones pulmonares, además de pústulas en la piel; la relación con papilomatosis confluente y reticulada se comenta en el capítulo 165, aunque su presencia parece deberse a la hiperqueratosis, más que a un efecto patogénico y se ha relacionado con un actinomiceto aerobio grampositivo, *Dietzia papillomatosis*. Recientemente se ha descrito una forma profunda granulomatosa.

Datos histopatológicos

La tinción con hematoxilina y eosina, ácido peryódico de Schiff (PAS) o colorante de Gomori-Grocott puede poner de manifiesto levaduras y filamentos en la capa córnea hiperqueratósica o en el infundíbulo del pelo. En la foliculitis se demuestran el hongo en el tapón queratósico infundibular y reacción inflamatoria leve o granulomatosa.

booksmedicos.org

Figura 95-5. Pitiriasis versicolor punteada: observación con el dermatoscopio.

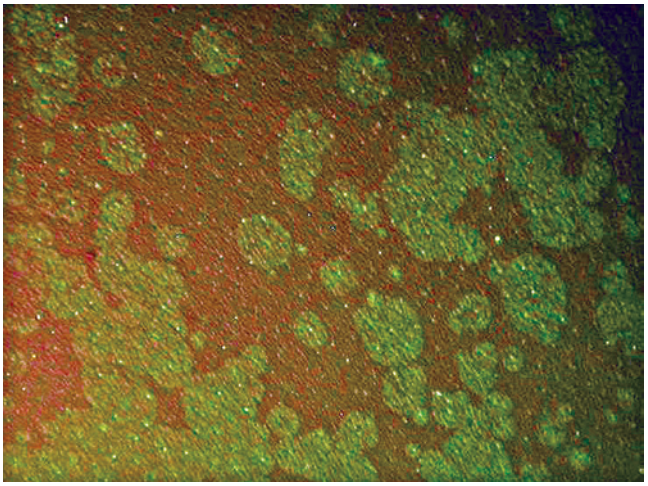


Figura 95-7. Pitiriasis versicolor: observación con luz de Wood.

Figura 95-6. **A** y **B.** Foliculitis por *Malassezia* spp.

Datos de laboratorio

Si se raspa con una cucharilla o con la uña, queda una marca en la piel por desprendimiento de las escamas (signo de Besnier o del uñazo). Con luz de Wood se observan mejor las lesiones clínicas (de color amarillo-dorado), sobre todo aquellas poco notorias (fig. 95-7). Con la implementación de la dermatoscopia se ha facilitado el diagnóstico (fig. 95-5). En el examen directo con potasa al 20 a 40%, o con la prueba de la cinta adhesiva transparente (*Scotch tape test*) se aprecian las esporas de 3 a 6 µm en racimos de uvas, y los filamentos cortos. Esta observación es más evidente con el uso de tinta Parker azul, o negro de clorazol (fig. 95-8). Una técnica sencilla y fidedigna es la biopsia de superficie con cianoacrilato y tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff). En foliculitis es más práctica, sensible y específica la tinción de Gram. El cultivo debe realizarse en medios enriquecidos con lípidos, como aceite de oliva al 10% o Dixon modificado (fig. 95-9). Todas las especies son lipofílicas, con excepción

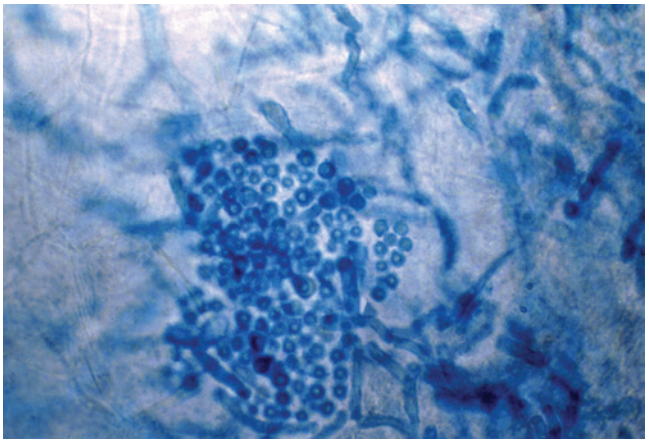


Figura 95-8. *Malassezia* spp.: examen directo con tinta Parker azul.

booksmedicos.org

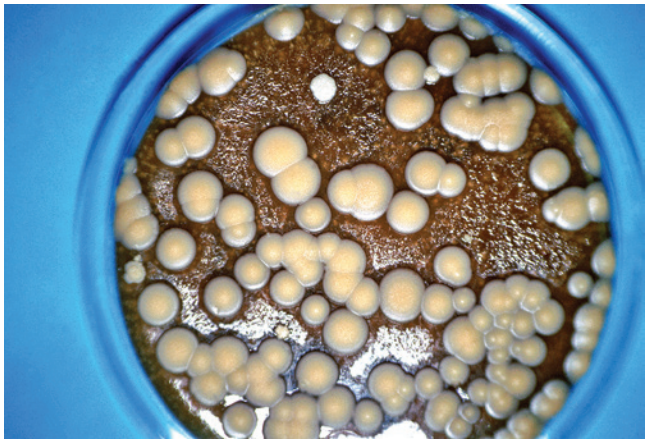


Figura 95-9. *Malassezia* spp.: cultivo en Dixon modificado.

de *M. pachydermatis*; la identificación de las diferentes especies es muy compleja y se basa en pruebas bioquímicas. La intradermorreacción no se usa en la práctica.

Lo más preciso son los métodos moleculares como la cariotipificación, el análisis por polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (*restriction fragment length polymorphism* [RFLP]), secuencias de rRNA y DNA, y características fisiológicas como la asimilación de diferentes fuentes de lípidos. Se ha desarrollado una PCR múltiplex para 11 especies de *Malassezia* tanto directamente de piel como de cultivos.

Diagnóstico diferencial

Pitiriasis alba y dermatitis solar hipocromiante (figs. 24-1 a 24-3), casos indeterminados de lepra (fig. 82-10), vitiligo (fig. 21-1), eritrasma (fig. 80-1), eccemátides (figs. 10-1 a 10-3), pitiriasis rosada (figs. 45-1 y 45-2), nevos acrómicos o pigmentados (figs. 21-6 y 123-1).

Tratamiento

Casi todos los tratamientos locales preconizados dan buenos resultados, pero la cronicidad se explica por la dificultad para erradicar los factores predisponentes; en zonas tropicales las recaídas son la regla; antes de un año se observan en 60% y en dos años en 80%. Después de la curación pueden persistir manchas hipocrómicas residuales.

Se usan lociones, cremas o jabones con ácido salicílico y azufre al 1 a 3%; ungüento de Whitfield; toques yodados a 1%; tolnaftato en loción o crema; piritione de cinc; disulfuro de selenio al 2.5% o ketoconazol al 2%, ambos en champú; hiposulfito de sodio al 20% o propilenglicol al 50%, ambos en solución acuosa; ácido retinoico en solución o crema al 0.005% (véase cap. 169); imidazoles tópicos en cremas o solución al 1 o 2%, como miconazol, clotrimazol, econazol, ketoconazol, tioconazol, oxiconazol, bifonazol, sertaconazol, fenticonazol, paramiconazol; alilaminas tópicas como terbinafina y naftifina; derivados de morfolinas como amorolfina; butenafina, o derivados de piridona como la ciclopiroxolamina y la griseofulvina tópicas; recientemente se ha propuesto el uso de la espuma de ketoconazol al 2%, o la combinación de adapaleno al 0.1% gel y ketoconazol al 2% una vez al día; todos se aplican de forma local durante varias semanas.

Dependiendo de la gravedad del cuadro se administra ketoconazol por vía oral, 400 mg en una sola dosis, o 200 mg/día, por las mañanas, durante 10 días a un mes; itraconazol, 100 mg/día durante 15 días a un mes, o 200 mg/día, 5 a 7 días, o fluconazol, 400 mg en una dosis única, o 50 mg/día, o 150 a 300 mg una vez a la semana por 1 o 2 meses. De acuerdo con las guías, los tratamientos más recomendados dada la evidencia y seguridad son: 200 mg/día por 5 a 7 días de itraconazol, 300 mg/semana por dos semanas de fluconazol, o un nuevo derivado azólico, el pramiconazol, 200 mg/día por dos días.

Las foliculitis muestran respuesta a los derivados azólicos. En la dermatitis seborreica, especialmente en la pitiriasis *capitis*, se han usado estos últimos, por lo general en forma de champús y recientemente la terbinafina tópica.

Con fines de profilaxis se recomienda administrar 1 o 3 días al mes: ketoconazol, 200 mg por vía oral; itraconazol 400 mg; champú de piritione de cinc, disulfuro de selenio o ketoconazol; cremas o polvos con bifonazol o ketoconazol, o jabones queratolíticos.

Bibliografía

Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 5ta ed. México. McGraw-Hill Interamericana, 2013:99-112.

Bouassida S, Boudaya S, Ghorbel R, *et al. Pityriasis versicolor de l'enfant: étude rétrospective de 164 cas*. Ann Dermatol Venereol 1998; 125:581-4.

Cantrell WC, Elewksi BE. *Can pityriasis versicolor be treated with 2% ketoconazole foam?* J Drugs Dermatol 2014; 13(7):855-9.

Chanussot C, Arenas R. *Foliculitis por Malassezia* sp. Dermatol Rev Mex 2006; 50(1):20-25.

Crespo-Erchiga V, Ojeda-Martos A, Vera-Casaño A, *et al. Malassezia globosa as the causative agent of pityriasis versicolor*. Br J Dermatol 2000; 143:799-803.

Cuce LC, Belda JW, Ribiero EB. *Itraconazole in the treatment of pityriasis versicolor: comparison between 5 and 7 days of treatment.* Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1990; 32:181-184.

Difonzo EM, Faggi E. *Skin diseases associated with Malassezia species in humans. Clinical features and diagnostic criteria.* Parasitologia 2008; 50(1-2):69-71.

booksmedicos.org

Escobar ML, Carmona-Fonseca J, Santamaría L. *Onicomicosis por Malassezia.* Rev Iberoam Micol 1999; 16:225-9.

Faergemann J, Todd G, Pather S, *et al. A double-blind randomized placebo controlled dose-finding study of oral pramiconazole in treatment of pityriasis versicolor.* J Am Acad Dermatol 2009; 61(1):971-6.

Faergemann J. *Treatment of pityriasis versicolor with a single dose of fluconazole*. Acta Derm Venereol 1992; 72:74-5.

Galdari I, Komy ML. *Tinea versicolor: histologic and ultrastructural investigation of pigmentary changes*. Int J Dermatol 1992; 31:253-6.

Guillot J, Guého E, Lesourd M, *et al. Identification of Malassezia species: a practical approach*. J Mycol Med 1996; 6:103-10.

Gupta AK, Lane D, Paquet M. *Systematic review of systemic treatments for tinea versicolor and evidence-based dosing regimen recommendations.* J Cutan Med Surg 2014; 18(2):79-90.

Gupta AK, Lyons DC. *Pityriasis versicolor: an update on pharmacological treatment options*. Expert Opin Pharmacother 2014:1-7.

Guzmán A, Chanussot C, Arenas R, Cubilla E, De Silva D. *Foliculitis por Malassezia sp. Estudio retrospectivo de 55 pacientes inmunocompetentes.* Dermatología CMQ 2005; 3(4): 325-30.

Honnavar P, Prasad GS, Ghosh A, *et al. Malassezia arunalokei sp. nov., a Novel Yeast Species Isolated from Seborrheic Dermatitis Patients and Healthy Individuals from India.* J Clin Microbiol 2016; 54(7):1826-34.

Hu SW, Bigby M. *Pityriasis versicolor. A systematic review of interventions.* Arch Dermatol 2010; 146(10):1132-40.

Ingham E, Cunningham AC. *Malassezia furfur*. J Med Vet Micol 1993; 31:265-278.

Isa Isa R, Cruz AC, Arenas R, *et al. Pitiriasis versicolor en lactantes. Estudio de 92 casos*. Rev Iberoam Micol 2001; 18:109-12.

Isa Isa R, Cruz AC, Arenas R, *et al. Pitiriasis versicolor en niños. Estudio epidemiológico de 797 casos estudiados en República Dominicana*. Med Cut Iber Lat Am 2002; 30(1):5-8.

Le C, Bedocs PM. *Confluent and Reticulated Papillomatosis.* Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2017-2018, Dec 16.

Moreno-Giménez JC. *Pitiriasis versicolor y otros procesos relacionados.* Monografías de dermatología. Madrid: Grupo Aula Médica, 1995; VIII (4):611-7.

Niamba P, Weill FX, Sarlangue J, *et al. Is common neonatal cephalic pustulosis (neonatal acne) triggered by Malassezia sympodialis?* Arch Dermatol 1998; 134(8):995-8.

Pedrosa AF, Lisboa C, Rodrigues AG. *Malassezia infections: A medical conundrum.* J Am Acad Dermatol 2014; 71(1):170-6.

Silva V, Moreno GA, Zaror L, *et al. Isolation of Malassezia furfur from patients with onychomycosis*. J Med Vet Myc 1997; 35:73-4.

Singal A. *Butenafine and superficial mycoses: current status*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008; 4(7):999-1005.

Soares RC, Zani MB, Arruda AC, Arruda LH, Paulino LC. *Malassezia intra-specific diversity and potentially new species in the skin microbiota from Brazilian healthy subjects and seborrheic dermatitis patients.* PLoS One. 2015 Feb 19; 10(2):e0117921.

Terragni L, Lassagni A, Oriani A, *et al. Pityriasis versicolor in the pediatric age*. Pediatr Dermatol 1991; 8:9-12.

Tu WT, Chin SY, Chou CL, *et al. Utility of Gram staining for diagnosis of Malassezia folliculitis.* J Dermatol. 2018 feb; 45(2):228-31.

Vuran E, Karaarslan A, Karasartova D, *et al. Identification of Malassezia species from pityriasis versicolor lesions with a new multiplex PCR method*. Mycopathologia 2014; 177(12):41-9.

Yi-Ming F, Wen-Ming H, Shun-Fan L, *et al. Granulomatous skin infection caused by Malassezia pachydermatis in a dog owner.* Arch Dermatol 2006; 142:1181-84.

booksmedicos.org

Candidosis

CAPÍTULO 96

Sinonimia

Candidiasis, moniliasis.

Definición

Grupo de manifestaciones clínicas causadas por levaduras oportunistas del género *Candida*, en particular *Candida albicans*; pueden ser superficiales o profundas, con afección de la piel, las mucosas u órganos internos, y tener evolución aguda, subaguda o crónica.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita, y constituye 25% de las micosis superficiales; en 35% de los pacientes afecta las uñas, en 30% la piel y en 20% las mucosas. Durante los últimos 25 años se ha incrementado su incidencia en todo el mundo; afecta cualquier raza, sexo o edad; se presenta en 4 a 18% de los recién nacidos; la vulvovaginitis predomina entre los 20 y 30 años de edad, y constituye 20 a 30% de las enfermedades ginecológicas; la balanitis se observa en los adultos y ancianos. La forma oral en inmunocompetentes predomina en menores de 10 años o mayores de 60 años de edad (30-65%); los intertrigos y las onicomicosis son más frecuentes en mujeres. Las formas profundas y sistémicas son excepcionales; se presentan en casos de intervención quirúrgica cardiovascular, uso de catéteres intravenosos (fungemia en 16%), o por consumo de drogas vía intravenosa, como la heroína, así como en 80 a 90% de los enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), con predominio en la boca y el esófago; su frecuencia de la forma oral ha disminuido desde la instalación de terapia antirretroviral.

Etiopatogenia

Las levaduras del género *Candida* (fig. 96-1) son hongos saprofitos de la Naturaleza, así como de las mucosas, el tubo digestivo (24%) y la vagina (5 a 11%) de humanos. La especie más aislada es *C. albicans*, que tiene dos serotipos (A y B); se encuentran con menor frecuencia: *C. guilliermondi*, *C. tropicalis*, *C. kefyr* (*pseudotropicalis*), *C. stellatoidea, C. krusei* y *C. parapsilosis complex* (*C. parapsilosis sensu stricto*, *C. metapsilosis, C. orthopsilosis*), la primera es resistente a anfotericina B y fluconazol y la última está implicada en brotes nosocomiales. Los cambios recientes en la nomenclatura se

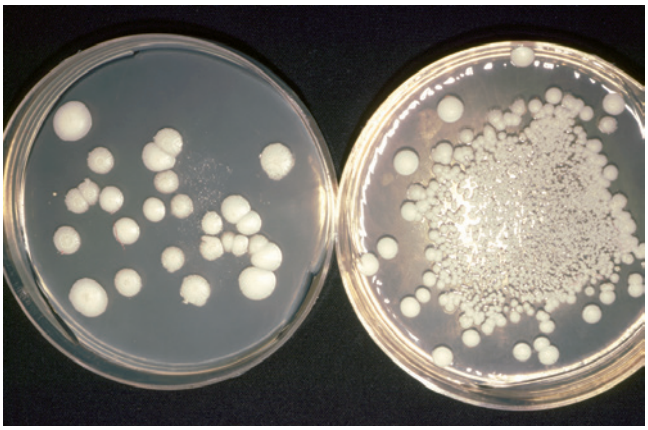


Figura 96-1. *C. albicans*: cultivo en medio de Sabouraud.

basan en los estudios de biología molecular y análisis de isoenzimas. *C. albicans* y *C. stellatoidea* son sinónimos. También se ha aislado *C. lusitaniae* y en pacientes con sida, *C. dubliniensis*, fenotípicamente similar a *C. albicans*, pero genéticamente diferente.

En 10 a 20% de las mujeres con vaginitis complicada o recurrencias el agente causal es *Candida no albicans*, en especial *C.* (*Torulopsis*) *glabrata*. Son especies gemelas de esta última, *C. nivariensis* y *C. bracarensis*, la primera resulta menos sensible a los azoles.

Candida se convierte en patógeno en condiciones propicias para el oportunismo. La infección puede ser exógena o endógena; la candidosis se favorece por modificaciones de "terreno" en el huésped, como terapéutica con antibióticos, glucocorticoides, quimioterapia o radioterapia u hormonas sexuales (anticonceptivos); desequilibrios hormonales, como embarazo, diabetes o insuficiencia tiroidea; enfermedades que afectan el estado general, o por factores higiénicos. Existen factores locales múltiples, como prótesis dentarias mal ajustadas, que ocasionan pérdida del espacio interdental; xerostomia; contacto con alimentos con alto contenido de azúcares (pasteleros, empacadores de frutas); hábito de chuparse los dedos; manicura y pedicura defectuosas; uso de prendas de vestir de material sintético (botas de plástico, pañales desechables).

Candida es una levadura poco patógena, y necesita un huésped con alteraciones inmunitarias para ir más allá de la colonización de epitelios. Las etapas de la infección son: adherencia a epitelios, colonización, penetración epitelial e

booksmedicos.org

Cuadro 96-1. Factores de virulencia de *C. albicans*.

Cambios fenotípicos
Formación de hifas
Tigmotropismo
Hidrofobicidad
Moléculas de virulencia
Mimetismo
Producción de enzimas líticas
Rapidez de crecimiento
Requerimientos nutricionales

invasión vascular, y después diseminación, adherencia a endotelios y penetración a tejidos. Su presencia en la boca se debe mas a su capacidad de adherencia que a su patogenicidad. Se han estudiado nueve factores de virulencia en *C. albicans* (cuadro 96-1): tradicionalmente, la formación de hifas se ha considerado de gran importancia, aunque se ha observado invasión por levaduras; el tigmotropismo (del griego *thigma*, tocar) es una sensibilidad de contacto, ya que las hifas siguen las superficies tisulares; la hidrofobicidad facilita una adherencia inespecífica; las moléculas de virulencia dependen de la producción de adhesinas; el mimetismo es la capacidad del microorganismo para producir o adquirir una capa molecular que imita los componentes del huésped y lo hace más difícil de reconocer; las enzimas que se producen son en especial proteinasas.

Candida, principalmente *C. albicans* y *C. parapsilosis*, son capaces de formar biopelículas (*biofilms*), mediante polímeros que les permiten una fuerte unión, y les confieren capacidad defensiva y mayor resistencia a los antifúngicos. Por otra parte, los linfocitos T cumplen una función importante en la resistencia; los Th1 liberan citocinas que activan macrófagos y neutrófilos con acción candidicida; el predominio de Th2 pone de relieve la susceptibilidad a la infección, porque las citocinas que producen inhiben los Th1 y el efecto fagocítico. Los neutrófilos constituyen el principal mecanismo de defensa en candidosis diseminada e invasiva; participan de manera importante en el reclutamiento de polimorfonucleares el TNF-α, la IL-6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor* [G-CSF]).

Candida, al encontrar pérdida de la barrera epidérmica se adhiere a las células epiteliales e invade la capa córnea por medio de un proceso de lisis tisular mediante enzimas queratolíticas, proteolíticas y fosfolipasas, lo que produce una reacción inflamatoria local. El polisacárido manosa de la pared de *C. albicans*: patrón molecular relacionado al patógeno (*pathogen-associated molecular pattern* [PAMP]), es reconocido por los receptores tipo Toll (*Toll-like receptors* [TLR]) 2 y 4, lo cual activa este sistema de emisión de señales y la respuesta inmunitaria innata de la piel y las mucosas.

La candidosis mucocutánea se ha relacionado con un defecto genético de la dectina-1, un receptor de β-glucano, vinculado a disminución de Th17, que es crucial en la defensa antifúngica en mucosas, aunque también se ha especulado que no es necesaria en la defensa contra *C. albicans*; por otra parte, la dectina-2 induce Th17. La IL-17 (IL-17A) y sus subunidades receptoras, IL-17RA e IL-17RC, se consideran necesarias para protección de la mayoría de las formas clínicas.

Las especies de *Candida* son sensibles al fluconazol, pero *C. glabrata* y *C. krusei* muestran resistencia intrínseca; también son resistentes *C. tropicalis* y *C. albicans* en pacientes con sida y en aquellos con candidosis recurrente en mucosas. *C. lusitaniae* presenta resistencia hereditaria a la anfotericina B.

Clasificación

a) *Formas circunscritas:* boca, grandes pliegues, pequeños pliegues, zona del pañal, genitales, uñas y región periungueal.
b) *Formas diseminadas y profundas:* candidosis mucocutánea crónica y granuloma candidósico.
c) *Formas sistémicas:* septicemia por *Candida*, candidemia iatrogénica y dermatitis fúngica invasora.

Cuadro clínico

Afecta cualquier tejido, órgano o sistema. En la boca se presentan enrojecimiento y placas mucosas blanquecinas, lo que se conoce comúnmente como muguet o algodoncillo (fig. 96-2). Las lesiones pueden ser difusas o afectar una so-

Figura 96-2. Candidosis oral: glositis por *Candida*.

booksmedicos.org

la región, como paladar, carrillos, encías o lengua (glositis); son asintomáticas o hay sensación de ardor. Se han descrito las siguientes formas: *seudomembranosa aguda*, con placas blanquecinas fácilmente desprendibles, se le acompaña de dificultad para la deglución; *seudomembranosa crónica*, es persistente, se observa en pacientes con sida, y muestra resistencia al tratamiento; *eritematosa* (*atrófica*) *aguda y crónica*, la superficie mucosa es roja y brillante, se acompaña de inflamación y boca ardorosa o glosodinia; *crónica en placas*, predomina en fumadores, en la lengua y otras áreas de la boca existen placas blanquecinas que no desprenden; *nodular crónica*, la mucosa tiene aspecto de empedrado; *glositis romboidal media*, en el dorso de la lengua toma el aspecto de trocisco (fig. 96-3); *erosiva o dolorosa*, afecta cualquier región, predomina en ancianos y se relaciona con prótesis dentarias, en cuyo caso suele acompañarse de estomatitis por debajo de la placa. La afección en labios es excepcional, pero se observa con frecuencia queilitis angular, que se manifiesta por eritema y fisuras que forman un triángulo de base externa. Puede ocurrir lengua negra vellosa por esta levadura o por *Geotrichum* spp. Cuando se afectan 2 o más sitios en la cavidad oral se llama candidosis multifocal crónica.

Las *candidosis de los pliegues* se caracterizan por eritema, descamación, piel macerada, bordes marcados por un collarete de escamas y lesiones satélite papulares, vesiculares o pustulares. Se conocen como intertrigos blastomicéticos (*erosio interdigitale blastomycetica*) (fig. 96-4); se observan en espacios interdigitales en amas de casa o personas que se mojan mucho las manos, y pueden encontrarse en los pies o en los grandes pliegues: axilares, inguinales e inframamarios o interglúteo (figs. 96-5 y 96-6). En la zona del pañal hay eritema y descamación, y puede haber vesículas, ampollas, pústulas y zonas denudadas; casi siempre es secundaria a una dermatitis previa (figs. 7-2 y 96-6). La candidosis neonatal se manifiesta por algodoncillo o lesiones pustulares o vesiculares diseminadas.

En las uñas la lámina ungueal se observa engrosada y con estrías transversales; está más afectada en la base; muestra despigmentación, o adquiere coloración amarillenta, verde o negra (figs. 96-7 a 96-9). Puede haber onicólisis; un dato importante es la perionixis (inflamación periungueal, que es la causa de las lesiones en las uñas, con dolor) (fig. 96-7); a veces se observa escape de pus al presionar la región.

En las *vaginitis* se presenta inflamación, leucorrea espesa y grumosa, y prurito, con extensión de las lesiones a la vulva y el periné; la mucosa vaginal está eritematosa y pre-

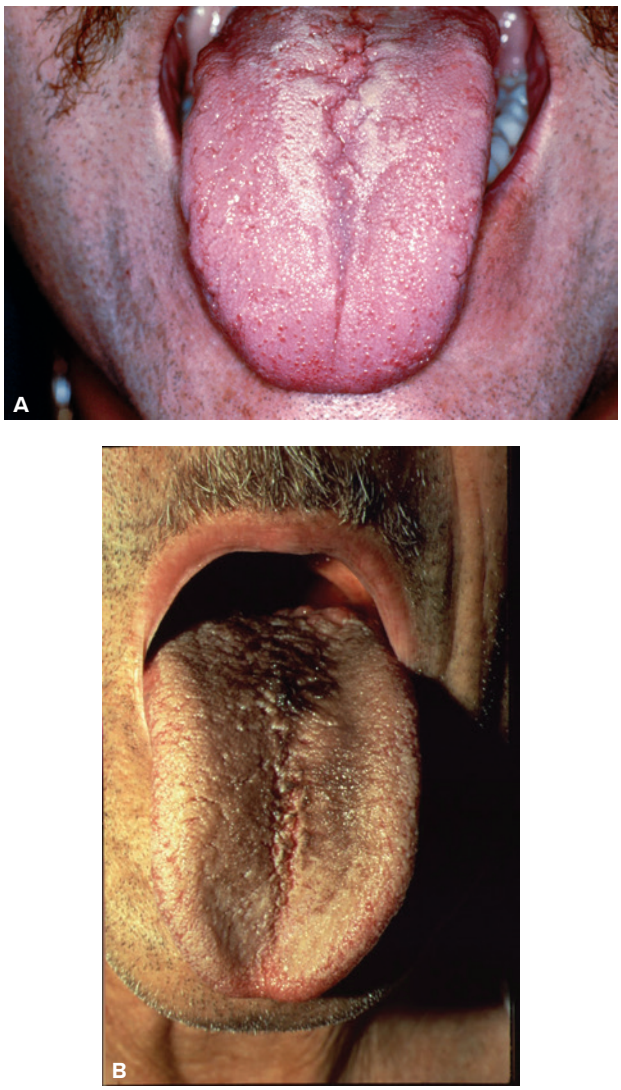


Figura 96-3. **A.** Glositis romboidal media. **B.** Lengua negra vellosa.

Figura 96-4. Intertrigo blastomicético de espacios interdigitales.

booksmedicos.org

Figura 96-5. **A.** Intertrigo candidósico de grandes pliegues. **B.** Candidosis axilar.

Figura 96-6. Candidosis de la zona del pañal.

Figura 96-7. Onicomicosis por *Cándida*: afección proximal.

senta placas blanquecinas o amarillentas; puede haber dispareunia. En el glande (balanitis o balano postitis) la piel está macerada, muestra placas blanquecinas y erosiones (fig. 96-10), y a veces vesículas y pústulas; puede haber disuria y polaquiuria.

La *candidosis mucocutánea crónica* (*CMCC*) se inicia en lactantes o niños, y se relaciona con anormalidades del timo, defectos de la función de linfocitos y leucocitos, y endocrinopatías; puede ser idiopática (fig. 96-10). En adultos se relaciona con enfermedades malignas. Las lesiones pueden presentarse en piel, mucosas y uñas, o coexistir con el granuloma candidósico que genera lesiones nodulares profundas y escamocostrosas (figs. 96-11 y 96-12); aunadas a la enfermedad fundamental llegan a causar la muerte. La CMCC puede clasificarse en cuatro tipos: 1) relacionada con inmunodeficiencia mortal; por lo general se limita a la cavidad oral, y la muerte ocurre antes de los dos años de edad; 2) por lo regular relacionada con deficiencias inmunitarias no mortales; a veces sólo afecta la boca, pero puede afectar piel y uñas; tiene dos variantes: candidosis con endocrinopatía y granuloma candidósico; 3) de aparición tardía, vinculada con timoma, benigno o maligno, y 4) relacionada con sida (fig. 96-13).

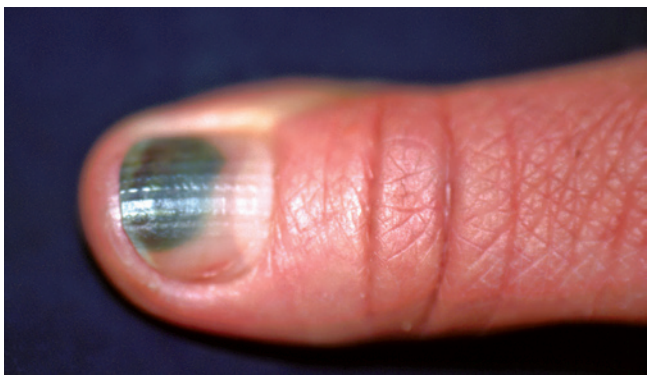


Figura 96-8. Melanoniquia por *Candida* spp.

booksmedicos.org

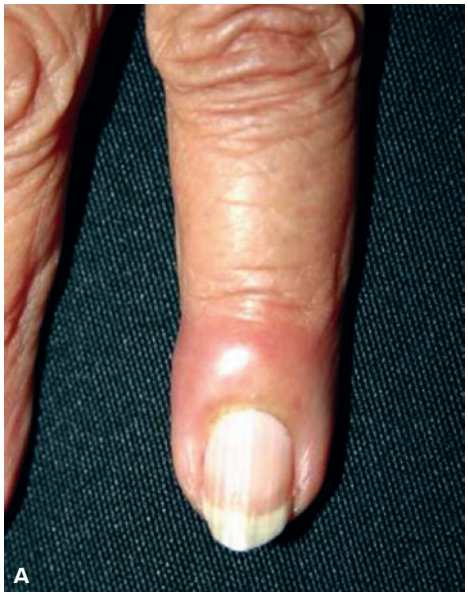


Figura 96-9. **A.** Paroniquia por *Candida* spp. **B.** Paroniquia con intertrigo.

Las *formas sistémicas* se observan en cualquier órgano, principalmente esófago y corazón. La septicemia por *Candida* casi siempre se origina por un foco intestinal; la candidemia iatrogénica suele depender de hiperalimentación parenteral.

Las *formas perinatales* pueden manifestarse por lesiones cutáneas y sistémicas; son más frecuentes en prematuros y generan una mortalidad alta. Pueden ser congénitas y neonatales. La cutánea congénita ocurre *in utero* una semana antes del parto, por corioamnionitis ascendente; las lesiones se observan en el momento del nacimiento o durante las primeras horas; existen pustulosis neonatal y luego descamación, afección palmoplantar, paroniquia y oni-

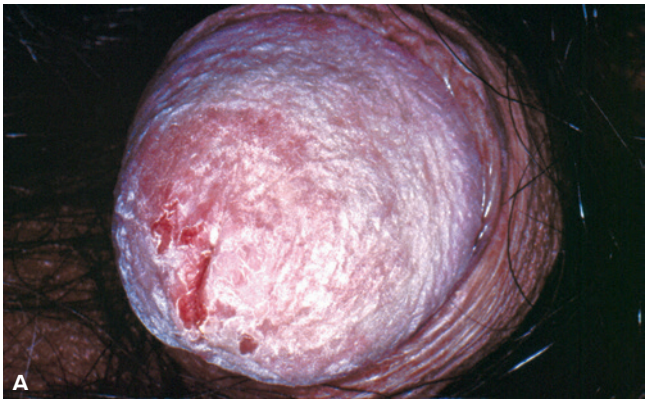


Figura 96-10. **A.** y **B.** Balanitis candidósica.

Figura 96-11. Candidosis mucocutánea crónica. Acercamiento.

booksmedicos.org

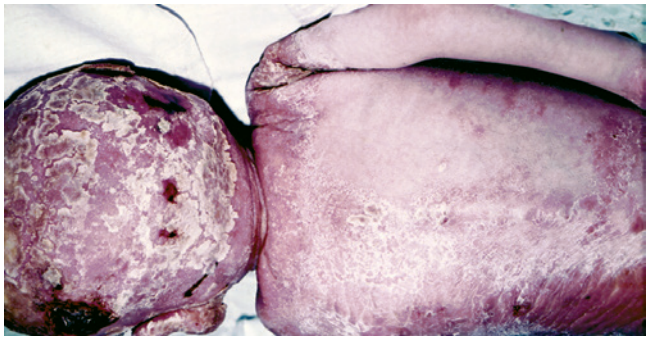


Figura 96-12. Candidosis mucocutánea crónica.

codistrofia; el pronóstico es bueno, salvo en presencia de neumonía o sepsis. La candidosis neonatal es una infección adquirida en el canal del parto o posnatal; aparece a partir del séptimo día, y se manifiesta por candidosis oral y de la zona del pañal; es más rara la afección sistémica, que predomina en prematuros de menos de 1 000 g; el pronóstico puede variar si hay inmunosupresión.

Datos histopatológicos

En las formas superficiales, en la capa córnea engrosada se observa el microorganismo en forma de filamentos y blastosporas que se aprecian mejor con tinción de PAS o Gomori-Grocott; en la dermis puede haber edema leve. En etapas iniciales de casos profundos se presentan abscesos y, más tarde, una reacción granulomatosa.

Datos de laboratorio

La intradermorreacción con candidina es impráctica, porque resulta positiva en quienes antes han tenido contacto con el hongo (60%). En el estudio micológico directo con hidróxido de potasio (KOH), Lugol o agua destilada se encuentran seudofilamentos, filamentos y blastosporas de 2 a 4 µm; se puede preparar un frotis y teñirlo con Gram, PAS o azul de metileno. En el cultivo en medio de Sabouraud, con adición de antibióticos o sin ellos, deben mostrarse abundantes colonias de levaduras de *Candida* (fig. 96-1); *C. tropicalis*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* son sensibles a la cicloheximida (Actidione). La producción de clamidosporas en medios con poca glucosa, como papa-zanahoria o agar-harina de maíz, demuestra *C. albicans*.

Es posible efectuar determinaciones fisiológicas (auxonograma y zimograma) por medio de sistemas estandarizados, en ocasiones computarizados, disponibles en el comercio. Son más especializadas las pruebas de filamentación en suero, inmunológicas y serológicas, como inmunodifusión, aglutinación de partículas de látex, fijación de complemento, valoración inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA), o anticuerpos fluorescentes, que son útiles en formas profundas o sistémicas.

Hay pruebas bioquímicas comercializadas de sustratos cromogénicos que producen colonias de colores diferentes: CHROMagar-Candida® identifica *C. albicans* (de color verde y lisas), *C. tropicalis* (azul-gris), *C. krusei* (rosadas rugosas) y *C. glabrata* (violeta brillante); Candi*Select*® 4 identifica *C. albicans* (rosa-morado), *C. tropicalis* (turquesa intenso, mate), *C. glabrata* (turquesa pálido, brillante) y *C. krusei* (azul turquesa); Albicans-ID® y Fluoroplate® identifican *C. albicans*, el primero por el color azul y el segundo por fluorescencia de las colonias bajo lámpara de luz ultravioleta (365 nm). Existen también técnicas genéticas moleculares. Por ejemplo, la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]) es una técnica más sensible que el cultivo para la detección de *C. albicans*; por ahora su uso se limita al diagnóstico de candidosis sistémicas. *C. dubliniensis* produce colonias de color verde intenso en CHRO Magar-Candida®, no crece a temperatura de 45 °C, y muestra clamidosporulación en medios RAT (*rice agar tween*) y Staib, pero para la mayoría, la única manera de identificación es la biología molecular.

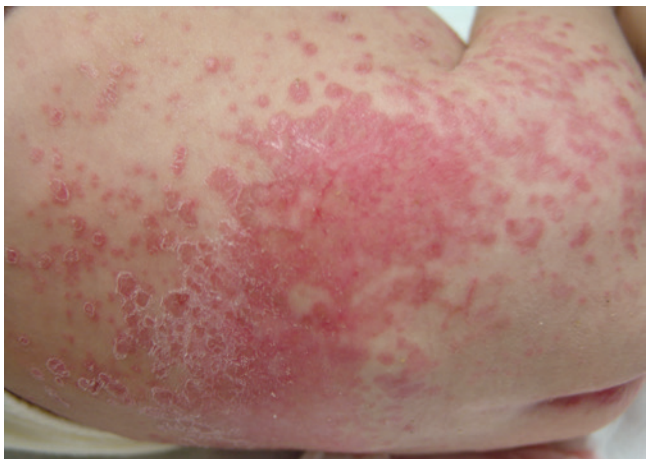


Figura 96-13. Candidosis diseminada en lactante con sida.

Diagnóstico diferencial

Leucoplasia (fig. 53-8); tiñas inguinales (fig. 94-15), inframamaria o de los pies (fig. 94-19); dermatitis por contacto de las manos; onicomicosis por otros hongos o bacterias (fig. 94-23), u otras onicopatías (figs. 137-1 y 137-2); fenómeno de Raynaud (fig. 36-2); melanoma subungueal (fig. 154-10); dermatitis de la zona del pañal (fig. 7-1); psoriasis invertida (figs. 48-6 y 48-7); dermatitis seborreica (fig. 8-3); balanitis herpética (fig. 105-6) o luética (fig. 51-23); otras causas de vaginitis.

Tratamiento

Eliminación de factores que favorecen la infección. El agua con bicarbonato reduce la candidosis oral, lo mismo que el miconazol en gel; en esta localización también se recomiendan las tabletas vaginales de miconazol o nistatina, dada su lenta disolución. Prácticamente se han abandonado la solu-

booksmedicos.org

ción de violeta de genciana al 1% y la tintura de Castellani. Si hay relación con dentaduras, deben retirarse por la noche y enjuagarse por 30 minutos, al menos dos veces por semana en viangre, hipoclorito de sodio o de gluconato de clorhexidina al 2%. En la región genital, pliegues y zona del pañal se aplica vinagre o ácido acético, 5 a 10 mL en 1 L de agua, o solución de Burow. Se recomiendan nistatina en crema (100 000 U), grageas (500 000 U), polvo para suspensión oral, o suspensión-gotas (100 000 U), talco, o tabletas vaginales, según localización, tres veces al día por siete días a varias semanas; este antimicótico tiene espectro específico, pero no se absorbe por el tubo digestivo.

El ketoconazol, 200 mg/día por vía oral, puede usarse en piel, mucosas, uñas o en formas crónicas o profundas; las formas cutaneomucosas mejoran en días o semanas, las otras en varios meses (deben tenerse en cuenta los efectos secundarios hepatotóxicos o antiandrógenos con la administración prolongada); ante la vaginitis se recomiendan 400 mg/día durante cinco días, o terconazol en crema y óvulos. En formas superficiales son útiles la yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol [Vioformo®]) al 3%, el clotrimazol, el econazol, isoconazol, tioconazol, ketoconazol, sulconazol, bifonazol y miconazol; terbinafina tópica, amorolfina y ciclopiroxolamina. Para onicomicosis, una opción es utilizar barnices de ciclopirox olamina y amorolfina y, más recientemente, una combinación de ciclopirox con un nuevo transportador obtenido de la quitina de crustáceos, llamado hidroxipropilquitosán. También está bajo estudio un nuevo triazol, el efinaconazol.

En las formas cutáneo mucosas el itraconazol se administra en dosis de 100 mg/día por vía oral en tanto no desaparezcan los síntomas; en presencia de afección de las uñas de las manos se administran 100 a 200 mg/día durante 3 a 6 meses, y en las de los pies, 200 mg/día por tres meses y observación sin tratamiento durante 4 a 6 meses; en vaginitis, 400 a 600 mg en dosis única, o 200 mg/día durante tres días; en formas crónicas de vaginitis se repite cada primer día del ciclo menstrual durante cinco meses. Puede usarse fluconazol, 150 mg por vía oral en dosis única o semanal durante cuatro semanas. En casos crónicos puede administrarse a diario.

Una alternativa en pacientes neutropénicos o con sida con formas mucocutáneas es fluconazol, 800 mg por vía intravenosa (IV) u oral como dosis de carga, seguidos por 400 mg/día (o voriconazol, 400 mg/día). Sin embargo, en pacientes con candidosis bucofaríngea el tratamiento prolongado puede propiciar recidivas por *C. glabrata*, la cual desarrolla con rapidez resistencia a dicho fármaco. En la candiduria es importante retirar antibacterianos o sondas; se pueden usar irrigaciones con anfotericina B y combinarse con fluconazol. En menores de un año o neonatos de bajo peso con candidosis se recomiendan 6 mg/kg de fluconazol, preferentemente con vigilancia de las concentraciones plasmáticas. En formas profundas y sistémicas se utiliza anfotericina B, 0.6 mg/kg/ día, como dosis total, sin sobrepasar de 1 a 3 g, sea en su forma clásica, liposomal, o de complejos lipídicos. En dosis de 3 a 4 mg/kg/día ha mostrado eficacia similar a la de la anfotericina ordinaria, pero con menos toxicidad hepática y renal. Se puede combinar con 5-fluorocitosina, 150 mg/kg/ día, pero no está disponible.

En las formas mucocutáneas crónicas graves se recomienda anfotericina B, 0.5 a 0.7 mg/kg/día o anfotericina liposomal, 3 a 5 mg/kg/día; también se usan ketoconazol, itraconazol o fluconazol hasta obtener la remisión; si ocurre recaída se aconsejan tratamientos breves de 3 a 7 días. En algunos casos posaconazol 100 mg, una o dos veces al dia, al menos 13 días y en casos refractarios 400 mg dos veces al día tres días y luego una vez al dia un mes..

En los pacientes con sida debe duplicarse la dosis de ketoconazol y de itraconazol, dado que la aclorhidria afecta la absorción; en estos pacientes se recomienda interrumpir el tratamiento ante la remisión del cuadro y reanudarlo en caso de recidiva. Es difícil disponer de itraconazol en solución con ciclodextrinas, que se absorbe mejor (2.5 mg/kg/día) (cap. 53).

El voriconazol, ravuconazol y posaconazol son nuevos triazoles con actividad de amplio espectro. El voriconazol está indicado en sujetos con inmunodeficiencia que presentan infecciones invasivas; el ravuconazol en individuos con inmunodeficiencia y en inmunocompetentes con onicomicosis, y el posaconazol en pacientes con candidosis orofaríngea. Las equinocandinas actúan en la pared celular e inhiben la enzima glucano sintetasa; de éstas, la caspofungina es eficaz para tratar candidosis orofaríngea y esofágica, y tiene buena acción en formas invasivas por especies resistentes a fluconazol, como *C. glabrata* y *C. krusei*.

Bibliografía

Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. México. 4a ed. McGraw-Hill-Interamericana 2011:222-241.

Aristimuño M, Arenas R. *Candidosis. Experiencia en un servicio de dermatología*. Dermatología Rev Mex 1998; 42(5):190-4.

Conti HR, Whibley N, Coleman BM, *et al. Signaling through IL-17C/IL-17RE is dispensable for immunity to systemic, oral and cutaneous candidiasis.* PLoS One. 2015 Apr 7;10(4):e0122807

Davies JM, Stacey AJ, Gilligan CA. *Candida albicans hyphal invasion: thigmotropism or chemotropism?* FEMS Microbiol Lett 1999; 171(2):245-9.

Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, *et al. "Human Dectin-1 Deficiency and Mucocutaneous Fungal Infections."* N Engl J Med 2009; 361:1760-7.

booksmedicos.org

Fidel PL Jr, Vázquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C. albicans.* Clin Microbiol Rev 1999; 12(1):80-96.

Guarro J. *Taxonomía y biología de los hongos causantes de infección en humanos*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30(1):33-39.

Hay RJ. *The management of superficial candidiasis*. J Am Acad Dermatol 1999; 40(6 Pt 2):S35-42.

Martínez E, Eslava J, Gaitán M, *et al. Candidiasis cutánea: utilidad del CHROMagar Candida en la identificación de especies.* Dermatología Rev Mex 2008; 52(3):121-6.

Millsop JW, Fazel N. *Oral candidiasis.* Clin Dermatol 2016; 34(4):487-94.

Mthethwa SR, Wanjau J, Chabikuli N. *The prevalence of HIV associated oral lesions among adults in the era of HAART.* SADJ 2013; 68(8):364-71.

Odds FC. *Candida species and virulence*. Features 1994; 60(6): 313-318.

Posteraro B, Tumbarello M, La Sorda M. A*zole resistance of Candida glabrata in a case of recurrent fungemia*. J Clin Microbiol 2006; 44(8):3046-3047.

Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, *et al. Invasive Fungal Dermatitis in the >1000 Gram Neonate*. Pediatrics 1995; 95(5):682-6.

Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R, Arroyo-Escalante S, Moncada-Barrón D. *Candidosis vulvovaginal. Informe de 134 casos estudiados entre 1117 reportes de exudados vaginales*. DCMQ 2007; 5(3):129-35.

Senet JM, Robert R. *Physiopathologie des candidoses*. J Mycol Med 1995; 5:145-66.

Smith PB, Steinbach WJ, Benjamin DK. *Neonatal candidiasis.* Inf Dis Clin North Am 2005; 19(3):603-615.

Sobel JD. *Vulvovaginitis due to Candida glabrata. An emerging problem*. Mycoses 1998; 41(Suppl 2):18-22.

Villanueva-Reyes J, Arenas R. *Candidosis mucocutánea. Una revisión.* Rev Mex Micol 2007; 25:91-104.

Wengenack N, Binnicker M. *Fungal Molecular Diagnostics*. Clin Chest Med 2009; 30:391-408.

booksmedicos.org

Tiña negra palmar

CAPÍTULO 97

Sinonimia

Tinea nigra, queratomicosis *nigricans palmaris*, *pitiriasis nigra*, cladosporiosis epidérmica, feohifomicosis superficial.

Definición

Micosis superficial debida a *Hortaea* (*Phaeoannellomyces* o *Exophiala*) *werneckii*, que afecta la capa córnea de las palmas de las manos, y rara vez de las plantas de los pies, caracterizada por hiperpigmentación café (marrón) oscura o negra, y descamación fina; se forman placas bien definidas, policíclicas, asintomáticas y de evolución crónica.

Datos epidemiológicos

Es rara, pero de distribución mundial. En 2012 se compilaron 126 casos en la literatura internacional y 33 casos mexicanos. Se han registrado algunos casos en Latinoamérica (26 en Venezuela, 22 en México), Asia, África, Europa y Estados Unidos; predomina en climas tropicales y subtropicales, sobre todo donde la temperatura media es de menos de 20 °C. Se observa en cualquier raza y en ambos sexos, principalmente en mujeres menores de 20 años de edad y en niños. La afección familiar no es genética, sino que depende de exposición común a ambientes húmedos y calurosos.

Etiopatogenia

El agente causal es un hongo negro, *H.* (*P.* o *E.*) *werneckii*; tiene relación filogenética con el orden Capnodiales, familia Dothioraceae. Su nicho ecológico (vegetales, suelo y alimentos) es halofílico, es decir, contiene altas concentraciones de sal. En Venezuela se ha aislado *Stenella araguata*, que corresponde a lo que originalmente se identificó como *Cladosporium castellani*. La infección parece ser consecutiva a inoculación traumática en las playas, quizá favorecida por la sudoración abundante. Estudios moleculares permiten especular respecto a un origen acuático; de acuerdo con el DNA mitocondrial (mtDNA), los diferentes tipos tienen una amplia distribución, y no se han correlacionado con su origen geográfico; las secuencias de las regiones de espaciador interno transcrito (*internal transcribed spacer* [ITS]) del DNA ribosomal y estudios con cebadores o iniciadores Hor-F y Hor-R, permiten identificar con certeza *H. werneckii*.

Cuadro clínico

Casi siempre afecta la cara palmar de una mano, con mayor frecuencia la izquierda; es raro que sea bilateral o que afecte las plantas de los pies, el cuello o el tronco. Las lesiones son manchas hipercrómicas de color café oscuro, de límites bien definidos y contornos policíclicos, cubiertas de descamación muy fina y poco notoria (fig. 97-1); se ha descrito un aspecto en "sal y pimienta". La evolución es crónica y asintomática; el trastorno puede curar solo, y en general no se presentan recidivas.

El hongo causal se ha aislado a partir de una lesión inflamatoria en la piel cabelluda, así como también de los espacios interdigitales de los pies y en dedos de manos. Excepcionalmente causa feohifomicosis sistémica.

Datos histopatológicos

No se requiere biopsia. Hay hiperqueratosis paraqueratósica, con hifas ramificadas o cortas de color café en la tinción

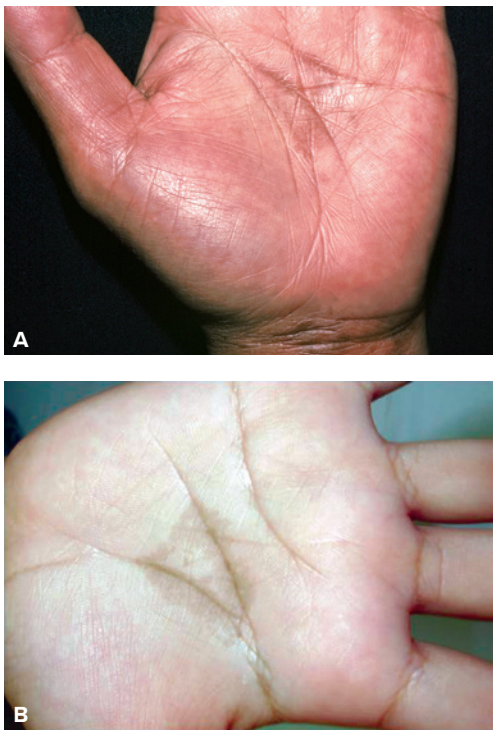


Figura 97-1. **A** y **B.** Tiña negra palmar.

booksmedicos.org

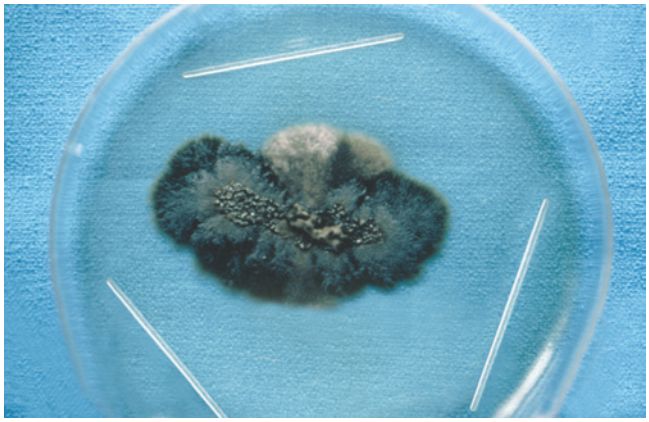


Figura 97-2. *Exophiala (Phaeoannellomyces* u *Hortaea) werneckii.*

con hematoxilina y eosina, pero que se tiñen con ácido peryódico de Schiff (PAS); se observa adelgazamiento del estrato lúcido, acantosis leve e infiltrados linfohistiocitarios perivasculares mínimos.

Datos de laboratorio

El examen directo con hidróxido de potasio (KOH), así como la prueba con cinta adhesiva transparente (*Scotch tape test*), muestra hifas pigmentadas, septadas y ramificadas de puntas delgadas, con producción de blastosporas con tabiques o sin ellos. El cultivo en medio de Sabouraud muestra crecimiento lento (en 3 a 4 semanas) de *H. werneckii* (fig. 97-2); al inicio aparecen colonias levaduriformes, negras y brillantes, que más tarde adoptan un color verdoso, y entonces aparecen hifas aéreas. La microscopia óptica muestra blastosporas con un tabique, conidióforos en anélides o anillos que forman conidios de dos células o fusiformes; luego se observan hifas alargadas con micelio tortuoso y abundantes tabiques.

Diagnóstico diferencial

Melanoma (fig. 154-14), lentigo maligno (fig. 154-9), eritema pigmentado fijo (fig. 11-3), pigmentación por nitrato de plata, nevos de unión (fig. 123-1), tiña de la mano (fig. 94-21), dermatitis por contacto, enfermedad de Addison (fig. 28-1). El dermatoscopio permite observar una distribución regular de la pigmentación, con ausencia de líneas paralelas, puede formar estructuras reticuladas, y presencia de espículas finas que siguen los dermatoglifos; con microscopio electrónico corresponden a la eliminación de las hifas. Con microscopia confocal se observan espículas lineales de alta reflectancia que corresponden a las hifas tortuosas e irregulares del examen directo.

Tratamiento

Ungüento de Whitfield, tintura de yodo al 1%, soluciones con ácido salicílico al 2% o de azufre al 3%, disulfuro de selenio al 2%, tiabendazol local en crema al 10%, ciclopiroxolamina al 1%, butenafina al 1%, miconazol en crema al 2% o cualesquiera de los imidazoles tópicos al 1 o 2%, o bien, ácido retinoico por vía tópica (véase cap. 169); incluso se han desprendido las lesiones por medio de cinta adhesiva transparente.

La griseofulvina es ineficaz; es útil el ketoconazol por vía oral, 200 mg/día en adultos, o 5 mg/kg/día en niños, al menos durante tres semanas; también lo son el itraconazol, 100 mg e incluso la terbinafina, 250 mg diarios por tres semanas o su presentación tópica. Algunos han confirmado curación al suprimir la sudoración palmar con cimetidina. Los derivados en administración oral no dan mejores resultados que los medicamentos por vía tópica.

Bibliografía

Bonifaz A, Badali H, de Hoog GS, *et al. Tinea nigra by Hortaea werneckii, a report of 22 cases from Mexico*. Stud Mycol 2008; 61:77-82.

Bonifaz A, Gómez-Daza F, Paredes V, Ponce RM. *Tinea versicolor, tinea nigra, white piedra and black piedra*. Clin Dermatol 2010; 28(2):140-5.

Clemente-Ruiz de Almirón A, Corbalán-Vélez R, MartínezEscribano J, *et al. Lesión pigmentada plantar asintomática en una mujer joven*. Actas Dermosifiliogr 2009; 100:611-2.

Falcão EM, Trope BM, Martins NR, *et al. Bilateral Tinea Nigra Plantaris with Good Response to Isoconazole Cream: A Case Report.* Case Rep Dermatol 2015; 7(3):306-10.

Durán C, Carbajosa J, Arenas R. *Tiña negra plantar. Estudio de tres casos en México*. Dermatología Rev Mex 1992; 36(3): 170-1.

Guarenti IM, de Almeida HL Jr, Leitão AH, *et al. Scanning electron microscopy of tinea nigra.* An Bras Dermatol 2014; 89(2):334-6.

Gupta G, Burden AD, Shankland GS, et al. *Tinea nigra secondary to Exophiala werneckii responding to itraconazole [letter].* Br J Dermatol 1997; 137(3):483-4.

Larangeira de Almeida H Jr. *Tratamento bem-sucedido de Tinea nigra palmaris com terbinafina tópica*. An Bras Dermatol 2000; 75(5):639-40.

Larangeira de Almeida H Jr, Dallazem RN, Dossantos LS, Halal SA. *Bilateral tinea nigra in a temperate climate*. Dermatol Online J 2007; 13(3):25.

Maia Abinader MV, Carvalho Maron SM, Araújo LO, Silva Ado A. *Tinea nigra dermoscopy: A useful assessment.* J Am Acad Dermatol 2016; 74(6):e121-2.

booksmedicos.org

Maldonado I, Fernández Canigia L, Leitner R, Vitale RG. *Tinea nigra palmaris: un caso clínico en Argentina*. Rev Argent Microbiol 2007; 39(4):218-20.

Mayorga J, Tarango V, Soto A, *et al*. *Tiña negra palmar. Los primeros tres casos reportados en Jalisco*. Dermatología Rev Mex 2000; 44(5):245-7.

McGinnis MR, Schell WA, Carlson J. *Phaeoannellomyces and the Phaeococcomycetaceas: new dematiaceous blastomycete taxa.* J Med Vet Mycol 1985; 23:178-88.

Perez C, Colella MT, Olaizola C, *et al*. *Tinea nigra: report of twelve cases in Venezuela*. Mycopathologia 2005; 160(3):2358.

Rodríguez-Vindas J. *Tinea nigra en Costa Rica*. Dermatología Rev Mex 1993; 37(1):15-7.

Romero-Navarrete M, Castillo A, Sánchez AF, Arenas R. *Tiña negra. Revisión de la literatura internacional y énfasis de casos publicados en México*. DCMQ 2012; 10(3):205-11.

Rossetto AL, Cruz RC, Haddad VJ. *Tinea nigra presenting speckled or "Salt and Pepper" pattern.* Am J Trop Med Hyg 2014; 90(6):981.

Tseng SS, Whittier S, Miller SR, Zalar GL. *Bilateral tinea nigra plantaris and tinea nigra plantaris mimicking melanoma*. Cutis 1999; 64(4):265-8.

Uijthof JM, de Cock AW, de Hoog GS, *et al*. *Polymerase chain reaction-mediated genotyping of Hortaea werneckii, causative agent of tinea nigra*. Mycoses 1994; 37(9-10):307-12.

Uva L, Leal-Filipe P, Soares-de-Almeida L, *et al*. *Reflectance confocal microscopy for the diagnosis of tinea nigra.* Clin Exp Dermatol 2018; 43(3):332-334.

Veasey JV, Avila RB, Ferreira MAMO, Lazzarini R. *Reflectance confocal microscopy of tinea nigra: comparing images with dermoscopy and mycological examination results.* An Bras Dermatol 2017; 92(4):568-9.

Xavier MH, Ribeiro LH, Duarte H, Saraça G, Souza AC. *Dermatoscopy in the diagnosis of tinea nigra*. Dermatol Online 2008; 14(8):15.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN XIII

Micosis profundas

Contenido

Capítulo 98. Esporotricosis
Capítulo 99. Micetoma
Capítulo 100. Actinomicosis
Capítulo 101. Cromoblastomicosis
Capítulo 102. Coccidioidomicosis
Capítulo 103. Paracoccidioidomicosis
Capítulo 104. Criptococosis

CAPÍTULO 98

Esporotricosis

Definición

Micosis subcutánea granulomatosa de evolución subaguda o crónica, que afecta de manera particular la cara y las extremidades; se caracteriza por nódulos o gomas que siguen en general la trayectoria de los vasos linfáticos; es menos frecuente una lesión fija y rara vez sistémica. Cuando hay lesiones extracutáneas pueden afectar pulmones, huesos, articulaciones u otros órganos; el agente causal es el complejo dimorfo *Sporothrix* spp., conformado por *S. brasiliensis*, *S. albicans*, *S. mexicana*, *S. schenckii sensu stricto* y *S. globosa*. En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y con otras inmunodeficiencias se comporta como micosis oportunista.

Datos epidemiológicos

Es una micosis cosmopolita, más frecuente en la franja intertropical; predomina en África del Sur, Japón, Australia, y en América, de Florida a Uruguay. *S. globosa* se ha informado en Reino Unido, España, Italia, China, Japón, Estados Unidos, India, México, Centroamérica y Sudamérica.

Es frecuente en México, y endémica en el Distrito Federal, Guanajuato y en algunas regiones de Puebla, Hidalgo, Veracruz, Jalisco, Michoacán, Oaxaca, San Luis Potosí y el Estado de México. La principal fuente de infección son los vegetales verdes o secos, como paja y zacate; algunos animales, como los roedores e insectos, actúan como vectores pasivos. Afecta a individuos de ambos sexos y de cualquier edad; predomina en los niños y los jóvenes de 16 a 30 años de edad. En México y Japón, 10 a 34% de los casos ocurre en niños, con predominio en la cara; en mayores de 50 años se observa en 28%. En Guadalajara (Jalisco, México) el caso más temprano fue el informado en un niño de dos días de edad, mordido por una rata; el paciente de mayor edad fue un anciano de 117 años.

Es más frecuente en campesinos, jardineros, floristas y carpinteros, o puede adquirirse de modo accidental en el laboratorio, por lo que se ha considerado una enfermedad ocupacional. Se presentan casos aislados o brotes epidémicos; se ha descrito en pescadores de tilapia, y por contacto con musgo esfagno (*Sphagnuum moss*) y con gatos (*Felis catus*). La epidemia de gatos en Brasil ha sido relacionada con *S. brasiliensis*. Los estudios moleculares en epidemias zoonóticas sugieren una fuente común para humanos y animales, y que los gatos son un vehículo de diseminación.

Etiopatogenia

El agente causal es un ascomiceto anamorfo de *Ophiostoma,* hasta ahora es el único hongo dimórfico relevante en que no se ha elucidado el genoma. El complejo *Sporothrix* spp., conformado por *S. brasiliensis*, *S. albicans* (*S. pallida*), *S. mexicana*, *S. schenckii sensu stricto* y *S. globosa*, que se han identificado mediante estudios filogenéticos basados en el análisis de secuencias de los genes que codifican para la quitina sintetasa, β-tubulina y calmodulina; estas especies equivalen a los clados I a V, respectivamente; *S. luriei* y *S.*

booksmedicos.org

inflata no están incluidos en el árbol filogenético, porque sus secuencias son más cortas. La epidemia de gatos en Brasil ha sido relacionada con *S. brasiliensis. S. schenckii sensu strictu* se ha relacionado con formas diseminadas. *S. albicans, S. pallida* y *S. nivea* tienen tanta similitud genética que podrían englobarse en *S. pallida. S. mexicana* comparte un ancestro común con *S. pallida. S. globiosa* y *S. brasilienssi* están más relacionados con *S. schenckii s. str.* Es un hongo dimorfo que se presenta en forma parasitaria como levadura difícil de observar en los tejidos, y en forma saprofítica como moho en el ambiente o en los medios de cultivo.

Los componentes de la pared actúan como adhesinas e inductores de inmunogenicidad, pues algunos, como la glucoproteína de 70 kDa parecen ser específicos del hongo; el glucano peptidorramnomanano es un componente único en *S. schenckii*; contiene α-manobiosa y ácido α-glucurónico. Este hongo usa señales de transducción para adaptarse a cambios ambientales; así, la fosfolipasa citosólica A2 afecta su dimorfismo y es necesaria para la conversión a su fase patógena. También se ha sugerido que los receptores tipo Toll (TLR4) tienen importancia en la función de macrófagos.

Dada la distribución universal de *Sporothrix* spp., se cree que la resistencia a la enfermedad es alta y se necesita exposición repetida, y que la inmunodepresión (alcoholismo, desnutrición, sida) puede favorecer la enfermedad. Se piensa que la infección primaria depende de exposición a un gran número de conidios, y que la reinfección se presenta en individuos sensibilizados. No se conoce bien la respuesta inmunitaria; en estudios experimentales se ha observado fagocitosis anormal. En personas con alteraciones inmunitarias el hongo se comporta como oportunista.

En la esporotricosis primaria cutánea el hongo penetra por la piel a través de pequeñas heridas o excoriaciones producidas por vegetales o material contaminado, o por mordeduras y picaduras de animales; aparece un chancro a las dos semanas de la inoculación, y después un complejo cutáneo linfangítico que sigue los linfáticos regionales; excepcionalmente se observa afección de los ganglios; estas lesiones persisten durante meses o curan solas. A veces la lesión inicial se extiende por contigüidad, y genera placas verrugosas crónicas y de evolución lenta. También puede haber chancros múltiples.

En la esporotricosis primaria pulmonar el hongo entra por las vías respiratorias y causa una neumopatía primaria, autolimitada y asintomática, que suscita una hipersensibilidad específica; o es posible que origine una neumopatía limitada o progresiva, con posible diseminación hematógena. Estas formas de diseminación también pueden ocurrir a partir de lesiones cutáneas; se presentan en personas con enfermedades fundamentales, como diabetes, sarcoidosis, linfoma de Hodgkin, mieloma, alcoholismo crónico, sida, o en quienes reciben tratamiento prolongado con glucocorticoides. Puede afectar huesos, articulaciones, pulmones, sistema nervioso central (SNC) u otros órganos.

La reinfección esporotricósica se presenta en sujetos con contacto previo con el hongo; se manifiesta por formas fijas y breves, o por lesiones sin tendencia a la curación.

Clasificación

a) Cutánea: linfangítica y fija, variedades superficial micetomatoide, verrugosa y de involución espontánea; *b*) diseminada: cutánea y sistémica, y *c*) extracutánea: ósea, articular, otros órganos.

Cuadro clínico

Las formas más frecuentes en la práctica diaria son la fija, linfangítica y sistémica. La *forma linfangítica* (70 a 75%) se caracteriza por un chancro inicial, constituido por una lesión nodular o gomosa ulcerada, seguido en dos semanas por una cadena de gomas eritematovioláceos, no dolorosos, que siguen los vasos linfáticos regionales y pueden ulcerarse (figs. 98-1 y 98-2). Las localizaciones más frecuentes son en las extremidades, en particular las superiores (53%), y menos las inferiores (18%) y la cara (21%). El chancro se presenta por lo común en las manos o los dedos; en niños afecta principalmente la cara (fig. 98-3).

La esporotricosis fija se presenta en 20 a 30%; se caracteriza por una sola placa semilunar infiltrada, verrugosa o vegetante, que se puede ulcerar y cubrir de costras melicéricas (figs. 98-4 y 98-5); siempre está rodeada de un halo eritematovioláceo. La forma superficial o dermoepidérmica es sólo una variante de la fija; se manifiesta por placas de color violáceo, sobre todo en la cara, y sigue los linfáticos superficiales.

Figura 98-1. Chancro esporotricósico.

booksmedicos.org

Figura 98-2. Esporotricosis linfangítica.

Los chancros múltiples generan la forma micetomatoide, más frecuente en el pie (fig. 98-6). Se observan formas crónicas que se diseminan por contigüidad, y se transforman en lesiones verrugosas que confluyen y forman grandes placas; algunas cicatrizan y originan fibrosis intensa que ocasiona elefantiasis por linfostasis. Los casos de evolución crónica rara vez dan lugar a un carcinoma espinocelular. La forma que muestra involución espontánea se conoce como esporotricosis *recurrens cicatrisans*. Hay una forma accidental adquirida en el laboratorio, por lo general de evolución limitada (fig. 98-7).

Figura 98-3. Esporotricosis linfangítica facial infantil.

Figura 98-4. **A** y **B.** Esporotricosis fija.

La *esporotricosis diseminada* (5%) presenta dos variedades: *cutánea diseminada* y *sistémica* (fig. 98-8); en esta última se presenta pérdida de peso, fiebre, lesiones cutáneas diseminadas constituidas por gomas que pueden ulcerar-

booksmedicos.org

Figura 98-5. Esporotricosis fija facial.

Figura 98-7. Esporotricosis accidental.

se, placas verrugosas o escamocostrosas, y puede haber fungemia.

La cutánea diseminada sólo afecta los tegumentos, y muestra respuesta adecuada al tratamiento; se ha considerado que puede depender de inoculaciones múltiples o de autoinoculación. Las *formas extracutáneas* pueden presentarse

Figura 98-6. Esporotricosis micetomatoide.

Figura 98-8. **A.** Esporotricosis sistemática: lesiones cutáneas diseminadas y osteoarticulares. **B.** Forma cutánea diseminada.

booksmedicos.org

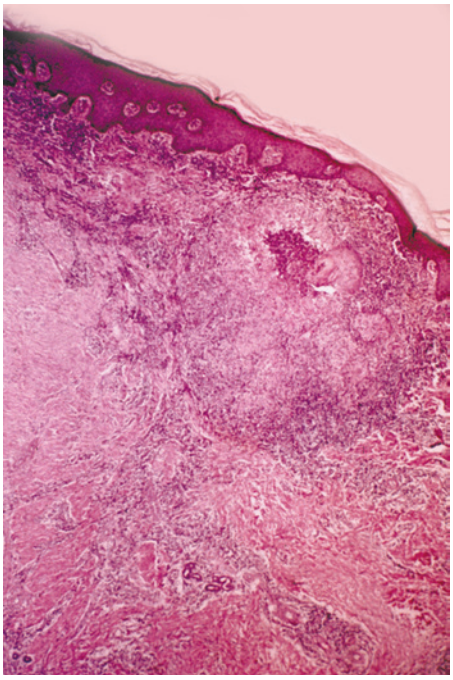


Figura 98-9. Granuloma supurativo en esporotricosis (HE 20×).

de manera aislada o acompañar a la forma sistémica; afectan sobre todo huesos y articulaciones; es la artropatía micótica de mayor importancia; afecta principalmente la rodilla. Si existen lesiones en los huesos, son múltiples, destructivas y líticas; hay cierto tropismo por la tibia. Con menor frecuencia afecta otros órganos internos. En pacientes seropositivos para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se observan frecuentemente las formas diseminadas y osteoarticulares, o del SNC, que muchas veces son mortales.

Datos histopatológicos

La biopsia no es diagnóstica, pero sí muy sugestiva; se presenta hiperplasia epidérmica, a veces seudoepiteliomatosa; se encuentran granulomas inflamatorios crónicos con abundantes linfocitos y plasmocitos; puede ser granuloma supurativo o un granuloma epitelioide en ocasiones con necrosis. La forma típica presenta una zona central supurativa con neutrófilos, una zona media tuberculoide con células gigantes tipo Langhans, y una zona externa sifiloide con células plasmáticas (fig. 98-9).

En ocasiones se observan levaduras de 3 a 5 µm en forma de puro o navecilla, y cuerpos asteroides (levaduras con corona eosinofílica) (figs. 98-10 y 98-11). Todas estas estructuras se aprecian mejor con tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) o de Gomori-Grocott.

Datos de laboratorio

La intradermorreacción a esporotricina (González-Ochoa) es el método más rápido para diagnosticar esporotricosis en

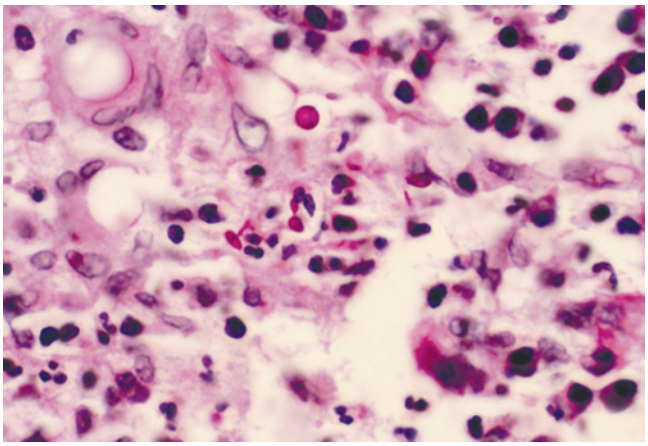


Figura 98-10. Esporotricosis: levaduras en puro (PAS, 100×).

48 horas, aunque una respuesta positiva no siempre indica esporotricosis activa. En el estudio micológico no es útil el examen directo; rara vez se observan levaduras que se tiñen con PAS o Giemsa. El cultivo en los medios habituales confirma el diagnóstico, por la presencia de las colonias membranosas de color crema o negro típicas de *S. schenckii* (fig. 98-12); el estudio de estas últimas al microscopio muestra radulosporas y simpodulosporas en forma de flor de durazno (fig. 98-13).

En las formas pulmonares, óseas y articulares deben obtenerse radiografías, pero las alteraciones son inespecíficas. En las formas sistémicas puede haber sedimentación globular, ácido úrico y fosfatasa alcalina altos.

No se cuenta en la práctica con pruebas serológicas. Pueden realizarse aglutinación de látex (sensible y específica en 100%), inmunodifusión (positiva en 80%), fijación del complemento (positiva en 40%); también se realizan estudios de inmunoelectroforesis y de inmunoelectrotransferencia Western (*Western blot*).

Existen pruebas de inmunofluorescencia directa e indirecta; en algunos estudios la inmunoperoxidasa fue más demostrativa que la inmunofluorescencia.

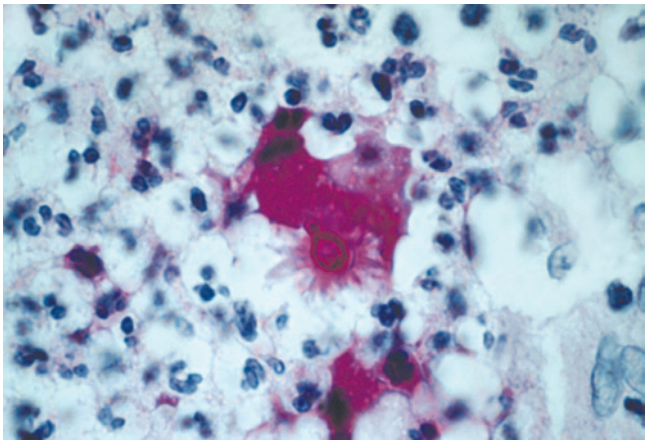


Figura 98-11. Cuerpo asteroide esporotricósico (PAS, 100×).

booksmedicos.org

Figura 98-12. *Sporothrix schenckii:* cultivo en medio de Sabouraud.

Las cepas de *Sporothrix schenckii* se han clasificado en 32 tipos de DNA mitocondrial (mtDNA) (tipos 1 a 32) según el análisis del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (*restriction fragment length polymorphism* [RFLP]) del mtDNA, y en dos grupos fundamentales, A y B, según los modelos de mtDNA. Las cepas que se aíslan en Norteamérica (Estados Unidos y México), Sudamérica (Argentina, Brasil, Venezuela) y Costa Rica pertenecen al grupo A, y las que se aíslan en Asia (Japón), al B. Se ha desarrollado una técnica de PCR para identificación rápida en tejidos.

Diagnóstico diferencial

Tularemia (fig. 86-1); tuberculosis cutánea gomosa linfangítica (fig. 83-4), verrugosa (fig. 83-7), articular u ósea; micobacteriosis por *M. marinum* (fig. 84-4); complejo cutáneo nervioso en la lepra tuberculoide; micetoma (fig. 99-1); cromoblastomicosis (fig. 101-2), y artritis reumatoide.

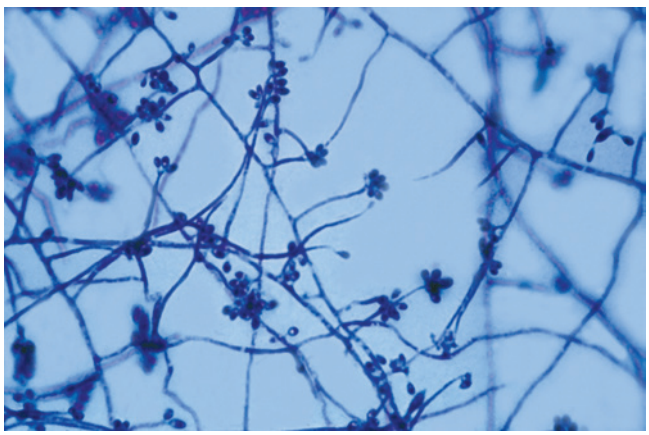


Figura 98-13. *Sporothrix schenckii:* simpodulosporas en flor de durazno.

Tratamiento

En adultos se observa buena respuesta a soluciones de yoduro de potasio (IK) por vía oral, 3 a 6 g/día, en tres tomas divididas; en los niños se administra 50 a 33% de la dosis (Apéndice 1); en todos los grupos de edad se administra durante 3 a 4 meses o durante un mes más después de la curación clínica y micológica. Puede sobrevenir intolerancia al yoduro de potasio, que se manifiesta por gastritis, coriza, sialorrea y lesiones acneiformes. La toxicidad por potasio se manifiesta por confusión, arritmia, adormecimiento de las manos o debilidad general; se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, o que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o diuréticos ahorradores de potasio. El IK puede ocasionar hipotiroidismo por suspensión de la síntesis de hormonas tiroideas (efecto de Wolff-Chaikoff), y el exceso de yodo podría llevar a tirotoxicosis (efecto de Jod-Basedow). Rara vez se presenta hipotiroidismo, pero puede ser una complicación importante en recién nacidos cuando se administra durante el embarazo o la lactancia. Antes de prescribir IK, es necesario investigar antecedentes de enfermedad tiroidea, y se debe suspender si genera efectos adversos.

En formas extracutáneas y sistémicas se usa la anfotericina B 0.25 a 1 mg/kg/día (cap. 102) sola o combinada con otros compuestos. Otras opciones son trimetoprim-sulfametoxazol, 80/200 mg dos veces al día; ketoconazol, 200 a 400 mg/día; itraconazol, 200 a 300 mg/día; fluconazol, 100 a 400 mg/día; griseofulvina, 1 g/día, o terbinafina, 250 a 500 mg/día; todos estos medicamentos deben administrarse durante el tiempo necesario para lograr la remisión de los síntomas, que muchas veces es el doble del que se requiere con el yoduro de potasio. En Asia y en otros lugares del mundo, el itraconazol se ha considerado de elección, de 50 a 400 mg. Los pulsos de 200 mg diarios por una semana de cada mes son tan efectivos como la terapia continua y con menor incidencia de efectos colaterales.

La terbinafina tiene utilidad en presencia de comorbilidades, excepto en la psoriasis, la cual exacerba cuando el paciente toma otros fármacos que le impiden tomar itraconazol, como psicotrópicos, neurolépticos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, bloqueadores de los canales del calcio, anticonvulsivos, cardiotrópicos, antiparkinsonianos y antiácidos.

También se recomienda calor local (*pocket warmers*). Se ha propuesto la aplicación tópica de IK en crema al 10% en pacientes con intolerancia gástrica o en embarazadas. Se encuentran en investigación los nuevos triazólicos posaconazol y ravuconazol. En pacientes con sida se ha usado con éxito el itraconazol, y mantenimiento de la terapia antifúngica de por vida para evitar la recaída.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 5a ed. México. McGraw-Hill Interamericana 2014:145-158.

Arenas R, Sánchez-Cardenas CD, Ramirez-Hobak L, *et al. Sporotrichosis: From KOH to Molecular Biology*. J. Fungi 2018, 4, 62; doi:10.3390/jof4020062.

Campos P, Arenas R, Coronado H. *Epidemic cutaneous sporotrichosis*. Int J Dermatol 1994; 33(1):38-41.

Campos P, Arenas R, Kawasaki M. *Sporothrix schenckii type 3D (mtDNA RFLP). Report of an osteoarticular case*. J Dermatol 2006; 4:295-299.

Cuomo CA, Rodriguez-Del Valle N, Perez-Sanchez L, *et al. Genome Sequence of the Pathogenic Fungus Sporothrix schenckii (ATCC58251).* Genome Announc. 2014;2,e00446-14.

D'Alessandro E, Giosa D, Huang L, *et al. Draft Genome Sequence of the Dimorphic Fungus Sporothrix pallida, a Nonpathogenic Species Belonging to Sporothrix, a Genus Containing Agents of Human and Feline Sporotrichosis.* Genome Announc. 2016;4,e00184-16.26.

de Oliveira MM, de Almeida-Paes R, de Medeiros Muñiz M, *et al. Sporotrichosis caused by Sporothrix globosa in Rio De Janeiro, Brazil: case report*. Mycopathologia 2010; 169(5):359-63.

Espinosa Texis A, Hernández Hernández F, Lavalle P, *et al. Estudio de 50 pacientes con esporotricosis: evaluación clínica y de laboratorio*. Gac Med Mex 2001; 137(2):111-6.

Galhardo MC, De Oliveira RM, Valle AC, *et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of Sporothrix schenckii isolates from a cat-transmitted epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil*. Med Mycol 2008; 46(2):141-51.

Gutiérrez-Galhardo MC, do Valle Ac, Fraga BL, *et al. Disseminated sporotrichosis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome*. Mycoses 2010; 53(1):78-80.

Hussein MR. *Mucocutaneous Splendore-Hoeppli phenomenon*. J Cutan Pathol 2008; 35(11):979-88.

Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M, Matsumoto T, *et al. Mitochondrial DNA analysis of Sporothrix schenckii in North and South America*. Mycopathologia 1998; 142:115-8.

Latapí F. *La sporotrichose au Mexique*. Laval Medical 1963; 34(6):732-8.

Lavalle P, Mariat F. *Sporotrichosis*. Bull Inst Pasteur 1983; 81: 295-322.

Lesher JL Jr, Fitch MH, Dunlap DB. *Subclinical hypothyroidism during potassium iodide therapy for lymphocutaneous sporotrichosis*. Cutis 1994; 53(3):128-30.

Liu X, Zhang Z, Hou B, *et al. Rapid identification of Sporothrix schenckii in biopsy tissue by PCR*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27(12):1491-7.

López-Romero E, Reyes-Montes M del R, Pérez-Torres A, *et al. Sporothrix schenckii complex and sporotrichosis, an emerging health problem*. Future Microbiol 2011; 6:85-102.

Marques SA, Pires de Mayorga JA, Barba Rubio J, Muñoz VF, *et al. Esporotricosis en el Estado de Jalisco: estudio clínico-epidemiológico*. Dermatología Rev Mex 1997; 41(3):105-8.

Mayorga JA, Tarango Martínez V, Barba Rubio J. *Esporotricosis: 100 años después.* Dermatología Rev Mex 1999; 43(Suppl): 522-9.

Oliveira MM, Almeida-Paes R, Gutierrez-Galhardo MC, Zancope-Oliveira RM. *Molecular identification of the Sporothrix schenckii complex.* Rev Iberoam Micol 2014; 31(1):2-6.

Orofino C, Marques de Macedo P, Messias R, Bernardes E. *Sporotrichosis: An update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics*. An. Brasil. Dermatol. 2017; 92,606–620.

Quintella LP, Passos Sr, do Vale AC, *et al. Histopathology of cutaneous sporotrichosis in Rio de Janeiro: a series of 119 consecutive cases*. J Cutan Pathol 2011; 38(1):25-32.

Rangel-Gamboa L, Martinez-Hernandez F, Maravilla P, Arenas-Guzmán R, Flisser A. *Update of phylogenetic and genetic diversity of Sporothrix schenckii sensulato.* Med. Mycol. 2016; 54:248–255.

Schubach TM, Schubach A, Okamoto T, *et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001).* J Am Vet Med Assoc 2004; 224:1623-1629.

Teixeira MM, de Almeida LG.; Kubitschek-Barreira P, *et al. Comparative genomics of themajor fungal agents of human and animal Sporotrichosis: Sporothrix schenckii and Sporothrix brasiliensis.* BMC Genom. 2014; 15,943.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 99

Micetoma

Sinonimia

Pie de madura, maduromicosis.

Definición

Síndrome anatomoclínico, de tipo inflamatorio crónico, y que afecta piel, hipodermis, a menudo huesos, y a veces vísceras. Se localiza con mayor frecuencia en el pie, y se caracteriza por aumento de volumen, tumefacción, deformación del área y fístulas que drenan un exudado seroso o purulento en el que se encuentra el parásito formando "granos". Se origina por la inoculación traumática exógena sea de hongos o de actinomicetos, y se denomina eumicetoma o actinomicetoma, respectivamente.

Datos epidemiológicos

Existe en todo el mundo, sobre todo en países intertropicales entre el ecuador y el trópico de Cáncer, en especial Asia, África y América, en regiones con clima subtropical de altura o tropical senegalés, con precipitación pluvial de 150 a 1 000 mm. El micetoma en general predomina en la India, Sudán, Brasil, Venezuela y México. En 2016 fue reconocido por la OMS como una enfermedad tropical desatendida.

Los eumicetomas predominan en África, Asia y especialmente en la India, mientras que los actinomicetomas son más comunes en Latinoamérica. Sin embargo, la prevalencia en el mundo y en la parte austral de Sudamérica es la misma. Se han registrado 9 000 casos. En México, en 2013 había 3 933 casos estudiados en 52 años; se encontró una frecuencia de 73 casos por año; predomina en el centro, norte y noroeste del país, y se han diagnosticado más casos en el estado de Morelos; le siguen en importancia Guerrero, Veracruz, Jalisco, Nuevo León y San Luis Potosí.

Predomina en varones, con una proporción de 2-4:1; más de 60% de los afectados son campesinos que andan descalzos o usan huaraches, quienes están más expuestos a los agentes de micetoma y a los traumatismos; 21% de los casos ocurre en amas de casa. La edad promedio de presentación es de 16 a 40 años (58%).

Antes de los 15 años de edad ambos sexos parecen tener igual predisposición. El tiempo de evolución en el momento de la consulta es muy variable: desde menos de tres meses hasta 54 años; casi siempre es de 2 a 3 años.

En general las mujeres consultan menos antes de los cuatro años de enfermedad; se desconoce si esto se debe a evolución más lenta o a que soporten más el micetoma.

Es pertinente considerarlo como una enfermedad ocupacional, lo que puede ser un factor en su localización; por ejemplo, en los acarreadores de caña de azúcar se observa en el dorso; en México 17 a 25% de casos se localizan en el tronco. En ocasiones el sitio depende de un traumatismo sufrido en campos deportivos.

En todo el mundo, 60% de los casos reportados es actinomicetoma, y 40% eumicetoma, con la siguiente frecuencia: *N. brasiliensis*, 32%; *Madurella mycetomatis*, 19%; *Actinomadura pelletieri*, 9%; *A. madurae*, 8%; *Streptomyces somaliensis*, 7%; *Falciformispora senegalensis* y *thompkinsii* (antes *Leptosphaeria*), 5%, y *Monosporium apiospermum*, 3%.

La distribución de las especies causales depende del clima, el relieve del suelo, la precipitación pluvial y otros factores ambientales. En México los micetomas son principalmente actinomicéticos (98%); 86% depende de *Nocardia* spp., de los cuales 71% se origina por *N. brasiliensis*. En Guatemala la distribución es semejante. En África el porcentaje de casos por *N. brasiliensis* es inferior a 5%. Dicho agente predomina en clima tropical húmedo, con precipitación pluvial de 600 a 2 000 mm.

El género *Nocardia* tiene más de 30 especies, 11 de interés médico, predomina *N. brasiliensis* y son poco frecuentes *N. asteroides* y *N. otitidis-caviarum*. Por métodos moleculares se han identificado *N. abscessus*, *N. bravicatena/paucivorans*, complejo *Nocardia nova* y complejo *N. transvalensis*, *N. farcinica*, *N. asteroides* patrón VI de susceptibilidad, *N. brasiliensis*, *N. parabrasiliensis, N. otitidiscaviarum* y *N. transvalensis*. En micetomas en México se han encontrado por estudios moleculares (secuencia de la subunidad 16S ribosomal y del gen *hsp65*), dos subespecies de *Nocardia* spp., los dos primeros casos de *N. harenae* y el primer caso de *N. takedensis*.

En México, *A. madurae* se observa en 10%; la frecuencia es semejante en África oriental y occidental; es más alta en Venezuela. En México se distribuye en tres focos: centro-occidental (San Luis Potosí, Querétaro, sur de Guanajuato [51%], Jalisco y Michoacán), centro-meridional (Oaxaca, Guerrero y Puebla) y el foco occidente de Hidalgo (en el límite con Puebla y Veracruz). Este agente predomina en mujeres; se observa en altitudes de 1 500 a 2 000 m sobre el nivel del mar, en zonas más bien secas.

S. somaliensis predomina en Somalia y Sudán, en zonas con precipitación pluvial de 50 a 250 mm; es raro en Méxi-

booksmedicos.org

co y predomina en varones. Hay una nueva especie de *Streptomyces*, *S. sudanensis*.

A. pelletieri es frecuente en el oeste de África; tiene predilección por clima sudanés y precipitación pluvial tropical (500 a 800 mm).

Los eumicetos en México representan menos de 2%; se han observado de granos negros: *M. mycetomatis* y *M. grisea*, y de blancos: *Acremonium* spp., *Fusarium* spp. y *Pseudallescheria boydii*.

Etiopatogenia

Se consideran 27 especies de hongos verdaderos y 10 de actinomicetos. El género *Nocardia* tiene 11 especies válidas; la más frecuente es *N. brasiliensis*, y son raras *N. asteroides*, *N. otitidis-caviarum* (*N. caviae*) y *N. transvalensis*. Los micetomas por actinomicetos son de granos pequeños, como *N. brasiliensis*, *N. asteroides* y *N. caviae*; de granos grandes y amarillos, como *A. madurae* y *S. somaliensis*, y de granos rojos, como *A. pelletieri*. Los eumicetos pueden generar granos negros, del orden *Sordariales* como *M. mycetomatis*, *M. pseudomicetomatis, M. tropica* y M. *fahalii, Trematosphaeria grisea* miembro de *Pleosporales* (antes *Madurella grisea*, reclasificado también como *Emariella* por análisis filogenéticos), *Pyrenochaeta romeroi*, *F. senegalensis*, *F. thompkinsii*, *Exophiala jeanselmei*, *Phialophora verrucosa*, *Curvularia lunata*, y granos blancos, como *Sedosporium boydii (*teleomorfo *Pseudoallescheria. boydii)*, *Scedosporium apiospermum complex (*teleomorfo *P. apiosperma)*, *Acremonium falciforme*, *A. recifei*, *Neotestudina rosatii*, *Fusarium* spp., *Aspergillus nidulans*, e incluso los dermatofitos *Microsporum* y *Trichophyton* spp.

Los agentes causales viven como saprofitos en la Naturaleza, en el suelo o los vegetales; se introducen a la piel de humanos a través de algún traumatismo, casi siempre por una espina vegetal, pero es posible que lo hagan mediante la astilla de una madera, piedras, instrumentos metálicos o picaduras de animales contaminados por tierra. Después de la incubación los microorganismos emiten filamentos en los tejidos, y como una forma de resistencia se aglomeran en colonias más o menos compactas denominadas "granos", que se eliminan en una secreción mucoide a través de fístulas. En los tejidos alrededor del grano actinomicético se observa una reacción supurativa, formada principalmente por polimorfonucleares, fibrosis y neoformación vascular; en ocasiones se ha demostrado vasculitis leucocitoclástica, cuyo significado queda por determinar. En el eumicetoma la reacción es granulomatosa.

El daño se extiende por contigüidad, y las alteraciones óseas dependen de la osteofilia de la reacción huésped-parásito. En la última fase de invasión pueden afectar tendones, nervios y vasos sanguíneos y linfáticos; en ocasiones hay diseminación linfática o hematógena. Se ha dicho que las mujeres tienen un factor de "resistencia antimicetoma", que se pierde en ciertas circunstancias, como el embarazo o la pubertad. Los micetomas pequeños parecen deberse a menor virulencia de la cepa y mejor inmunidad del huésped; también se han observado micetomas por tratamiento inmunosupresor, con glucocorticoides y otros fármacos. En *N. brasiliensis* se han identificado tres antígenos inmunodominantes con peso molecular de 61, 26 y 24 kilodaltones. El perfil inmunológico es bastante parecido al de la tuberculosis pulmonar y la lepra lepromatosa, pues se ha detectado respuesta inmunitaria celular adaptativa deficiente con baja producción de interferón-γ (IFN-γ) y altas concentraciones de inmunoglobulinas (IgG 3, IgG 4). En el desarrollo de eumicetomas se han encontrado fallas en la inmunidad innata y se ha asociado polimorfismo en genes involucrados en la función de neutrófilos como *CR1*, *IL8*, *NOS2* y chitriosidasa. En pacientes con infección por *M. mycetomatis* se ha encontrado aumento de citoquinas Th-1 como *IFN-γ*, *FNT-α*, *IL1-β* e IL2.

Cuadro clínico

El periodo de incubación puede variar desde semanas o meses hasta años. Suele afectar una región; el sitio más frecuente son las extremidades inferiores (64%) (predomina en pie, pero puede observarse en pierna, rodilla y muslo) o superiores (14%) (mano, antebrazo, brazo, hombro); la pared abdominal; la región esternal y el dorso (17 a 25%), y es raro en la cara o la cabeza (figs. 99-1 y 99-2). El sitio tiene relación directa con el punto de inoculación.

El síndrome se caracteriza por incremento de volumen, deformación de la región y abundantes orificios fistulosos, sitios de salida de un exudado filante o seropurulento donde se encuentran los llamados "granos".

Figura 99-1. Micetoma por *N. brasiliensis* en un pie.

booksmedicos.org

Figura 99-2. Micetoma por *N. brasiliensis* en una extremidad superior.

Figura 99-4. Micetoma en el tórax, invasión pulmonar.

Con gran frecuencia se advierte en el orificio de la fístula un rodete mamelonado, carnoso, que antiguamente se confundía con nódulos; asimismo, el orificio puede encontrarse en el fondo de una depresión; a veces se observan ulceraciones y costras melicéricas. Aparecen cicatrices más o menos retráctiles, fibrosas, hiperpigmentadas o hipopigmentadas.

La evolución es lenta, pero inexorable, sin regresión espontánea. Se extiende tanto en la superficie como en planos profundos, tejido subcutáneo, los músculos y huesos, cuya afección depende del agente causal. Hay invasión, e incluso destrucción de los huesos pequeños, como los del pie y las vértebras, mientras que los grandes, como la tibia y el fémur, resisten más, pero ocurren excepciones.

Los *micetomas mesodorsales*, luego de afectar las vértebras, llegan a la médula espinal y causan paraplejía; los *laterodorsales* invaden la pleura y el pulmón, y a veces salen por la pared anterior del tórax (fig. 99-3). Es rara la diseminación hemolinfática y hacia vísceras (figs. 99-4 y 99-5).

Puede haber incapacidad funcional por fibrosis, aumento de volumen o dolor de tejidos blandos, pero depende de principalmente de la localización, y es mayor cuando afecta una articulación; los que atacan la rodilla, por ejemplo, causan claudicación, flexión permanente y anquilosis.

Figura 99-3. Micetoma por *N. brasiliensis* en la región dorsal.

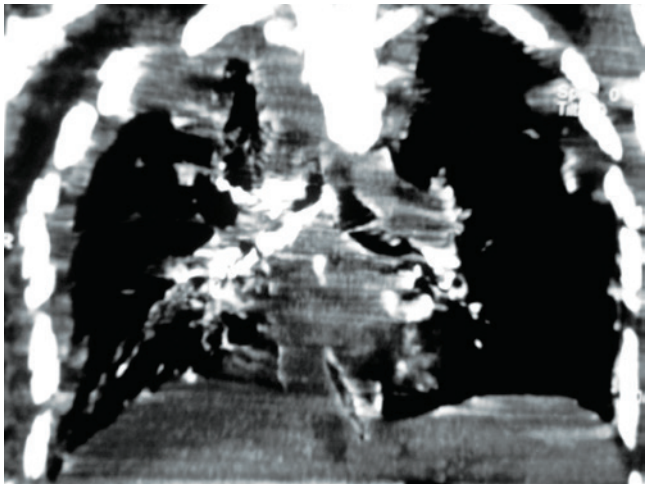


Figura 99-5. Micetoma pulmonar en la resonancia magnética.

booksmedicos.org

Figura 99-6. Micetoma de pie y "metástasis poplítea".

Figura 99-8. Micetoma en un niño.

Hay minusvalidez si no se corrige la anormalidad funcional, o tras la amputación.

Los síntomas subjetivos no son intensos, por lo cual el enfermo acude en etapas tardías, ya con las lesiones establecidas (fig. 99-4).

Los casos *actinomicéticos*, que son más frecuentes en México, suelen coexistir con infección bacteriana agregada, lo que da por resultado dolor y síntomas generales, como pérdida de peso, anemia, febrícula y quizá amiloidosis visceral; los casos extremos pueden culminar con la muerte.

Los micetomas pueden considerarse atípicos por su localización, número, tamaño, forma y otros aspectos. Por ejemplo, es excepcional un micetoma en la cara, como lo es también una cantidad mayor de uno o hasta tres; en ocasiones el segundo se origina por "metástasis" (p. ej., desde el pie hacia la región inguinal) o por inoculaciones múltiples (fig. 99-6). Se han observado formas sin fístulas y formas intraóseas o sólo periósticas. Hoy se observan con relativa frecuencia casos pequeños o *minimicetomas*; son únicos o múltiples, de formas variadas, sin hinchazón, con 1 o 2 fístulas, raras veces restringidos a las extremidades inferiores, y que afectan a niños, adolescentes o adultos jóvenes; el agente causal es *N. brasiliensis* (figs. 99-7 y 99-8); no afectan estructuras profundas ni huesos, y muestran respuesta adecuada a las sulfonas. Hay controversia en torno a si es una forma separada o una fase temprana.

Figura 99-7. Minimicetoma por *N. brasiliensis*.

Las variedades clínicas dependen de la especie causal. En todas las fases de desarrollo los eumicetomas son más circunscritos, las lesiones crecen de forma lenta, tienen márgenes bien delimitados, y permanecen encapsuladas durante largos periodos (fig. 99-9). Por el contrario, los actinomicetomas por *N. brasiliensis* y *A. pelletieri* son muy inflamatorios, con abundantes fístulas, y muy osteófilos. Los que se originan por *A. madurae* y *S. somaliensis* causan menos inflamación y pocas fístulas; son de menor tamaño y más duros (figs. 99-10 y 99-11).

Datos histopatológicos

Con hematoxilina y eosina, la imagen histológica es inespecífica, pero a veces resulta orientadora. En presencia de granos blandos existe un absceso con polimorfonucleares, fibrosis y vasodilatación (figs. 99-12 a 99-15); en granos duros es posible que se forme un verdadero granuloma tuberculoide. Lo más importante son las características de los granos y la afinidad por ciertos colorantes (cuadro 99-1).

booksmedicos.org

Figura 99-9. Micetoma eumicético.

Figura 99-10. Micetoma plantar por *A. madurae*.

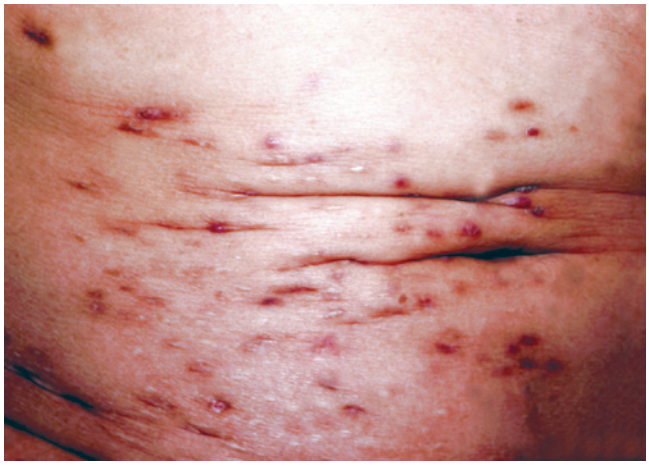


Figura 99-11. Micetoma abdominal por *A. madurae*.

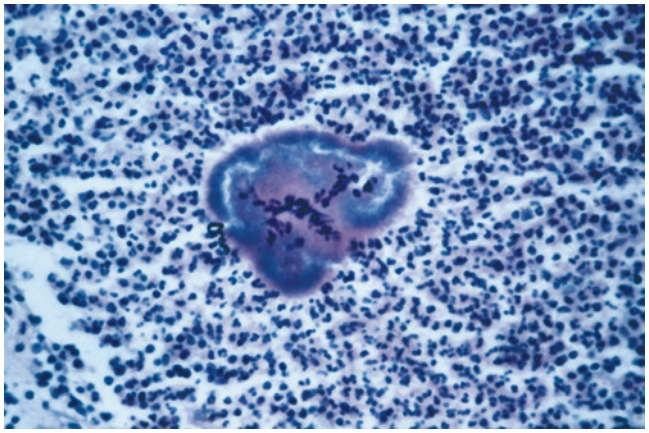


Figura 99-12. Grano de *Nocardia* spp. en la biopsia (HE, 40×).

En el minimicetoma se observa una reacción celular con fibrosis intensa.

Datos de laboratorio y gabinete

La dermatoscopia no tiene utilidad, ya que la visualización clínica es suficiente para establecer un diagnóstico presuntivo, que deberá confirmarse con el estudio micológico. Solo en un caso de micetoma sin fístulas se observaron estructuras nodulares purpúreas con puntos amarillos. En el examen directo los granos eumicéticos y de *A. madurae* se ven a simple vista, y los otros al microscopio con el color, forma y tamaño mencionados en el cuadro 99-1. En general basta el examen en fresco para diagnosticar *Nocardia* spp., *A. pelletieri*, *A. madurae* y *S. somaliensis* (figs. 99-16 y 99-17).

El citodiagnóstico es útil en muestras obtenidas por aspiración con aguja fina y con tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS). También se puede realizar un frotis y colorear con tinción de Gram, de Fite-Faraco o de Kinyoun.

El cultivo se lleva a cabo en gelosa glucosada de Sabouraud a temperatura ambiente; las colonias crecen en días o semanas. *Nocardia* produce colonias de color blanco-amari-

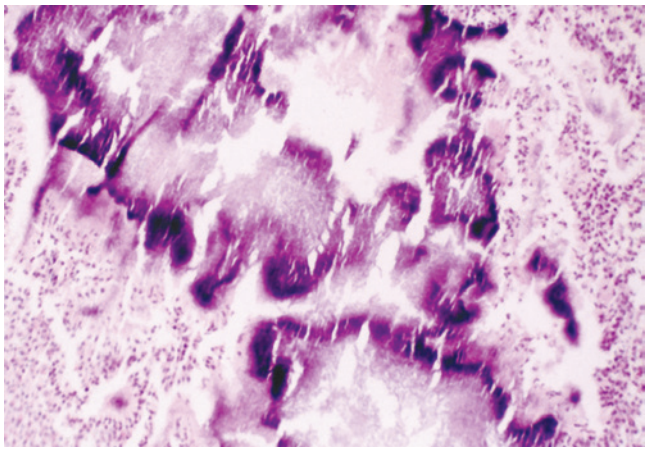


Figura 99-13. Grano de *A. madurae* en la biopsia (HE, 40×).

booksmedicos.org

Cuadro 99-1. Características de los granos de micetoma.

Agente	Consistencia	Tamaño	Color	Clavas	Aspecto	Hematoxilina y eosina
Nocardia	Blanda	50 a 200 mm	Blanco-amarillento	+	Reniforme, vermiforme	Ambófilo
A. madurae	Blanda	1 a 3 mm	Blanco-amarillento	Fleco	Cartográfico	Púrpura
A. pelletieri	Firme	200 a 500 mm	Rojo	–	Plato rojo	Rojo
S. somaliensis	Dura	1.5 a 10 mm	Blanco-amarillento	–	Rebanada de papa	Pálido, estrías
Madurella	Firme	1 mm	Negro	–	Compacto o vesiculoso	Negro
Fusarium o *Acremonium*	Firme	500 mm	Blanco	–	Oval	Eosinófilo

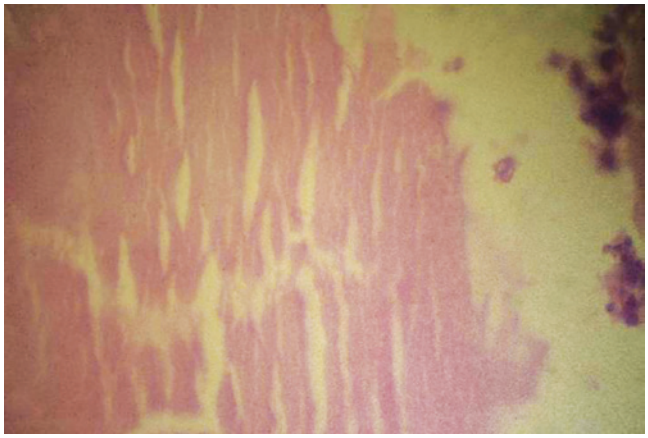


Figura 99-14. Grano de *S. somaliensis* en la biopsia (HE, 5×).

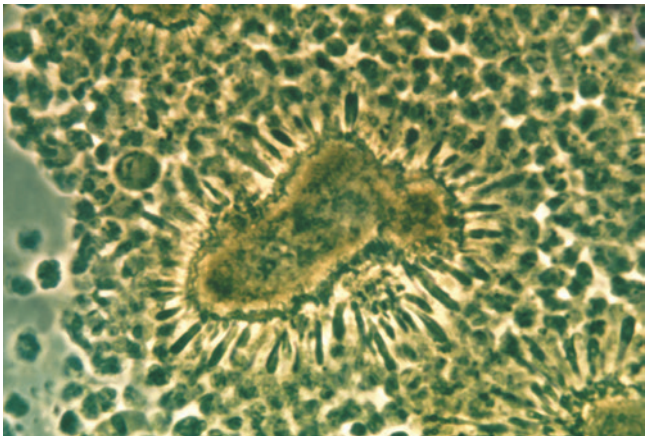


Figura 99-16. Grano de *Nocardia* spp., examen directo (Lugol, 40×).

llento, plegadas o de aspecto yesoso, que se han comparado con "palomitas de maíz"; en caso de aislarse se practica estudio fisiológico, pues *N. brasiliensis* hidroliza caseína (fig. 99-18); es posible que otras pruebas, como xantina e hipoxantina, demuestren otras nocardias.

A. madurae genera colonias de color beige o rosado, que crecen bien en medio de Löwenstein-Jenssen. Las de *A. pelletieri* son rojas, y las otras no resultan características a la inspección macroscópica (fig. 99-19). El crecimiento de los hongos verdaderos *M. mycetomatis* y *E. grisea* es óptimo a 33 y 25 °C, respectivamente. En los estudios radiográficos se aprecia afección de tejidos blandos, y lesiones óseas; se producen en el hueso cavidades que se llaman geodos. *Nocardia* es muy osteófila (fig. 99-20); *A. pelletieri* causa microgeodos y geodos, y *M. mycetomatis*, así como *A. madurae*, macrogeodos. Cabe utilizar también ecografía, que puede demostrar lesiones más tempranas; en el cráneo se han detectado lesiones osteoesclerosas y no osteolíticas; en los eumicetomas

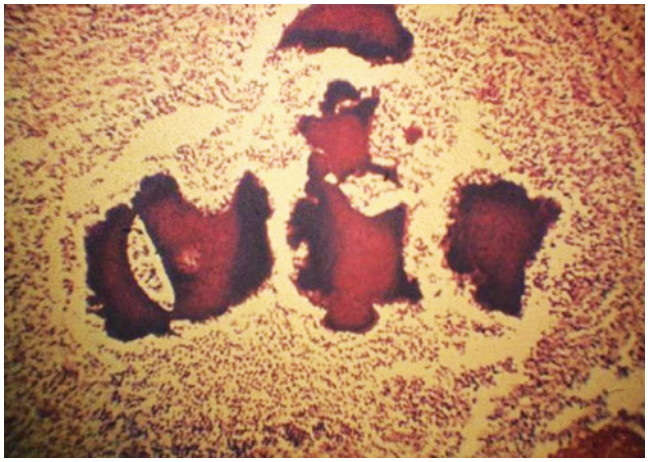


Figura 99-15. Grano de *A. pelletieri* en la biopsia (HE, 10×).

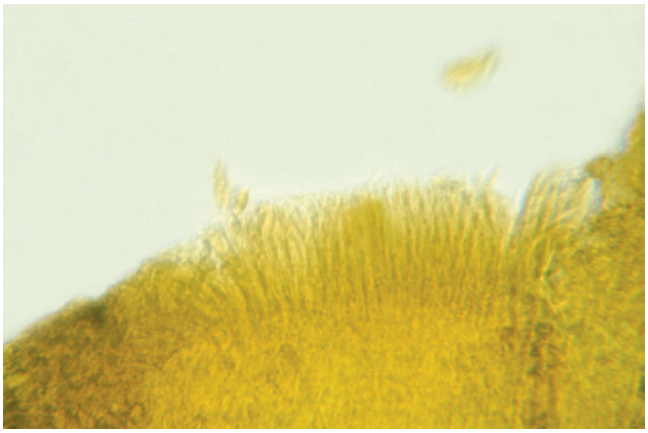


Figura 99-17. Grano de *A. madurae*: examen directo (Lugol, 40×).

booksmedicos.org

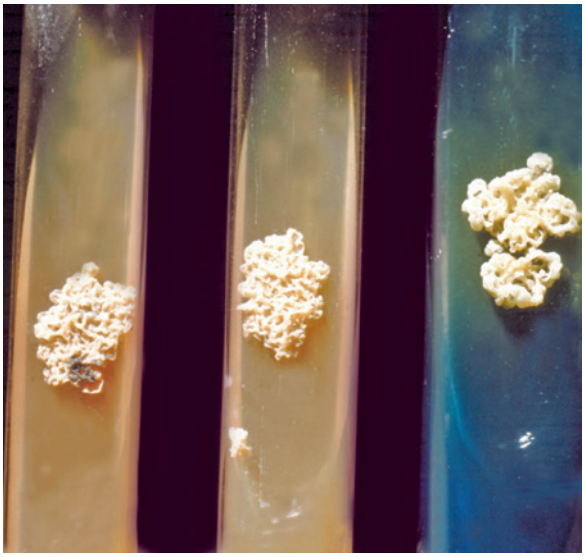


Figura 99-18. Colonias de *N. brasiliensis*.

se producen múltiples ecos hiperreflejados y hay cavidades de paredes engrosadas sin realces acústicos; en los actinomicetomas los ecos son finos.

Otros estudios aplicables son la angiografía ultraestructural y con sistema Doppler, así como tomografía axial computarizada (TAC) regular o helicoidal, y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging* [MRI]) (fig. 99-5). En eumicetomas se producen ecos hiperreflejados que corresponden a los granos y cavidades de parénquima hipoecoico; en actinomicetomas los ecos son finos y situados en las bases de las cavidades. La TAC helicoidal en micetomas de tronco puede evidenciar el grado de invasión visceral, muscular y vascular. La MRI revela lesiones bien definidas, las de alta intensidad corresponden a granulomas, y las de baja intensidad a fibrosis. Se pueden encontrar lesiones pequeñas de alta intensidad rodeadas por matriz de baja intensidad ("nódulos M o signo del punto en el círculo").

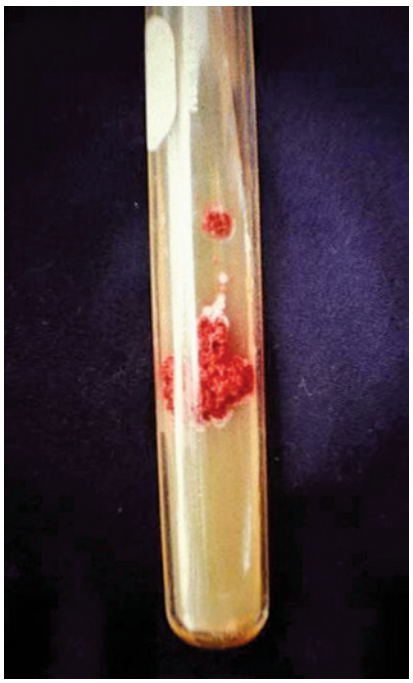


Figura 99-19. Colonia de *A. pelletieri*.

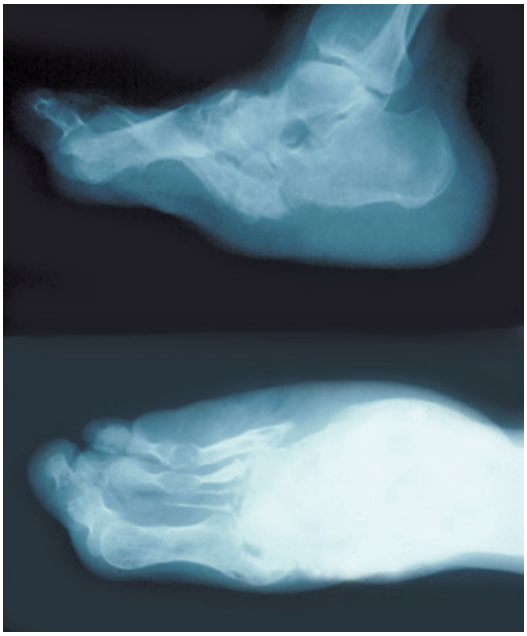


Figura 99-20. Estudio radiográfico, presencia de geodos.

Durante la fase activa, especialmente en actinomicetomas, se presentan leucocitosis e incremento de la proteína C reactiva y de la sedimentación globular. Se carece de serodiagnóstico, por ahora estas técnicas se encuentran en investigación. Estudios de inmunodifusión radial han mostrado aumento de las inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA en pacientes con micetomas producidos por *M. mycetomatis* y *A. pelletieri*; de IgG e IgM en los que tienen micetomas por *A. madurae* y *S. somaliensis*, y de IgA en todos.

También existen métodos de anticuerpos fijadores de complemento y precipitantes o contrainmunoelectroforesis; se ha desarrollado una prueba diagnóstica de valoración inmunosorbente ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA]) para evaluar la respuesta al tratamiento cuando se usa el antígeno P24.

Las técnicas de biología molecular para diagnóstico y tipificación permiten una identificación precisa. La clasificación de *Nocardia* y géneros relacionados como *Actinomadura* ha mejorado con el uso de las secuencias 16S de RNA ribosomal (rRNA). Se han desarrollado técnicas de amplificación isotérmica, espectrometría de masas (MALDI-TOF, *matrix assisted laser desorption-time of flight*).

Diagnóstico diferencial

Paramicetomas, como actinomicosis (fig. 100-1) y botriomicosis; seudomicetomas producidos por coccidioidomicosis

booksmedicos.org

(fig. 102-2), tuberculosis colicuativa (fig. 83-2), tofos gotosos (fig. 118-1), hidrosadenitis (fig. 75-1), abscesos por micobacterias (fig. 84-3) y osteomielitis. Las bolas fúngicas (aspergiloma), impropiamente se confunden con micetoma. Los seudomicetomas por dermatofitos en realidad son eumicetomas con granos verdaderos.

Pronóstico

Los actinomicetomas por lo general son de corta evolución, no producen afección ósea, y muestran buena respuesta al tratamiento médico. Sin tratamiento, o con resistencia a éste, el pronóstico es malo para la función, dado que la evolución es progresiva, lenta, y el proceso se extiende en la superficie y a profundidad. La ubicación en el pie es la de peor pronóstico, por ser éste la parte más expuesta a movimientos y traumatismos, lo cual facilita la diseminación hacia ganglios inguinales. En la localización en el dorso y la nuca se presenta riesgo de diseminación hacia la columna vertebral, y en la ubicación en el tórax, hacia el pulmón. En el abdomen es más benigno, debido a que el parásito no penetra la fascia muscular, pero la cavidad abdominal puede quedar invadida en la localización inguinal.

Las complicaciones, el deterioro del estado general y el detrimento socioeconómico ponen en peligro la vida.

Tratamiento

El tratamiento de eumicetomas es quirúrgico; la extirpación completa elimina el proceso y no existen metástasis ni recidivas. Se ha sugerido el uso local de dimetilsulfóxido con anfotericina B. Es factible usar todas las formas de anfotericina B, valorando la proporción entre riesgo y beneficio, dada su toxicidad.

En eumicetomas por lo general hay mejoría y, excepcionalmente, curación. Se utiliza ketoconazol, 200 a 400 mg/día durante 12 a 18 meses (*M. mycetomatis* tiene una buena respuesta en 50%); itraconazol, 200 a 400 mg/día con respuesta clínica buena y bajas tasas de recurrencia, o griseofulvina, 500 mg a 1 g/día durante meses, con resultados variables. Se ha empleado griseofulvina, 1.5 g/día combinada con penicilina procaínica, 600 000 a 800 000 U. En *S. apiospermum* (*P. boydii*) se puede utilizar miconazol por vía intravenosa (IV) o yoduro de potasio. En *M. mycetomatis* se usa voriconazol 400 a 800 mg/día o posaconazol 800 mg/día durante periodos prolongados. Se desarrollan técnicas de sensibilidad para eumicetos de granos negros, en especial de coelomicetos.

En los actinomicetomas está contraindicada la amputación (en México se ha abandonado), porque favorece las metástasis o la diseminación hematógena.

El tratamiento del actinomicetoma debido a *Nocardia* consta de sulfonamidas, de preferencia trimetoprim-sulfametoxazol, 80/400 a 160/800 mg/día durante varios meses o hasta 1 o 2 años combinado con diaminodifenilsulfona o dapsona (DDS), 100 a 200 mg/día (Latapí, 1947) (véase cap. 169); debe valorarse su eficacia a largo plazo (2 a 3 años); las complicaciones más importantes del uso de este medicamento son la metahemoglobinemia y la anemia hemolítica, por lo cual conviene realizar biometría hemática periódica. También se usa la combinación de sulfonamidas con: estreptomicina, 1 g/día; clofazimina, 100 mg/día; rifampicina, 300 mg/2 veces al día; tetraciclinas, 1 g/día, isoniazida, 300 a 600 mg/día, o minociclina, 200 mg/día, durante un periodo no menor de seis meses.

En pacientes seleccionados que presentan afección ósea o visceral, o resistencia primaria o secundaria al tratamiento habitual, se ha usado con resultados satisfactorios sulfato de amikacina, 15 mg/kg (en adultos, una ampolleta de 500 mg por vía intramuscular cada 12 h) durante tres semanas, que puede repetirse con vigilancia por si apareciera ototoxicosis o nefrotoxicosis. Si sólo hay lesiones en partes blandas, se recomiendan por lo menos tres ciclos, y hasta cinco si existen lesiones óseas. En los intervalos se debe mantener trimetoprim/sulfametoxazol/DDS (véase cap. 169); una modificación a este régimen es agregando durante el ciclo y después, por tres meses, rifampicina 10 mg/kg/día. Se debe vigilar la depuración de creatinina y disminuir la dosis si es necesario.

También se han ensayado, combinados con dapsona (véase cap. 169), fosfomicina, 500 mg por día, o kanamicina 15 mg/kg/día en ciclos de dos semanas. También se administra amoxicilina, 500 mg, más ácido clavulánico, 125 mg/día, durante cinco meses; se experimenta con ofloxacina, 200 mg/día, ciprofloxacina, 500 mg dos veces al día u otras quinolonas o claritromicina.

De uso reciente son los carbapenemas como el imipenem y meropenem, derivados de la tienamicina; son productos naturales de *Streptomyces cattleya*, con amplia acción antimicrobiana y resistentes a hidrólisis por las beta lactamasas; la dosis es de 500 mg tres veces al día, y se recomiendan en los micetomas multirresistentes o con afección visceral; se debe hospitalizar al paciente para su administración por catéter, se utiliza solo o combinado con amikacina durante ciclos de 21 días; este régimen se modifica cuando la función renal está por debajo de 50 mL/min. El meropenem también tiene una presentación oral.

Después de administrar cualquiera de las combinaciones, debe continuarse el tratamiento con la dapsona (véase cap. 169); en casos avanzados se recomienda de por vida, a fin de evitar las recidivas. Conviene realizar biometría hemática periódica (véase antes).

También están bajo prueba las oxazolidinonas (como el linezolid), que tienen la ventaja de poseer amplio espectro y no presentar resistencia cruzada con otras familias de antibióticos; el torezolid (TR-701) en ensayos contra *N. brasiliensis*, *in vitro* e *in vivo* ha mostrado ser hasta 16 veces más eficaz que el linezolid. En el futuro podría probarse la terapia inmunitaria, como citocinas y factores estimuladores de granulocitos macrófagos. La quimioterapia intraarterial puede ser una posible modalidad de tratamiento.

En eumicetomas se ha propuesto terapia concomitante con diclofenaco 100 mg por día, y también se ha observado que antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno au-

booksmedicos.org

mentan la acción fungistática o tal vez disminuyan la formación de biopelículas.

En muchas ocasiones se requieren tratamiento ortopédico y rehabilitación. Es necesario individualizar la terapéutica. La profilaxis consiste en procurar las mejores condiciones de vida, y el uso de calzado cerrado si el paciente habita en el medio rural.

Bibliografía

Agarwal US, Besarwal RK, Gupta R, Agarwal P. *Treatment of actinomycetoma foot our experience with ten patients.* JEADV 2012:1-9.

Ahmed AA, van de Sande W, Fahal AH. *Mycetoma laboratory diagnosis: Review article.* PLoS Negl Trop Dis 2017 Aug 24;11(8):e0005638. doi:10.1371/journal.pntd.0005638. eCollection 2017 Aug.

Ameen M, Arenas R, Vásquez del Mercado E, *et al. Efficacy of imipenem therapy for Nocardia actinomycetomas refractory to sulfonamides*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:239-246.

Ameen M, Arenas R. *Developments in the management of mycetomas*. Clin Exper Dermatol 2008; 34:1-7.

Ameen M, Arenas R. *Emerging therapeutic regimes for the management of mycetomas*. Expert Opin Pharmacother 2008; 9(12):2077-85.

Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*, 4a ed. México. McGraw-Hill Interamericana 2014:137-59.

Arenas R, Ameen M. *Giant grains of Nocardia actinomycetoma*. Lancet Inf Dis 2010; 10:66.

Arenas R, Lavalle P, Peñaloza A, Aquino MA. *Minimycétomes multiples dus a Nocardia brasiliensis: présentation de deuxcas*. Bull Soc Fr Myc Med 1981; 10(1):73-6.

Arenas R, Vega-Memije ME, Rangel-Gamboa L. *Eumycetoma: present status and perspective.* Gac Med Mex 2018.

Baril L, Boiron P, Manceron V, *et al. Refractary craniofacial actinomycetoma due to Streptomyces somaliensis that required salvage therapy with amikacin and imipenem*. Clin Infect Dis 1999; 29:460-1.

Boiron P, Locci R, Goodfellow M, *et al. Nocardia, nocardiosis and mycetoma*. Med Mycol 1998; 36(Suppl 1):26-37.

Bonifaz A, De Hoog S, McGinnis MR, *et al. Eumycetoma caused by Cladophialophora bantiana successfully treated with itraconazole*. Med Mycol 2008; 24:1-4.

Bonifaz A, González-Silva A, Albrandt-Salmerón A, Padilla M del C, *et al. Utility of helical computed tomography to evaluate the invasion of actinomycetoma; a report of 21 cases*. Br J Dermatol 2008; 158(4):698-704.

Bonifaz A, Ibarra G, Saúl A, *et al. Mycetoma in children: Experience with 15 cases*. Pediatr Infect Dis J 2007; 26:50-52.

Borman AM, Desnos-Ollivier M, Campbell CK, Bridge PD, *et al. Novel taxa associated with human fungal black-grain mycetomas: Emariella grisea gen. nov., sp. nov and Emariella paragrisea sp*. nov. J Clin Microbiol 2016; 54(7):17381745

Chacón-Moreno BE, Welsh O, Cavazos-Rocha N, *et al. Efficacy of ciprofloxacin and moxifloxacin against Nocardia brasiliensis in vitro and in an experimental model of actinomycetoma in BALB/c mice*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(1): 295-297.

Chávez G, Arenas R, Pérez-Polito A, *et al. Micetomas eumicéticos por Madurella mycetomatis: informe de seis casos*. Rev Iberoam Micol 1998; 15:90-3.

Estrada R, Chávez-López G, Estrada-Chávez G, López-Martínez R, Welsh W. *Eumycetoma*. Clin Dermatol 2012; 30, 389-396.

Fuentes A, Arenas R, Reyes M, Fernández RF, Zacarías R. *Actinomicetoma por Nocardia sp. Informe de cinco casos tratados con imipenem solo o combinado con amikacina*. Gac Med Mex 2006; 142(3):247-252.

Gómez A, Saúl A, Bonifaz A, López M. *Amoxicillin and clavulanic acid in the treatment of actinomycetoma*. Int J Derm 1993; 32(3):218-20.

Hay RJ, MacKenzie DWR. *Mycetoma (Madura foot) in the United Kingdom: a survey of 44 cases*. Clin Exp Dermatol 1983; 8: 553-62.

Isa-Isa R, Nanita de Estévez F, Arenas R, *et al. Mycetoma caused by dermatophytes: a case due to Microsporum canis*. J Med Mycol 2003; 13:151-3.

Kresch-Tronik NS, Carrillo-Casas EM, Arenas R, Atoche C, *et al. Nocardia harenae, an uncommon causative organism of mycetoma: report on two patients*. J Med Microbiol 2012; 61:1153-1155.

Kresh-Tronik NS, Carrillo-Casas EM, Arenas R, Atoche C, *et al. First case of mycetoma associated with Nocardia takedensis*. J Dermatol 2012; 135-136.

López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Bonifaz A, Arenas R, *et al. Actualización epidemiológica del micetoma en México. Revisión de 3933 casos*. Gac Med Mex 2013; 149:586-92.

Mahgoub ES. *Mycetoma*. En Jacobs PH, Nall L. *Antifungal Drug Therapy*. New York, Basel: Marcel-Dekker, 1990:61-70.

Martínez-Cabriales SA, Ocampo-Candiani J, Welsh E. *Actinomycetoma: a therapeutic challenge.* Postgrad Med J. 2018;94(1108):126

Molina de Soschin D, Arenas R. *Micetomas en el Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Estudio epidemiológico 1977-2002*. Monogr Dermatol 2006; 19(1):13-16.

Montanheiro-dos Reis L, Cunha-Zillo F, Zambaldi-Fabricio LH, *et al. Dermoscopy assisting the diagnosis of mycetoma: case report and literature review*. An Bras Dermatol 2014; 89(5): 832-833.

Palma-Ramos A, Castrillón-Rivera L, Padilla-Desgarenes MC. *Avances en el estudio de la relación huésped-parásito en infecciones por Actinomadura*. Monogr Dermatol 2006; 19: 35-42.

Relhan V, Mahajan K, Agarwal P, Garg VK. *Mycetoma: An Update*. Indian J Dermatol 2017; 62(4):332-340.

booksmedicos.org

Salinas Carmona MC. *Anticuerpos anti-Nocardia brasiliensis en pacientes con actinomicetoma y su utilidad clínica*. Gac Med Mex 2001; 137(1):1-8.

Sánchez-Navarro LM, Escobar M, Arenas R, *et al. Micetoma por Nocardia sp con localización en la pared abdominal y diseminación hemolinfática, al hígado y al bazo*. Dermatología Rev Mex 2004; 48:90-4.

Serrano JA, Sandoval AH, Beaman BL. *Actinomicetoma*. México. Plaza y Valdés 2007.

Soto Mendoza N, Bonifaz A. *Head actinomycetoma with double aetiology, caused by Nocardia brasiliensis and N. asteroides*. Br J Dermatol 2000; 143:192-4.

Súchil P, Fromentin H, Mariat F, Ravisse P. *Mycetome experimentale chez la souris*. Bull Soc Fr Myc 1985; XIII (2):385-90.

Tirado-Gonzalez MA, Ball E, Ruiz A, *et al. Disseminated dermatophytic pseudomycetoma caused by Microsporum species*. Int J Dermatol 2012; 51,1478-1482.

van de Sande W, Fahal A, Ahmed SA, Serrano JA, *et al. Closing the mycetoma knowledge gap.* Med Mycol 2018 Apr 1;56(suppl_1):153-164.

van de Sande WW, Fahal AH, Goodfellow M, Mahgoub ES, *et al. Merits and Pitfalls of Currently Used Diagnostic Tools in Mycetoma*. PLoS Negl Trop Dis 2014; 8(7):e2918.

Welsh O, Salinas MC, Rodríguez MA. *Treatment of eumycetoma and actinomycetoma*. Curr Top Med Mycol 1995; 6:4771.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 100

Actinomicosis

Definición

Enfermedad crónica causada por uno de varios actinomicetos* anaerobios saprofitos de las mucosas, en particular *Actinomyces israelii*. Puede afectar la región cérvico-facial, tórax o abdomen, donde genera hinchazón, deformación, abscesos y orificios fistulosos que drenan un exudado en el que se encuentran los elementos parasitarios llamados "granos". Es sensible a antibacterianos.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita, pero más frecuente fuera de los trópicos. Aparece a cualquier edad, pero es rara antes de los 10 años y después de los 70 años. Afecta a ambos sexos; predomina en mujeres, con una proporción de 3:1. En varones aparece con mayor frecuencia entre los 30 y 40 años de edad, y en mujeres, alrededor de los 20. Se relaciona con dispositivos intrauterinos (DIU) de plástico en 42%, y con los de cobre en 2%. En la literatura ginecológica en un estudio se informaron 63 casos entre 92 abscesos pélvicos.

Etiopatogenia

Es un paramicetoma causado por actinomicetos anaerobios que producen granos. La mayor parte de los casos se produce por *A. israelii* (*A. bovis* se aísla en animales), que vive como endosaprofito en la cavidad oral en caries dentales, criptas amigdalinas y la faringe, o en la región ileocecal. Después de la penetración el microorganismo se agrupa en colonias o granos rodeados por una reacción de tipo Splendore-Hoeppli. En la boca de humanos se han aislado como agentes potenciales *A. viscosus*, *A. naeslundii*, *A. meyeri,*

A. turicensis, A. gerencseriae, *Propionibacterium propionicum* (*Arachnia propionica*), y con menor frecuencia *A. odontolyticus* y *Rothia dentocariosa*, de diferentes especímenes clínicos se ha aislado *Actinomyces neuii*. La demostración de relaciones filogenéticas de *Actinomyces* spp. con otros actinomicetos se ha logrado gracias a las secuencias de 16S rRNA.

A estos actinomicetos se agregan bacterias como estreptococos, estafilococos y enterobacteriáceas denominadas *Bacterium actinomycetemcomitans*, cuya participación no está bien definida; se cree que son la fuente de energía para el crecimiento de los actinomicetos.

Los actinomicetos actúan como oportunistas después de un traumatismo, como exodoncia, intervención quirúrgica y a veces tan sólo un cepillado dental enérgico. En el endometrio predispone el uso de DIU de plástico durante más de tres años; también puede ocurrir en pacientes con inmunosupresión o que sufren traumatismos accidentales. En las vías respiratorias el actinomiceto penetra por inhalación y en el tubo digestivo por deglución; predisponen la apendicitis, las intervenciones quirúrgicas y los cuerpos extraños.

Clasificación

Según su localización: cérvico-facial, torácica, abdominal, pélvica y otras.

Cuadro clínico

El periodo de incubación dura entre 1 y 4 semanas. La forma cérvico-facial (50 a 98% de los casos) afecta la región maxilar y cuello; suele ser unilateral y asimétrica; hay hinchazón, deformidad de la región y fístulas que drenan un exudado seropurulento; puede haber dolor y trismo (fig. 100-1). Rara vez afecta labios, lengua y amígdalas; en estas dos últimas localizaciones ocurren hiperplasias masivas que pueden simular neoplasias. La *forma torácica* (1.2 a 15-30%) se localiza en cualquier parte del tórax; puede haber síntomas de origen pulmonar, como fiebre, dolor, disnea, tos o expectoración y hemoptisis. La *forma abdominal* (0.6 a 20%) predomina en el hipocondrio derecho, pero es posible que afecte cualquier zona de la pared abdominal y las regiones pélvica o perianal; puede acompañarse de estreñimiento, náuseas y vómito, y simular apendicitis; la palpación permite delimitar una masa adherida a estructuras profundas; esta localización puede relacionarse con la *forma pélvica* o endometrial consecutiva al uso de DIU.

Rara vez se observa en glándulas lagrimales, vísceras y en el sistema nervioso central; se han informado casos en la apófisis mastoides, epiglotis, laringe, pleura, mama, estómago e hígado; la localización cutánea primaria es excepcional, se ha informado un caso restringido a la mano que se originó por mordedura de humano.

La evolución es subaguda o crónica; puede haber fiebre y afección del estado general.

* Por tradición se siguen estudiando en esta sección enfermedades causadas por actinomicetos, o síndromes que pueden deberse a éstos o a hongos verdaderos.

booksmedicos.org

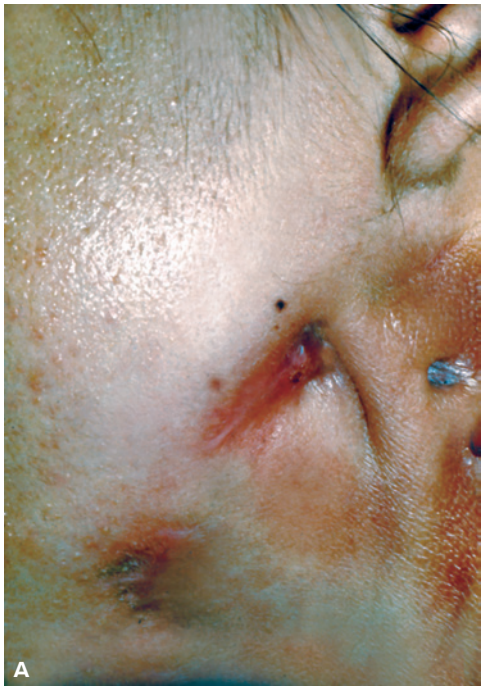


Figura 100-1. **A** y **B.** Actinomicosis cérvico-facial.

Datos histopatológicos

Se encuentra un granuloma supurativo con neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y en ocasiones células epitelioides y gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño; en etapas tardías existe fibrosis. La tinción con hematoxilina y eosina revela granos multilobulados, basófilos o ambófilos, que miden de 300 a 400 µm; en un porcentaje importante se encuentran clavas o fenómeno de Splendore-Hoeppli (material eosinófilo que rodea al grano). Pueden teñirse con

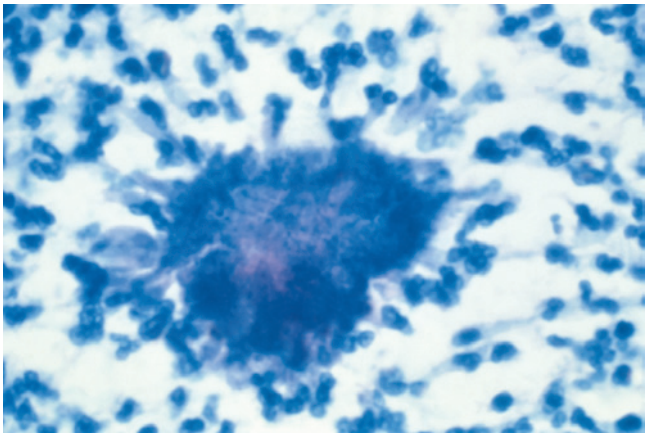


Figura 100-2. Grano de *Actinomyces*: negativo a acidorresistencia (Fite-Faraco, 100×).

ácido peryódico de Schiff (PAS) o con tinción de Gomori-Grocott (fig. 100-2). Los granos están constituidos por filamentos muy delgados (menos de 1 µm); son grampositivos, por lo que también se observan con tinción de Gram, Giemsa o Brown-Brenn; no son acidorresistentes si se utiliza tinción de Ziehl-Neelsen o Fite-Faraco.

Datos de laboratorio

Quizás haya anemia, leucocitosis y aumento de la sedimentación globular.

El examen directo del exudado o esputo muestra los elementos parasitarios denominados "granos" o "gránulos de azufre"; son blanco-amarillentos, polilobulados, con filamentos finos y grandes clavas. Miden de 30 a 3 000 µm; en promedio, 300 a 400 µm (fig. 100-3).

El cultivo se realiza en medios para anaerobios, como gelosa vertical de Emmons, tioglicolato de sodio, infusión de cerebro-corazón, y medio de Brewer. Crece en 4 a 6 días, a 37 °C, como pequeñas colonias blanquecinas o amarillentas, redondeadas; al microscopio se observan fila-

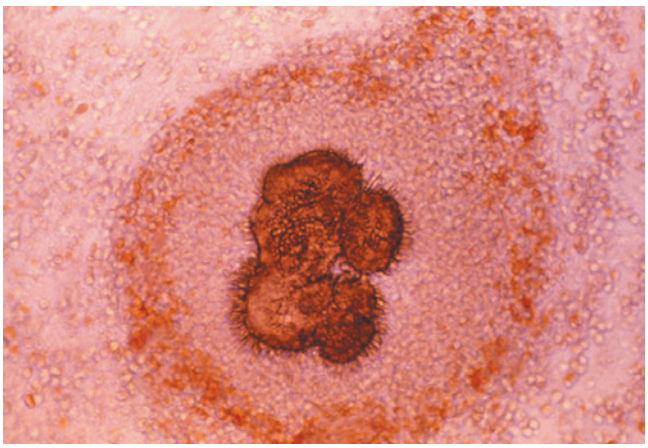


Figura 100-3. Grano de *Actinomyces israelii* (KOH, 40×).

booksmedicos.org

mentos delgados grampositivos, ramificados o fragmentados en elementos bacilares o cocoides. *A. israelii* no hidroliza el almidón, sólo causa una enfermedad experimental en el hámster (criceto) y el ratón. En la práctica no se emplea cuantificación de anticuerpos aglutinantes, precipitantes ni fijadores de complemento o fluorescentes; se han perfeccionado la inmunodifusión, la inmunoelectroforesis, la electrotransferencia Western (*Western blot*), inmunoelectroforesis en cohete (*rocket immunoelectrophoresis*) y la inmunoelectroforesis cruzada (*crossed immunoelectrophoresis*); pueden usarse pruebas fenotípicas comerciales, como rapID®, ANAII® y API-ZYM®. También pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]), sondas de DNA (GenProbe), así como el polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (*restriction fragment length polymorphism* [RFLP]).

Las radiografías pueden revelar osteoartritis maxilotemporal o espondiloartritis, lesiones apicales, destrucción de hueso y alteraciones en el tórax y abdomen. En el pulmón se observan lesiones de consolidación con atenuación central; las lesiones suelen afectar los lóbulos inferiores e hilios. Se recomiendan la tomografía computarizada, resonancia magnética, broncoscopia fibróptica, colonoscopia, ecografía transabdominal y electrocardiografía.

Diagnóstico diferencial

Micetoma (fig. 99-4), osteomielitis, tuberculosis colicuativa (fig. 83-2), coccidioidomicosis (fig. 102-2), abscesos piógenos, absceso apical fistulizado, apendicitis fistulizada, amebiasis cutánea (fig. 93-1), hidrosadenitis perianal, sífilis tardía (fig. 51-18) y botriomicosis. En el estudio microscópico puede confundirse con granos actinomicéticos o eumicéticos (fig. 99-12) y con granos de botriomicosis.

Tratamiento

Penicilina procaínica, 800 000 U a diario hasta la remisión; después, penicilina benzatínica, 1 200 000 U cada ocho días hasta completar 50 a 120 millones. También puede administrarse penicilina sódica cristalina por vía intravenosa (IV), 10 000 000 a 12 000 000 U/día durante 20 a 45 días. En general se recomiendan tratamientos prolongados durante 6 a 18 meses a fin de evitar recidivas.

En casos de alergia a la penicilina, puede administrarse trimetoprim-sulfametoxazol, 80/400 mg, dos tabletas al día durante varios meses, o eritromicina, tetraciclinas o ampicilina, 2 g/día durante varias semanas. Asimismo, se recurre a cloranfenicol, estreptomicina, clindamicina, minociclina, amoxicilina con ácido clavulánico, ciprofloxacina, lincomicina y las cefalosporinas, como cefaloxidina, cefazolidina, cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona, y quinolonas como la levofloxacina. En el pasado se utilizaba sulfametoxipiridazina, 500 mg a 1 g/día. Es eficaz la combinación de imipenem-cilastatina por vía parenteral durante cuatro semanas, dos semanas de 500 mg IV a intervalos de 8 h, y dos semanas de 500 mg por vía intramuscular cada 12 h. Cuando es posible, se recomienda extirpar el área afectada, y en genitales es controversial retirar el DIU, salvo que haya signos de infección. En Alemania se preconiza que una heterovacuna da excelentes resultados.

Bibliografía

Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. México. 4a ed. McGraw-Hill-Interamericana 2011:281-89.

Brook I. *Actinomycosis: diagnosis and management*. South Med J 2008; 101(10):1019-23.

Cerda MP, Querol I, Martínez G, *et al. Actinomicosis cutánea perigenital en pacientes portadoras de un dispositivo intrauterino*. Actas Dermosifiliogr 1989; 80(11):811-14.

Chanussot C, Meza M, Espinoza M, Arenas R. *Actinomicosis cervicofacial: comunicación de un caso con diabetes e insuficiencia renal crónica*. Dermatol Rev Mex 2011; 55(3):155-58.

De Vreese K, Verhaegen J. *Identification of coryneform Actinomyces neuii by MALDI-TOF MS: 5 case reports and re-view of literature*. Acta Clin Belg 2013; 68(3):210-4.

Eslava J, Bojorquez T, Matute JA, Arenas R, Medrano JC. *Actinomicosis cutánea que mimetiza acné conglobata. Informe de un caso mortal con involucro pleural y cardiaco*. Dermatol CMQ 2011; 9(1):19-23.

Heo SH, Shin SS, Kim JW, *et al. Imaging of actinomycosis in various organs: a comprehensive review*. Radiographics 2014; 34(1):19-33.

Kaplan I, Anavi K, Anavi Y, *et al. The clinical spectrum of Actinomyces-associated lesions of the oral mucosa and jaw bones: correlations with histomorphometric analysis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009; 108(5):738-46.

Kim SR, Jung LY, Oh IJ, Kim YC, *et al. Pulmonary actinomycosis during the first decade of 21st century: cases of 94 patients*. BMC Infect Dis 2013; 13(1):216.

Kolm I, Aceto L, Hombach M, *et al. Cervicofacial actinomycosis: a long forgotten infectious complication of immunosuppression – report of a case and review of the literature*. Dermatol Online J 2014; 20(5):22640.

Michele Markey C, Vestal LE: *Actinomyces meyeri: A Rare Cause of Postsurgical Pelvic Actinomycosis.* Cas Report Obstet Gynecol 2018; 3842048. doi:10.1155/2018/3842048.

Pitot D, De Moor V, Demetter P, *et al. Actinomycotic abscess of the anterior abdominal wall: a case report and literature review*. Acta Chir Belg 2008; 108(4):471-3.

Rolfe R, Steed LL, Salgado C, Kilby JM. *Actinomyces meyeri*, a Common Agent of Actinomycosis. *The American Journal of the Medical Sciences* 2016; 352(1):53–62.

booksmedicos.org

Roustan A, Al Nakib M, Boubli L. *Primary actinomycosis of the breast due to Actinomyces neuii*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2010; 39(1):64-7.

Sánchez-Estella J, Bordel-Gómez MT, Cardeñoso-Álvarez E, Garabito-Solovera E. *Actinomicosis del labio, una localización excepcional*. Actas Dermosifiliogr 2009; 100(9):824-6.

Schaal KP, Lee HJ. *Actinomycete infections in humans: a review*. Gene 1992; 115(1-2):201-11.

White JM, MacBean AD, Bentley RP, *et al.* *Cervicofacial actinomycosis*. Clin Exp Dermatol 2003; 28(6):681-2.

Yigiter M, Kiyici H, Arda IS, *et al.* *Actinomycosis: A differential diagnosis for appendicitis. A case report and review of the literature*. J Pediatr Surg 2007; 42:E23-E26.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 101

Cromoblastomicosis

Sinonimia

Cromomicosis, dermatitis verrugosa, enfermedad de Pedroso y Lane, enfermedad de Fonseca.

Definición

La cromoblastomicosis* es una micosis subcutánea que afecta piel y tejido celular subcutáneo; se localiza de preferencia en las extremidades inferiores y se caracteriza por lesiones verrugosas, nodulares o atróficas de evolución crónica y tratamiento difícil; se origina por hongos negros (dematiáceos o feoides), principalmente de los géneros *Fonsecaea*, *Phialophora* y *Cladophialophora* (*Cladosporium carrionii*), que en su forma parasitaria se presentan como células fumagoides.

Datos epidemiológicos

Predomina en el medio rural, particularmente en climas tropicales y subtropicales (80%). Afecta con mayor frecuencia a varones (70 a 91%) de 30 a 60 años de edad (67%), por lo regular a campesinos (80%), por la exposición a material contaminado. Se ha encontrado en Japón, Australia, Madagascar, Sudáfrica, Rusia y Finlandia, y sobre todo en América; en Centroamérica es más frecuente en Costa Rica (1 caso por cada 24 000 habitantes), así como en Brasil, Colombia, Ecuador, Bolivia, Argentina, Cuba, Puerto Rico y República Dominicana. La incidencia varía de 1:6 800 (14/100 000) en Madagascar a 1:8 625 000 (0.012/100 000) en EUA y en Brasil se estima en 3/100 000.

En Japón afecta a ambos sexos por igual, en Sudáfrica predomina en mujeres, y en Brasil la proporción entre varones y mujeres es de 4:1. No se transmite de una persona a otra. Considerada una enfermedad ocupacional, se ha documentado complicación con carcinoma epidermoide en al menos 20 casos.

Hasta 1972 se habían informado 1 800 casos en el mundo. En México ocupa el tercer lugar entre las mucosas profundas (6%), y la mayor parte de los casos proviene de los estados de Veracruz, Oaxaca, Tabasco, Sinaloa, Chiapas e Hidalgo; la zona endémica más importante es la Huasteca, que incluye valles, ríos, temperaturas de 20 a 25 °C, y precipitaciones pluviales de 800 a 1 600 milímetros. La infección natural se encuentra en perros, gatos, caballos, ranas, sapos y lobos marinos (*Bufo marinus*).

Etiopatogenia

Los agentes causales son hongos negros con bajo poder patógeno, termosensibles a 40 a 42 °C. Es probable que predisponga la desnutrición y proteja el estado hormonal; también se ha considerado la posibilidad de una susceptibilidad genética (HLA-A29) y una inmunosupresión parcial frente a antígenos fúngicos. El hongo dematiáceo penetra por inoculación traumática, y se desarrolla por contigüidad y en ocasiones por vía linfática; en su fase parasitaria se manifiesta en la forma de células fumagoides, que se multiplican por división directa y a veces emiten filamentos.

No se comprenden del todo los mecanismos inmunitarios; la inmunidad celular parece quedar afectada de acuerdo al cuadro clínico; en lesiones verrugosas con muchos elementos fúngicos se sugiere una respuesta Th2, y en placas eritematoescamosas con escasos elementos, una respuesta Th1. Al medir el factor de crecimiento transformante-β (TGF-β, del inglés *transforming growth factor*), se muestra que niveles elevados correlacionan con lesiones activas, persistencia de microorganismos y fibrosis; mientras que su disminución traduce destrucción fúngica. Un aumento inicial, seguido de disminución indicaría respuesta al tratamiento, y un nuevo incremento, cicatrización de las lesiones.

Se ha reconocido una gran variedad de hongos negros, mediante estudios de reacción en cadena de polimerasa y polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (*polimerase-chain reaction-restriction fragment length polymorphisms* [PCR-RFLP]). Esto ha llevado a colocarlos en dos grupos genéticamente heterogéneos, uno formado por *F. pedrosoi* y *F. compacta*, y otro por *C. carrionii*, *Cladophialophora* (*Xylohypa*) *bantiana*, *P. verrucosa* y *Rhinocladiella* spp. Los modelos se han dividido en 10 tipos de mtDNA y se ubican en tres grupos; las cepas de Japón y Estados Unidos en los grupos A y B; las de China en el grupo B, y las de Sudamérica en los grupos B y C.

Casi todos los agentes se incluyen en dos grupos: el clado bantiana (*F. pedrosoi, F. monophora, F. nubica, F. pugnacius, Cladophialophora* spp.), y el clado carrionii (*C. carrionii, C. samoensis, P. verrucosa*). *Rhinocladiella* (*Acrotheca*) *aquaspersa*,

*El término "cromoblastomicosis" se reserva para la forma verrugosa clásica con células fumagoides, en tanto que el de "feohifomicosis" para las infecciones por los mismos agentes, con manifestaciones clínicas distintas, y con presencia de hifas o seudohifas feoides o pigmentadas.

booksmedicos.org

está localizada lejos de estos clados y todavía no se le asigna un grupo filogenético. *Wangiella dermatitidis*, *Exophiala spinifera*, excepcionalmente son agentes de cromoblastomicosis y *F. pedrosoi* es la especie más frecuente en México.

Cuadro clínico

La dermatosis se presenta en las extremidades en 98%, las inferiores en 54 a 80%; es más frecuente la localización distal, con franco predominio en el pie (fig. 101-1). La dermatosis está constituida por nódulos eritematosos o del color de la piel, agrupados en placas verrugosas o vegetantes cubiertas de escamas abundantes, ulceraciones o costras melicéricas. El tamaño varía de algunos milímetros a varios centímetros, pero puede afectar todo un segmento; los bordes son activos y a veces se presenta atrofia central; la piel se torna acrómica, con aspecto de papel de arroz (papel de cigarrillo) (figs. 101-1 a 101-3). Las lesiones pueden ser muy superficiales, de aspecto psoriasiforme, en coliflor, de aspecto tumoral, o cicatrizales; por contigüidad afectan las uñas y ocasionan melanoniquia. A menudo son unilaterales, asimétricas y no pruriginosas; se inician con un nódulo pequeño que crece de manera progresiva, sin que haya molestias en meses o años.

Por lo general las lesiones iniciales son placas eritematoescamosas, luego escamocostrosas y al final verrugosas o atróficas. No es posible hacer una clasificación estática, dado el polimorfismo y sus diferentes estadios.

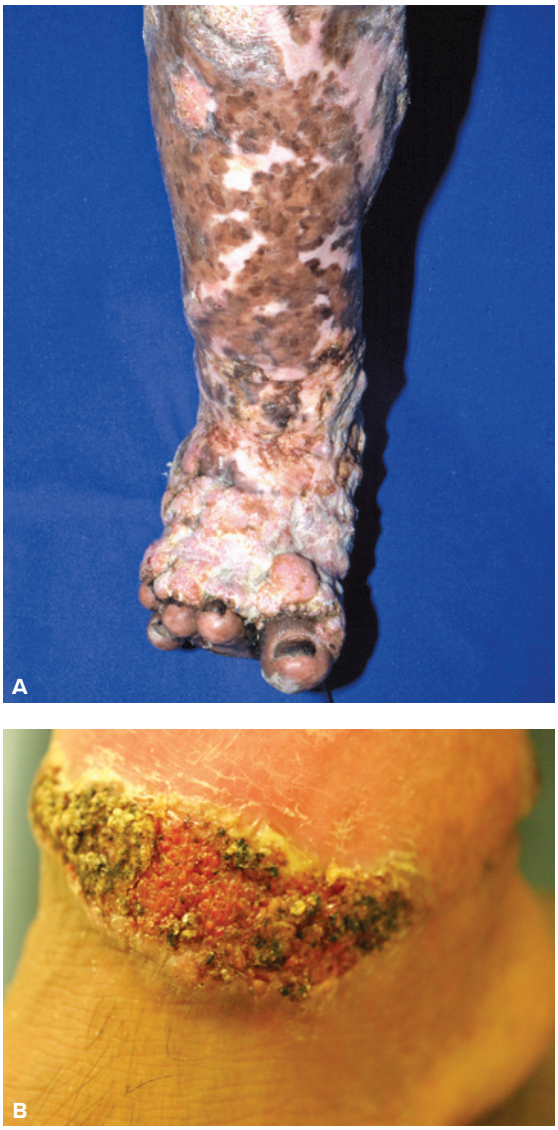


Figura 101-1. **A.** y **B.** Cromoblastomicosis: pie musgoso.

Figura 101-2. Cromoblastomicosis: aspecto psoriasiforme.

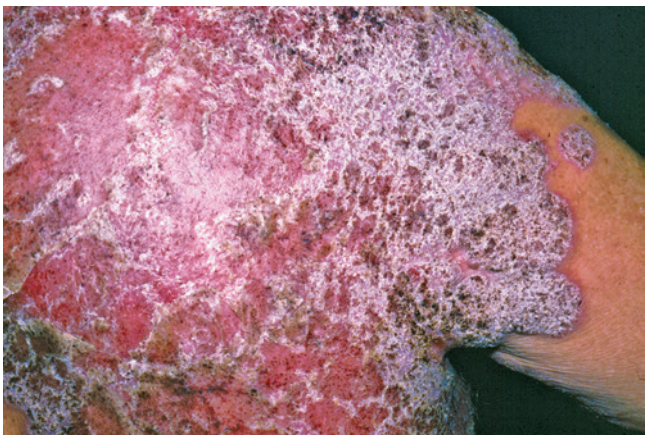


Figura 101-3. Cromoblastomicosis: lesiones verrugosas en el dorso.

booksmedicos.org

Figura 101-4. Cromoblastomicosis de evolución muy crónica.

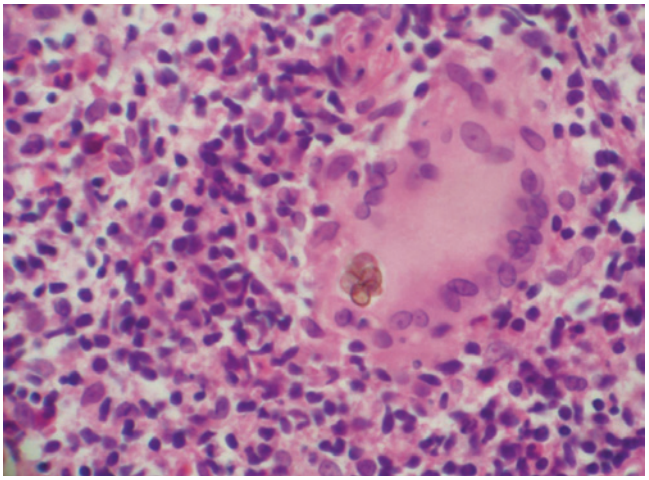


Figura 101-6. Granuloma tuberculoide con células fumagoides (HE, 40×).

La complicación más frecuente es la *infección bacteriana*; en casos crónicos puede haber deformación de la región por linfostasis consecutiva a fibrosis, e incluso elefantiasis, por lo que este aspecto se engloba dentro del síndrome del pie musgoso (fig. 101-1). No se observa tendencia a la curación espontánea; rara vez en casos muy crónicos aparece carcinoma epidermoide o melanoma (figs. 101-4 y 101-5); en algunos enfermos la gran extensión causa anquilosis, disfunción muscular y minusvalidez funcional. Los casos que afectan cabeza y cuello se acompañan de mayor morbilidad.

Datos histopatológicos

En la epidermis hay hiperqueratosis, acantosis ostensible o hiperplasia seudoepiteliomatosa. En la dermis se observa un granuloma supurativo y tuberculoide con células gigantes de Langhans; las células fumagoides son pigmentadas, y pueden encontrarse sin necesidad de tinciones especiales (fig. 101-6).

Datos de laboratorio

En el examen directo con hidróxido de potasio (KOH) se encuentran las células fumagoides (esclerotes de Medlar), que miden 4 a 8 µm, son esféricas, tienen doble membrana y pueden emitir filamentos (fig. 101-7). El cultivo en medios habituales permite identificar la especie causal mediante las formas de reproducción: fiálides (*Phialophora*), acrotheca (*Rhinocladiella*), tipo cladosporium larga (*C. carrionii*) y corta (*Fonsecaea*); en este último género la forma característica es acrotheca. Es útil la linfografía que muestra vasos dilatados y edema; la linfocentellografía muestra objetivamente el linfedema.

Los estudios moleculares sirven para identificación, clasificación taxonómica, y estudios epidemiológico y

Figura 101-5. Carcinoma epidermoide en el caso de la figura 101-4.

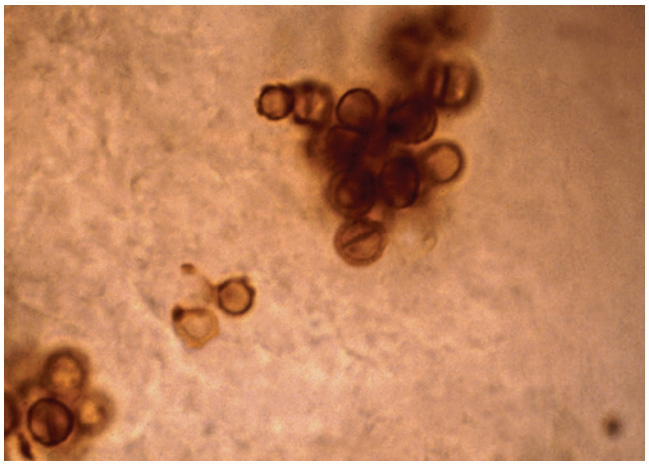


Figura 101-7. Células fumagoides: examen directo con KOH (40×).

booksmedicos.org

filogenético de los agentes causales. Por medio del espaciador interno transcrito (ITS, del inglés *internal transcribed spacer*), se ha construido un árbol filogenético con dos grupos: en A se colocó a *F. pedrosoi* y en B a *F. monophora*.

Diagnóstico diferencial

Tuberculosis verrugosa (fig. 83-7), carcinoma espinocelular (fig. 153-3), esporotricosis (fig. 98-4), tiña del cuerpo (fig. 94-9), psoriasis (fig. 48-1), secundarismo sifilítico (fig. 51-11), micetoma (fig. 99-1), coccidioidomicosis (fig. 102-2) y linfostasis verrugosa.

Tratamiento

El manejo varía con la especie causal, el grado de severidad, infección bacteriana agregada y la respuesta inmune individual. No hay estudios controlados extensos, dado lo prolongado del tratamiento y el bajo nivel socioeconómico de los pacientes que viven en áreas rurales; los estudios son abiertos o dependen de la opinión de expertos. Por este motivo se considera una enfermedad huérfana.

En etapas iniciales, el mejor es la extirpación quirúrgica; en casos avanzados no hay terapéutica eficaz. Han dado resultados variables la extirpación extensa, la radioterapia, la criocirugía o la electrodesecación por partes; también da buen resultado la aplicación local de dimetilsulfóxido y calor (*pocket warmers*); en casos incipientes puede usarse 5-fluorouracilo en crema al 1% o ajoeno al 0.5% en gel; el imiquimod podría ser una alternativa en casos muy pequeños. Es útil la vitamina D, 600 000 UI/día por vía oral o intramuscular cada ocho días (véase cap. 169), sola o combinada con 2 a 3 g de yoduro de potasio al día, o la 5-fluorocitosina, 100 a 150 mg/kg/día durante varios meses.

La anfotericina B por vía intravenosa e intraarterial es eficaz, pero con los grandes riesgos que conlleva su administración prolongada. Tienen poca acción la estreptomicina, la isoniazida y el tiabendazol. El ketoconazol es útil sobre todo contra *P. verrucosa*. El itraconazol, 200 a 400 mg/día, produce mejoría en 63% de infecciones por *F. pedrosoi* y *C. carrionii*; debe administrarse por lo menos el triple del tiempo necesario para la curación clínica, y este tiempo varía de 6 a 24 meses. Es eficaz el fluconazol, 100 a 400 mg/día, por periodos similares. En la cromoblastomicosis por *F. pedrosoi* se ha usado terbinafina, 500 mg a 1 g/día, y se observa mejoría en 41% de los pacientes a los cuatro meses de tratamiento, y en 82% a los 12 meses, y en casos por *C. carrionii*, curación en cuatro meses.

Los mejores resultados se obtienen con el tratamiento médico combinado con intervención quirúrgica o criocirugía, cirugía de Mohs. Se ha propuesto la terapia fotodinámica, iontopforesis, laser de CO_2. Los porcentajes de curación varían de 30 a 50%. Se han propuesto modalidades de combinación alternada o concomitante de itraconazol, 200 a 400 mg, con terbinafina, 250 a 1 000 mg/día, así como combinación de criocirugía con pulsos de itraconazol, 400 mg/día durante una semana cada mes durante uno o dos años. El posaconazol es eficaz en *F. pedrosoi*; existe poca información sobre la eficacia del voriconazol, el isavuconazol, la caspofungina y la anidulafungina; no se recomiendan las equinocandinas en hongos melanizados.

Bibliografía

Ameen M. *Chromoblastomycosis: clinical presentation and management*. Clin Exp Dermatol 2009; 34(8):849-54.

Ameen M. *Managing chromoblastomycosis*. Trop Doct 2010; 40(2): 65-7.

Arenas R. *Chromoblastomycosis*. En Jacobs PH, Nall L. *Antifungal Drug Therapy: A Complete Guide for the Practitioner*. New York: Marcel-Dekker 1990:43-50.

Badali H, Bonifaz A, Barrón-Tapia T, Vázquez-González D, *et al. Rhinocladiella aquaspersa, proven agent of verrucous skin infection and a novel type of chromoblastomycosis*. Medical Mycology 2010; jan 29.

Barba Gómez F, Mayorga J, McGinnis MR, González Mendoza. *Chromoblastomycosis caused by Exophiala spinifera.* J Am Acad Dermatol 1992; 26:367-70.

Bonifaz A, Carrasco Gerard E, Saúl A. *Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases*. Mycoses 2001; 44:1-7.

Brito AC, Bittencourt MJS. *Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update*. An Bras Dermatol 2018; 93(4):495-506.

de Sousa Mda G, Belda W Jr, Spina R, *et al. Topical application of imiquimod as a treatment for chromoblastomycosis.* Clin Infect Dis 2014; 58(12):1734-7.

Esterre P, Queiroz-Telles F. *Management of chromoblastomycosis: Novel perspectives*. Curr Opin Infect Dis 2006; 19:148-152.

Estrada-Chávez G, Arenas R, Vega-Memije ME, Bonifaz A. *Cromoblastomicosis: un caso por Fonsecaea pedrosoi con filamentación in vivo y tratamiento combinado con itraconazol y criocirugía*. Dermatología DCMQ 2003; 1(1):40-3.

Javad-Najafzadeh M, Sun J, Vicente VA, Klaassen CHW, *et al. Molecular Epidemiology of Fonsecaea Species*. Emerg Infect Dis 2011; 17(3):464-469.

Lavalle P. *Chromoblastomycosis in Mexico.* Proceed 5th Int Conf Myc Scien. Pub No. 396. Pan Am Health Org 1980:235-47.

Lee MW, Hsu S, Rosen T. *Spores and mycelia in cutaneous chromomycosis.* J Am Acad Dermat 1998; 39(5 Pt 2):850-2.

Lim SW, Suh MK, Kang GS, Ha GY, Kim H, Choi JS, Kim YS. *Molecular phylogenetics of Fonsecaea strains isolated from chromoblastomycosis patients in South Korea. Mycoses* 2011; 54(5):e415-e420.

booksmedicos.org

López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ. *Chromoblastomycosis.* Clin Dermatol 2007; 25:188-94.

Minotto R, Varejao-Bernardi CD, Mallmann LF, *et al*. *Chromoblastomycosis: a review of 100 cases of Rio Grande do Sul*. Brazil J Am Acad Dermatol 2001; 44:585-92.

Najafzadeh MJ, Sun J, Vicente V, Xi L, van den Ende AH, de Hoog GS. *Fonsecaea nubica sp. nov, a new agent of human chromoblastomycosis revealed using molecular data*. Med Mycol 2010; 48(6):800-6.

Paniz-Mondolfi AE, Colella MT, Negrín DC, *et al*. *Extensive chromoblastomycosis caused by Fonsecaea pedrosoi successfully treated with a combination of amphotericin B and itraconazole*. Med Mycol 2008; 46(2):179-84.

Queiroz-Telles F. *Chromoblastomycosis: a neglected tropical disease*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2015; 57(Suppl. 19): 46-50.

Queiroz-Telles F, de CL Santos DW. *Challenges in the Therapy of Chromoblastomycosis.* Mycopathologia 2013; 175(5-6): 477-88.

Queiroz-Telles F, Esterre P, Pérez-Blanco M, Vitales R, Guedes C, Bonifaz A. *Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment.* Medical Mycology 2009; 47(1):3-15.

Queiróz AJR, Pereira Domingos F, Antônio JR. *Chromoblastomycosis: clinical experience and review of literature*. Int J Dermatol 2018 Aug 16. doi: 10.1111/ijd.14185. [Epub ahead of print]

Ranawaka RR, Amarasinghe N, Hewage D. *Chromoblastomycosis: combined treatment with pulsed itraconazole therapy and liquid nitrogen cryotherapy*. Int J Dermatol 2009; 48(4): 397-400.

Saeb M, Arenas R. *Cromoblastomicosis: informe de cinco casos con énfasis histopatológico y terapéutico*. Derm Venez 1999; 37(2):46-50.

Sarti HM, Vega-Memije ME, Domínguez-Cherit J, Arenas R. *Longitudinal melanonychia secondary to chromoblastomycosis due to Fonsecaea pedrosoi.* Int J Dermatol 2008; 47:764-765.

Scheinfeld N. *A review of the new antifungals: posaconazole, micafungin, and anidulafungin*. J Drugs Dermatol 2007; 6(12): 1249-51.

Torres E, Gil-Berinstain J, Lievanos Z, Arenas R. *Carcinoma epidermoide como complicação letal de lesões crônicas de cromoblastomicose*. Ann Brasil Dermatol 2010; 85(10):157-60.

Yang Y, Hu Y, Zhang J, *et al*. *A refractory case of chromoblastomycosis due to Fonsecaea monophora with improvement by photodynamic therapy.* Med Mycol 2012; 50(6):649-653.

booksmedicos.org

Coccidioidomicosis

CAPÍTULO 102

Sinonimia

Enfermedad de Posadas y Wernicke, enfermedad de California, fiebre del valle de San Joaquín.

Definición

Micosis endémica adquirida por inhalación y causada por el hongo dimorfo *Coccidioides immitis* en California o por *C. posadasii* fuera de esta zona. Puede pasar inadvertida. En casos benignos se limita a las partes alta y baja de las vías respiratorias; en las formas diseminadas afecta huesos, articulaciones, piel, hipodermis, sistema nervioso central (SNC) y otros órganos internos. El hongo actúa como agente patógeno primario en sujetos inmunocompetentes y como oportunista en inmunodeficientes. En las presentaciones moderadas, la recuperación deja inmunidad a la reinfección, pero ocurren casos graves que culminan con la muerte.

Datos epidemiológicos

Se distribuye en áreas endémicas del sur de Estados Unidos, en particular Arizona, California, Nevada, Nuevo México, Utah y Texas; en Arizona, la incidencia aumentó más del 100%. También existe en Guatemala y Honduras, así como en Venezuela, Paraguay, Argentina, Colombia y Brasil. En México existe en la zona fronteriza del norte, especialmente en Sonora, Chihuahua y Baja California, y en los límites de Guerrero y Michoacán (cuenca del Tepalcatepec).

Los casos autóctonos fuera de las áreas endémicas en América se toman con reserva, porque *Coccidioides* spp. sólo crece en zonas específicas: desiertos semiáridos con suelos alcalinos; estación seca de varios meses, seguida de lluvias intermitentes, relativamente sin heladas importantes, y presencia de vegetación xerófila y de matorrales como la gobernadora (*Larrea tridentata*). Las esporas pueden viajar kilómetros por el aire o agua y podría explicar la presencia de *C. immitis* fuera de áreas endémicas. En roedores, el hongo sigue el ciclo propio del humano. Se ha registrado incremento de los casos después de migraciones de individuos susceptibles, cambios de la humedad relativa, temblores de tierra, falta de lluvias, así como por altas concentraciones de sales en el suelo que eliminan flora microbiana competitiva.

No hay transmisión de una persona a otra; se adquiere del ambiente o de manera accidental en el laboratorio. La infección depende de la exposición al hongo, por lo que afecta a personas de cualquier edad y sexo. En Estados Unidos es más grave en filipinos, personas de raza negra y mexicanos, embarazadas, personas con antígeno leucocitario genotipo II y de los grupos sanguíneos A y AB. Se calculan de 45 000 a 100 000 casos por año en el mundo, de los cuales 50% se diagnostica en territorio estadounidense. En Arizona, la incidencia en 2011 se estimó en 53 casos por cada 100 000 habitantes afroamericanos y en 37 por cada 100 000 habitantes caucásicos y es más alta en personas de 60 a 79 años (69.1/100 000). En este país se presentan 150 000 casos nuevos por año, 60% asintomáticos y 1% de formas diseminadas. En áreas endémicas se ha estimado que causa de 15% a 30% de las neumonías adquiridas en la comunidad. Se han informado sólo 20 casos de formas cutáneas primarias. En México existe un predominio de *C. posadasii*, y en la zona fronteriza de Tijuana y Baja California, de *C. immitis*; la mayor parte de los casos se diagnostica en menores de cinco años, y en adultos mayores de 45 años de edad.

Etiopatogenia

Coccidioides immitis es el agente causal en la zona de California; es un hongo dimorfo imperfecto o bifásico que genera esférulas en la fase parasitaria, y filamentos artrosporados en la saprofítica; esta última cumple todo su ciclo vital en el suelo, mediante elementos de resistencia o clamidoartroconidios. En el cultivo, la conidiogénesis es tálicaártrica de tipo enteroártrica y libera artroconidios por rexólisis. Se ha demostrado diversidad genética y geográfica, y ahora se considera *Coccidioides immitis*, una especie californiana (CA o II), mientras que *C. posadasii* como especie no californiana (No-CA o I). Ambas especies son idénticas fenotípicamente y sólo se diferencian por biología molecular.

La inhalación de unas cuantas esporas produce la infección; casi siempre hay curación espontánea e inmunidad específica intensa (60 a 90%). Una minoría de personas presenta formas diseminadas que son favorecidas por factores genéticos, raciales, embarazo, edades extremas y administración de glucocorticoides, ciclosporina A y antagonistas de factor de necrosis tumoral-α (*tumor necrosis factor*-α [TNF-α]) y por enfermedades debilitantes, diabetes, tratamientos inmunosupresores, trasplante de órganos sólidos, neoplasias hematológicas y en especial infección por VIH/sida; en estos pacientes el riesgo es muy alto, sobre todo si tienen recuentos de linfocitos T CD4 menores de 250, ries-

booksmedicos.org

go que disminuye con terapéutica antirretroviral. La defensa contra *Coccidioides* spp. son los linfocitos T (Th2). Hay disfunción o deficiencias de estos en enfermedad extrapulmonar o diseminada. La inmunidad innata es útil en infección reciente cuando los artroconidios llegan a los bronquiolos terminales, cuando las esférulas son pequeñas o se liberan endosporas. Pero cuando las esférulas crecen, son inefectivas las células efectoras de la inmunidad innata como neutrófilos, monocitos y células *natural killer*.

El HLADRB1*1301 clase II marca predisposición a una enfermedad grave. La incidencia de diseminación extrapulmonar es de 0.5 a 7%. La forma cutánea primaria ocurre por inoculación en el laboratorio o al realizar una necropsia, pero en regiones endémicas puede seguir a un traumatismo.

Clasificación

I. Forma pulmonar (fiebre del desierto o de San Joaquín), sintomática o asintomática.
II. Forma diseminada (granuloma coccidioideo), hacia pulmones, piel, tejido celular subcutáneo, huesos, articulaciones y otras vísceras.
III. Forma cutánea primitiva.

Cuadro clínico

El periodo de incubación varía de 1 a 4 semanas. La *forma primaria pulmonar* causa fiebre, malestar general, adinamia, disnea, dolor retrosternal, tos con expectoración, hemoptisis; puede haber una erupción morbiliforme, eritema nudoso o polimorfo, o tipo Sweet (eritema *Sweetbullosum*); es más rara la conjuntivitis flictenular. En 5% se presentan lesiones pulmonares residuales (coccidioidoma) o cavitarias que se manifiestan por hemoptisis.

Las *lesiones cutáneas* son nódulos, gomas, abscesos fríos o fístulas que aparecen cerca de cadenas ganglionares (como las de cuello e ingles) y en regiones de huesos pequeños, como manos, pies o cerca de la columna vertebral. Puede haber úlceras, abscesos, así como lesiones verrugosas y vegetantes, que pueden aparecer solas o combinadas (figs. 102-1 a 102-3). La primoinfección cutánea es excepcional; se manifiesta por un chancro, linfangitis y adenitis regional.

Las *formas diseminadas* pueden afectar a uno o varios órganos y sistemas, y causar los síntomas correspondientes. La fungemia es excepcional, se puede presentar en la infección por VIH, o en pacientes en tratamiento con corticosteroides, ciclosporina y antagonistas de TNF-α (infliximab y etanercept), en receptores de trasplantes de órganos sólidos y en embarazadas; se observa diseminación extrapulmonar en 86%, en especial a hígado, bazo y SNC; la mortalidad es de 62%. La forma meníngea, en particular, evoluciona con rapidez y es altamente mortal. Los pacientes con sida presentan estas formas y se ha comunicado síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).

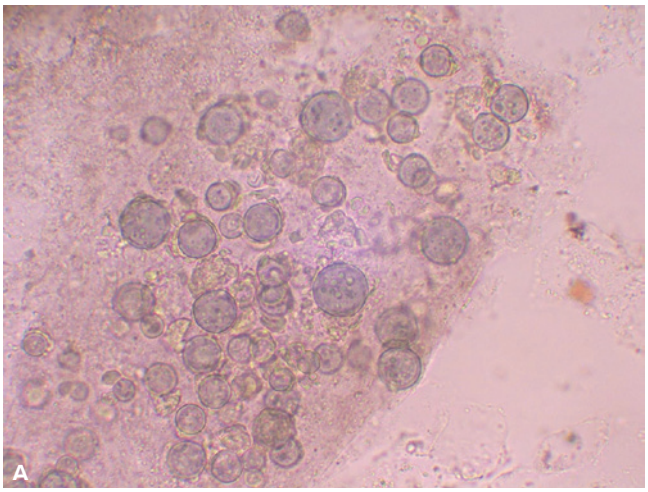
Figura 102-1. Coccidioidomicosis: nódulos ulcerados.

Esta micosis se considera una gran imitadora por sus manifestaciones clínicas tan polimorfas.

Figura 102-2. Coccidioidomicosis: fístulas.

booksmedicos.org

Figura 102-3. Coccidioidomicosis facial.



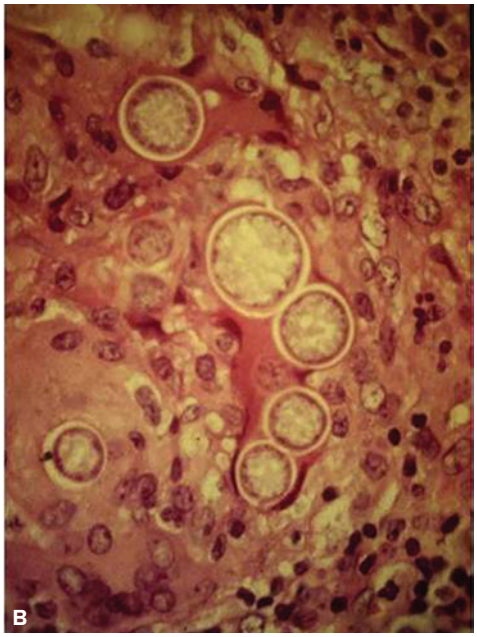


Figura 102-4. *Coccidioides* spp. en examen directo y biopsia (HE, 40×).

Datos histopatológicos

Hay un granuloma tuberculoide con células epitelioides y gigantes, y a veces necrosis caseosa o un granuloma supurativo o sarcoideo. En el granuloma puede observarse la esférula, más evidente con tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) o de Gomori-Grocott (fig. 102-4).

Datos de laboratorio y gabinete

El estudio micológico permite observar la esférula en el examen directo de esputo o exudado con hidróxido de potasio (KOH), negro de clorazol o solución de Lugol; mide de 10 a 80 µm de diámetro, presenta doble membrana y contiene endosporas. En el cultivo en medios ordinarios la colonia crece con mucha rapidez en el transcurso de una semana; éste no debe realizarse, o ha de efectuarse con extremo cuidado y en laboratorios de alta seguridad, por el alto riesgo al manejar estos especímenes. Por ello se realizan pruebas de exoantígenos en cultivos en etapas tempranas, y se dispone de sondas de DNA para el diagnóstico definitivo. La intradermorreacción con coccidioidina resulta positiva 4 a 20 días después de que aparecen los síntomas; la esferulina es más eficaz que la anterior (33%), de ahí que sea útil ante anergia.

Entre las pruebas serológicas están las de precipitación, las que determinan anticuerpos precipitantes de tipo IgM, los cuales pueden detectarse entre la primera y la cuarta semanas luego del inicio de la enfermedad y desaparecen en 4 a 5 meses; tienen valor diagnóstico porque demuestran enfermedad reciente. La prueba de fijación de complemento se hace positiva tres meses después del inicio; deben tenerse en cuenta títulos mayores de 1:8, que están en proporción directa con la cantidad de parásitos, por lo que señalan enfermedad activa y tienen valor pronóstico. Por ejemplo, una coccidioidina con resultados negativos, y cifras altas de fijación del complemento, indica mal pronóstico. El estudio serológico positivo para la IgM indica infección primaria, mientras que la positividad para IgG señala diseminación por títulos cuantitativos.

Las técnicas con anticuerpos fluorescentes permiten detectar esférulas *in vivo*; también se realizan pruebas con anticuerpos monoclonales, inmunovaloración enzimática (*enzyme immunoassay* [EIA]), valoración inmunosorbente ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay* [ELI-

booksmedicos.org

SA]), aglutinación de partículas de látex, reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]) e hibridación *in situ*; estas últimas técnicas permiten la identificación de *C. immitis/posadasii*, incluso en tejido fijado en parafina; también se usan anticuerpos contra galactomananos, y se pueden determinar antígenos en líquido de lavado bronquial. Al parecer el 1-3-βD-glucano es un marcador de progresión en casos de infección diseminada.

En los estudios generales de laboratorio se encuentran leucocitosis con eosinofilia y sedimentación globular alta. Cuando hay meningitis, el líquido cefalorraquídeo (LCR) quizá muestre turbidez, pleocitosis, proteínas altas y glucosa baja. La presencia de eosinófilos en cualquier sitio anatómico indica infección progresiva.

El estudio radiográfico es muy importante; en los pulmones puede revelar bronquitis, alveolitis, neumonía, derrame pleural, pleuritis o enfisema parcelar; en 5% se presentan lesiones cavitarias que contienen líquido, aire o ambos. En huesos se encuentran cavidades líticas o zonas de destrucción amplias. También son útiles la centelleografía, tomografía computarizada y resonancia magnética.

Diagnóstico diferencial

Forma pulmonar: neumonía adquirida en la comunidad, tuberculosis pulmonar, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis.

Manifestaciones cutáneas: tuberculosis (figs. 83-2 y 83-5), micetoma (fig. 99-1), esporotricosis (figs. 98-1 a 98-7), cromoblastomicosis (fig. 101-1), y epiteliomas (figs. 153-1 a 153-3).

Tratamiento

Afortunadamente, sólo 1 a 2 por 1 000 pacientes presentan enfermedad crónica grave; se procede a hospitalización para administrar anfotericina B, de preferencia liposomal o de dispersión coloidal, 0.25 a 1 mg/kg sin sobrepasar los 50 mg/día. Se inicia con 1 mg en 250 ml de solución glucosada al 5% con 50 mg de heparina, y se da en tándem durante 4 a 6 h cada tercer día; se sostiene hasta lograr el control clínico y de laboratorio. La dosis total no debe exceder de 3 g. Los efectos indeseables son náuseas, cefalea, escalofríos y fiebre, que pueden controlarse con ácido acetilsalicílico y antihistamínicos; son más graves la nefrotoxicosis, la necrosis hepática y las arritmias cardiacas.

También puede usarse ketoconazol, 400 mg/día por vía oral durante meses o años; se obtiene buena respuesta en casos puramente pulmonares o en algunos que sólo afectan piel y huesos; el itraconazol, 300 a 400 mg/día, o fluconazol, 200 a 400 mg/día, produce mejorías importantes a partir de los dos meses. Si una embarazada requiere tratamiento sistémico, deberá usarse anfotericina B. En individuos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden requerirse antimicóticos de por vida.

Experimentalmente se ha probado que es activa la nicomicina Z, un inhibidor de la síntesis de polisacáridos de la pared celular, vía quitina sintetasa; es un fármaco huérfano para el tratamiento de coccidioidomicosis. Se ensayan los nuevos derivados triazólicos: voriconazol, 7 mg/kg dos veces al día, y posaconazol, 400 mg/día o 200 mg cuatro veces al día; una alternativa en casos diseminados con afección del sistema nervioso central que no responden a anfotericina, es el posaconazol, 800 mg/día.

La vacuna aún se encuentra en etapa experimental; ahora deberá valorarse a largo plazo y en modelos animales una vacuna quimérica de proteínas de fusión a partir de *C. posadasii*. En zonas endémicas se recomiendan medidas preventivas, como riego artificial de campos, y asfaltado; en los laboratorios deben extremarse las medidas de seguridad biológica.

Bibliografía

Abukamleh H, Heidari A, Petersen G, *et al. Erythema Sweetobullosum: A Reactive Cutaneous Manifestation of Coccidioidomycosis.* J Investig Med High Impact Case Rep. 2018 Aug 24; 6:2324709618796659. doi: 10.1177/2324709618796659. eCollection 2018 Jan-Dec.

Akram SM, Koirala J. *Coccidioidomycosis.* StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018-2017 Oct 9.

Ampel NM. *Coccidioidomycosis: a review of recent advances*. Clin Chest Med 2009; 30(2):241-51.

Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 4a ed. México. McGraw-Hill Interamericana 2011:179-91.

Baptista-Rosas RC, Riquelme M. *Epidemiología de la coccidioidomicosis en México*. Rev Iberoam Micol 2007; 24:100105.

Borbón-Armenta A, Acuña M, Arenas R. *Coccidioidomicosis: tratamiento con itraconazol en seis casos*. Dermatología Rev Mex 1992; 36(4):224-8.

Carpenter JB, Feldman JS, Leyva WH, *et al. Clinical and pathological characteristics of disseminated cutaneous coccidioidomycosis.* J Am Acad Dermatol 2010; 62:831-7.

Castañón-Olivares LR, Elizalde DG, González-Martínez MR, *et al. Molecular Identification of Coccidioides Isolates from Mexican Patients*. Ann N Y Acad Sci 2007; 1111:326-335.

Chang A, Tung RC, McGillis TS, *et al. Primary cutaneous coccidioidomycosis.* J Am Acad Dermatol 2003; 49:944-9.

Coates SJ, Fox LP. Disseminated coccidioidomycosis as a harbinger of climate change. JAAD Case Rep 2018; 4(5): 424-425.

Crum NF, Ballon-Landa G. *Coccidioidomycosis in pregnancy: Case report and review of the literature*. Am J Med 2006; 119(993):11-17.

DiCaudo D. *Coccidioidomycosis: A review and update*. J Am Acad Dermatol 2006; 55:929-942.

booksmedicos.org

Duarte-Escalante E, Frías-De-León MG, Zúñiga G, MartínezHerrera E, *et al. Molecular markers in the epidemiology and diagnosis of coccidioidomycosis.* Rev Iberoam Micol 2014; 31(1):49-53.

Jude CM, Nayak NB, Patel MK, *et al. Pulmonary Coccidioidomycosis: Pictorial Review of Chest Radiographic and CT Findings.* Radiographics 2014; 34(4):912-25.

Malo J, Luraschi-Monjagatta C, Wolk DM, *et al. Update on the diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis.* Ann Am Thorac Soc 2014; 11(2):243-53.

Moroyoqui-Navarro LA, Figueroa-Sauceda SR. *Coccidioidomicosis.* Med Int Mex 2008; 24(2):125-41.

Rachwalski EJ, Wieczorkiewicz JT, Scheetz MH. *Posaconazole: an oral triazole with an extended spectrum of activity.* Ann Pharmacother 2008; 42(10):1429-38.

Simental-Lara F, Bonifaz A. *Coccidioidomicosis en la Región Lagunera de Coahuila, México.* Dermatología Rev Mex 2011; 55(3): 140-151.

Stewart ER, Eldridge ML, McHardy I, *et al. Liposomal Amphotericin B as Monotherapy in Relapsed Coccidioidal Meningitis.* Mycopathologia 2018; 183(3):619-622.

Twarog M, Thompson GR 3rd. *Coccidioidomycosis: Recent Updates.* Semin Respir Crit Care Med 2015; 36(5):746-55.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 103

Paracoccidioidomicosis

Sinonimia

Blastomicosis sudamericana, blastomicosis latinoamericana, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida.

Definición

Micosis sistémica endémica de Latinoamérica, causada por el complejo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis* y *P. lutzii*; se inicia por inhalación y se restringe al aparato respiratorio, o se disemina hacia la mucosa bucofaríngea, ganglios linfáticos, piel o vísceras; puede generar una infección subclínica o ser de evolución aguda, subaguda o crónica, e incluso causar la muerte.

Datos epidemiológicos

Es exclusiva de zonas húmedas de Latinoamérica, con precipitaciones pluviales de 500 a 2 000 mm, temperatura de 14 a 30 °C, y altitudes de 500 a 2 000 m. Su distribución geográfica está limitada por los trópicos de Cáncer y de Capricornio; se extiende desde el sur de México a 23 grados norte, hasta Argentina y Uruguay a 34.5 grados sur; los casos vistos fuera de esa zona siempre provienen de esta franja intertropical. Brasil ocupa el primer lugar en frecuencia y México el décimo. También es endémica en Argentina, Paraguay, Colombia, Venezuela y Ecuador; se han observado casos en Honduras, Nicaragua, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Surinam, Guayana, Chile e islas del Caribe. *P. lutzii* abunda en la parte central y norte de Brasil.

En México los casos provienen de 10 estados, la mayor parte (70%) en la zona de las vertientes en Veracruz, principalmente en Córdoba y Fortín. También se ha informado en Puebla, Michoacán, Morelos, Chiapas y Guerrero; el caso registrado más al norte del hemisferio se encontró en Jalpa, Querétaro.

Se estiman 250 casos por año; predomina en varones (90%), sobre todo en campesinos. No existe susceptibilidad racial. Es más frecuente de los 30 a 50 años de edad, y es rara en niños. Se observa en zonas rurales y suburbanas.

Etiopatogenia

El agente causal es el complejo *Paracoccidioides brasiliensis*, un hongo que por estudios moleculares se clasifica en Ascomycota y orden Onygenales. Tiene gran variabilidad genética y especies filogenéticamente relacionadas: *P. brasiliensis* (S1), *P. americana* (PS2), *P. restrepiensis* (PS3), *P. venezuelensis* (PS4) y *P. lutzii.*

Es un hongo dimorfo con una fase parasitaria que produce levaduras de 10 a 60 µm. Se ha obtenido un exoantígeno que contiene una glucoproteína con peso molecular de 43 kilodaltones (PbGP43). La gemación es múltiple, en forma de "rueda de timón"; las células hijas están unidas por una base estrecha. En los medios de cultivo se reproduce la fase saprofítica micelial, mal conocida en la Naturaleza; es probable que el micronicho sea acuático.

Se cree que *P. brasiliensis* penetra por inhalación y origina la infección primaria pulmonar, al causar el complejo linfático primario pulmonar. En huéspedes normales este último cura solo, o muestra un periodo de latencia que puede durar desde algunas semanas hasta 60 años, lo cual depende de la respuesta inmunitaria del huésped, la virulencia, cantidad del inóculo y exposiciones múltiples, así como del ambiente; por ello es poco probable la infección en quienes viajan a zonas endémicas; sin embargo, casos fuera de la "reservárea" (Borelli) de paracoccidioidomicosis tienen el antecedente de haber estado en este sitio. No se transmite de un humano a otro; se ha aislado de los armadillos *Dasypus novemcinctus* (de nueve bandas) y *Cabassous centralis* que tienen distribución geográfica similar a la paracoccidioidomicosis en Brasil y Colombia.

Según algunos autores, la alteración de la inmunidad celular antecede a la infección, pero para otros es una consecuencia de esta última. En áreas endémicas se observa infección sin enfermedad en 25% de la población; se detecta por resultados positivos en la prueba de la paracoccidioidina. En caso de depresión inmunitaria celular (anergia) se presenta diseminación linfática y hematógena, así como aparición de la forma aguda o subaguda; en varones sanos de más de 35 años de edad, las formas son progresivas crónicas, con afección de mucosas, ganglios y suprarrenales (hiperergia). Es poco común en mujeres, ya que la hormona femenina 17-beta estradiol interfiere con la transición del conidio a levadura, indispensable para iniciar la infección.

Predomina una respuesta tipo Th1, con síntesis de citocinas que activan macrófagos y linfocitos T CD4+ y CD8+, con formación de granulomas y control en la replicación del hongo. Si la infección evoluciona a enfermedad, hay viraje a respuesta Th2, con actividad de linfocitos B, hipergammaglobulinemia a expensas de IgE anti gp43, disminución de linfocitos CD4+, aumento de interleucina (IL)-4 e IL-5, disminución de IL-12, síntesis defectuosa de interferón-γ, disminución de IL-2 y factor de necrosis tumoral-α

booksmedicos.org

(*tumor necrosis factor*-α [TNF-α]), concentración baja de CR1 en los eritrocitos, actividad inapropiada de leucocitos circulantes, aumento de inmunocomplejos e incremento de la expresión de citocinas antiinflamatorias (IL-10 y factor de crecimiento transformante-β [*transforming growth factor*-β, TGF-β]). En la forma juvenil, en ganglios linfáticos se observa aumento de IL-18, del receptor 1 del TNF soluble y de la molécula de adhesión intercelular soluble 1 (*soluble intercellular adhesion molecule-1* [ICAM-1]).

Predisponen a enfermedad progresiva crónica la residencia en áreas endémicas (100%), el trabajo en contacto con el suelo (60%), la edad de 30 a 60 años (90%) y el sexo masculino; ha mostrado vínculo con HLA-A9, HLA-B13, HLA-B40, y el alelo DRB1*11 es el más frecuente; en zonas endémicas se relaciona con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), se presenta en adultos jóvenes y es más grave.

En la piel humana ocurre una respuesta inflamatoria de linfocitos T, macrófagos y leucocitos.

Clasificación

I. Forma subclínica.
II. Forma pulmonar pura o diseminada.
   a) Tegumentaria o cutaneomucosa.
   b) Ganglionar o linfática.
   c) Visceral.
   d) Mixta.

   También puede clasificarse en:

1. Infección.
2. Enfermedad.
   a) Tipo juvenil (aguda y grave).
   b) Tipo adulto (crónica), unifocal o multifocal.
3. Latente (quiescente o secuelas).

De forma práctica se consideran dos presentaciones clínicas: A. Aguda o subaguda (juvenil), más frecuente en niños, adolescentes e inmunodeficientes. B. Crónica progresiva (>80%), se presenta en adultos, las lesiones dejan cicatrices fibróticas que causan disfonía, disfagia, insuficiencia adrenal y obstrucción intestinal.

Figura 103-1. Paracoccidioidomicosis: estomatitis moriforme.

Cuadro clínico

En 51 a 100% de los pacientes hay manifestaciones clínicas inespecíficas de afección pulmonar; puede haber tos, expectoración y hemoptisis. Algunos autores aceptan dos formas polares con base en criterios clínicos e inmunológicos: *a)* anérgica para el tipo juvenil agudo o subagudo y formas crónicas multifocales, y *b)* hiperérgica para formas moderadas, unifocales y crónicas de tipo adulto (cuadro 103-1).

Ocurre *afección de la mucosa orofaríngea* en 51 a 82%, con tumefacción, deformación de la región, nódulos y ulceraciones que se agrupan en placas con aspecto de tejido de granulación; estas lesiones se localizan en el velo del paladar, encías, carrillos, piso de la boca, lengua y labios, y constituyen la llamada *estomatitis moriforme* (fig. 103-1).

Suele haber aflojamiento de dientes, y algunos se pierden; hay dolor a la masticación y deglución, lo que impide la alimentación y puede llevar a caquexia y muerte. Por el

Cuadro 103-1. Formas polares en paracoccidioidomicosis.

Alteraciones	Anergia	Hiperérgica
Fagocitosis	Defectuosa	Normal
Actividad NK	Disminuida	Aumentada
IgG, IgM, IgE	Aumentadas	Normales
Proteína C	Presente	Ausente
Inmunocomplejos	Presentes	Ausentes
Inhibidores de la inmunidad celular	Presentes	Ausentes
Paracoccidioidina	Negativa	Positiva
CD4	Disminuido	Aumentado
CD8	Aumentado	Normal
Estudio histopatológico	Granuloma supurativo	Granuloma tuberculoide

booksmedicos.org

Figura 103-2. Paracoccidioidomicosis: lesiones cutáneo mucosas.

aspecto tan llamativo de las lesiones centrofaciales, este aumento de las partes blandas se denomina "boca de tapir" (fig. 103-2). Por extensión de las lesiones afecta la faringe, laringe y tráquea; la afección anorrectal es muy rara.

La afección de laringe se manifiesta por lesiones verrugosas que simulan un carcinoma y se acompañan de disfonía, disnea, disfagia y tos.

Suele afectar la piel de la región perioral y nasal; se observan lesiones nodulares o ulceradas, vegetantes o verrugosas, de evolución lenta y asintomáticas. La afección ocular es menos frecuente.

Puede haber *afección ganglionar*, principalmente de las regiones cervical (cuello de búfalo), axilar, inguinal y supraclavicular, con tumefacción, induración y dolor, o es probable que se observen fluctuación y fístulas. También es posible que afecte el esófago, estómago, páncreas, suprarrenales (40%) y sistema nervioso; se puede complicar con estenosis por fibrosis cicatrizal en la boca, laringe y pulmones, y con enfermedad de Addison.

La evolución puede ser crónica y ocasionar minusvalidez, o ser aguda o subaguda, con afección rápida del estado general, y muerte. En 10% de los pacientes coexiste con tuberculosis pulmonar, así como con daño hepático de origen alcohólico y cáncer pulmonar.

En niños predominan las presentaciones diseminadas y *ganglionares*, y son poco frecuentes las localizaciones en mucosas y pulmonar. Se presenta en sujetos con sida de etapas avanzadas, ante recuentos de menos de 200 linfocitos T CD4+, y en quienes no reciben trimetoprim-sulfametoxazol para la profilaxis de infecciones por *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*). Entre las manifestaciones clínicas figuran fiebre prolongada, pérdida de peso, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y manifestaciones cutáneas. El estudio serológico resulta negativo y el pronóstico es grave.

Un 10% de los casos se relaciona con tuberculosis, cáncer y enfermedad obstructiva crónica.

Datos histopatológicos

En la epidermis existen hiperplasia con hiperqueratosis, espongiosis y exocitosis, a veces microabscesos de polimorfonucleares. En la dermis se observan granulomas tuberculoides con células epitelioides, linfocitos y células gigantes de tipo Langhans; con tinciones con ácido peryódico de Schiff (PAS) o de Gomori-Grocott se demuestran microorganismos multigemantes (fig. 103-3). Mediante estudios ultraestructurales se presenta una célula eucarionte cuya pared está formada por una capa externa electrodensa y fibrilar, con prevalencia de α-1,3-glucano, y una capa interna menos densa y homogénea formada por β-glucanos y quitina.

Datos de laboratorio y gabinete

La radiografía de tórax muestra infiltrados micronodulares basales bilaterales (fig. 103-4). La reacción serológica más útil es la inmunodifusión en agar. También se utilizan fijación de complemento, pruebas de precipitación, inmunoelectroforesis, técnicas de inmunoperoxidasa, aglutinación de látex, inmunodifusión radial, valoración inmunosorbente ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA]) y su variante magnética (MELISA). La paracoccidioidina suele generar resultados positivos falsos, y la inoculación en animales se efectúa en hámsteres (cricetos), conejillos de indias (cobayos), ratas y ratones, así como en membrana corioalantoidea de embrión de pollo.

Se pueden detectar galactomananos. Son más útiles los antígenos derivados de cultivos filtrados o citoplásmicos; los antígenos metabólicos E1 y E2 son los más específicos.

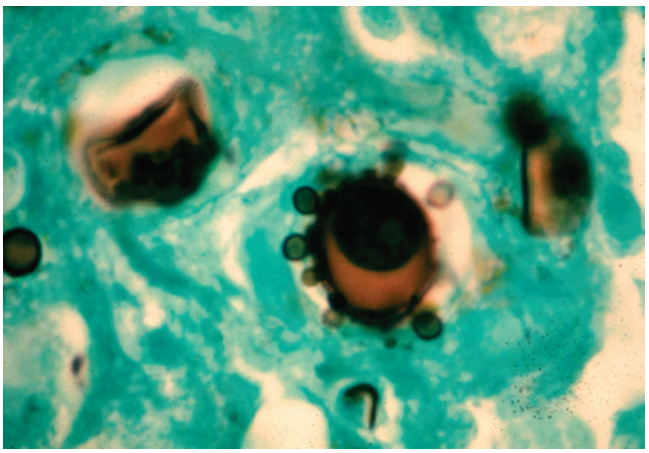


Figura 103-3. *Paracoccidioides brasiliensis* en la biopsia: "rueda de timón" (Gomori-Grocott, 40×).

booksmedicos.org

Figura 103-4. Paracoccidioidomicosis: lesiones pulmonares.

La detección de antígeno p43 es importante, sobre todo en sujetos con sida. Se ha empleado inhibición de inmunoensayo enzimático con las moléculas de 43 y 70 kDa en lavado bronquial. Asimismo, se pueden realizar inmunoelectrotransferencia (*Western blot*), contrainmunoelectroforesis, aglutinación e inmunofluorescencia indirecta, antígeno recombinante de 27 kDa para *dot blot*, inmunofluorescencia inversa y LAMP (*loop-mediated isothermal amplification*); también anticuerpos monoclonales que se miden en el suero en casos crónicos y agudos, y en la orina en casos agudos.

Los estudios moleculares son útiles para el diagnóstico y estudios epidemiológicos. Es práctica la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) y tienen gran variedad genética RAPD (del inglés, *random amplification of polymorphic DNA*), RFLP (del inglés, *restriction fragment length polymorphism*) y cariotipificación electroforética.

Estudio micológico

El examen directo con solución de Lugol revela las levaduras multigemantes, con una levadura de mayor tamaño que las otras; esta disposición se denomina en "ruedas de timón" o en "orejas de ratón Miguelito (o *Mickey Mouse*)". En ocasiones éstas se agrupan y forman cadenas; también pueden observarse en frotis.

Los especímenes se obtienen del exudado, esputo o material de lavado bronquial.

Los cultivos se llevan a cabo a temperatura ambiente (25 a 28 °C) en gelosa glucosada de Sabouraud, en medio de Sabouraud adicionado de antibióticos, o en gelosa-chocolate; se obtienen mejores resultados si se añade extracto de levadura. El crecimiento es lento; en 1 a 3 meses aparecen colonias blancas y vellosas; al microscopio se observan hifas septadas, clamidoconidios y algunas aleuriosporas. La incubación a 37 °C en infusión de cerebro-corazón permite obtener la forma de levaduras; las colonias son de color blanco-amarillento y cerebriformes.

Diagnóstico diferencial

Lupus tuberculoso (fig. 83-5), leishmaniasis (fig. 90-6), rinoescleroma (fig. 103-8), blastomicosis norteamericana, coccidioidomicosis (fig. 102-1), histoplasmosis (fig. 53-14), linfomas (fig. 157-4), carcinomas (figs. 152-1 y 153-1), tuberculosis pulmonar, mucormicosis (fig. 103-5). Muchas veces corresponde al odontólogo hacer el diagnóstico inicial.

103a • Mucormicosis

Micosis cosmopolita que genera mortalidad muy alta, originada por Zygomycetes saprofitos de la familia Mucoraceae y de los géneros *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Lichtheimia* (*Mycocladus, Absidia*) y *Mucor*. Afecta a personas de cualquier raza, edad y sexo.

Se presenta en aquéllos con anormalidades fisiológicas y disminución de la fagocitosis, como cetoacidosis diabética. Se ha documentado un incremento en unidades de trasplantes de médula ósea debido al uso profiláctico del voriconazol. En pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida predisponen el recuento bajo de linfocitos CD4+, la neutropenia y el uso de drogas por vía intravenosa. Los hongos son oportunistas, y penetran por inhalación, ingestión o traumatismos cutáneos; invaden vasos y causan trombosis con necrosis secundaria.

El periodo de incubación es muy breve. Hay formas rinocerebral, pulmonar, abdominal, cutánea y diseminada. La primera es la más frecuente; se inicia en el paladar y por contigüidad afecta nariz, ojos, cerebro y meninges. El síntoma más común es la fiebre (51%) aun bajo tratamiento con antibiótico. Se manifiesta por edema y zonas de necrosis, que pueden ser muy destructivas (figs. 103-5 y 103-6). La

Figura 103-5. Mucormicosis rinocerebral.

booksmedicos.org

Figura 103-6. Mucormicosis: lesiones destructivas.

forma cutánea pura es rara, se manifiesta por zonas purpúricas y necróticas bajo zonas cubiertas por esparadrapo, se observa en diabéticos y ante infección por VIH/sida.

En el examen directo con solución de Lugol, hidróxido de potasio (KOH) o negro de clorazol se encuentran filamentos largos y anchos, de 10 a 20 µm de diámetro, y en los cultivos en medio de Sabouraud sin antimicóticos (cicloheximida) se obtienen hongos de crecimiento rápido (12 a 48 h), en especial *R. arrhizus* (60%) y *R. rhizopodoformis* (10 a 15%). En la biopsia se observan necrosis, infiltrados inflamatorios, trombosis capilar e hifas fúngicas gruesas que se tiñen muy bien con ácido peryódico de Schiff (PAS) y con tinción de Gomori-Grocott (fig. 103-7).

El tratamiento debe ser rápido y enérgico, con terapéutica específica de la enfermedad fundamental, desbridamiento quirúrgico, y administración de anfotericina B por vía intravenosa. Luego de la resolución de la etapa aguda puede continuarse con derivados triazólicos. Ante intolerancia a la anfotericina, el siguiente fármaco más adecuado es el posaconazol por vía oral, 200 mg cuatro veces al día (se inicia con 5 mg/día y se incrementa hasta 20 mg/día); el voriconazol y la caspofungina carecen de actividad contra mucorales. El pronóstico es muy ominoso; en pacientes hemato-oncológicos la mortalidad es de 64%.

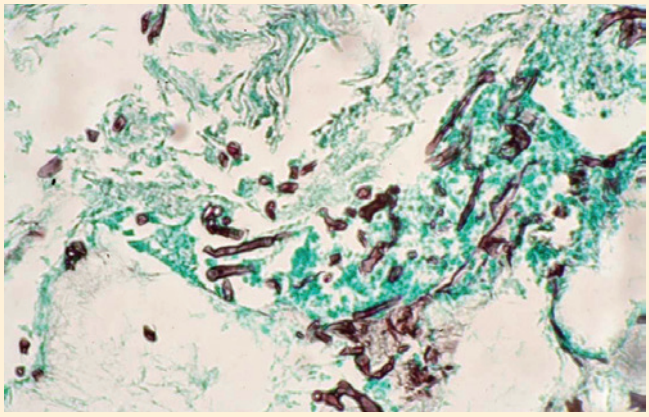


Figura 103-7. Mucormicosis: filamentos cenocíticos (Gomori-Grocott, 40×).

103b • Rinoescleroma o escleroma respiratorio

Es una infección granulomatosa crónica, recidivante, que se observa con poca frecuencia, producida por un diplococo gramnegativo, *Klebsiella rhinoscleromatis* (*K. pneumoniae* subespecie *rhinoscleromatis*) o bacilo de Friesch.

Es de distribución mundial, con predominio en los trópicos. Es endémica en 25 países; se han descrito casos en Polonia, República Checa, Rusia, Hungría, Egipto, Estados Unidos, y en Latinoamérica desde México hasta Argentina. Afecta a ambos sexos, con mayor incidencia a los 35 años de edad y en el nivel socioeconómico bajo. Al parecer se adquiere por contacto intrafamiliar íntimo y prolongado.

Afecta la parte alta de las vías respiratorias, en especial la nariz, labio superior, faringe y laringe. Al principio se presenta rinitis crónica y sensación de obstrucción nasal (estadio exudativo, rinítico o catarral), y más tarde lesiones nodulares (estadio proliferativo o granulomatoso) que se pueden ulcerar y cubrir de costras (fig. 103-8), posterior al tratamiento o en la evolución natural existen estenosis y alteraciones anatómicas (estadio esclerótico); destruye la parte central de la cara y la deforma, y se acompaña de alteraciones de la voz, el gusto y el olfato.

Figura 103-8. Rinoescleroma.

booksmedicos.org

En el estudio histopatológico se encuentra un granuloma compuesto por histiocitos vacuolados (células de Mikulicz), linfocitos, células plasmáticas y cuerpos de Russell. Pueden realizarse pruebas de fijación del complemento, aglutinación e incluso inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa; se desarrolla una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]).

El mejor tratamiento son los periodos hasta de seis meses con ciprofloxacina, 500 mg dos veces al día, tetraciclinas, 2 g/día; minociclina, 100 a 200 mg/día o rifampicina; esta última se alterna con trimetoprim-sulfametoxazol, durante 3 a 6 meses; estreptomicina, 1 g/día, de acuerdo a la tolerancia o hasta 60 g. También se ha usado cefalexina, kanamicina, eritromicina, cloranfenicol o vibramicina. Los tratamientos anteriores pueden combinarse con ciclofosfamida, tratamiento quirúrgico con escisión endoscópica, criocirugía y láser de dióxido de carbono (CO_2).

Tratamiento

Los más adecuados son los triazoles como el itraconazol, 300 mg/día, durante 6 a 12 meses, y después 100 mg/día durante 1 o 2 años, o fluconazol, 200 a 400 mg/día por lo menos durante seis meses. También da buenos resultados el ketoconazol, 400 mg/día (dos tabletas) hasta la desaparición de las lesiones, y después 200 mg/día, durante un mínimo de tres años; deben vigilarse las enzimas hepáticas, y existe la posibilidad de ginecomastia por bloqueo de la síntesis de testosterona. En formas meníngeas se recomienda el fluconazol y el voriconazol. Otra alternativa es el trimetoprim-sulfametoxazol, 160/180 mg dos veces al día durante 4 a 6 meses hasta obtener remisión clínica; se recomienda administrar 50% de la dosis durante un año más a fin de evitar recidivas.

La anfotericina B debe reservarse para enfermos graves (cap. 102). Se ha usado miconazol, 3 g/día por vía parenteral, o 600 mg/día por vía oral (VO); econazol, 1 g/día por vía parenteral, o 600 mg/día VO. Se recomienda no suspender el tratamiento sino hasta comprobar ausencia de síntomas después de dos años, estabilización de las alteraciones radiográficas en el tórax, estudio serológico negativo o cicatriz serológica y, de ser posible, una prueba de paracoccidioidina con resultados positivos.

En un paciente se utilizó con éxito terbinafina, 250 mg dos veces al día durante seis meses. Es esperanzadora la administración coadyuvante de linfocinas e inmunomoduladores y de un inmunoestimulante intravenoso a base de glucanos, se estudia una tiosemicarbazida. A veces se requieren maniobras quirúrgicas. En algunos casos puede haber minusvalidez por las complicaciones; las formas diseminadas pueden ser letales.

Bibliografía

Abreu e Silva MÁ, Salum FG, Figueiredo MA, Cherubini K. *Important aspects of oral paracoccidioidomycosis—a literature review.* Mycoses. 2013; 56(3):189-99.

Alcalá-Pérez D, Ramos AC, Navarrete G. *Rinoescleroma. Comunicación de un caso*. Dermatol Rev Mex 2009; 53(3):156-9.

Ameen M, Arenas R, Martínez-Luna E, *et al. The emergence of mucormycosis as an important opportunistic fungal infection: five cases presenting to a tertiary referral center for mycology*. Int J Dermatol 2007; 46:380-4.

Ameen M, Talhari C, Talhari S. *Advances in paracoccidioidomycosis*. Clin Exp Dermatol 2010; 35(6):576-80.

Arantes TD, Bagagli E, Niño-Vega G, *et al. Paracoccidioides brasiliensis and Paracoccidioides lutzii, a secret love affair*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2015;57 Suppl 19: 25-30.

Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 5a ed. México. McGraw-Hill/Interamericana 2011:203-12.

Bocca AL, Amaral AC, Teixeira MM, *et al. Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues.* Future Microbiol 2013; 8(9):1177-91.

Caballero S, Arenas R, Vega-Memije ME, *et al. Paracoccidioidomicosis: comunicación de un caso tratado con fluconazol*. Medicina Oral 1998; 3:1-5.

Canteros CE. *Paracoccidioidomicosis: crónica de una enfermedad olvidada*. Medicina (B Aires). 2018; 78(3):180-184.

Carnovale S, Daneri GL. *Lichtheimia sp. en un paciente inmunodeprimido.* Rev Argent Microbiol 2014; 46(2):161-2.

de Camargo ZP. *Serology of paracoccidioidomycosis*. Mycopathologia 2008; 165(4-5):289-302.

Fernández R, Arenas R. *Paracoccidioidomicosis. Actualización*. Dermatología Rev Mex 2009; 53(1):12-21.

Fevre C, Passet V, Deletoile A, *et al. PCR-based identification of Klebsiella pneumoniae subsp. rhinoscleromatis, the agent of rhinoscleroma*. PloS Negl Trop Dis 2011; 5(5):e1052.

García-Romero MT, García-Méndez J, Arenas R. *Mucormycosis in hematologic patients: A review*. N Dermatol Online 2011; 2(1):3-7.

Gegembauer G, Araujo LM, Pereira EF, *et al. Serology of Paracoccidioidomycosis Due to Paracoccidioides lutzii.* PLoS Negl Trop Dis 2014; 8(7):e2986.

booksmedicos.org

Goldani LZ, Sugar AM. *Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview.* Clin Infect Dis 1995; 21(5):1275-81.

Kolekar JS. *Rhinocerebral mucormycosis: a retrospective study.* Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2015; 67(1):93-6.

Lenhard-Vidal A, Assolini JP, Ono MA, *et al. Paracoccidioides brasiliensis and P. lutzii antigens elicit different serum IgG responses in chronic paracoccidioidomycosis.* Mycopathologia 2013; 176(5-6):345-52.

Marcus M. Teixeira MM, Theodoro RC, *et al. Phylogenetic analysis reveals a high level of speciation in the Paracoccidioides genus.* Molecular Phylogenetics and Evolution 2009; 52:273–283.

Marques SA. *Paracoccidioidomycosis.* Clin Dermatol. 2012 Nov-Dec; 30(6):610-5.

Mendes RP, Cavalcante RS, Marques SA, *et al.* Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil. Open Microbiol J 2017; 11:224-282.

Morejón KM, Machado AA, Martínez R. *Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study*. Am J Trop Med Hyg 2009; 80(3):359-66.

Mukara BK, Munyarugamba P, Dazert S, Löhler J. *Rhinoscleroma: a case series report and review of the literature.* Eur Arch Otorhinolaryngol 2014; 271(7):1851-6.

Negroni R. *Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis, Lutz's Mycosis)*. Int J Derm 1993; 32(12):847-59.

Ollague JM, Zurita de AM, Calero G. *Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis) successfully treated with terbinafine: first case report*. Br J Dermatol 2000; 143:188-91.

Pérez-Uribe A, Molina de Soschin D, Arenas R, *et al. Mucormicosis cutánea primaria en una paciente con virus de la inmunodeficiencia humana*. Rev Iberoam Micol 2005; 22: 116-119.

Restrepo AM. *Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis).* En Jacob PA, Nall L. *Antifungal drug therapy: a complete guide for practitioners*. New York: Marcel-Dekker 1990: 181-205.

Teixeira Mde M, Theodoro RC, Oliveira FF, *et al. Paracoccidioides lutzii sp. nov.: biological and clinical implications.* Med Mycol. 2014; 52(1):19-28.

Turissini DA, Gomez OM, Teixeira MM, *et al. Species boundaries in the human pathogen Paracoccidioides.* Fungal Genet Biol 2017; 106:9-25.

booksmedicos.org

Criptococosis

CAPÍTULO 104

Sinonimia

Enfermedad de Busee-Buschke, blastomicosis europea.

Definición

Micosis oportunista de origen exógeno, causada por especies de *Cryptococcus complex* (*C. neoformans* y *C. gattii*); es de evolución aguda, subaguda o crónica; puede afectar cualquier víscera, músculo, hueso, piel y mucosa, pero tiene una particular afinidad por el sistema nervioso central (SNC). Ocurre por lo regular en personas con alteraciones inmunitarias, en especial formas hematógenas diseminadas.

Datos epidemiológicos

Enfermedad rara y cosmopolita. *C. neoformans* tiene distribución mundial y *C. gattii* es responsable de < 20% de los casos en climas tropicales y subtropicales como Nueva Guinea, Australia, y Sudamérica. Afecta a personas de cualquier edad o sexo, aunque predomina entre los 30 y 60 años de edad y en individuos debilitados con enfermedad de Hodgkin, leucemias, sarcoidosis, linfopenia idiopática, diabetes o colagenopatías, lo mismo que en pacientes que reciben antibióticos, glucocorticoides o inmunosupresores. En la actualidad se calculan un millón de casos de meningitis y 625 000 defunciones. Es un indicador importante de sida (6 a 13%); en 80% de estos pacientes se debe a *C. neoformans,* variedad *neoformans* (D) o variedad *grubii* (A); en Estados Unidos y el Reino Unido se observa sobre todo el serotipo A (83% en comparación con 12.5%), y en el resto de Europa el serotipo D; este último parece tener predilección por la piel y por pacientes de mayor edad; esta preferencia geográfica y dermotropismo puede estar relacionada con la sensibilidad térmica, puesto que el serotipo D es más susceptible al calor. Se presentaba en 6 a 50% de pacientes con sida, y era la cuarta infección importante en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); después de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART) ha disminuido a cifras de 0.2 a 0.9 casos por 100 000 habitantes.

En África, antes de la epidemia de sida, 90% de las infecciones se originaba por la variedad *gattii*; ahora la causa es la variedad *neoformans*. Esto quizá se deba a que la enfermedad es urbana y los pacientes no están expuestos a la fuente del ambiente, o a que esta variedad es más virulenta en sujetos con infección por VIH. En México se observan casos por *C. neoformans*, *C. gattii*, y la var. *grubii*. La mortalidad es de 17 a 37%, y el índice de recidiva, de 50 a 90%.

Etiopatogenia

El hongo causal es *Cryptococcus* sp. *complex* (*C. neoformans* y *C. gattii*), levadura cosmopolita que se ha encontrado como saprofito en la naturaleza, frutas fermentadas, leche de varios animales, suelo y, sobre todo, excremento de algunas aves. Hay 37 especies del género, pero rara vez otras especies producen enfermedad en humanos, como *C. laurentii* y *C. albidus*. Los criadores de palomas pueden tener la infección, según se demuestra por títulos altos de anticuerpos, pero no presentan la enfermedad.

En humanos se han informado cinco serotipos y tres variedades biológicamente distintas: *C. neoformans* variedades *neoformans* (serotipos D y AD) y variedad *grubii* (A), y *C. gattii* (serotipos B y C). Los serotipos se basan en epítopes y reacciones de aglutinación capsular. Casi todos los microorganismos aislados de nichos aviares e infecciones en humanos son tipo A o D, que se han informado en todo el mundo, y su nicho ecológico se encuentra en el guano de palomas, pollos y otras aves, o en madera en descomposición; *C. gattii* tiene distribución geográfica restringida, prevalece en regiones tropicales y subtropicales, y se ha aislado particularmente en Australia y California; se relaciona con la presencia de eucaliptos (*Eucaliptus camaldulensis*) y de árboles gomíferos rojos (*E. tereticornis*, *E. gomphocephala*). La diseminación en el mundo puede vincularse con la exportación de los árboles.

La fisiopatología aún no se conoce bien. El hongo penetra por inhalación a través de los alvéolos. La respuesta inmunitaria es iniciada por los macrófagos y los linfocitos CD4+ y CD8+. La presencia de linfocitos CD4+ es crucial para la defensa en personas inmunocompetentes, pero los linfocitos CD8+ pueden participar en la activación de citocinas con efecto anticriptocócico. Ocurre diseminación hematógena en 10% de los afectados, sobre todo en inmunodeprimidos, por la falta de un sistema inmunitario celular eficiente; puede afectar cualquier órgano, pero muestra una predilección por el cerebro y las meninges. La forma cutánea primaria es excepcional.

booksmedicos.org

Clasificación

Pulmonar, meningoencefalitis, cutánea, mucocutánea, ósea, y visceral.

Cuadro clínico

El periodo de incubación es de 14 a 25 días; en caso de afección sistémica es de 1 a 3 meses. La afección pulmonar puede ser asintomática; en el SNC se manifiesta por cefalea (75%), náuseas y vómito (10%), confusión y otras alteraciones mentales. Las lesiones cutáneas son únicas o múltiples; se presentan en 10 a 20% en cualquier localización, pero predominan en cara, cuello y tórax. Se observan pápulas; papulopústulas acneiformes, furunculoides, moluscoides, o nódulos ulcerados y úlceras (fig. 104-1); pueden llegar a la hipodermis (paniculitis) o estar cubiertas de costras o escaras; los bordes son violáceos y dolorosos a la palpación; pueden simular fascitis necrosante, pioderma gangrenoso o sarcoma de Kaposi; pueden cicatrizar solas o persistir, con tendencia a la fistulización.

Por lo general se presentan fiebre (65%) y poca alteración del estado general: se ha informado afección muscular inicial. La evolución es crónica y lenta, con remisiones parciales.

En 60% de los casos en pacientes con sida se presenta meningoencefalitis, que es de evolución muy rápida; en dos semanas la mortalidad es muy alta. En 10% ocurre afección pulmonar, y puede haber infecciones concomitantes debidas a *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*), *Mycobacterium avium-intracellulare* e *Histoplasma capsulatum*. La afección ocular puede ser consecutiva a otras localizaciones, y relacionarse con trasplante de córnea o queratoplastia. La forma cutánea primaria es excepcional, afecta las partes expuestas del cuerpo con antecedente de traumatismo, se manifiesta por una placa infiltrada, necrótica, ulcerada o de aspecto tumoral.

Figura 104-1. **A.** y **B.** Criptococosis: lesión ulcerada y nodular en un paciente con sida.

Datos histopatológicos

Se pueden observar dos imágenes diferentes: hiperplasia epidérmica y presencia de masas mucosas de aspecto gelatinoso con muchas levaduras con cápsula y poca reacción inflamatoria, o una reacción granulomatosa con linfocitos, eosinófilos y células gigantes tipo Langhans, y pocas levaduras. En el examen con hematoxilina y eosina, la cápsula que rodea las levaduras se observa clara; con mucicarmín, PAS y Giemsa, roja, y con Fontana-Masson y Gomori-Grocott, oscura (de color café [marrón] o negra) (fig. 104-2). No se tiñe con rojo Congo.

Estudios de laboratorio

El examen directo del exudado con tinta china diluida muestra fácilmente el criptococo como una levadura de 4 a

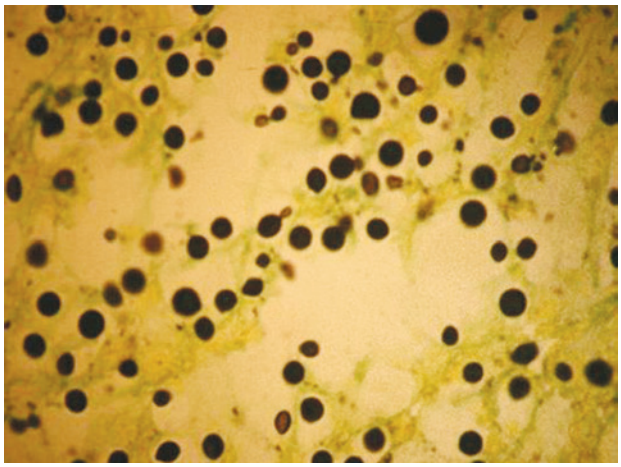


Figura 104-2. *Cryptococcus neoformans*: estudio histopatológico (Gomori-Grocott, 100×).

booksmedicos.org

Figura 104-3. *Cryptococcus neoformans*: cultivo en medio de Sabouraud.

8 µm de diámetro, rodeada de una cápsula mucoide 2 a 3 veces más grande, que no se colorea con la tinta; rara vez se observan filamentos.

Los cultivos a partir de exudado, orina, sangre, líquido cefalorraquídeo o médula ósea deben realizarse a 32 a 37°C en medio de Sabouraud u otros medios de cultivo sin cicloheximida (Actidione), que inhibe su crecimiento. En general, el hemocultivo resulta positivo, así como el cultivo de orina y de secreción prostática obtenida por masaje. En primocultivos las colonias se desarrollan en 48 h; son blancas o amarillentas, lisas y brillantes, y de aspecto mucoso (fig. 104-3); en el examen al microscopio con tinta china el aspecto es similar al que se observa en el examen directo (fig. 104-4).

Cryptococcus neoformans es el único del género que usa la enzima fenoloxidasa; es posible efectuar esta prueba al hacer el cultivo en un medio con semillas pulverizadas de *Guizotia abyssinica* (medio de Staib o agar ácido cafeico o agar de semillas de Níger), donde adopta un color ocre (fenoloxidasa-positivo). También se puede sembrar en un medio preparado con semillas de girasol (*Helianthus annuus*); si se siembra *C. gattii* en agar canavanina glicina azul de bromotimol sódico (CGB), da una prueba positiva: el medio cambia de color desde amarillo oro hacia azul cobalto, este cambio no se observa en *C. neoformans*.

El criptococo no fermenta los azúcares, pero asimila la dextrosa, galactosa, maltosa y sacarosa. Hidroliza la urea, pero no utiliza el nitrato de potasio. Inoculado al ratón blanco por vía intravenosa o intracraneal causa enfermedad letal en pocos días, en la que se observa el parásito en el cerebro y las vísceras.

En suero y el líquido cefalorraquídeo (LCR) se realizan pruebas para buscar antígenos (aglutinación de partículas de látex) o anticuerpos (anticuerpos fluorescentes indirectos), positivas en 77 a 99%; fijación de complemento y valoración inmunosorbente ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA]). Una prueba con resultados positivos es altamente indicativa de enfermedad diseminada, y los títulos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El aumento de anticuerpos con disminución de antígenos indica buen pronóstico.

En el LCR las alteraciones son leves; ocurre incremento de la presión, leucocitosis con predominio linfocítico, aumento de proteínas y, en 50%, hipoglucorraquia. El examen con tinta china resulta positivo en 50%, y la aglutinación de látex en 90%.

En los pacientes con sida, la meningoencefalitis casi siempre se acompaña de recuentos de linfocitos CD4+ de menos de 100, y en 75% se logra detectar el criptococo en el LCR; en este último se encuentra disminución de leucocitos y aumento de la presión, con ligeras anormalidades de las proteínas y la glucosa. La valoración de antígenos en el suero y LCR es sensible y específica, pero da positivos falsos con *Trichosporon*.

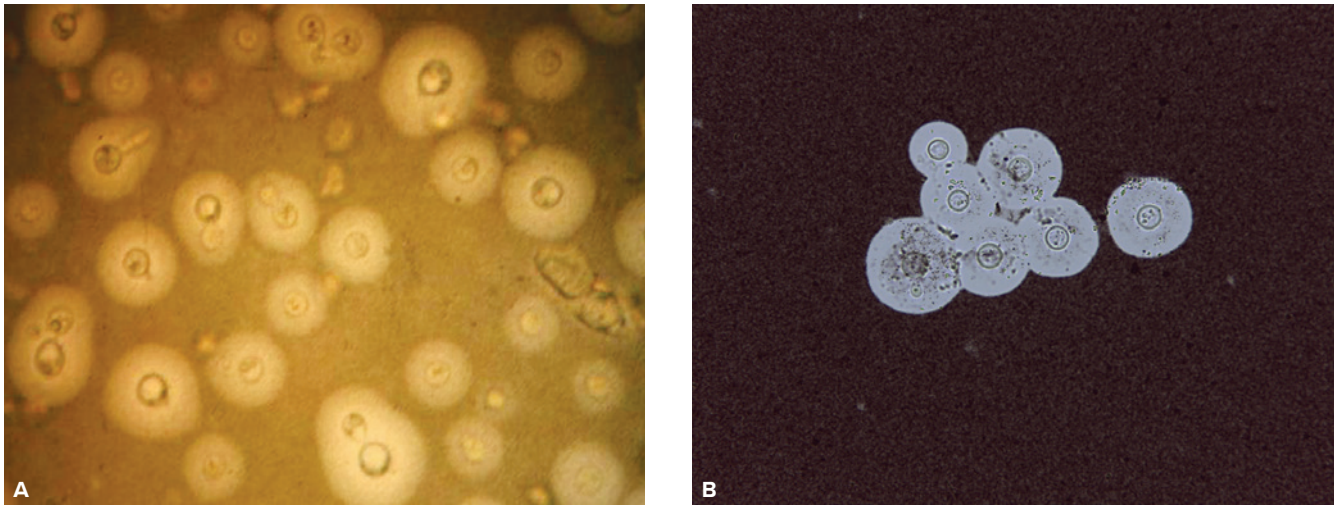


Figura 104-4. **A.** y **B.** *Cryptococcus neoformans*: examen con tinta china (100×).

booksmedicos.org

Son útiles la radiografía de tórax o la tomografía computarizada de la cabeza. Ante criptococosis deben practicarse pruebas de anticuerpos para detección de VIH.

Cryptococcus tiene seis genotipos; en la detección del polimorfismo son útiles la electroforesis enzimática de *loci* múltiples, el cariotipo electroforético, la huella genética de DNA, reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]), análisis de polimorfismo del DNA amplificado con cebadores arbitrarios (*random amplified polymorphic* DNA [RAPD]).

Diagnóstico diferencial

Acné (fig. 2-2), ectima (fig. 77-1), micobacteriosis cutáneas (figs. 84-1 a 84-5).

Tratamiento

Anfotericina B, 0.2 a 1 mg/kg/día como dosis total (1 a 3 g), se hospitaliza al paciente para administrarla por venoclisis en dosis pequeñas y progresivas cada 2 a 3 días (cap. 102); puede combinarse con: 5-fluorocitosina (5FC) por vía oral, 75 a 150 mg/kg/día durante 6 a 8 semanas; después el más indicado es el fluconazol, 100 a 400 mg/día y luego 100 a 200 mg/día, de preferencia por vía intravenosa (IV); también puede usarse itraconazol, 400 mg/día al principio, y 200 mg como dosis de sostén; ketoconazol, 200 a 400 mg/día. A fin de reducir la mortalidad en pacientes con sida y meningitis, las guías recomiendan combinar 5FC con anfotericina B durante dos semanas, luego puede continuarse con fluconazol, 400 mg/día, por un mínimo de 10 semanas. En pacientes con sida el tratamiento debe sostenerse ante cifras de linfocitos CD4+ menores de 200/mm^3, se aconseja que se administre de por vida. El riesgo es alto en pacientes con infección por VIH y recuentos de linfocitos CD4+ menores de 100/mm^3. Los triazoles son preventivos ante cifras menores de 50/mm^3.

No se recomiendan los nuevos antifúngicos, como el voriconazol y la caspofungina. Se encuentran en estudio vacunas y anticuerpos monoclonales.

El pronóstico depende fundamentalmente de la enfermedad de base. La evolución de la enfermedad pulmonar es muy variable; puede observarse colonización asintomática en los pulmones. En casos meníngeos y en pacientes con sida la mortalidad es de 75 a 100%. La afección prostática es importante, pues puede ser un reservorio durante el tratamiento.

Bibliografía

Bordel-Gómez MT, Zafra-Cobo MI, Cardenoso-Álvarez ME, *et al. Celulitis necrotizante como primera manifestación de una criptococosis diseminada.* Actas Dermosifiliogr 2011; 102(4):297-307.

Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. *Cryptococcus gattii infections.* Clin Microbiol Rev 2014; 27(4):980-1024.

da Cunha Colombo Er, Mora DJ, Silva-Vergara ML. *Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) associated with Cryptococcus neoformans infection in AIDS patients*. Mycoses 2011; 54(4):e178-82.

Day JN, Chau TH, Wolbers M, *et al. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis.* N Eng J Med 2013; 368; 14:1291-1302.

Jarvis JN, Dromer F, Harrison TS, Lortholary O. *Managing cryptococcosis in the immunocompromised host*. Curr Opin Infect Dis 2008; 21(6):596-603.

Kwon-Chung KJ, Fraser JA, Doering TL, *et al. Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii, the etiologic agents of cryptococcosis.* Cold Spring Harb Perspect Med 2014 1;4(7):a019760.

Marques SA, Bastazini Jr I, Martins AL, *et al. Primary cutaneous cryptococcosis in Brazil: report of 11 cases in immunocompetent and immunosuppressed patients.* Int J Dermatol 2012; 51:780-784.

Mitchell TG, Perfect JR. *Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev 1995; 8(4):515-8.

Olivares LR, Martínez KM, Cruz RM, *et al. Genotyping of Mexican Cryptococcus neoformans and C. gattii isolates by PCR-fingerprinting*. Med Mycol 2009; 47(7):713-21.

Patel NC, Ewanowski C, Kupiec-Banasikowska A, Hogan KP. *Disseminated Cryptococcus neoformans: case report and review of the literature*. Cutis 2009; 84(2):93-6.

Ritter M, Goldman DL. *Pharmacotherapy of cryptococcosis.* Expert Opin Pharmacother 2009; 10(15):2433-43.

Rodríguez-Goncer I, Bongomin F, Doran HM, *et al. A case of pulmonary cryptococcoma due to Cryptococcus gattii in the United Kingdom.* Med Mycol Case Rep. 2018 Mar 19;21:23-25. doi: 10.1016/j.mmcr.2018.03.007. eCollection 2018 Sep.

Santos-Gandelman J, Rodrigues ML, Machado Silva A. *Future perspectives for cryptococcosis treatment.* Expert Opin Ther Pat 2018; 28(8):625-634.

Sundaram C, Shantveer GU, Umabala P, Lakshmi V. *Diagnostic utility of melanin production by fungi: Study on tissue sections and culture smears with Masson-Fontana stain.* Indian J Pathol Microbiol 2014; 57(2):217-22.

booksmedicos.org

SECCIÓN XIV

Virosis cutáneas

Contenido

Capítulo 105. Herpes simple
Capítulo 106. Varicela
Capítulo 107. Herpes zóster
Capítulo 108. Molusco contagioso
Capítulo 109. Nódulo de los ordeñadores y Orf
Capítulo 110. Rubéola
Capítulo 111. Sarampión
Capítulo 112. Dengue
Capítulo 113. Verrugas virales
Capítulo 114. Condilomas acuminados
Capítulo 115. Epidermodisplasia verruciforme

CAPÍTULO 105

Herpes simple

Sinonimia

Fuegos, fogazos.

Definición

Infección producida por virus del herpes simple (HSV)-1 y 2, que afectan piel y mucosas oral o genital. El término herpes proviene del griego *herpein* que significa serpentear. Se caracteriza por grupos de vesículas que se asientan en una base eritematosa, y desaparecen solas sin dejar inmunidad, por lo que pueden ser recidivantes. No hay terapéutica específica.

Datos epidemiológicos

El VHS-1 es endémico en el mundo, altamente transmisible y afecta a todas las razas. La mayoría de las infecciones se adquieren durante la infancia y permanecen toda la vida. Su infección es una de las causas más frecuentes de ceguera de origen corneal en países desarrollados.

La OMS estimó en 2012 una prevalencia de VHS-1 de 3 709 millones de personas (67% de la población) de 0 a 49 años, el 50.3% en el sexo masculino y 49.7% en el femenino, los 3 grupos de edad más afectados fueron el de 20-24 años (12.2%), 25-29 (11.9%) y 15-19 (11.3%). El mayor porcentaje en el Pacífico Occidental 27.2%, después Asia Suroriental 24%, África 19%, Europa 10.6%, Mediterráneo Oriental 10.5% y las Américas 8.7%.

Los casos nuevos estimados fueron 119 millones: en África 29.4%, Asia Suroriental 22.7%, Pacífico Occidental 19.3%, Mediterráneo Oriental 10.9%, las Américas 9.2% y Europa 8.5%.

El VHS-1 también causa herpes genital, cuyo estimado es de 140 millones de personas de 15 a 49 años, la mayor morbilidad en las Américas, Europa y el Pacífico Occidental. En los países de ingresos altos ha disminuido el número de infecciones en la población infantil, probablemente por la mejora en las condiciones de higiene y de vida; en cambio, ha aumentado el riesgo de contraer el virus por contacto bucogenital. En 2015 el estimado de infecciones genitales por VHS-2 fue de 417 millones en personas de 15 a 49 años de edad. Hay más mujeres que hombres infectados por HSV-2.

En Estados Unidos, durante 2015-2016 la prevalencia de VHS-1 fue de 47.8% en el grupo de 14 a 49 años, el 71.7% correspondió a personas de origen mexicano. En cuanto al VHS-2, la prevalencia fue de 11.9%, el 34.6% en personas negras no hispanas; los dos serotipos fueron más frecuentes en mujeres y su recurrencia aumentó progresivamente por grupos de edad.

En México, los casos de herpes virus genital son de notificación obligatoria en el sector salud. En el periodo 2013-2017 se reportaron 20 524 casos, 46.8% en el grupo de 25 a 44 años, seguido de 18,02% entre las personas de 20 a 24

booksmedicos.org

años y 9.88% entre las de 50 a 59 años. El 52% de los casos se reportó en el sexo femenino y 48% en el masculino.

La tasa de incidencia en 2017 fue de 6.06 por 100 000 habitantes mayores de 10 años; 17 estados se encuentran con tasas por arriba de la media nacional: Tamaulipas, 21.27; Baja California, 13.10; Colima, 13.07; Sinaloa, 12.43; Chihuahua, 11.96; Tabasco, 11.87; Zacatecas, 10.39; Guerrero, 10.39; Nayarit, 9.71; Baja California Sur, 9.34; Campeche, 9.01; Chiapas, 7.86; Nuevo León, 7.18; Sonora, 7.12; Oaxaca, 6.96; Tlaxcala, 6.77; y San Luis Potosí, 6.72.

El herpes neonatal puede ocurrir en aproximadamente 10 de cada 100 000 nacimientos en el mundo, el riesgo es mayor cuando la madre adquiere la infección por VHS por primera vez al final del embarazo, puede provocar discapacidad neurológica permanente o la muerte.

La infección por VHS-2 aumenta aproximadamente el triple el riesgo de contraer una infección por VIH. Se presenta en 60 a 90% de las personas infectadas por el VIH. Las personas con infección por VIH y VHS-2 tienen más probabilidades de transmitir el VIH a otras personas. La infección con VHS-2 en personas que viven con VIH (y otras personas inmunocomprometidas), a menudo tiene una presentación más grave y recurrencias más frecuentes. En la enfermedad del VIH avanzada, el VHS-2 puede provocar complicaciones graves como meningoencefalitis, esofagitis, hepatitis, neumonitis, necrosis retiniana o infección diseminada. En embarazadas, la prevalencia de VHS-2 oscila entre 8.7% y 71.2%; en Brasil se encontró que el 59.7% eran IgG positivas y 3.75 con IgM del VHS-2.

Etiopatogenia

El virus del herpes pertenece a la familia *Herpesviridae,* junto con el virus de la varicela-zóster, el virus de Epstein Barr, el citomegalovirus y los herpesvirus humanos 6, 7 y 8. VHS-1 y VHS-2 comparten con el VHZ la sub-familia *Alfaherpesvirinae,* cuyas características son: amplio rango de hospedero, ciclo de multiplicación corto, diseminación en cultivos celulares y destrucción del hospedero, ambas rápidas, y con capacidad de permanecer en forma latente, principalmente en células sensoriales.

Se produce por dos tipos de virus de DNA bicatenario, dentro de una cápside icosaédrica, rodeada a su vez de una envoltura que contiene lípidos y está cubierta por antígenos de superficie; ambos tipos se han separado en sus aspectos biológico, bioquímico y serológico en los serotipos 1 y 2 de virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2). El VHS-1 no se transmite por contacto sexual, pero se ha demostrado en 20% de las infecciones genitales. El VHS-2 es de transmisión sexual, pero se ha aislado en lesiones orales, quizá por coito orogenital. En general, aquellos sujetos con anticuerpos contra VHS-2 presentan lesiones genitales, no así quienes tienen anticuerpos contra VHS-1. Mediante análisis de secuencias de nucleótidos de DNA se ha logrado encontrar diferentes cepas tanto del VHS-1 como del VHS-2.

El ciclo de vida del virus del herpes se manifiesta por infección, latencia y transformación celular. Se introduce a una persona susceptible por contacto directo (sexual en el herpes genital), que va seguido por una fase sintomática de invasión y replicación en la célula huésped, después de lo cual sobrevienen muerte y lisis celulares. Se presenta transcripción temprana por medio del ácido ribonucleico (RNA), dependiente del DNA del huésped. Luego el virus se disemina, al parecer por las vías extracelular e intracelular, un proceso que se completa en 5 a 6 horas. A partir de la inoculación epitelial se extiende por los nervios sensitivos hacia ganglios neuronales, donde permanece en forma latente tras la infección.

No se conoce con exactitud el mecanismo de reactivación; se ha propuesto un efecto desencadenante, y manifestación, por oportunismo, casi siempre luego de un cuadro febril, estrés físico o emocional, contacto sexual, menstruación, traumatismos, calor, lupus sistémico y otros. El periodo de incubación en el primer ataque varía desde 2 o 3 días, hasta 20. La respuesta del huésped a la infección es compleja: interacción humoral, celular e innata. Al parecer, los anticuerpos tienen poca influencia en la prevención de la reactivación (no dejan inmunidad), y son más altos en sujetos con recidivas frecuentes.

Las inmunidades innata y adaptativa tienen una función importante en la protección contra VHS-1; el factor transformante-β (TGF-β) es un factor regulador negativo en la respuesta inmune, que aumenta la latencia del virus. La respuesta inmune es permanente, pero no es protectora.

La inmunidad celular intacta tiene importancia en la prevención de enfermedad grave, porque las alteraciones inmunitarias se relacionan con lesiones persistentes o destructivas; actúan contra el virus de los linfocitos CD8 y CD4, células asesinas naturales (NK), y citocinas inflamatorias como el interferón-γ. Una menor exposición al HSV-1 durante la niñez parece dar por resultado incremento del VHS-2. Es discutible el poder oncógeno de estos virus, pero se ha observado que las mujeres con esta infección tienen frecuencia más alta de neoplasia cervicouterina, y los varones con papulosis bowenoide, más antecedentes de infección viral. La erupción variceliforme se relaciona con dermatitis atópica y con alteraciones de la producción de cito cinas, o supresión de éstas (cap. 112).

Por otra parte, las ulceraciones por herpes incrementan el riesgo de infección por VIH; por una relación de cofactor, el virus del herpes puede interactuar con el VIH en el ámbito celular o molecular, y acelerar la rapidez con que este último causa inmunodeficiencia. La infección por VHS-2 es una de las más frecuentes (60 a 90%) en personas con VIH. La prevención de la infección por HSV-2 y el tratamiento de la misma disminuyen de manera considerable las cifras de infección por VIH. El VHS se aísla con más frecuencia cuando el recuento de linfocitos CD4+ disminuye por debajo de 200 células/ml.

Clasificación

I. Estomatitis: herpes labial, gingivoestomatitis herpética.
II. Genital: balanitis o vulvovaginitis herpética.

booksmedicos.org

Figura 105-1. **A.** Herpes labial. **B.** Herpes facial.

III. Otras: proctitis herpética y herpes perianal, queratoconjuntivitis, herpes perinatal y diseminado, panadizo y eccema herpéticos.

Cuadro clínico

En 50 a 75% de los pacientes existen síntomas premonitorios 24 horas antes del episodio, como parestesias o sensación de ardor. Los accesos se caracterizan por una o varias vesículas agrupadas en racimos sobre una base eritematosa (figs.105-1 a 105-3), que a veces se transforman en pústulas.

Después se observan ulceraciones y costras melicéricas; se acompañan de ardor o prurito leve; pueden sobreve-

Figura 105-2. Herpes palpebral.

Figura 105-3. **A, B, C** y **D.** Herpes simple cutáneo: diferentes localizaciones.

booksmedicos.org

Figura 105-4. Primoinfección herpética.

nir adenopatía regional y síntomas generales. La evolución es aguda, y el proceso desaparece de manera espontánea en 1 a 2 semanas; a veces ocurre sólo una vez, pero suele recurrir (principalmente cuando depende de VHS-2) hasta 3 a 8 veces el primer año (53% cada mes, 33% cada 2 a 4 meses y 14% de manera más esporádica), luego de lo cual los brotes se van espaciando. El acceso primario es más grave, con eritema, edema e incluso necrosis (fig. 105-4); dura más tiempo (2 a 6 semanas), y se acompaña de más síntomas locales y sistémicos (cefalea, malestar general y fiebre).

El *herpes labial* se localiza con mayor frecuencia en el límite entre la piel y las mucosas; por ello, predomina en los labios o cerca de la boca (figs.105-1 y 105-4), pero se ha descrito gingivoestomatitis herpética y glositis geométrica herpética. El herpes labial puede acompañarse de eritema polimorfo (cap. 12), 7 a 10 días después de la reactivación (fig. 105-5).

El *herpes genital* afecta el glande o la vulva (fig. 105-6). Los pródromos de dolor localizado, sensibilidad, ardor y hormigueo, pueden dar lugar a manipulación física de las vesículo-ampollas con ruptura y costra subsecuente, excepción observada en los pacientes con paraplejía con lesión medular, que presentan solamente vesículo-ampollas íntegras, sin síntomas acompañantes. El herpes perianal y rectal, que se observa en homosexuales, se acompaña de tenesmo y exudados rectales; a veces se complica con retención urinaria. El panadizo herpético, en los niños, puede afectar los dedos, por autoinoculación, casi siempre a partir de una infección oral (fig. 105-6B); en adultos depende del

Figura 105-5. Eritema polimorfo secundario a herpes simple.

Figura 105-6. **A.** Herpes genital. **B.** Panadizo herpético. **C.** Herpes vulvar.

booksmedicos.org

VHS-2, y se produce por contacto digitogenital. Puede haber afección de cualquier parte del cuerpo, como las mejillas, párpados, muslos y nalgas (figs.105-2 y 105-3).

El *herpes neonatal* casi siempre se debe a VHS-2 (75%), y es una forma rara, diseminada (75%) y grave; en ocasiones se confunde con impétigo. Según su aparición, las lesiones pueden clasificarse desde los tipos localizados (piel, ojos, boca, prevalencia 45%); sistema nervioso central (30%), hasta la variante diseminada (25%), de muy mal pronóstico. Puede acompañarse de fiebre, síntomas generales y afección sistémica (sistema nervioso central, hígado, bazo o vías respiratorias). De hecho, se recomienda descartar la infección por herpes neonatal en aquellos recién nacidos con lesiones cutaneomucosas, afección del sistema nervioso central o cuadro séptico de origen no aclarado. Es frecuente en prematuros de 4 a 5 días de edad, contagiados al nacer por vía vaginal, por rotura prematura de membranas, o por contaminación por el personal de enfermería; el riesgo disminuye si se realiza cesárea con membranas intactas o antes de las 4 horas tras la rotura. Para que ocurra esta transmisión es necesaria la excreción viral genital, con o sin síntomas, en el momento del parto. El *eccema herpético* o *erupción variceliforme de Kaposi-Juliusberg* (fig. 106-6) es una forma grave, con vesiculopústulas diseminadas; en ocasiones es mortal. Afecta más a pacientes con dermatitis atópica, enfermedad de Hailey-Hailey, eritrodermia ictiosiforme congénita, VIH/sida y enfermedad de Darier, y es originado preferentemente por VHS-1.

En pacientes con infección por VIH, las ulceraciones en piel son extensas, especialmente en el área anogenital, y se extienden hacia tejidos profundos; puede haber afección de vísceras y suscitar esofagitis, neumonía, hepatitis o encefalitis. Es conveniente considerar que toda úlcera crónica en un caso de sida depende de VHS-1 o 2, en tanto no se demuestre lo contrario.

La *meningoencefalitis* por virus del herpes es más frecuente de lo que se cree, pero se diagnostica excepcionalmente.

Datos histopatológicos

En sujetos con alteraciones inmunitarias, y ante úlceras crónicas, puede realizarse biopsia; es mejor fijar el espécimen en solución de Bouin. Se encuentra una vesícula intraepidérmica con degeneración balonizante y reticular, que da lugar a células gigantes multinucleadas con cambios virales nucleares (células en bolsa de canicas). Se han comunicado casos de seudolinfomas en relación con la infección por herpes simple, pudiendo imitar linfomas cutáneos T, B o procesos linfoproliferativos CD30+.

Datos de laboratorio

Puede ser útil el citodiagnóstico de Tzanck (cap. 1), que revela células gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusión nucleares, que al teñirlas con el colorante de Wright o Giemsa, se observan células fusionadas con varios núcleos, sincitios, así como inclusiones nucleares de Cowdry (fig. 105-7). Son técnicas para el diagnóstico el cultivo viral, la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]) y el estudio serológico. En la práctica no se miden anticuerpos ni antígenos, no se efectúan cultivos ni hibridación de ácido nucleico. Los estudios deben realizarse en muestras de lesiones tempranas. La detección de anticuerpos solo es de utilidad para confirmación de la primoinfección y estudios epidemiológicos. Se encuentran en investigación técnicas de termografía infrarroja para cuantificar actividad durante la etapa prodrómica. Con inmunoelectrotransferencia Western se puede distinguir entre el VHS-1 y el VHS-2.

Diagnóstico diferencial

Sífilis temprana (fig. 51-1), herpes zóster (fig. 107-3), candidosis oral o genital (figs. 96-2 y 96-10), síndrome de Stevens-Johnson (fig. 13-1), dermatitis por contacto (fig. 4-2), impétigo (fig. 72-1), enfermedad de Behçet (figs. 164-7 y 164-8), escabiasis (fig. 88-4), aftas (fig. 105-8).

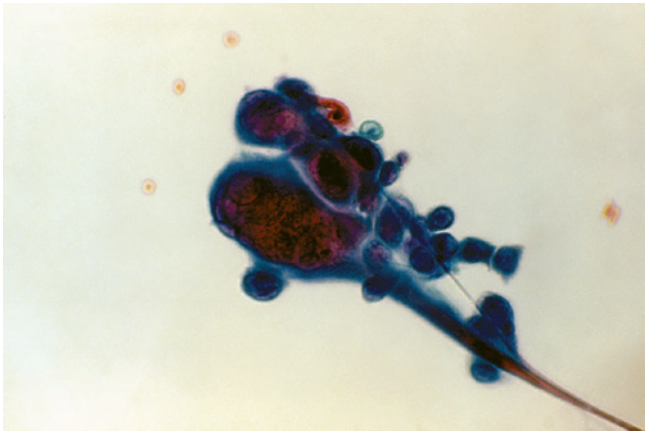


Figura 105-7. Células gigantes en el citodiagnóstico (lactofenol, 100×).

105a • Aftas

Sinonimia

Estomatitis aftosa recurrente, periadenitis mucosa necrótica *recurrens*, aftas mayores, menores o herpetiformes.

Definición

Afta, del griego *aphtay* y del latín *aphta*, significa quemadura. Úlceras orales únicas o múltiples, dolorosas y recurrentes, de 2 a 3 mm hasta más de 1 cm de diámetro. Se clasifican en mayores, menores y herpetiformes.

booksmedicos.org

Datos epidemiológicos

Enfermedad ulcerosa más común de la mucosa bucal, más frecuente de 10 a 40 años de edad. La prevalencia global varía de acuerdo a la población y método utilizado, con intervalo de 5 a 66%, en Irán fue de 25.2%, en la India de 1.5 a 31.3%, en Turquía de 1.2 a 2,7%, en China de 1.5%, en Arabia Saudita de 0.4%, en adolescentes de Italia de 18%, y en México la tasa es de 8.58 por 1 000 pacientes de 15 a 97 años.

Las aftas menores y mayores se observan en ambos sexos por igual; con inicio entre los 5 y 19 años de edad, y las herpetiformes de los 20 a 29 años, predominan en mujeres.

Etiopatogenia

Se desconoce; se han relacionado con factores hereditarios (puede haber antecedentes familiares, pero no está clara la relación con antígenos leucocitarios humanos [*human leukocyte antigen*, HLA]), dietéticos y nutricionales (deficiencias de hierro, ácido fólico y vitamina B_{12}), enteropatía por sensibilidad al *gluten*, endocrinos, infecciosos (se ha sugerido la presencia de un microorganismo o un estímulo antigénico, p. ej., *Helicobacter pylori*), inmunitarios (atopia), y traumáticos; alteraciones en la integridad de la barrera mucosa; muchas veces son idiopáticas. Pueden ser la expresión de una enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria o del tejido conjuntivo (síndrome de Sweet, neutropenia cíclica, síndrome periódico de fiebre y faringitis) e incluso pueden representar una forma incompleta de enfermedad de Behçet o lesión reactiva de enfermedad inflamatoria crónica intestinal (CUCI, enfermedad de Crohn).

Cuadro clínico

Comienzan durante la niñez o la adolescencia. Se trata de una o varias úlceras redondeadas u ovales, dolorosas, que pueden estar cubiertas de seudomembranas y rodeadas de eritema (fig. 105-8). Se presentan a intervalos de días a meses. Las *aftas menores, minor* o de Mickulicz son las más frecuentes (90%); se observan 1 a 5 lesiones, que afectan labios y lengua, muestran aspecto membranoso-grisáceo antes de curar en aproximadamente 10 días, no dejan cicatriz. Las mayores, *majors* o de Sutton, son más raras y graves; se encuentran 1 a 10, miden hasta 3 cm de diámetro, y pueden afectar también paladar y faringe, y dejar cicatrices (8%); son crónicas y pueden persistir más de 20 años; las *herpetiformes* son 10 a 100 y miden 1 a 2 mm, pero si confluyen pueden ser mayores (1%). Las menores duran de 4 a 14 días y recurren en 1 a 4 meses; las otras duran más de un mes y por lo general recurren en meses. También se clasifican en simples y complejas; se dice que son simples cuando hay pocas lesiones y un máximo de tres recurrencias al año; las segundas son continuas y se relacionan con enfermedades sistémicas o úlceras genitales (cap. 158). El síndrome PFA-PA se caracteriza por fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis. Es observado con frecuencia en edades pediátricas,antes de los 5 años de edad.

Datos histopatológicos

El estudio histopatológico muestra una úlcera mucosa con infiltrado inflamatorio mixto; durante la fase preeruptiva se observa un infiltrado inflamatorio mononuclear (CD4+), y en la ulcerada, linfocitos supresores (T8) que quedan reemplazados por T4 durante la etapa de cicatrización. Puede haber leucocitos y depósitos de IgG y complemento.

Tratamiento

Ninguno es eficaz. Los mejores palian los síntomas, pero no evitan las recurrencias. Se utilizan glucocorticoides locales, antimicrobianos como tetraciclinas, enjuagues orales con clorhexidina al 0.2 a 1%, o benzidamina; crema con ácido 5-aminosalicílico al 5% tres veces al día; parches con hidrogeles bioadhesivos de extracto de regaliz.

En casos graves se administran glucocorticoides sistémicos; colchicina, 1 a 2 mg/día. La talidomida, en dosis de 100 a 200 mg por día, es de las más eficaces (véanse en el capítulo 82 las precauciones respecto a su uso). Se ha empleado pentoxifilina, 400 mg tres veces al día durante tres meses. Apremilast (inhibidor específico de fosdiesterasa 4), administrado por vía oral, es una molécula que logra modular en sistema inmune mediante el incremento de los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina e interleucina 10 (IL-10) y, a su vez, reducir la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral -α IL-8, IL-10 e IL-23. La dosis recomendada es de 30 mg cada 12 horas durante 12 meses.

Figura 105-8. Aftas orales.

booksmedicos.org

Tratamiento

Ninguno es eficaz; resulta imposible erradicar la infección latente. Es sintomático y educativo; en ocasiones el daño psicológico es muy importante. Algunos medicamentos reducen el tiempo de evolución, pero no alteran la frecuencia de recurrencias, excepto si se administran de manera continua. Recientemente se le ha dado importancia a la dieta, se señala que los alimentos ricos en lisina (plátano, apio, papaya, zanahoria, lechuga, higo, aguacate, patata, uva, maíz, pollo y pescado) previenen los brotes, en tanto que aquellos con arginina (semillas y frutos secos) los estimulan.

En la piel se aconsejan fomentos con té de manzanilla o subacetato de plomo o de aluminio, u otro antiséptico secante; luego se aplican polvos secantes a base de talco y óxido de cinc. Cuando hay dolor se administran analgésicos, como el ácido acetilsalicílico o la indometacina. Para abreviar la evolución puede recomendarse abrir las vesículas, con aplicación local de éter o alcohol de 60°. Con placebo la frecuencia de los brotes puede disminuir hasta 50%. A veces dan resultados aceptables idoxiuridina (IDU), arabinósido de adenosina, ribavirina, metisoprinol, vitamina C, 2-desoxi-D-glucosa, sulfato de cinc en solución al 4%, aciclovir por vía tópica, docosanol en crema al 10% (Abreva), desactivación fotodinámica, gammaglobulina humana o levamizol (2 a 5 mg/kg/día en dosis semanales, durante seis meses). El penciclovir, otro nucleósido acíclico, se administra en crema al 1% cada 2 horas durante el día, durante cuatro días.

El aciclovir es más activo si se administra durante los pródromos o las primeras 48 a 72 horas. Disminuye los síntomas, la contagiosidad y el periodo de cicatrización. Se recomienda en primoinfección o cuando existen más de tres ataques al año. La dosis oral es de una tableta de 200 mg cinco veces al día durante 5 a 10 días. Ante primoinfección se recomiendan 200 mg cinco veces al día durante 10 días, o 400 mg tres veces al día por el mismo tiempo; en brotes recurrentes, 200 mg cinco veces al día durante cinco días, y como profilaxis, 400 mg dos veces al día, como mínimo durante seis meses a un año. La realización de una cesárea en presencia de lesiones herpéticas, y la disminución de la excreción viral administrando en las últimas semanas del embarazo tratamiento antiviral a gestantes con herpes genital activo, son las mejores medidas preventivas de las que se dispone. El diagnóstico y tratamiento precoz del herpes neonatal requiere de un alto índice de sospecha, sobre todo en ausencia de lesiones cutáneas. En pacientes con infección por VIH se usan 400 mg cinco veces al día durante 10 días, y luego 3 a 4 veces al día durante un periodo prolongado, dependiendo de los recuentos de células CD4. La vía intravenosa se reserva para pacientes hospitalizados muy graves, 10 mg/kg de peso corporal/día, divididos cada 8 horas durante siete días.

También se emplea famciclovir, 250 mg tres veces al día en primoinfección o 250 mg dos veces al día para supresión; valaciclovir en dosis variables de 1 000 mg dos veces al día en primoinfección, o 500 mg dos veces al día en recurrencias, ambos esquemas se administran durante cinco días, y una vez al día durante un periodo prolongado como preventivo. En sujetos con alteraciones inmunitarias y resistentes a aciclovir puede utilizarse foscarnet; este fármaco, aprobado en el herpes simple resistente a aciclovir, es un análogo de pirofosfato que se administra por vía intravenosa (IV), 40 mg/kg/día o incluso 120 a 190 mg/kg/día; conlleva riesgo de nefrotoxicidad. La infección atípica por VHS-1 y 2 en individuos VIH seropositivos requiere a menudo una terapia de largo plazo intensiva con los análogos del nucleósido (aciclovir, valaciclovir, o famciclovir) y también la necesidad de comenzar terapia antirretroviral, que se ha demostrado disminuye la frecuencia de las lesiones herpéticas sintomáticas. En aquellos casos que no respondan, debe descartarse el VHS resistente al aciclovir. Otros tratamientos alternativos ante tal situación son foscarnet o cidofovir intravenosos, imiquimod tópico, o foscarnet tópico, que se han utilizado con resultados aceptables. Por vía tópica también se utiliza cidofovir en crema o gel, o resiquimod, un análogo de imiquimod. Son prometedores los inhibidores de nucleotidiltransferasa. En herpes recurrente como profiláctico, se recomienda l-lisina oral 1 g al día, y por tiempo prolongado; al parecer antagoniza la arginina que promueve el crecimiento viral.

Durante más de 15 años, el aciclovir ha mostrado seguridad y una buena tolerancia, mientras que profármacos como valaciclovir y famciclovir mejoran la biodisponibilidad. Las terapéuticas supresoras a largo plazo disminuyen los síntomas y la transmisibilidad, y mejoran la calidad de vida; se recomiendan aciclovir, 400 mg cada 12 horas; valaciclovir, 500 mg a 1 g en una sola dosis diaria o famciclovir, 250 mg cada 12 horas. En pacientes con más de 10 brotes al año pueden requerirse dosis de valaciclovir de más de 500 mg durante 5 a 10 días.

Está contraindicado el uso de glucocorticoides (véase cap. 169), sobre todo en la localización oftálmica, donde puede resultar útil la IDU en ungüento al 0.1%, o bien, la vidarabina al 3% o la trifluridina al 1%.

En el herpes genital debe recomendarse abstinencia sexual durante el brote, o el empleo de preservativo; se ha informado que las espumas espermaticidas son viricidas *in vitro*. El tratamiento psicosexual es importante, dada la estigmatización actual; se han documentado temor al rechazo, baja autoestima, sentimientos de culpa, depresión y los problemas de pareja, en especial porque no existe una terapéutica eficaz y se conoce el riesgo de transmisión a la pareja sexual. En Alemania se han sintetizado las vacunas de VHS-1 y 2 desactivados por calor (Lupidon-H y G), y se encuentran en estudio la vacuna de glucoproteína D, VHS-2 recombinante, inhibidores de la enzima primasa helicasa, y productos de ingeniería genética.

booksmedicos.org

Bibliografía

Akintoye SO, Greenberg MS. *Recurrent aphthous stomatitis.* Dent Clin North Am. 2014;58(2):281-97.

Alcalá R, March A, Arumi M, Pujol RM. *Chronic pruritic warty papules on the buttocks.* Int Jou Dermatol 2018, 57, 661–663

Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Rogers III RS. *Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome.* Clin Dermatol 2016; 34:482-486.

Allen SJ, Mott KR, Weschsler SL, *et al. Adaptive and Innate TGF-{beta} Signaling Impact Herpes Simplex Virus Type 1 Latency and Reactivation.* J Virol 2011; 85:11448-56.

Amadori F, Bardellini E, Conti G, Majorana A. *Oral mucosal lesions in teenagers: a cross-sectional study.* Ital J Pediatr. 2017; 43(1):50.

Bhatta AK, Uma Keyal, Liu Y, Gellen E. *Vertical transmission of herpes simplex virus: an update.* J Dtsch Dermatol Ges. 2018; 16(6):685-692

Castellanos JL, Diaz GL. *Lesions of the oral mucosa: an epidemiological study of 23785 Mexican patients.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod. 2008; 105(1):79–85.

Cui RZ, Bruce AJ, Rogers III RS. *Recurrent aphthous stomatitis*. Clinics in Dermatology.2016; 34,475–481.

Durdu M, Ruocco V. *Clinical and cytologic features of antibiotic-resistant acute paronychia.* J Am Acad Dermatol 2014; 70:120-6.

Gnann, JW, Whitley RJ. *Genital Herpes*. N Engl J Med 2016; 375:666-674.

Goettsche LS, Wanat KA. *Undisturbed characteristic herpes simplex virus 2 outbreak.* DOJ 2017; 23(10):25.

Greenspan D. *Significant response of oral aphthosis to thalidomide treatment*. J Am Acad Dermatol 1985; 12:85-90.

Hochberg M, Kunicher N, Gilead, A.L, Falk H, A. Ingber A. *Tropism of herpes simplex virus type 1 to nonmelanoma skin cancers*. Br J Dermatol. 2011; 164, pp 273–281.

Hoyt B, Bhawan J. *Histological Spectrum of Cutaneous Herpes Infections.* Am J Dermatopathol 2014; 36:609–19.

Ighani A, *Herpes-A Not So Simple(x) History.* JAMA Dermatology. 2017; 153:9: 910.

Karim AS.S., Karim AQ., Kharsany A.B.M., *et al. Tenofovir Gel for the Prevention of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection.* N Engl J Med; 2015; 373:530-539

Kenneth A. Katz. *Screening for Genital Herpes What Is Not to Be Done.* JAMA Dermatology.2017;153:3.

Kurata M, Mizukawa Y, Aoyama Y, T. Shiohara T. *Herpes simplex virus reactivation as a trigger of mucous lesions in pemphigus vulgaris*. Br J Dermatol. 2014; 171:554-60.

Leitch CS, Anusha P. Panthagani, Tidman MJ, Biswas A. *Hailey–Hailey Disease with Coexis tent Herpes Virus Infection: Insights into the Diagnostic Conundrum of Herpetic/Pseudoherpetic Features in Cutaneous Acantholytic Disorders*. Am J Dermatopathol 2017; 40(10):749-753.

Lima LRP, Fernández LEBC, Villela DAM, Morgado MG, *et al. Co-infection of human herpesvirus type 2 (HHV-2) and human immunodeficiency virus (HIV) among pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil.* AIS Care. 2018; 30(3):378-82.

Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KME, *et al. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012.* PLoS One. 2015; 10(10): e0140765. DOI:10 .1371 / journal. pone.

McQuillan G, Kruszon MD, Flagg EW, Ram RP. *Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Persons Aged 14–49: United States, 2015–2016.* NCHS Data Brief 2018; 304.

Mittal A, Leventhal JS. *Lip ulceration in an immunocompromised patient.* JAAD Case Reports. 2018; 4:214-6.

Molinelli E., Ricotti F., Campanati A., Cataldi I., Ganzetti G., Liberati G., *et al. Kaposi-Juliusberg varicelliform eruption in patients suffering from Darier-White Disease: a case report and review of the literature*. G Ital Dermatol Venereol. 2016; 151: 558-561.

Rahn E., Thier K., Petermann P., Rubsam M., Staeheli P., Iden S., *et al. Epithelial Barriers in Murine Skin during Herpes Simplex Virus 1 Infection: The Role of Tight Junction Formation*. J Invest Dermatol. 2017; 137:884-893.

Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, *et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature*. Medicine (Baltimore) 2008; 87(6):311-8.

Rivera C, Jones HC, Vargas P, Venegas P, Venegas B, *et al. Oral disease: a 14-year's experience of a Chilean Institution with a systematic review from eight countries.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2017; 22(3). e297-e306. Review. PMID: 28390130.

Roberts JJ, Solanki NS, Kurmis R, *et al. Prophylaxis against Herpes Simplex Virus reactivation in patients with facial burns: a potential role for L-lysine.* J Burn Care Res 2013; 34(6): e368-9.

Rodríguez A, A. Raissouni T. Clinical study of 200 patients with recurrent aphthous stomatitis. Gac Med Mex. 2018; 154(2): 165-71.

Saikaly SK, Saikaly TS, Saikaly LE. *Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments. J. Dermatolog Treat.* 2018; 29(6):542-52.

Schibler F, Heidemeyer K, Kl€otgen HW, Vinay K. *Apremilast for treatment of recalcitrant aphthous stomatitis*. JAAD Case Reports 2017; 3:410-1.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Anuarios de Morbilidad. Casos nuevos de Herpes genital (A60.0) por grupos de edad* Estados Unidos Mexicanos. 2013-2017. Población general.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Anuarios de Morbilidad. Casos nuevos de Herpes genital (A60.0) por grupos de edad.* Estados Unidos Mexicanos. 2013-2017. Población masculina.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Anuarios de Morbilidad. Casos nuevos de Herpes genital (A60.0) por grupos de edad.* Estados Unidos Mexicanos. 2013-2017. Población femenina.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Anuarios de Morbilidad. Incidencia de Herpes genital (A60.0) por grupos de edad.* Estados Unidos Mexicanos. 2017. Población general.

booksmedicos.org

Souza PRM, Duqia RP, Breunig JA, Almeida HL jr. *Recurrent aphthous stomatitis in 18-year-old adolescents-Prevalence and associated factors: a population-based study.* Un Bras Dermatol 2017; 92(5):626-9.

Teng CC, *Corneal Dendritic Ulcer from Herpes Simplex Virus Infection.* N Engl J Med 2008; 359;17.

Toutous-Trellu L, K.M. Vantieghem, Terumalai K, F.R. Herrmann FR. *Cutaneous lumbosacral Herpes Simplex virus among patients hospitalized for an advanced disease*. JEADV 2012, 26, 417–22.

Wanat KA, Dominguez AR, Carter Z, Legua P, *et al. Bedside diagnostics in dermatology Viral, bacterial, and fungal infections.* J Am Acad Dermatol 2017; 77:197-218.

World Health Organization. *Globally, and estimated two-thirds of the population under 50 are infected with herpes simplex virus type 1.* 28 october 2015/News release/Geneva.

World Health Organization. *Herpes simplex virus.* 31 January 2017. http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus

Yen CF, Chen KL, Tsai TF. *Ulcerative nodules on the perineum* Actas Dermosifiliogr. 2018; 109(4):355-6

booksmedicos.org

CAPÍTULO 106

Varicela

Sinonimia

Viruelas "locas".

Definición

Infección primaria producida por el virus varicela zóster (VZV), generalmente causa varicela durante la infancia y herpes zóster en adultos, contagiosa y autolimitada. Se caracteriza por una erupción de distribución centrípeta, constituida por vesículas que aparecen sobre una base eritematosa, evolucionan a pústulas y costras y pueden dejar pequeñas depresiones. En los niños prácticamente no se observan complicaciones, éstas pueden verse en adultos y en pacientes con alteraciones inmunitarias.

Datos epidemiológicos

Enfermedad transmisible, endémica de distribución mundial, afecta a todas las razas y grupos de edad, ambos sexos, en climas templados es más frecuente en invierno y al inicio de la primavera. Los humanos son el único reservorio, la transmisión es por contacto directo o inhalación de secreciones respiratorias, el periodo de transmisibilidad es de 2 días antes del inicio del exantema hasta que las lesiones se encuentren en fase de costras. Puede afectar hasta el 90% de los contactos domiciliarios susceptibles.

La infección primaria generalmente confiere inmunidad de por vida.

Se han presentado casos de varicela por virus salvaje en personas con antecedente vacunal, denominada "enfermedad avanzada", que son menos contagiosos.

Es de notificación obligatoria en Argentina, Colombia, Costa Rica, Estados Unidos, México, Panamá, Perú, Puerto Rico, Uruguay, Venezuela. No es de reporte obligatorio en Europa, Brasil, Estados Unidos.

La Organización Mundial de la Salud en 2014 estimó que a nivel mundial anualmente existen 4.2 millones de hospitalizaciones por complicaciones graves de varicela y 4 200 defunciones.

La incidencia por 100 000 habitantes oscila entre 300 a 1 291 en Francia, Países Bajos, Alemania, Reino Unido, de 164 a 1 240 en Italia, España, Portugal, Eslovenia, y de 350 en Polonia y Rumania.

La incidencia global en América Latina de 1995 a 2010 fue de 2.7 por 100 000 habitantes en todos los grupos de edad, con tasa de hospitalización de 3.5 por 100 000.

Argentina registra 150 000-180 000 casos anuales, con tasa de incidencia de 250 a 450 casos por 100 000 habitantes, la mayoría en el grupo de 12 a 48 meses; en el periodo 1997-2012 se presentaron 272 defunciones, 60% en menores de 10 años.

Brasil en 2007-2015 registró 31 951 brotes con 1 048 420 casos no complicados, 7 959 hospitalizaciones y 2 289 defunciones en todos los grupos de edad.

En Colombia, durante 2016 se registraron 111 521 casos, incidencia de 228.7 por 100 000 habitantes, la mayoría en el grupo de 5-9 años con 1 525 (24.4%), seguido del grupo de 1-4 años con 1 391 (22.3%); se notificaron 970 casos (0.9%) en embarazadas. Se hospitalizaron 1 585 personas (1.4%), el mayor número del grupo de 15-19 años (15.4%), seguido del de 1-4 años (14.9%). Se notificaron 32 defunciones con tasa de letalidad de 7.9 por 100 000 personas afectadas por la enfermedad en menores de 5 años.

En Costa Rica, en el período 2008-2014, se tuvo una reducción del 97% en casos y hospitalizaciones de <5 años y en la población general fue del 60% en casos y 93% en hospitalizaciones.

En Perú, para 2017 se registraron 8 434 casos, el 68.6% en los departamentos de Lima, Arequipa, Callao, Piura, la Libertad, y 6 defunciones.

Entre 2001-2011 en el Instituto Nacional de Salud del Niño se hospitalizaron 1 073 niños, 72% por infecciones secundarias de piel y partes blandas, 18% por afectaciones neurológicas y 8% por oculares, el 6% presentó varicela complicada, con letalidad de 1.2% en menores de 5 años secundaria a varicela necrotizante y neumonía.

En Puerto Rico la incidencia disminuyó de 1997 a 2015 de 23.8 casos a 2.8 casos por 100 000 personas.

En Uruguay, la incidencia promedio de 2000 a 2012, fue de 39 casos por 100 000 habitantes. Desde 2010, el 70% de los casos fueron vacunados con 1 dosis, las hospitalizaciones disminuyeron 94% en niños de 1 a 4 años y 81% en menores de 15 años.

En Venezuela ocupa el noveno lugar entre las causas más frecuentes de consulta médica. Durante 2014 se registraron 44 153 casos, incidencia de 146.17 por 100 000 habitantes, con 1 072 defunciones en todos los grupos etáreos de 1989-2011.

En Estados Unidos la incidencia disminuyó en todos los grupos de edad 84.6% de 2005-2014. Entre 5-9 años (89.3%), de 10-14 (84.8%), en menores de 1 año (76.8%), de 1-4 (58%), 15-19 (35%) y en mayores de 20 años (25%).

booksmedicos.org

En 2013-2014 el 55% de los casos ocurrió en personas vacunadas. La tasa de hospitalizaciones disminuyó a 14.5 por 100 000 casos.

Después de dos décadas de la implementación de la vacunación hay un descenso de la mortalidad de 94% en población general y de 97% en menores de 50 años.

En México, de 2013 a 2017 se notificaron 936 660 casos, y para 2017, al menos 19 estados presentaron tasa de incidencia por arriba de la media nacional (124.35 por 100 000 habitantes): Baja California Sur (240.5), Quintana Roo (225.51), Aguascalientes (221.7), Tamaulipas (191.63), Zacatecas (189.20), Nuevo León (182.04), Querétaro (163.88), Jalisco (160.06), San Luis Potosí (155.93), Chihuahua (154.07), Campeche (152.59), Guerrero (141.22), Nayarit (138.44), Veracruz (136.80), Sinaloa (135.49), Yucatán (132.82), Baja California (131.87), Tlaxcala (130.0), Hidalgo (129.21), Coahuila (127.04) y Ciudad de México (126.18). El 52% correspondió al sexo masculino y 48% al femenino. Los 5 grupos de edad más afectados fueron de 1 a 4 años (32.94%), 5 a 9 (30.50%), 10 a 14 (10.56%), 25 a 44 (8.73%), enores de 1 año (6.03%). De 2004 a 2012 se registraron 17 398 egresos hospitalarios, el mayor número se reportó en Tamaulipas, seguido de Sonora, Nuevo León, Jalisco, Ciudad de México, Estado de México, Guanajuato y Veracruz. Del total de hospitalizados, el 4.6% fue por meningoencefalitis, 2.5% por neumonía y 18% por otras complicaciones.

Etiopatogenia

El agente causal es el VZV, un herpesvirus con envoltura icosaédrica y genoma de DNA bicatenario que se replica en el núcleo celular. Se adquiere por inhalación o contacto directo, y los sitios iniciales de infección son las conjuntivas o mucosas respiratorias. Hay dos ciclos de replicación, primero en ganglios linfáticos y después en hígado, bazo y otros órganos; en consecuencia se observa viremia, por lo que es muy contagiosa. Las células epiteliales sufren degeneración balonizante y generan cuerpos de inclusión intranucleares con células gigantes multinucleadas, y acumulación de edema intraepidérmico, que da lugar a las vesículas, y por infiltración de leucocitos a pústulas. En presencia de alteraciones inmunitarias puede afectar órganos internos como pulmones, hígado y cerebro. Si una embarazada presenta varicela durante el primer trimestre, sobreviene síndrome de varicela congénita. Si lo hace durante el segundo trimestre no existe embriopatía, el virus permanece latente en el feto, y puede dar lugar a herpes zóster antes de los dos años de edad sin manifestaciones evidentes de varicela previa. Si la infección ocurre durante el último trimestre se produce varicela neonatal, la cual es más grave si la enfermedad aparece en la madre cinco días antes del parto o dos días después (mortalidad de 30%), dado que no se presenta paso de anticuerpos maternos protectores. Si ocurre antes de esos cinco días, en general no es grave.

Luego de un ataque de varicela la infección viral permanece latente y puede reaparecer años más tarde en forma de herpes zóster; esto se ve en 10 a 20% después de los 50 años de edad o en personas inmunodeprimidas, y rara vez en niños. Con la vacuna para VZV, la capacidad de reactivación del virus es menor cualitativa y cuantitativamente que la del virus salvaje, y después la incidencia de herpes zóster es inferior a la observada tras una infección natural.

Figura 106-1. Varicela.

Cuadro clínico

El periodo de incubación varía de 10 a 20 días, con un promedio de dos semanas. Casi siempre hay pródromos que constan de febrícula y malestar general, y que duran 24 a 48 horas. La enfermedad empieza como un exantema maculopapular muy leve. A los 4 a 5 días aparece una erupción vesicular en el tronco, cara, piel cabelluda y raíces de las extremidades, con una distribución centrípeta; se caracteriza por vesículas aisladas sobre una base eritematosa (fig. 106-1), que dan la impresión de "una gota de rocío sobre un pétalo de rosa"; pronto se transforman en pústulas, y en 2 a 3 días forman costras que al desprenderse dejan una pequeña depresión (fig. 106-2). Las lesiones se encuentran en diferentes etapas evolutivas y son pruriginosas. Puede afectar las mucosas conjuntival, oral y vulvar.

Figura 106-2. Varicela: pústulas umbilicadas.

booksmedicos.org

Figura 106-3. Varicela necrótica.

En general, el cuadro es más grave en adultos, con más síntomas generales y cutáneos, y las complicaciones son más frecuentes. En desnutridos y en sujetos con alteraciones inmunitarias puede haber fiebre alta y ampollas grandes, hemorrágicas o necróticas (fig. 106-3). Las complicaciones son raras en los niños sanos, pero puede haber cicatrices deprimidas e infecciones cutáneas estreptocócicas o estafilocócicas, fascitis, púrpura trombocitopénica, pleuritis, neumonía (1 por 400), encefalitis (1 por 1 000), septicemia y síndrome de Reye relacionado con ácido acetilsalicílico (fig. 106-4).

Figura 106-4. Varicela e impétigo secundario.

Si bien solía afirmarse que las complicaciones eran raras en pacientes previamente sanos, en los últimos tiempos pueden observarse, quizá por cambios de la virulencia.

Las complicaciones no necesariamente ocurren en los individuos con factores de riesgo. En algunos estudios se ha intentado relacionarlas con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante la fase prodrómica, pero los resultados no son concluyentes.

En personas vacunadas, después de 42 días se puede presentar la "enfermedad de avance" por virus salvaje, el cuadro clínico es más leve, con menos de 50 lesiones, y la erupción es maculopapular con pocas o ninguna vesícula.

El *síndrome de varicela congénita* se manifiesta por prematurez, bajo peso al nacer, hipoplasia y atrofia de extremidades, cicatrices en la trayectoria de los dermatomas, coriorretinitis, encefalitis, atrofia cortical, microcefalia, hidrocefalia.

Datos histopatológicos

Vesículas intraepidérmicas con células gigantes multinucleadas y células epidérmicas con inclusiones intranucleares (células en bolsa de canicas).

Datos de laboratorio

El citodiagnóstico de Tzanck muestra células con cuerpos de inclusión nuclear. Con microscopia electrónica se observan partículas virales. También puede realizarse cultivo del contenido de vesículas, costras, saliva o líquido cefalorraquídeo, cuantificación de anticuerpos, así como técnicas de inmunofluorescencia directa, inmunoperoxidasa y reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]).

Diagnóstico diferencial

Miliaria (fig. 44-1), eritema multiforme (fig. 12-1), dermatosis por medicamentos (figs. 13-1 y 14-1), dermatitis herpetiforme (fig. 42-1), prurigo por insectos (fig. 17-2), impétigo (fig. 72-1).

Tratamiento

Es sintomático. Se recomiendan polvos secantes como talco, óxido de cinc, almidón, baños de avena y baños con poco jabón. Si es necesario se puede administrar algún antihistamínico o acetaminofén. En pacientes con mal estado general o con alteraciones inmunitarias pueden administrarse antivirales o gammaglobulina humana al 16.5%, 0.12 a 0.22 mL/kg (1.5 ml/10 kg) por vía intramuscular cada cinco días; esta última puede administrarse ante exposiciones de alto riesgo. En presencia de alteraciones inmunitarias o de varicela neonatal (si la madre padeció varicela seis días antes del parto o dos días después), se administra aciclovir, 5 a 10 mg/kg/día cada 8 horas durante cinco días. En niños de 2 a 13 años de edad sin trastornos inmunitarios pueden

booksmedicos.org

darse 20 mg/kg, sin pasar de 800 mg, cuatro veces al día durante cinco días, y en adultos, 800 mg, cinco veces por día durante 7 a 10 días; otra opción es valaciclovir, 1 000 mg dos veces al día durante cinco días.

Vacunación

Con el propósito de reducir la incidencia, brotes epidémicos, morbilidad y mortalidad por varicela, la OMS recomendó en 2014 la vacunación con virus vivos atenuados monovalente de varicela o combinada (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela SRPV o MMRV por sus siglas en inglés), en niños de 12 a 18 meses de edad, esquema de dos dosis con intervalo de 4 semanas a 3 meses).

En personas de 13 y más años de edad y en grupos especiales (trabajadores de salud, personal de guarderías y jardín de niños) sin evidencia de inmunidad, 2 dosis de vacuna monovalente con intervalo mínimo de 4 semanas.

Se han detectado anticuerpos con una dosis en el 97% de los niños de 1-12 años de edad y en 99% de ≥13 años después de 2 dosis; sin embargo, la implementación de dosis única reduce la morbilidad y mortalidad, pero no la circulación del virus o de los brotes, un esquema de 2 dosis tiene una mayor efectividad, reduce la transmisión viral y el número de brotes.

La eficacia de la vacuna es de 70 a 90% y en la varicela grave de 95% a 100%. En personas susceptibles expuestas al virus tiene una efectividad de 70-100% si se administra en las primeras 72 horas posteriores a la exposición.

Hasta 2018, en el mundo el tipo de vacuna, los grupos de edad a vacunar, y el número de dosis e intervalos es muy heterógeneo. En Europa es obligatoria en Italia y Letonia, y recomendada en Austria, Alemania, Chipre, España, República Checa, Finlandia, Grecia, Luxemburgo y para grupos específicos en Bélgica, Polonia y Reino Unido.

En América Latina se aplica en Argentina, Brasil, Canadá, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Estados Unidos, México, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, Uruguay; y con esquema de dos dosis en Colombia, Panamá, Puerto Rico y Uruguay.

En México no forma parte del programa nacional de vacunación, pero hay disponibles 2 vacunas monovalentes y 2 combinadas, en esquema de 2 dosis al año, que se aplican de los 4-6 años de edad.

La vacuna monovalente se puede administrar a niños infectados por el VIH con recuento de CD4 del 15% o más, en niños mayores y adultos con un conteo de CD4 de 200 o más.

Debido al riesgo de síndrome de Reye no se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico durante 6 semanas posteriores a la vacunación.

Se debe evitar el embarazo durante los 3 meses posteriores a la vacunación. Las personas que recibieron hemoderivados que contienen anticuerpos (inmunoglobulina, sangre completa, concentrado de glóbulos rojos) deben vacunarse después de 3-11 meses.

Contraindicaciones

En embarazadas, anafilaxia a una dosis previa, alergia a neomicina, gelatina u ovoproteina, leucemia, linfomas, en tratamiento con esteroides cuya dosis sea 20 mg/día por más de 2 semanas o con quimioterapia y tuberculosis activa no tratada.

La vacuna SRPV está contraindicada en niños con antecedentes personales o familiares de convulsiones (deben vacunarse de manera separada con SRP y varicela monovalente) y en mayores de 13 años.

Efectos adversos

Los efectos adversos atribuibles a los 2 tipos de vacunas pueden presentarse hasta 42 días posteriores a la vacunación. Con vacuna monovalente en niños, 19% presenta dolor y eritema; en adolescentes y adultos, 24%; así como rinorrea, cefalea, linfadenopatía dolorosa de ganglios cervicales y occipitales que persisten por 48 horas y pueden presentarse hasta 12 días después de la vacunación, exantema en 3-4% de los vacunados, pueden referirse artralgias, artritis, parotiditis y eventualmente orquitis o púrpura trombocitopénica.

Fiebre en 22% de los vacunados con SRPV y 15% con SRP + vacuna monovalente. Se han reportado convulsiones por fiebre con SRPV y SRP + vacuna monovalente en 9 y 4, respectivamente por 10 000 vacunados.

106a • Vacuna (*vaccinia*)

Definición

Manifestaciones clínicas agudas, autolimitadas y localizadas, caracterizadas por pápula, vesícula, pústula, costra y cicatriz, que se presentan en el sitio de aplicación de la vacuna contra la viruela, puede diseminarse a otras partes del cuerpo por autoinoculación o transmitirse por contacto a otras personas.

Datos epidemiológicos

En 1979 se arradicó la viruela en el mundo, y un año después, en 1980, se recomendó suprimir la vacunación antivariólica en todos los países, excepto en investigadores expuestos a riesgo. Sin embargo, la OMS tiene en reserva aproximadamente 34 millones de dosis de vacuna contra la viruela para responder a alguna emergencia, ante la posibilidad de liberación intencional o accidental del virus, y la posible elaboración de virus variólicos sintéticos o modificados. De ese total, la OMS guarda en su sede en Suiza, 2.4 millones de vacunas de linfa de ternero de los últimos años del programa de erradicación que se prueban regularmente para verificar su potencia y 31.01 millones en Francia, Alemania, Japón, Nueva Zelanda , Reino Unido y Estados Unidos.

En 2014, la vacuna de segunda generación ACAM2000® fue autorizada en Estados Unidos para la inmunización ac-

booksmedicos.org

tiva de personas con alto riesgo de infección. Los efectos graves informados incluyen miopericarditis y cardiomiopatía, está contraindicada en personas con dermatitis atópica, psoriasis, impétigo, herpes simple, herpes zóster, quemaduras, abrasiones de la piel, VIH, leucemia, linfomas y en embarazadas.

La vacuna de tercera generación IMVAMUNE está indicada por la FDA para inmunización activa en adultos previa a una emergencia, su perfil de seguridad en poblaciones de riesgo (VIH y dermatitis atópica) es comparable al de personas sanas. Actualmente, como parte de la reserva Nacional estratégica en Estados Unidos, se cuenta con aproximadamente 28 millones de dosis, con licencia en la Unión Europea y para uso limitado en Canadá. Está contraindicada en embarazadas.

El Comité Asesor Global sobre Seguridad de las Vacunas de la OMS, señaló que en ausencia de circulación del virus de la viruela, estas vacunas no deben utilizarse en edad pediátrica.

En Estados Unidos, desde 2002 se han vacunado más de 2.4 millones de militares, inicialmente con vacuna Dryvax® y, desde 2008, con ACAM2000. La falta de adherencia a los cuidados en el sitio de vacunación ha favorecido la autoinoculación con tasa de 20.6 por 100 000 vacunados y tasa de 4.4 en transmisión por contacto físico o fómites, (vendas, ropa, sábanas, toallas en contacto con la lesión). En personal militar y sus familiares se han descrito casos asociados a tatuaje y un caso de *eccema vaccinatum* en un niño con dermatitis atópica refractaria.

Etiopatogenia

El agente causal es el poxvirus del género Orthopoxvirus, inoculado con la vacuna; en sujetos no inmunes aparecía la reacción característica a la vacunación, o una reacción vacunoide o abortiva ante cierto grado de inmunidad. La falta de reacción indicaba reactivo inadecuado o esterilización local inapropiada.

Cuadro clínico

Entre el tercero y quinto días después de la vacunación aparece una pápula de base eritematosa, que en menos de una semana se transforma en vesícula; en 2 a 3 días se convierte en una pústula que se seca de manera gradual, con formación de costras en 3 a 4 semanas; al desprenderse éstas dejan una cicatriz que muestra eritema durante 1 a 2 meses (fig. 106-5).

Es posible que se presenten fiebre, cefalea, mialgias, linfadenopatia regional, prurito y exantema en el área de la vacunación. La vacuna accidental es la autoinoculación del virus desde el sitio de la vacunación hacia otras áreas, sobre todo en párpados, nariz, boca o genitales, o a otras personas por contacto físico. La vacuna diseminada, generalizada o necrótica (*vacuna gangrenosa*) resulta rara; puede verse principalmente en sujetos con alteraciones inmunitarias; podría afectar el SNC y llegar a ser mortal.

Figura 106-5. Vacuna.

Datos de laboratorio

El citodiagnóstico de Tzanck revela células con inclusiones intracitoplasmáticas.

Diagnóstico diferencial

Herpes simple (fig. 105-3), varicela (fig. 106-1), molusco contagioso (fig. 108-1), erupción variceliforme de Kaposi (fig. 106-6), sarampión, lesiones de vacuna generalizada, viruela de los monos.

Tratamiento

Como tratamiento de primera línea en caso de reacciones adversas graves a la vacuna (vacunación progresiva, eccema vacinatum, vacunación generalizada y la inoculación inadvertida grave) se utiliza Vaccinia Inmmune Globulin (VIG-IV) que es una preparación de 5% de IgG a partir de plasma humano de receptores de vacunas contra la viruela por vía intravenosa, aprobada por la FDA.

Como segunda línea se utiliza el antiviral Tecovirimat (ST-24), inhibidor de moléculas pequeñas dirigido a la proteína de envoltura viral F13, actualmente se evalúa en ensayos clínicos como parte del proceso de aprobación de la FDA, se almacena en los Estados Unidos para su utilización en caso de emergencia. El brincidofovir (CMX001) vía oral no esta aprobado por la FDA.

106b • Erupción variceliforme de Kaposi

Es una infección cutánea diseminada grave que se presenta en niños y jóvenes, causada por el virus de la vacuna o *vaccinia* (eccema *vacunatum*) o por el virus del herpes simple (eccema *herpeticum*) y rara vez por virus Coxsackie A16 y virus varicela-zóster; la evolución es indistinguible ante cualesquiera de los agentes causales.

booksmedicos.org

Es posible que ocurra en pacientes con dermatitis atópica, eritrodermia (cap. 5), enfermedad de Darier, pénfigo foliáceo o benigno familiar, ictiosis vulgar, eritrodermia ictiosiforme, micosis fungoide, síndrome de Sézary o con otras dermatosis inflamatorias, también en pacientes con trasplante de médula ósea y de hígado. Anteriormente se observaba en vacunados, o en quienes tenían contacto con personas vacunadas. Se debe tal vez a incremento de interleucina-4, producida por linfocitos CD4+, y que inhibe linfocitos Th1 y suprime la secreción de interferón (IFN)-γ. Se caracteriza por una erupción vesicular o papulovesicular que pronto se transforma en pustular y semeja viruela (fig. 106-6); se acompaña de linfadenopatía, fiebre y malestar general. Algunos enfermos requieren aciclovir (cap. 105), y es posible que muestren respuesta a los nuevos antivirales.

Figura 106-6. **A** y **B.** Erupción variceliforme.

Bibliografía

Arita I. *Discovery of forgotten variola specimens at the National Institutes of Health in the USA*. EXpert Rev Anti Infect Ther. 2014; 12(12):1419-21.

Avila ML, Ulloa GR, Camacho BK, Soriano FA, *et al. Prevención de la varicela en Costa Rica: impacto de un programa de vacunación universal de dosis única*. Revisión Experta de Vacunas 2016; 16(3):229-34.

Avila AML, Beltrán S, Castillo JBD, Castillo DME, *et al. Varicella epidemiology in Latin America and the Caribbean*. Expert Review of Vaccines. 2018; 17(2):175-83.

Azmi M, Nasim A, Dodani S, Laig SM, Mehdi SH, *et al. Kaposi varicelliform eruption associated with chickenpox in a liver transplant recipient. Exp Clin Transplant 2018*. DOI: 10.6002/ect.2017.0282.

Bork K, Brauninger W. *Increasing incidence of eczema herpeticum: analysis of 75 cases*. J Am Acad Dermatol 1988; 19:1024-9.

Bozzola E, Spina G, Russo R, Bozzola M, *et al. Mandatory vaccinations in European countries, undocumented information, false news and the impact on vaccination uptake: the position of the Italian pediatric society.* Ital J Pediatr. 2018; 44(1):67.

Carius BM, Dodge PM, Randles JD. *Smallpox autoinoculation via tattoo in a soldier.* Mil Med. 2018. doi: 10.1093/milmed/usy180.

Centers for Disease Control and Prevention. *National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Varicella Disease Varicella and Zoster Vaccines.* Pinb Book Webinar Series 2017.

Center for Disease Control and Prevention. *Clinical Guidance for Smallpox Vaccine Use in a Postevent Vaccination Program. Recommendations and Reports.* 2015: 64(2);1-26

Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, *et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1 739 cases*. The Lancet 1994; 343:1547-50.

European Centre for Disease Prevention and Control. *Varicella vaccination in the European Union.* Stockholm: ECDC; 2015.

Fernández LM, Vega ME, Martínez N. *Varicela neonatal: presentación de un caso*. Dermatología Rev Mex 1993; 37(1):44-5.

booksmedicos.org

García-Latasa FJ, Paricio J, López-Pestaña MA, *et al. Herpes zoster en lactante y varicela materna durante la gestación*. Actas Dermosifiliogr 1995; 86(3):115-8.

Hill HA, Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA, Kang Y. *Cobertura de vacunación entre niños de 19-35 meses Estados Unidos, 2016*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66:1171-77.

Leung J, Marin M. *Update on trends in varicella mortality during the varicella vaccine era, United States 1990–2016. Hum Vaccin Immunother*. 2018. Doi: 10.1080/21645515.2018.1480283

López AS, Zhang J, Marin M. *Epidemiology of Varicella During the 2-Dose Varicella Vaccination Program — United States, 2005–2014*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65:902–905.

López A, Leung J. *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 17: Varicella*. Center for Disease Control and Prevention. Page last updated: May 15, 2018.

Macias PM, Rodríguez WMA, Moreno ES, Ceron TB, *et al. Economic burden of varicella complications in two referral centers in México. Human vaccin Immunother*. 2018. doi: 10.1080/-21645515.2018.1504541.

Melamed S, Israely T, Paran N. *Challenges and achievememts in prevention and treatment of smallpox*. Vacciones 2018; 6(1),8. doi:10.3390/vaccines6010008.

Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012. *Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano.*

Operational framework for deployment of the World Health Organization *Smallpox Vaccine Emergency Stockpile in response to a smallpox event.* Geneva: World Health Organization; 2017.

Organización Mundial de la Salud. *69ª Asamblea Mundial de la Salud. Erradicación de la viruela: destrucción del virus variólico*. 22 de abril de 2016.

Organización Mundial de la Salud, UNICEF, Banco Mundial. *Vacunas e inmunización situación mundial*, 3a. edición 2010; pp:168-171.

Organización Panamericana de la Salud. *Curso de gerencia para el manejo efectivo del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) módulos II vacunas del PAI 2006*.

Ministerio de Salud, Perú. *Centro Nacional de epidemiología, prevención y control de enfermedades-MINSA. Número de casos de varicela*. Perú 20162018.

Peréz LI, Blasco MG, Martínez LA, Tercedor SJ. *Una complicación en dermatología, erupción variceliforme de Kaposi*. Actas Dermosifiliog. 2016. doi.10.1016/j.ad.2015.09.024.

Robertson J, Susong J, Wong EB. *Smallpox vaccine complications: The dermatologist´s role in diagnosis and management*. Cutis 2018; 101(2):87-90.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Anuarios de Morbilidad. Casos de Varicela (B01) por grupos de edad*, Estados Unidos Mexicanos, Población General 2013-2017.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Anuarios de Morbilidad. Casos de Varicela (B01) por grupos de edad*, Estados Unidos Mexicanos, Población Masculina y Femenina 2013-2017.

Secretaría de Salud. *Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Anuarios de Morbilidad. Incidencia de Varicela (B01) por grupos de edad*, Estados Unidos Mexicanos 2017.

Secretaria de Salud, CeNSIA. *Manual de Vacunación*, 2017.

Secretaría de Salud. *Comisión Federal para la protección contra riesgos sanitarios. Vacunas autorizadas en México incluyendo las fichas técnicas.* 2014.

Sepkowitz K. *How contagious is vaccinia*. N Eng J Med 2003; 348(5):439-446.

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), *Asociación Panamericana de Infectología (API). Manual de vacunas de Latinoamérica* 2005:156-175.

Tack DM, Karem KL, Montgomery JR, Collins L, *et al. Unintentional transfer of vaccinia virus associated with smallpox vaccines*. Hum Vaccin Inmunother. 2013;9(7):489-96.

The spectre of smallpox lingers. Nature 2018;560(7718):281. doi: 10.1038/d41586-018-05936-x.

Tom WL, Kenner JR, Friedlander SF. *Smallpox: vaccine reactions and contraindications*. Dermatol Clin 2004; 22(3):275-89.

Vásquez M, Cravioto P, Galván F, Guarenros O, Pastor VH. *Varicela y herpes zoster: retos para la salud pública*. Salud Pública Mex. 2017; 59(6): 650-6.

Voigt EA, Kennedy RB, Polonia GA. *Defending against smallpox: a focus on vaccines*. Experft Rev Vaccines. 2016; 15(9):1197-211.

Weekly epidemiological record. *Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of smallpox vaccines*. 2016; 3(91):30-31.

Wollenberg A, Engler R. *Smallpox, vaccination and adverse reactions to smallpox vaccine*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004; 4(4):271-5.

World Health Organization. *Varicella and herpes zoster vaccines. WHO position paper*. Weekly epidemiological record. 2014; 25:265-88.

Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Gershon A, *et al. Varicella vaccination-the global experience*. Expert Rev Vaccines.2017; 16(8):833-43.

booksmedicos.org

Herpes zóster

CAPÍTULO 107

Sinonimia

Zona, cinturón de San Andrés, culebrilla.

Definición

Enfermedad infecciosa, aguda y autolimitada, que se produce por reactivación del virus de la varicela-zóster (VZV) o HHV-3, caracterizada por aparición repentina en piel y nervios periféricos, que sigue una trayectoria nerviosa dermatomal; suele ser intercostal, facial, lumbo-sacro o de extremidades. Se manifiesta por pródromos consistentes en hiperestesia, hormigueo, prurito, con dolor pungitivo y urente, con aparición subsiguiente de vesículas en grupo sobre una base eritematosa; desaparecen solas. Potencialmente, en adultos y ancianos propicia una severa y crónica neuralgia posherpética. Puede ser recurrente en sujetos con alteraciones inmunitarias graves (p. ej., VIH).

Datos epidemiológicos

Enfermedad de distribución mundial, afecta a todas las razas, es más frecuente en personas ≥ de 50 años, relación mujer/hombre de 12.6:8.3 por 1 000 personas, esta diferencia aumenta con la edad. No es de reporte obligatorio en el sector salud.

La incidencia en América del Norte, Europa, Asia y el Pacífico es de 3 a 5 por 1 000 personas por año, con aumento de 6-8 en personas ≥ 60 años y de 8-12 en ≥ 80 años.

Tienen mayor riesgo personas inmunocomprometidas (receptores de trasplantes de médula ósea, de células madre, linfoma de Hodgkin, VIH, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, psoriasis). Se ha estimado que el 13% de los casos de herpes zóster tienen DM2.

La neuralgia postherpética es más frecuente en el sexo femenino, estimado de 5 a ≥ 30%. El riesgo de herpes zóster oftálmico en Alemania es de 4.66%, en Estados Unidos de 7-20%, Francia 12.3%, Países Bajos 14.4% y Arabia Saudita 14.9%.

La frecuencia de recurrencia oscila de 2.3% a 6.2% y la hospitalización asociada a herpes zóster de 2 a 28.6 por 100 000 personas por año. En 2011 la tasa de mortalidad en Francia en pacientes hospitalizados mayores de 50 años de edad fue de 1.6 %.

Etiopatogenia

El VZV, con molécula lineal de DNA, tiene un solo serotipo y pertenece a la familia Herpesviridae (HHV-3). Causa varicela por primoinfección (enfermedad generalizada), y herpes zóster (local) en quienes poseen anticuerpos circulantes; por ello, ésta equivale a infección secundaria o a reactivación de una infección que permanece latente, sin cambios genómicos, en los ganglios espinales (cap. 106). No se entienden bien los mecanismos que regulan esta reactivación. Se cree que la inmunidad celular suprime la actividad del VZV, y conserva la latencia, pero una disminución de linfocitos T se relaciona con la reactivación (neoplasias malignas, trasplantes, sida, edad avanzada). Al principio se observa una fase de replicación que produce adenitis y viremia transitoria, con respuesta inflamatoria aguda y necrosis neuronal que dan por resultado la neuralgia (nervio sensitivo); este daño y la actividad de nociceptores son causa de hipersensibilidad y dolor. El virus es liberado hacia la piel y experimenta una segunda fase de replicación, con cambios histopatológicos idénticos a los de la varicela. No hay relación con inmunidad humoral. Hoy se acepta que existe desbalance del estrés oxidativo que correlaciona con la patogénesis y la consecuente respuesta inflamatoria. Esto es demostrable como predictor de riesgo, a través de la medición del contenido total de polifenoles (TPC) y de la capacidad antioxidante total (TAC).

En menores de dos años se debe a varicela materna durante la segunda mitad del embarazo; no se han confirmado defectos congénitos en esos niños. Después de exposición a pacientes con herpes zóster o varicela, las personas no inmunes pueden presentar esta última, pero no herpes zóster; éste es menos contagioso que la varicela. Los pacientes liberan partículas víricas durante los primeros siete días de la erupción, aunque la posibilidad de transmisión es mucho menor de lo que ocurre con la varicela. La vacunación contra varicela ha disminuido la frecuencia de varicela en niños hasta en 80%, pero no se ha modificado la del herpes zóster; se cree que en ancianos previamente vacunados contra varicela el zóster será menos grave. Se sugiere que la expresión inmune en casos de VZV, es particularmente debida a interleucina (IL)-33 secretada por los queratinocitos lesionados.

Cuadro clínico

Es un padecimiento que puede restringirse a un solo segmento (dermatoma), y muy rara vez a dos o se presenta de

booksmedicos.org

forma bilateral (herpes zóster, *duplex symmetricus*); es muy frecuente en las ramas de la parte media del tórax y en las lumbares superiores (T3-L2) (figs. 107-1 y 107-2). La elección del ganglio donde ocurre la reactivación del virus no sucede al azar, sino que aparece en las zonas de piel donde el exantema de la varicela fue más intenso. Por lo general se inicia con hiperestesia, dolor o ardor (alodinia) en la trayectoria de un nervio sensitivo, más a menudo intercostal (53%); 2 a 4 días después aparecen de modo repentino las lesiones cutáneas, que casi nunca rebasan la mitad del cuerpo. Cuando existen más de 20 lesiones fuera del dermatoma inicial y/o alteraciones viscerales, se denomina enfermedad herpética diseminada, lo cual puede esperarse en pacientes con inmunosupresión (p. ej., trasplantados, neoplasias linforreticulares, VIH-sida), quienes incrementan la posibilidad de encefalitis o neumonitis.

En 12 a 24 horas se presentan pocas o abundantes vesículas de 2 a 3 mm de diámetro, que se asientan sobre una base eritematosa; casi todas se agrupan en racimos que siguen la misma trayectoria que los síntomas (figs. 107-2 y 107-3); pronto muestran umbilicación, se desecan o se transforman en pústulas (3 a 4 días) y dejan exulceraciones y costras melicéricas (7 a 10 días); puede haber formación de ampollas (fig. 107-4), lesiones purpúricas, zonas de necrosis y escaras (figs. 107-5 y 107-6); a veces no existen lesiones cutáneas (lo que se llama "zóster *sine herpete*").

En general se observa adenopatía regional importante, y síntomas generales como astenia, cefalea y febrícula, especialmente en niños.

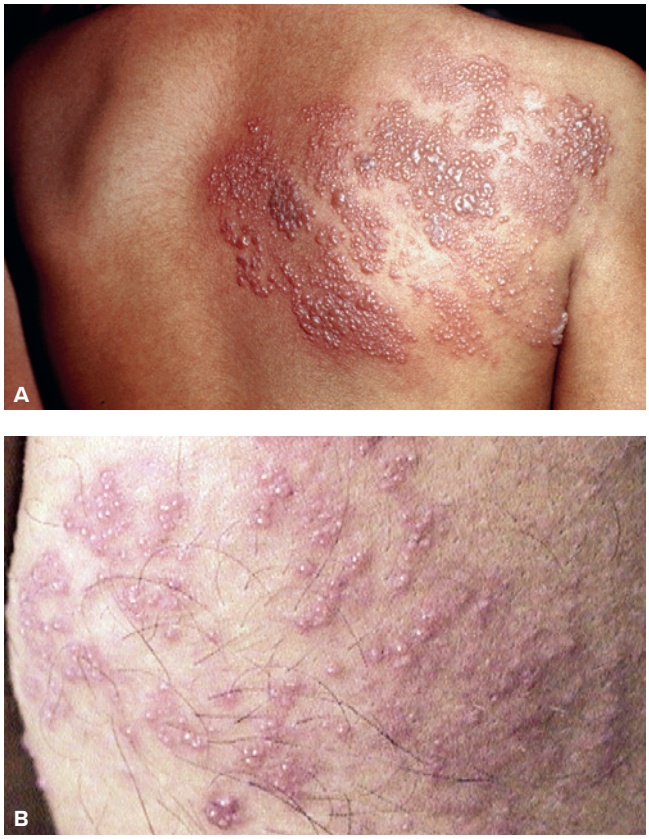


Figura 107-1. **A.** y **B.** Herpes zóster.

Figura 107-2. Herpes zóster de extremidades.

Figura 107-3. Herpes zóster oligosintomático; semeja herpes simple.

107a Parálisis de Bell

Es una neuropatía periférica idiopática del nervio facial, de aparición súbita, iniciada por inflamación a nivel del ganglio geniculado, y quizá causada por virus del herpes simple (HSV) o VZV; afecta la mitad de la cara y se manifiesta por incapacidad para cerrar los párpados, lagoftalmos, desviación de regiones geniana y labial al sonreír o silbar.

booksmedicos.org

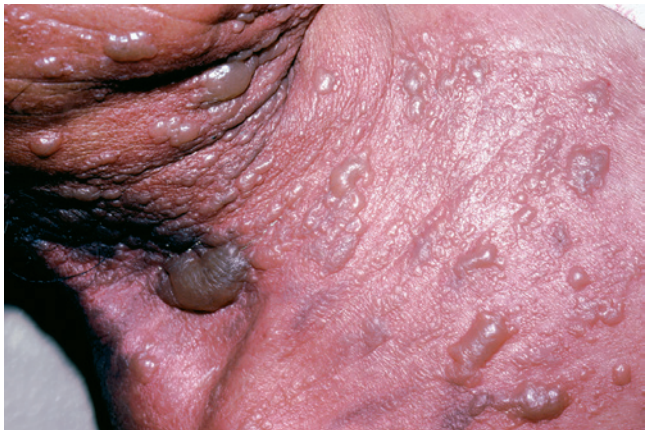


Figura 107-4. Herpes zóster: ampollas.

Figura 107-5. Herpes zóster: lesiones necróticas.

En 10 a 17% afecta el par craneal V (trigémino), en particular la rama oftálmica (fig. 107-7); en 30% lesiona la rama nasociliar de esta última, y se acompaña de vesículas en la punta de la nariz (signo de Hutchinson); además, conlleva una probabilidad de 76% (en contraposición con 34% en ausencia de este signo) de complicaciones oculares, como queratitis (50%) (seudodendrítica, de placa mucosa, estromática, neuropática, perforación intersticial y numular) (fig. 107-8), uveítis anterior, iridociclitis, e incluso panoftalmitis. La afección de los pares craneales VII (facial) y VIII (vestíbulo-coclear) puede causar síndrome de Ramsay-Hunt, que consiste en parálisis de Bell, zóster *oticus* (vesículas en oído externo), eventualmente vesículas en paladar blando, disminución de la secreción lacrimal, artralgia temporomandibular, parestesias con disestesias (ramas V1 a V3 del trigémino), acúfenos, *tinnitus*, hipoacusia, disgeusia (alteración lingual en sus 2/3 partes anteriores), y vértigo. Es toda una polineuropatía craneal. Excepcionalmente, se han observado casos de Ramsay-Hunt bilateral, en pacientes diabéticos.

Con la involución de las vesículas queda hipopigmentación o hiperpigmentación, y en los niños, dolor leve, que desaparece con rapidez, pero que en mayores de 40 años de edad y ancianos es muy intenso y persistente (50%); son las llamadas "algias zosterianas", si se presentan en la etapa aguda, o la neuritis posherpética, si ocurre cuando han desaparecido las lesiones en la piel (10 a 15%); ésta se manifiesta por dolor constante o intermitente, parestesias y disestesias con alodinia (dolor por estímulos por lo regular no dolorosos), e hiperalgesia, alrededor de cuatro meses después que se instaló la erupción.

La evolución de la dermatosis es aguda o subaguda; dura en promedio 2 o 3 semanas; se presenta una sola vez, pero puede repetirse en sujetos con alteraciones inmunitarias por leucemia, linfoma de Hodgkin, trasplantes, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH/sida, o en quienes reciben glucocorticoides, citotóxicos o radiaciones (5%). En estas circunstancias también es posible que se presente la forma generalizada, que constituye la diseminación atípica

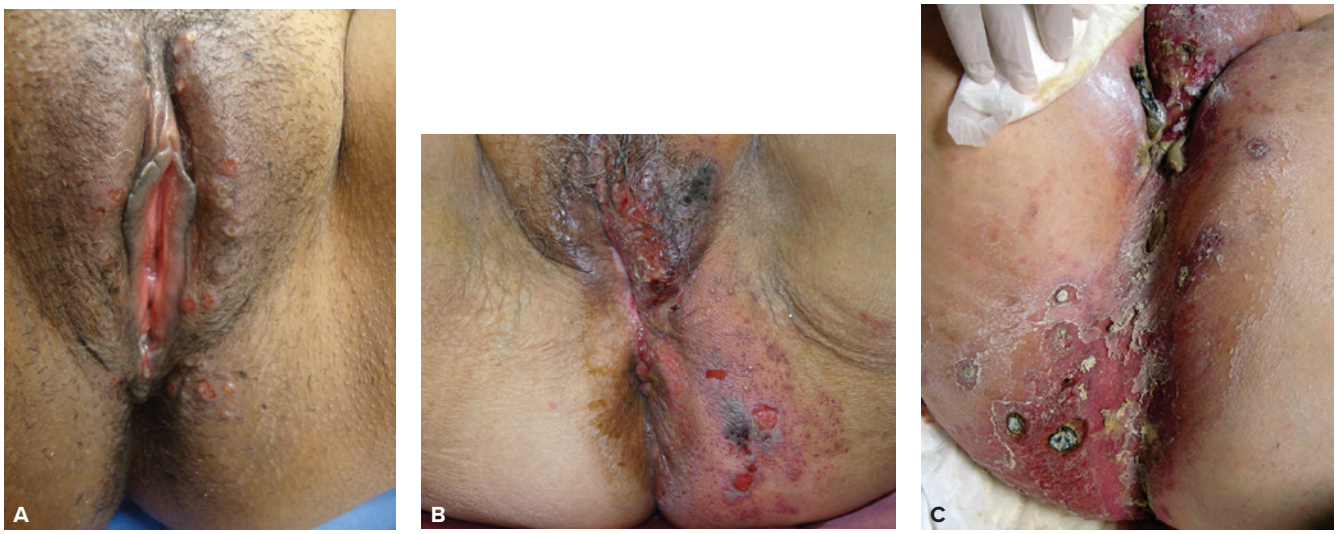


Figura 107-6. **A, B** y **C.** Herpes zóster. Se observan las lesiones iniciales y progresión a ulceradas y costrosas.

booksmedicos.org

Figura 107-7. Herpes zóster sin afección oftálmica.

Figura 107-8. Herpes zóster, queratitis secundaria.

del zóster, o el zóster variceliforme (40%), con posibilidad de complicaciones oculares o neurológicas; lesiones necróticas, hemorrágicas o diseminación hacia vísceras por vía hematógena originando neumonía, hepatitis o encefalitis (fig. 107-9). Complicaciones agudas que ameritan atención de emergencia por VZV pueden ser: parálisis facial (Bell, Ramsay Hunt), disección arterial de carótida interna, meningitis aséptica, encefalitis, retención urinaria aguda, pseudoobstrucción colónica intestinal y pseudohernia de pared abdominal. En presencia de tos, fiebre y disnea, debe pensarse en neumonía por VZV. Se estima que puede desarrollarse enfermedad vásculo-cerebral aguda, secundaria a vasculopatía viral, en los subsecuentes 6 meses de presentación de VZV en el área facial. En los sitios donde ha habido VZV puede presentarse tiempo después respuesta isotópica e isomórfica (tipo Wolf) con diversos procesos infecciosos, inflamatorios y neoplásicos (p. ej., psoriasis, líquen plano penfigoides, morfea, granuloma facial de Lever, queratosis seborreica eruptiva, carcinoma basocelular, otros).

Datos histopatológicos

Vesícula intraepidérmica formada por degeneración balonizante, que contiene fibrina, leucocitos, células epiteliales y eritrocitos. También se presentan células gigantes multinucleadas y células epiteliales con inclusiones intranucleares acidófilas (células en bolsa de canicas). En las dermis media y superficial se observan infiltrados inflamatorios perivasculares, perianexiales y perineurales.

Datos de laboratorio

Puede resultar útil el citodiagnóstico de Tzanck, que muestra las células multinucleadas muy grandes, con citoplasma condensado en la periferia, y con cuerpos de inclusión (fig. 105-7); la imagen es semejante en herpes simple y varicela. Así mismo, la microscopia electrónica y las tinciones inmunohistoquímicas, permiten identificar los virus del VZV y diferenciarlo del herpes simple. Son más útiles la inmunofluorescencia directa o las técnicas de hibridación y reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]); también es posible practicar cultivo; estudio serológico, o técnicas moleculares, de inmunoperoxidasa, o de aglutinación de partículas de látex. Recientemente, se sugiere realizar la medición de velocidad de sedimentación eritrocítica (ESR), proteína C reactiva (PCR) y conteo linfocítico, como marcadores predictores de inflamación neuronal y, por ende, de proclividad a neuralgia postherpética.

Figura 107-9. Herpes zóster diseminado.

booksmedicos.org

Diagnóstico diferencial

Herpes simple (fig. 105-3), eritema multiforme (fig. 12-1), dermatosis medicamentosas (fig. 13-1), prurigo ampollar y eccema alérgico agudo por contacto (fig. 17-3). Es posible que el dolor pre-eruptivo simule al de migraña, infarto del miocardio, pleuritis, colecistitis, pielolitiasis, apendicitis u otros cuadros dolorosos. La clave clínica para los diagnósticos diferenciales suele estar al momento que el paciente afirma que el dolor es urente. El herpes simple zosteriforme es muy parecido, pero lo delata su recurrencia.

Tratamiento

En ocasiones no se requiere, principalmente en niños y jóvenes, porque el cuadro desaparece de manera espontánea, sin síntomas ulteriores. Si se observa infección agregada se recomiendan antisépticos suaves.

En un caso ordinario se administran para alivio de los síntomas: fomentos con agua de vegeto (subacetato de plomo a partes iguales con agua destilada), solución de Burow (acetato de calcio y sulfato de aluminio) o té de manzanilla; después se aplica sólo talco simple. Para las molestias que acompañan a las lesiones cutáneas son aconsejables analgésicos como el ácido acetilsalicílico, 500 mg, o la combinación con propoxifeno y cafeína 2 a 3 veces al día; también puede usarse clonixinato de lisina u otros.

Hay controversia en cuanto a la utilidad de los glucocorticoides (prednisona) en la neuritis (véase cap. 169); durante los primeros cinco a 10 días es necesario administrar 40 a 60 mg/día de prednisona durante ocho días, y luego reducción progresiva en tres semanas más. Se recomienda combinarlos con antivirales en la localización ótica. El empleo de esteroides sistémicos no previene la neuralgia posherpética.

Existe acuerdo universal en que los antivirales funcionan cuando son administrados en las primeras 72 horas, que se están formando las vesículas. La biodisponibilidad oral de los antivirales determina el número de administraciones diarias. Se utilizan antivirales como: ribavirina, 400 mg por vía oral (VO), en crema al 7.5%, tres veces al día durante seis días; arabinósido de adenina (vidarabina), 10 mg/kg/día por vía intravenosa (IV) (para administrarlo se hospitaliza al paciente, quien recibe una solución con 0.5 mg/mL en periodos de 12 horas, durante siete días), o aciclovir, 800 mg VO cada 4 horas (cinco veces al día) durante 7 a 10 días, o IV ante alteraciones inmunitarias, 500 mg/m^2 de superficie corporal cada 8 horas durante 7 a 10 días, o 10 mg/kg en una hora cada 8 horas durante siete días; es discutible la utilidad de la crema al 5% como coadyuvante; se llega a combinar aciclovir con prednisona. No deben utilizarse corticoesteroides en casos de embarazo, lactancia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis, úlcera gastrointestinal activa, o inmunocompromiso grave y evidente.

El aciclovir puede tener un efecto neurotóxico que se puede incrementar con el uso concomitante de interferones. Se han reportado resistencia a aciclovir en inmunocomprometidos (sida, trasplantados) y en estos casos puede usarse como alternativa el foscarnet, vía intravenosa 40 mg/kg cada 8 horas.

También se utiliza valaciclovir (éster valina de aciclovir), 500 a 1 000 mg tres veces al día, durante 7 a 10 días (se convierte en aciclovir luego de su administración VO, y produce cifras terapéuticas semejantes a las que se obtienen con el aciclovir IV, con pocos efectos adversos), o famciclovir (profármaco del penciclovir), 250 a 500 mg tres veces al día durante siete días. La brivudina 125 mg cada 24 hrs por 7 días, no es nefrotóxica, está contraindicada en pacientes en tratamiento con 5-fluoruracilo y otras 5-fluoropirimidinas. Los antivirales mencionados acortan la evolución y disminuyen el dolor; pueden prescribirse ante formas graves, sobre todo en presencia de alteraciones inmunitarias. Para el dolor herpético agudo, está en boga la terapia combinada de valaciclovir (1g x 3 d x 7 días), metilprednisolona en tabletas (0.64 mg/kg, dividido en dos dosis, por 7 días), y pregabalina 75 mg dos veces al día por un mes). Se ha usado el factor de transferencia, pero no siempre está disponible. Son ineficaces: vitamina B_{12}, emetina, griseofulvina, imipramina, cimetidina y dihidroergotamina. Si hay lesiones oculares (más comúnmente conjuntivitis, queratitis y uveitis), es necesaria la inmediata interconsulta oftalmológica; se recomiendan midriáticos y aciclovir vía oftálmica en combinación con glucocorticoides (véase cap. 169).

Hay guías para el tratamiento de la neuralgia posherpética (*American Academy of Neurology, International Association for the Study of Pain, European Federation of Neurological Societies*), *European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zóster-guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), Part 2: Treatment*), en las cuales en general se consideran de primera línea los antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina), flufenacina, gabapentina, 300 a 900 mg/día, pimozide 1-3 mg/día o pregabalina 75-150 mg/día, o parches de lidocaína al 5% (Versatis®, Grünenthal); estos fármacos pueden prescribirse en algunos casos, desde el inicio y en conjunción con el antiviral; en la segunda o tercera línea se consideran: los opioides, el tramadol, o la capsaicina en crema o parches (8%); también se usan medicamentos que han tenido utilidad en otros tipos de dolores neuropáticos, como inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (paroxetina, venlafaxina, duloxetina), anticonvulsivos (carbamazepina, 200 mg/día en 2 a 3 dosis divididas, ácido valproico) y analgésicos opioides como buprenorfina en tabletas o en parches; se consideran tratamientos invasivos los corticosteroides por vía subcutánea (fórmula Jaipur conteniendo lidocaína al 2%, bupivacaína al 0.5% y metilprednisolona 4 mg/mL) o intratecal y los implantes estimuladores de la médula espinal.

Cuando el dolor es insoportable puede recurrirse a estimulación eléctrica transcutánea, crioanalgesia, bloqueo neural, alcoholización del nervio, o incluso cordotomía, o a la aplicación de toxina botulínica, cada 2 o 3 meses durante un mínimo de tres años, para mantener el beneficio. Es ideal contar con rehabiltación y fisioterapia tempranas en los casos de daño cervical o lumbo-sacro, para evitar agravamiento de

booksmedicos.org

paresia, parálisis o atrofia muscular. En los casos de pseudoclusión colónica, puede requerirse dilatación del esfínter anal. Para la retención urinaria o enuresis, la instalación temporal de sonda transuretral.

La reactivación asintomática del virus de varicela zóster (VZV) y el contacto con los pacientes con varicela puede mejorar la inmunidad celular. A partir de observaciones en pacientes psoriáticos sometidos a terapia combinada de agentes biológicos y metotrexate, se determinó, que profilácticamente deben ser vacunados. Como profilaxis posexposición se recomienda: 1) Administrar vacuna en no inmunes e inmunocompetentes de más de 12 meses de edad, en las subsecuentes 72 h a 5 días. 2) Inmunoglobulina para VZV en las subsecuentes 96 h de exposición, a mujeres embarazadas, neonatos e inmunosuprimidos (Ver recuadro).

107b • Vacunación

Actualmente hay dos vacunas autorizadas por la FDA para prevenir la enfermedad y la neuralgia posherpética en adultos inmunocompetentes con grado de evidencia 1 (Zostavax® y Shingrix®).

En 2006 se autorizó la vacuna de virus atenuados de varicela zóster (ZVL) y en 2008 una dosis por vía subcutánea, avalada por el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) para personas inmunocompetentes ≥ 60 años. En 2011, la FDA aprobó la misma dosis para personas de 50 a 59 años.

La eficacia de la vacuna con seguimiento de 3.1 años en personas de 60-69 años fue de 64%, y en ≥ 70 de 38%. En la neuralgia posherpética fue de 65.7% en el grupo de 60 a 69 años y de 66.8% en ≥ 70 años.

Está contraindicada en reacción anafiláctica, alergia a neomicina, gelatina, o a cualquier otro componente de la vacuna, embarazo, lactancia, herpes agudo, sida u otra manifestación clínica de infección por VIH; incluye personas con linfocitos T CD4 + < 200 por mm^3 o menos del 15% de linfocitos totales, leucemia, linfoma u otra neoplasia que afecte la médula ósea o el sistema linfático, dosis altas de prednisona o su equivalente (20 mg diario) por más de 2 semanas.

En 2017 se autorizó la vacuna recombinante contra el herpes zóster (RZV) para personas ≥ 50 años, en esquema de 2 dosis con intervalo de 2 a 6 meses, por vía intramuscular.

La eficacia en seguimiento de 3.7 años en el grupo de 50-59 años fue de 96.6%, de 60-69 de 97.4% y en ≥ 70 años de 91.3%, y contra la neuralgia posherpética de 91.2% en ≥ 50 años y de 88.8% en ≥ 70 años.

Se necesitan dos dosis de la vacuna, independientemente de historia previa de herpes zóster o vacunación previa con ZVL; en opinión de expertos, debe aplicarse RZV después de 2 meses.

No es necesario reiniciar el esquema de vacunación si han transcurrido más de 6 meses de la primera dosis. Si la segunda dosis se administra antes de 4 semanas de la primera, ésta debe repetirse.

Bibliografía

Ahronowitz I, Fox LP. *Herpes zoster in hospitalized adults: Practice gaps, new evidence, and remaining questions.* J Am Acad Dermatol 2017; 78(1):223-30.

Argoff CE. *Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia*. Postgrad Med 2011; 123(5):134-42.

Brosio F, Masetti G, Matteo G, *et al. A novel nonlive, adjuvanted herpes zoster subunit vaccine: a report on the emerging clinical data and safety profile.* Infect Drug Resist. 2018; 11: 1401-11.

Chen HH, Chen YM, Chen TJ, *et al. Risk of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: a three-year follow-up study using a nationwide population-based cohort*. Clinics (Sao Paulo) 2011; 66(7):1177-82.

Chen N, Li Q, Yang J, *et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.:1-43. CD006866. DOI: 10.1002/14651858.CD006866.pub3.

Choudhary S, Dhande S, Kharat S, Shing AL. *Safety and Efficacy of Different Systemic Treatment Modalities for Acute Pain of Herpes Zoster: A Pilot Study.* Indian Dermatol Online J. 2018 Mar-Apr; 9(2):101–104.

Cohen JI. *Herpes zoster.* N Engl J Med, 2013; 369: 255-63.

Coulson S, Croxson GR, Adams R, Oey V. *Prognostic factors in herpes zoster oticus (Ramsay Hunt syndrome)*. Otol Neurotol 2011; 32(6):1025-30.

Dooling KL, Guo A, Patel M, *et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines.* MMWR Morb Mortal Wkly Report 2018; 67:103–108.

Dreiher J, Kresch FS, Comaneshter D, Cohen AD. *Risk of Herpes zoster in patients with psoriasis treated with biologic drugs*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26(9):1127-32.

Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. *Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an*

booksmedicos.org

evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2004; 63(6): 959-65.

Erskine N, Tran H, Levin L, *et al. A systematic review and meta-analysis on herpes zoster and the risk of cardiac and cerebrovascular events.* PLoS One 2017; 12(7):e0181565.

Failla V, Jacques J, Castronovo C, Nikkels AF. *Herpes zoster in patients treated with biologicals.* Dermatology 2012; 224:251–256.

Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. *Posther petic neuralgia.* N Engl J Med. 2014; 371:1526-1533.

Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. *Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective.* BMJ OPEN. 2014; 4(6):e004833.

Kim JY, Park GH, Kim MJ, Sim HB, Lee WJ, Lee SJ, *Usefulness of Inflammatory Markers for the Prediction of Postherpetic Neuralgia in Patients with Acute Herpes Zoster.* Ann Dermatol. 2018; 30(2):158-163.

Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jiambo W. *Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review.* Indian J Dermatol Venereol Leprol 2018; 84(3): 251-62.

Kumar P, Savant SS, Das A *et al. Lichen planus pemphigoides presenting preferentially over preexisting scars: a rare instance of isotopic phenomenon.* Indian J Dermatol 2015; 60:596–599.

Long V. *The Folklore of Herpes Zoster*. JAMA Dermatol. 2016; 152(12):1347-1347.

Migita T. *Can early administration of pregabalin reduce the incidence of postherpetic neuralgia?* Clin Exp Dermatol. 2014; 39:755-756.

Ono F, Yasumoto S, Furumura M, Hamada T, Ishii N, Gyotoku T, *et al. Comparison between famciclovir and valacyclovir for acute pain in adult Japanese immunocompetent patients with herpes zoster.* J Dermatol. 2012; 39:902–8.

Ortiz GA, Koch S, Forteza A, Romano J. *Ramsay Hunt syndrome followed by multifocal vasculopathy and posterior circulation strokes.* Neurology 2008; 70(13): 1049–51.

Papagianni M, Metallidis S, Tziomalos K. *Herpes zoster and diabetes mellitus: A review.* Diabetes Ther. 2018; 9(2):545-50.

Pérez-Cortés S, Olguín MG, López-Cepeda LD, *et al. Herpes zóster como primera manifestación de infección por VIH.* Dermatol Rev Mex 2014; 58:77-83.

Pott Junior H, de Oliveira MFB, Gambero S, Amazonas RB. *Randomized clinical trial of famcoclovir or acyclovir for the treatment of herpes zoster in adults.* Int J Infect Dis. 2018; 72: 11-15.

Santos R de F, Brasileiro BF. *Diagnosis and management of Bell's palsy*. Gen Dent 2011; 59(4):266-71.

Shalom G, Zisman D, Bitterman H, Harman-Boehm I. *et al. Systemic Therapy for Psoriasis and the Risk of Herpes Zoster A 500,000 Person-year Study.* JAMA Dermatol. 2015; 151(5):533-538.

Schmader K. *Herpes zoster*. Clin Geriatr Med. 2016; 32(3):539-553.

Vadoothker S, Jeng BH. *Management of chronic complications associated with herpes zoster ophthalmicus.* Curr Opin Ophtalmol.2018; 29(4):334-9.

Vangipuram R, Tyring SK. *A 55-Year-Old Man With a Painful Rash on the Sole of His Foot*. JAMA 2017; 317,8:851-2.

Werner RN, Nikkels AF, Marinovic B, *et al. European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster-guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), Part 2: Treatment.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31(1):20-29.

Wolf R, Wolf D. *"Wolf's isotopic response": the originators speak their mind and set the record straigh*t. Clin Dermatol 2017; 35:416–418.

Wollina U, Machetanz J. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia.* Hautarzt. 2016; 67(8):653-65.

Yaldiz M, Sola KB, Kara RO, Cosansu N, Erdem MT. *Comparison of Famciclovir, Valaciclovir, and Brivudine treatments in adult immunocompetent patients with herpes zoster.* Am J Ther. 2016. Doi: 10.1097/mjt.0000000000000436.

Yu-Tsung Chen, Hsiao-Han Wang, Tsung-Jen Wang, Yu-Chuan Li, MD. *Early application of low-level laser may reduce the incidence of postherpetic neuralgia (PHN).* J Am Acad Dermatol 2016; 75:572-7.

Zoch LB, Tolksdorf K, Siedler A. *Trends in herpes zoster epidemiology in Germany based on primary care sentinel surveillance data, 2005–2016.* Hum Vaccin Inmunother. 2018; 14(7):1807-1814.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 108

Molusco contagioso

Sinonimia

Molusco sebáceo de Hebra, *molluscum contagiosum*.

Definición

Dermatosis benigna causada por un poxvirus (el virus del molusco contagioso [*molluscum contagiosum virus*, MCV]), autoinoculable y transmisible; caracterizada por lesiones de aspecto papular de 2 a 3 mm, umbilicadas, aisladas o abundantes, sobre todo en niños, así como en pacientes con dermatitis atópica o con infección por VIH.

Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial (5 a 7.5%) y afecta personas de cualquier raza, edad o sexo; predomina en niños de 1 a 4 y 10 a 12 años de edad, y en pacientes con alteraciones inmunitarias, es excepcional en lactantes. Es frecuente en personas con infección por VIH/sida (5 a 18%), especialmente en etapas avanzadas (30%), y en aquellas con linfocitopenia idiopática de linfocitos T CD4+. También se considera una enfermedad de transmisión sexual, y se relaciona con clima húmedo y caluroso, deportes de contacto directo, baños turcos, fómites, higiene deficiente, dermatitis atópica y uso de tacrolimus; se relaciona con natación y eccema (62%).

En algunas regiones aparece en 35% de familias con higiene excelente expuestas al virus. El análisis molecular con endonucleasas de restricción e hibridación con análisis de inmunoelectrotransferencia Southern (*Southern blot*) podría ser de gran utilidad en medicina forense para demostrar abuso sexual en niños que presentan lesiones genitales del molusco, porque presentan el mismo patrón de restricción que el del perpetrador.

Etiopatogenia

Se produce por un poxvirus de los de mayor tamaño, de 150 × 300 µm (*Molluscipoxvirus*), con una sola molécula de ADN bicatenario circular. Es transmisible por contacto directo o por fómites. Tiene cuatro subtipos: MCV-1 a 4; las lesiones producidas por éstos son indistinguibles. El MCV1 tiene una frecuencia muy alta (76 a 96%) y es de distribución mundial. El MCV-2 predomina en adultos varones y seropositivos para VIH, lo que sugiere transmisión sexual; la proporción entre MCV-1 y 2 en niños es de 43:1; en mujeres es de 11:1 y en varones de 1.3:1. En muchos pacientes se han encontrado deficiencia o anormalidades funcionales de linfocitos T; se desconoce la participación de las células de Langerhans. El virus se replica en el citoplasma de las células epiteliales, se observa un proceso de transformación viral en la parte baja del estrato de Malpighi, que origina cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos (cuerpo del molusco o de Henderson-Patterson), que contienen partículas virales y restos celulares.

La respuesta inmunitaria alterada puede estar relacionada con un antígeno HLA, una inhibición de la inflamación y una glutatión peroxidasa que puede proteger al virus de daño oxidativo. En la capa granulosa ocurre cambio de color de eosinofílico a basofílico con la tinción sistemática. Estudios de microscopia electrónica e inmunohistoquímica han demostrado en células de la granulosa regiones electrodensas (que contienen tricohialina) y electrolúcidas (que contienen filagrina); es muy probable que la primera intervenga en las queratinas relacionadas con hiperproliferación (K6/K16), y la segunda en las queratinas de epidermis diferenciada (K1/K10). Se observan lesiones extensas en un trastorno genético relacionado con deficiencia de DOCK8 que afecta la migración cutánea de células T y dendríticas.

Cuadro clínico

El periodo de incubación varía desde una semana hasta 50 días. Se localiza en cualquier parte de la piel, de preferencia en cara, tronco y extremidades en niños; y en la parte baja del abdomen, muslos, pubis, glande y región perianal en adultos. Es excepcional en las palmas de las manos, plantas de los pies, boca y ojos; está constituido por lesiones de aspecto papular (neoformaciones) en general abundantes, de 1 a 3 mm hasta 1 cm, rara vez gigantes (de 3 cm); son semiesféricas, duras, del color de la piel o blanco-amarillentas, translúcidas y umbilicadas, y al exprimirlas dejan salir un material grumoso (fig. 108-1); por lo regular hay menos de 30, pero se han observado cientos e incluso pueden formar placas. A veces son inflamatorias, y en 10% se ha visto una reacción eccematosa perilesional (eccema moluscoide o dermatitis por molusco).

La evolución es crónica y asintomática; puede resolverse de manera espontánea en un plazo de seis meses a cuatro años. A veces existe prurito leve; el rascado causa autoinoculación (semeja fenómeno de Koebner). Rara vez estas lesiones remiten solas, y suelen mostrar recidiva. Si se localizan

booksmedicos.org

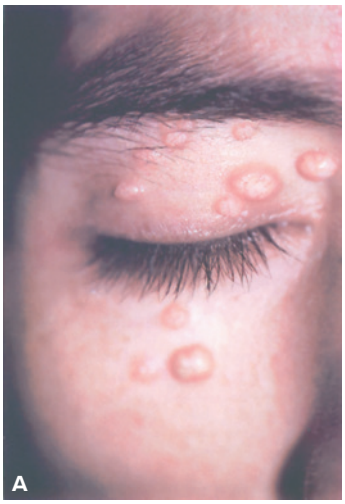


Figura 108-1. **A.** y **B.** Molusco contagioso típico. C. Molusco contagioso infantil.

en los párpados pueden dar lugar a conjuntivitis o queratitis punteada; es controvertida la existencia congénita. En enfermos de sida, el número y tamaño aumentan con rapidez, y muchas veces tienen localización anogenital y extragenital (figs. 53-10a y 108-2 y 108-3). En general el diagnóstico es clínico y solo en casos atípicos se recomienda estudio histopatológico, serológico o PCR.

Figura 108-2. Molusco contagioso genital en sida.

Datos histopatológicos

La epidermis forma lóbulos, y se abre por un poro estrecho; se presenta un cráter de queratina, y cuerpos de molusco (de más de 35 µm de diámetro), basófilos o ambófilos, los cuales contienen inclusiones intracitoplasmáticas o gránulos de Lipschutz; acumulaciones de virus que al microscopio electrónico miden 300 por 240 µm y son patognomónicas (cuerpos de Henderson-Patterson) (fig. 108-4). Dentro de cada uno de estos últimos hay un saco que rodea a cada virus. En 17% puede haber reacción inflamatoria.

Por dermatoscopia se observa la presencia de una estructura blanco-amarillenta central y puede haber cuatro patrones vasculares: radial, en corona, puntiforme y en flor.

Figura 108-3. Molusco contagioso diseminado en inmunosupresión.

booksmedicos.org

Diagnóstico diferencial

Trombidiasis (fig. 92-1), varicela (fig. 106-1), verrugas vulgares (fig. 113-2), nevos (fig. 123-1), histiocitoma (fig. 139-3), queratoacantoma (figs. 148-1 y 148-2), xantogranuloma (fig. 145-1), siringomas (figs. 146-1 y 146-2). En pacientes con sida se confunde con carcinoma basocelular (fig. 152-1), micobacteriosis (fig. 84-5), criptococosis e histoplasmosis cutáneas (fig. 53-14).

Tratamiento

Aunque puede resolverse de forma espontánea en varios meses, no es conveniente dejar sin tratamiento debido a la posibilidad de autoinoculación y contagio. El más sencillo, cuando las lesiones son escasas, o en adultos, es la extirpación con aguja o electrodesecación y legrado (curetaje); este último puede efectuarse mejor con la aplicación de crema EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales [lidocaína y prilocaína]) 1 o 2 horas antes del procedimiento; su principal limitación es el número de lesiones. Asimismo, puede realizarse criocirugía o aplicación de ácido tricloroacético a saturación o al 25-35%.

También se recomienda localmente ácido salicílico al 5 a 20%; 5-fluorouracilo al 5%; cantaridina (*Cantharis vesicatoria*) al 0.7 a 0.9% en solución de acetona y colodión, en aplicaciones locales u oclusivas durante 6 a 10 horas (no siempre está disponible, y no se aconseja aplicarla en la cara ni en los genitales por la intensa reacción local con ampollas y dolor y las secuelas); hidróxido de potasio al 5%, o mejor al 20%, que se aplica a diario por las noches durante 2 a 3 semanas, hasta que se produzca inflamación y ulceración superficial; tretinoína al 0.1 o 0.05% por vía tópica o, con menos eficacia, podofilina al 10 a 25%, nitrato de plata, tintura de yodo, fenol o metiosazona o incluso candidina intralesional.

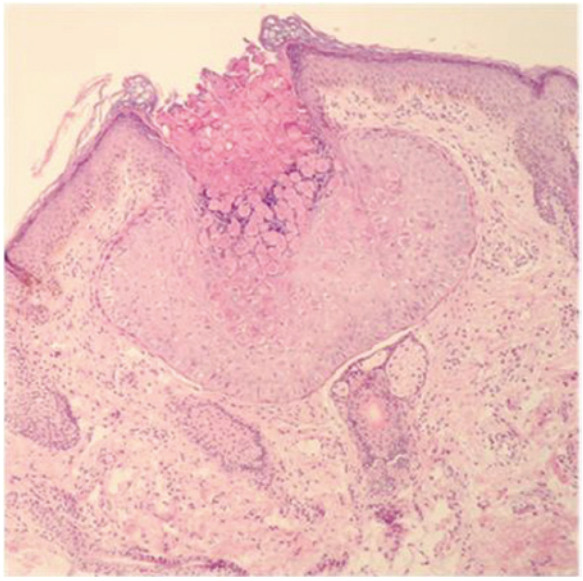


Figura 108-4. Cuerpos de molusco en biopsia (HE, 40×).

Ahora se cuenta también con interferón-α, psoralenos más luz ultravioleta A (PUVA) o radioterapia con haz de electrones, y cidofovir por vía tópica u oral (VO) en presencia de alteraciones inmunitarias. El imiquimod en crema al 5% se aplica tres veces al día durante cinco días de cada semana, o la podofilotoxina al 0.5% durante tres días consecutivos cada semana, en tanto no desaparezcan las lesiones. Estos dos últimos no están aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en niños. Para la localización ocular y periocular es necesario practicar escisión quirúrgica. En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida se observa mejoría con la terapia antirretroviral.

No está bien demostrada la eficacia de la griseofulvina, rifampicina o cimetidina (40 mg/kg/día) VO.

Bibliografía

Cathcart S, Coloe J, Morrell DS. *Parental Satisfaction, Efficacy, and Adverse Events in 54 Patients Treated With Cantharidin for Molluscum Contagiosum Infection*. Clin Pediatr (Phila) 2008 Oct 20.

Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. *Molluscum contagiosum virus infection.* Lancet Infect Dis 2013; 13(10):877-88.

Connell CO, Oranje A, Van Gysel D, *et al. Congenital molluscum contagiosum: report of four cases and review of the literature*. Pediatr Dermatol 2008; 25(5):553-6.

González-Hermosa MR, Soloeta-Arechavala R. *Molusco contagioso*. Piel 2001; 16:322-8.

Gottlieb SL, Myskowski PL. *Molluscum contagiosum*. Int J Dermatol 1994; 33(7):453-461.

Gur I. *The epidemiology of Molluscum contagiosum in VIH seropositive patients: a unique entity or insignificant finding?* Int J STD AIDS 2008; 19(8):503-6.

Ianhez M, Cestari S da C, Enokihara MY, Seize MB. *Dermoscopic patterns of molluscum contagiosum: a study of 211 lesions confirmed by histopathology.* An Bras Dermatol 2011; 86(1):74-9.

Mahajan BB, Pall A, Gupta RR. *Topical 20% KOH–an effective therapeutic modality for moluscum contagiosum in children*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2003; 69(2):175-7.

Monteagudo B, Cabanillas M, Aceveda A, *et al, Tratamiento mediante curetaje de moluscos contagiosos: estudio descriptivo.* Actas Dermosifiliogr 2011; 102(2): 157-8.

Moye VA, Cathcart S, Morrell DS. *Safety of cantharidin: a retrospective review of cantharidin treatment in 405 children with molluscum contagiosum.* Pediatr Dermatol 2014; 31(4):450-4.

Nguyen HP, Franz E, Stiegel KR, Hsu S, Tyring SK. *Treatment of Molluscum Contagiosum in Adult, Pediatric, and Immunodeficient Populations.* J Cutan Med Surg 2014; 18(5):299306.

booksmedicos.org

Olsen JR, Gallacher J, Piguet V, Francis NA. *Epidemiology of molluscum contagiosum in children: a systematic review.* Fam Pract 2014; 31(2):130-6.

Simonart T, De Maertelaer V. *Curettage treatment for molluscum contagiosum: a follow-up survey study*. Br J Dermatol 2008; 159(5):1144-1147.

Skinner RB Jr. *Treatment of molluscum contagiosum with imiquimod 5% cream*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:S221-4.

Trčko K, Hošnjak L, Kušar B, *et al*. *Clinical, Histopathological, and Virological Evaluation of 203 Patients With a Clinical Diagnosis of Molluscum Contagiosum.* Open Forum Infect Dis 2018; 5(11):ofy298.

Uemura T, Kawashima M. *Molecular epidemiologic analysis of Japanese patients with molluscum contagiosum*. Int J Dermatol 1996; 35(2):99-105.

Vanhooteghem O, Henrijean A, de la Brassinne M. *Epidémiologie, clinique et traitements du molluscum contagiosum: revue de la literature*. Ann Dermatol Venereol 2008; 135:326-32.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 109

Nódulos de los ordeñadores y Orf

Nódulo de los ordeñadores

Sinonimia

Paravacuna y seudoviruela.

Definición

Virosis benigna de la ubre de la vaca, originada por virus del género Parapoxviridae; se transmite de manera accidental al humano. Se localiza en partes expuestas, como las manos, y se caracteriza por una o varias pápulas umbilicadas que se transforman con rapidez en una vesícula o pústula. El nódulo de los ordeñadores y el ectima también se agrupan en la denominación pox del ganadero.

Datos epidemiológicos

Zoonosis propia del ganado vacuno, se transmite accidentalmente al humano por contacto físico. Es una enfermedad profesional de ordeñadores, veterinarios y empleados de la industria de la carne. En Reino Unido aproximadamente el 30% de los trabajadores de ovejas informó haber tenido una infección, en Nueva Zelanda la incidencia en trabajadores de mataderos es de 44%, y se han descrito casos en Alemania, Bélgica, España, Estados Unidos, Canadá, Francia y México. Predomina en invierno y en varones de 12 a 65 años de edad.

Etiopatogenia

Hay tres géneros de Poxviridae que causan zoonosis humanas, por lo general ocupacionales: orthopoxvirus, parapoxvirus y yatapoxvirus. En el nódulo de los ordeñadores el agente causal es el virus de la paravacuna, del género Parapoxviridae, que se adquiere por inoculación directa en la piel; el periodo de incubación es de 5 a 15 días; el ataque confiere inmunidad (que no es permanente), no así el contacto con animales. La infección viral afecta los queratinocitos superficiales, que liberan citocinas epidérmicas, las cuales estimulan neutrófilos y linfocitos; también existe liberación de factores angiógenos, y tienen efectos mitógenos.

Cuadro clínico

El nódulo de los ordeñadores y el Orf (véase más adelante) son indistinguibles en clínica. Suelen localizarse en zonas expuestas, como manos y antebrazos, y menos en cara y cuello; la dermatosis está constituida por una o varias (3 a 4) pápulas semiesféricas de 0.5 a 1.5 cm de diámetro, de color blanco-rosado o rojo-violáceo, y de consistencia firme, por lo que semejan nódulos. Generan dolor leve, y están rodeados de un halo inflamatorio; se aplanan y en su superficie aparece una vesícula o pústula umbilicada que por lo general se ulcera y se cubre de costras en el centro, el cual se deprime (fig. 109-1). Es posible que haya linfangitis y adenitis y, a veces, infección agregada. Cura solo, en un promedio de 35 días, sin dejar cicatriz.

No se presentan síntomas generales; puede haber fiebre leve, eritema nudoso, multiforme o una erupción maculopapular o vesicular generalizada.

Datos histopatológicos

Acantosis, vacuolización y balonización en la epidermis, que dan lugar a vesículas; hay células epiteliales con daño citopático e inclusiones intracitoplasmáticas; puede haber necrosis.

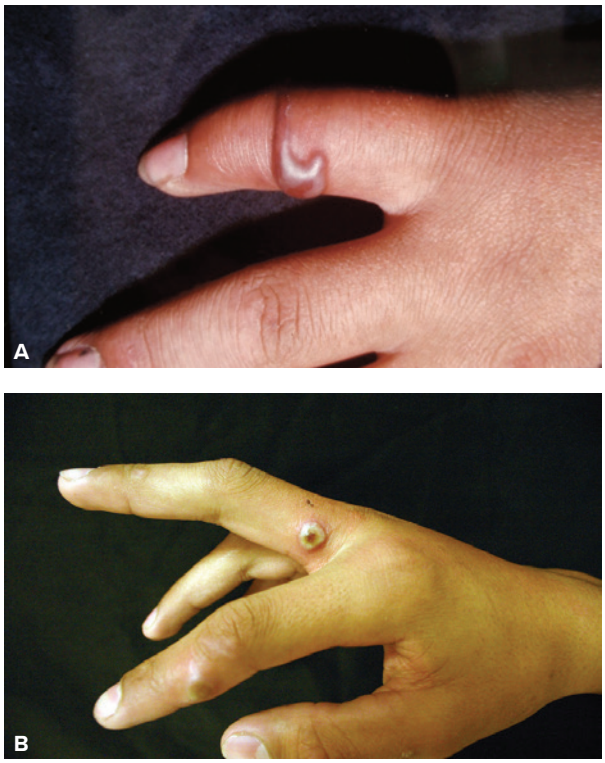


Figura 109-1. **A.** y **B.** Nódulo de los ordeñadores.

booksmedicos.org

En la dermis se observa incremento de los capilares, con infiltrado inespecífico de linfocitos, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas.

Microscopia electrónica

Se observan cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos en forma de puro (viriones) en queratinocitos superficiales.

Datos de laboratorio

Se puede usar hibridación de DNA o reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]). Se pueden demostrar anticuerpos en el suero.

Diagnóstico diferencial

Molusco contagioso (fig. 108-1), verruga vulgar (fig. 113-2), panadizo herpético (fig. 105-6B), granuloma piógeno (fig. 144-9), varicela (fig. 106-1), queratoacantoma (figs. 148-1 y 148-2), trombidiasis (fig. 148-1), vacuna (fig. 106-5), carbunco (fig. 79-1), micobacteriosis atípicas (fig. 84-2), chancro sifilítico (fig. 51-1) y esporotricósico (fig. 98-1).

Tratamiento

No se requiere, salvo ante infección agregada. Los antivirales no se han valorado de forma suficiente. También se utiliza criocirugía o legrado (curetaje).

Orf

Sinonimia

Ectima contagioso, estomatitis papular del ganado o dermatosis pustular contagiosa.

El agente causal es un virus (ORFV) del subgrupo Parapoxvirus de la subfamilia Chordopoxvirinae y familia Poxviridae. Ahora se considera que la estomatitis papular bovina es causada por otro virus de este género. Es una infección viral zoonótica de cabras o carneros que afecta labios, narinas o ubres, y se transmite a humanos por contacto directo o fómites, que pueden actuar como vectores. Se ha informado un caso transmitido por arañazo de gato.

Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de las del nódulo de los ordeñadores, sólo difieren en el antecedente del contacto con los rumiantes; se ha asociado a eritema multiforme y penfigoide. Se puede confirmar con PCR y PCR de tiempo real (*real-time polymerase chain reaction* [RT-PCR]).

Como medida preventiva es necesario evitar el contacto con los animales enfermos, fómites, así como usar guantes ya que el virus es muy resistente a la desecación, el calor y los solventes. Cura de manera espontánea o mediante la aplicación de crema de cidofovir o imiquimod al 5% durante varias semanas.

El nódulo de los ordeñadores y el Orf tienen una evolución clínica muy parecida de 6 estadios en 6 días: inicia una lesión maculopapular eritematosa, evoluciona a una ulceración central y toma un aspecto exudativo nodular, luego sobreviene una etapa de regeneración que deja una mancha hiperpigmentada, una lesión papilomatosa y al remitir deja una costra y cicatriz.

Bibliografía

Adriano AR, Quiroz CD, Acosta ML, Jeunon T, Bonini F. *Milker's nodule Case report.* An Bras Dermatol 2015; 90(3):407-10.

Alian S, Ahangarkani F, Arabsheybani S. *A Case of Orf Disease Complicated with Erythema Multiforme and Bullous Pemphigoid-Like Eruptions.* Case Rep Infect Dis 2015; 2015:105484.

Chavez AS, Barbosa ML, Villareal MA, Vazquez MOT, Ocampo CJ. *Dermoscopy of contagious ecthyma (orf nodule).* J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):e95-6.

Duchateau NC, Aerts O, Lambert J. *Autoinoculation with Orf virus (ecthyma contagiosum).* Int J Dermatol. 2014;53(1):e60-2.

Engel H, Marot L, Zech F, Thys F. *The "Orf" virus: focus and review of the literature*. Rev Med Liege 2010;65(12):691-5.

Frandsen J, Enslow M, Bowen AR. *Orf parapoxvirus infection from a cat scratch*. Dermatol Online 2011;17(4):9.

Ginzburg VE, Liauchonak I. *Human orf Atypical rash in an urban medical practice.* Can Farm Physician. 2017;63(10):769-71.

Groves RW, Wilson-Jones E, McDonald DM. *Human Orf and milkers' nodule: a clinic pathologic study*. J Am Acad Dermatol 1991;25:706-11.

Hernández Pérez E, Serpas de López ME. *Nódulo de los ordeñadores: una breve revisión*. Dermatología Rev Mex 1981;25(2):142-9.

Joseph RH, Haddad FA, Matthews AL, *et al*. *Erythema multiforme after orf virus infection: a report of two cases and literature review.* Epidemiol Infect 2014; 143(2):385-90.

booksmedicos.org

Lewis-Jones S. *Zoonotic poxvirus infections in humans*. Curr Opin Infect Dis 2004;17(2):81-9.

López Ca, Cañedo G, Knöpfel N, Colmenero I, *et al. Erythema multiforme after orf virus infection.* Pediatr Dermatol 2018; 35:4:e237-e238.

Mamman M, Medhioub Y. *A case of Orf disease complicated by erythema multiforme.* Arch Pediatr 2017; 24(12):1241-43.

Masías P, Robert G, Bravo F. *Pox del ganadero*. Folia Dermatológica Peruana 1995;6(4):29-34.

Mourtada I, Le Tourneur M, Chevrant-Breton J, Le Gall F. *Human Orf and erythema multiforme*. Ann Dermatol Venereol 2000;127(4):397-9.

Ocampo CJ, González SR, Welsh LO. *Orf nodule: treatment withcryosurgery*. J Am Acad Dermatol 1993;29(2):256-7.

Shahmoradi Z, Abtahi-Naeini B, Pourazizi M, Meidani M. *Orf Disease Following "Eid ul-Adha": A Rare Cause of Erythema Multiforme.* Int J Prev Med 2014;5(7):912-4.

Wang X, Zhang J, Hao W, *et al. Isolation and Characterization of Monoclonal Antibodies Against a Virion Core Protein of Orf-Virus Strain NA1/11 As Potential Diagnostic Tool for Orf Viruses.* Monoclon Antib Immunodiagn Immunother 2015;34(4): 233-45.

Werchniak AE, Herfort OP, Farrell TJ, *et al. Milker's nodule in a healthy young woman*. J Am Acad Dermatol 2003; 49(5):910-1.

Zink A, Pichlmeier, A, Fischer, T. Biedermann, T. *Rapidly Growing Nodule on the Finger of a 20-year-old Woman: A Quiz.* Acta Derm Venereol 2018; 98:469–70.

booksmedicos.org

Rubéola

CAPÍTULO 110

Sinonimia

Sarampión alemán, tercera enfermedad.

Definición

Enfermedad viral aguda, transmisible, autolimitada, afecta a niños y adultos susceptibles, se caracteriza por un periodo prodrómico de fiebre, malestar general y erupción morbiliforme que afecta cara, tronco y extremidades, se acompaña de adenopatías retroauriculares, occipitales y cervicales, las que suelen aparecer 5-10 días antes de la erupción cutánea. Su importancia en salud pública es su poder teratógeno y el síndrome de rubéola congénita (SRC) es de notificación obligatoria inmediata y semanal por el sector salud.

Datos epidemiológicos

De distribución mundial, prevenible por vacunación, más frecuente al final del invierno y en la primavera, la magnitud y periodicidad varían en los países industrializados y en desarrollo, el único reservorio es el ser humano, afecta principalmente a niños, adolescentes y adultos jóvenes de ambos sexos, sin predominio de raza, la transmisibilidad es 5 a 7 días antes de iniciar el exantema y hasta 4 a 7 días después de la instalación del mismo. La inmunidad generada por la enfermedad es de por vida.

A nivel mundial durante 2016-2017 se observó una disminución de 28% de los casos con registros de 22 361 y 16 106 respectivamente.

En 2017 la mayor incidencia se registró en la región del Sureste Asiático, con 7 634 casos; seguido de África, con 4 569; y Mediterráneo Oriental, con 914. En el Pacífico Occidental hubo 2 283 casos en 14 países, con tasa regional de 1.2 por 1 millón de personas; los 5 países con el mayor número de casos fueron China, Filipinas, Vietnam, Malasia y Mongolia. Europa reportó 703 infectados en 19 países, con tasa regional de 0.76 por 1 millón de personas, el 95% de estos casos se reportaron en cinco países: Polonia 476, Alemania 74, Italia 68, Austria 42 y Rumania 9.

En el Continente Americano Estados Unidos reportó 3 casos y México 1, clasificados como importados. Se define como caso importado de rubéola, el confirmado por evidencia epidemiológica y virológica que presentó exposición al virus fuera del país en los 7 a 23 días previos al inicio del exantema.

Por otra parte, un caso relacionado a importación es aquel confirmado que forma parte de una cadena de transmisión local, originado por un caso importado, que se sustenta en evidencia epidemiológica o virológica o ambas. También puede determinarse así de un caso confirmado donde no se identifica nexo epidemiológico con un caso importado, pero el genotipo viral involucrado ha sido identificado en otra área con transmisión fuera del país. En 2017 se identificaron a nivel mundial los genotipos 2B, 1E, 1G y 1H.

Etiopatogenia

Se origina por un virus del género Rubivirus familia Togaviridae; tiene una sola cadena de ácido ribonucleico (virus RNA), el humano es el único huésped conocido. Se transmite por vía respiratoria, el periodo de incubación varía entre 12 y 33 días (media 18 días), de inicio se multiplica en la mucosa rinofaríngea y los ganglios linfáticos locales. La viremia se manifiesta 5-7 días después de la exposición, tras lo cual el virus se disemina hacia distintos órganos. En las gestantes el virus infecta la placenta y al feto en desarrollo.

Cuadro clínico

En 25 a 50% es asintomática. Los niños presentan pocos síntomas o ninguno (20-55%), pero en los adultos puede haber pródromos durante 1 a 5 días, con cefalea, fiebre menor a 39 °C, malestar general e irritación de las conjuntivas, 5 a 10 días antes de la erupción cutánea aparece adenopatía dolorosa cervical, suboccipital y posauricular. La erupción cutánea se presenta en el 50 a 80% de los casos, se caracteriza por manchas eritematosas pálidas, y pápulas confluentes; es una dermatosis de progresión cefalocaudal; empieza en la cara, cuello y después pasa al tronco, extremidades y nalgas; desaparece en 3 a 4 días en el mismo orden en que apareció (fig. 110-1). Es posible que haya manchas eritematosas o petequiales en la mucosa oral (manchas de Forschheimer). Cura sola en 6 a 10 días. Pueden aparecer síntomas articulares (artritis, artralgias), de corta duración hasta en el 70% de las mujeres adultas. Las complicaciones son en alrededor de 1 de cada 6 000 casos de rubéola con encefalitis posinfecciosa, en ocasiones 1 de cada 500 o 1 600 casos.

Raras veces se han observado manifestaciones hemorrágicas y síndrome de Guillain-Barré. Otras complicaciones raras incluyen miocarditis, pericarditis, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica y hepatitis.

booksmedicos.org

Figura 110-1. **A.** y **B.** Rubéola.

Datos de laboratorio

La prueba estándar para diagnóstico rápido es determinación de IgM (ELISA indirecta) específica de rubéola. La prueba de IgG en muestras de suero pareadas obtenidas con un intervalo de 10 a 30 días, se utiliza sobre todo para la confirmación de casos esporádicos con resultados de IgM positivos o dudosos en países que se encuentran en la fase de eliminación, es caso confirmado por seroconversión cuando la primera muestra es negativa y la segunda positiva, se reporta como rubéola caso confirmado por seroconversión, también es caso confirmado si existe elevación de cuatro veces el título entre la primera y segunda muestras. Pueden usarse la aglutinación del látex, la hemólisis radial simple y la neutralización en placas, sobre todo con fines confirmatorios. La RT-PCR es una prueba diagnóstica extremadamente sensible y específica. El aislamiento del virus requiere mucho trabajo, es costoso y no se utiliza por lo regular para el diagnóstico.

Durante el embarazo se recomienda llevar a cabo pruebas de IgM-rubéola si existe antecedente de exantema, o de contacto con un enfermo. Se debe considerar en conjunto con los datos clínicos y epidemiológicos. Puede haber resultados falsos positivos con infecciones por parvovirus B19 y EBV. Es posible observar respuestas prolongadas de IgM después de la infección primaria o por vacuna; esta prueba no se recomienda como examen prenatal sistemático.

Diagnóstico diferencial

Sarampión (fig. 111-1), erupciones morbiliformes por medicamentos (fig. 11-5), escarlatina (fig. 110-2); también debe diferenciarse de otros exantemas virales por enterovirus, reovirus, adenoviurs, parvovirus B19 o HHV-6 y HHV-7.

Tratamiento

En el caso de un enfermo de rubéola, medidas sintomáticas. No está claro el beneficio de la inmunoglobulina. El aislamiento respiratorio recomendado es de siete días a partir de la aparición del exantema.

110a Síndrome de rubéola congénita (SRC)

Definición

Se presenta cuando la madre del niño adquiere la infección con el virus de la rubéola poco antes de la concepción o durante las semanas 8 a 10 de gestación, el virus puede provocar aborto, muerte fetal o múltiples defectos en el feto, entre los más frecuentes: problemas auditivos, oculares, cardiovasculares y alteraciones del neurodesarrollo. El riesgo de presentar defectos congénitos disminuye cuando la infección en la madre se presenta después de la semana 16 de gestación, con demostración de anticuerpos IgM positivos hasta los 12 meses de edad. En México es de notificación obligatoria de manera inmediata y semanal por el sector salud.

Datos epidemiológicos

La rubéola es la principal causa de defectos congénitos prevenibles por vacunación. Se calcula que cada año nacen en el mundo aproximadamente 110 000 niños con SRC, la mayoría de ellos en el Sudeste Asiático y en África. En la región de Asia Sudoriental, se registraron en 2016, al menos 319 casos: Indonesia 74, Bangladesh 87, Nepal 33 y la India 25. Durante 2010-2017 en Sudáfrica fueron reportados 55. De 2003-2016 en Reino Unido se contabilizaron 12, con tasa de 0.1 por 100 000 nacidos vivos. En 2013-2017 Estados Unidos

booksmedicos.org

tuvo 6 reportes: Illinois 2, Nueva York (2 importados), Maryland 1, Houston 1 (importado).

En 2015, América Latina fue la primera región del mundo en ser declarada libre de transmisión endémica de rubéola y SRC. En México, el último caso con serología positiva se reportó en 2008.

Las definiciones operacionales actualizadas son:

Caso probable de SRC. Lactante menor que presente una o más de las siguientes alteraciones, defectos o malformaciones:

Auditivas: hipoacusia neurosensorial.

Patología ocular congénita: catarata congénita, nistagmus, estrabismo, microftalmia, glaucoma congénito, retinopatía pigmentaria.

Enfermedad cardiaca congénita: persistencia del conducto arterioso, estenosis de la arteria pulmonar, tetralogía de Fallot, estenosis aórtica, comunicación interventricular, comunicación interauricular.

Hematopoyética: púrpura trombocitopénica.

Neurológica: microcefalia, retraso en el desarrollo psicomotor.

Caso confirmado de SRC. Todo caso probable en el que se demuestre infección por rubéola mediante técnicas de laboratorio reconocidas en México por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE), o caso probable que no cuente con muestra o resultado de laboratorio y que mediante criterios clínico-epidemiológicos sea confirmado por un comité de expertos independiente.

Caso importado de SRC. Es el caso confirmado con evidencia epidemiológica y virológica de que la madre presentó exposición al virus fuera del país 23 días previos al inicio de la concepción y hasta la semana 20 de gestación.

Patogenia

La rubéola congénita (14 a 34%) depende de infección primaria de la madre, viremia materna e introducción transplacentaria durante el primer o segundo trimestre de la gestación. En el primer trimestre, 90% de los fetos presenta infección, pero no en todos aparecen defectos congénitos (21 a 54 y hasta 85%). Después de la semana 18, el riesgo es bajo. No se ha encontrado relación entre antígenos HLA y replicación del virus, pero en las madres con HLA-B15 se ha observado mayor susceptibilidad a tener hijos con SRC y susceptibilidad baja en las que tienen HLA-Bw22.

Cuadro clínico

En la piel se considera característica, en las primeras 24 a 48 horas, la presencia de manchas o pápulas diseminadas de 2 a 8 mm de diámetro, de color rojo-azulado e infiltradas (17%) en "pastelillo de frambuesa", las cuales desaparecen en 3 a 6 semanas, y dependen de eritropoyesis dérmica. Se ha informado un caso a los siete meses de edad, debido a eritropoyesis dérmica persistente. Estos niños presentan bajo peso al nacer (menos de 2 500 g) 23%, púrpura trombocitopénica (17%), cardiopatía (45%), cataratas (25%), retinopatía (5%), sordera neurosensorial (6% al momento del nacimiento, y en la niñez aumenta a 20 a 60%), retraso mental (13%), crisis convulsivas, microcefalia (25%), meningoencefalitis (10%), hepatoesplenomegalia (19%), anemia hemolítica, así como anormalidades del esmalte dental y óseas (fig. 110-1).

Algunas anormalidades cutáneas observadas en niños con infección congénita (como encefalitis) pero de aparición más tardía (entre los 3 y 9 meses de edad) incluyen urticaria, cutis marmorata e hiperpigmentación.

Diagnóstico serológico

El criterio diagnóstico serológico definitivo puede ser uno de los siguientes: aislamiento del virus en el paciente, detección al nacimiento de IgM específica para rubéola, persistencia de los títulos de anticuerpos IgG contra rubéola más allá de los primeros ocho meses, que es cuatro veces mayor a lo esperado, de ácido ribonucleico viral en el recién nacido, confirmación serológica de infección de rubéola en la madre durante el embarazo.

Diagnóstico diferencial

Con las otras causas del síndrome TORCH (*t*oxoplasmosis, *o*tros, *r*ubéola, *c*itomegalovirus, *h*erpes), que son infecciones congénitas con manifestaciones clínicas y de laboratorio muy semejantes; "otros" comprende: sífilis congénita (fig. 51-20), sepsis bacteriana neonatal y listeriosis.

Tratamiento

Está dirigido a corregir los defectos oculares y cardiovasculares.

Aislamiento del caso: los pacientes continúan excretando el virus por orina y secreciones nasofaríngeas por un año o más y son fuente de infección para sus contactos, es importante evitar el contacto con embarazadas y garantizar que los adultos se encuentren inmunizados.

Costos económicos

Se relaciona con morbilidad y mortalidad altas. Los costos corresponden a atención médica y servicios hospitalarios necesarios en la etapa aguda, así como a atención a largo plazo, asistencia institucional y educación especial. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud, el costo de la atención que requiere un paciente con SRC durante toda la vida es de aproximadamente 50 000 a 64 000 dólares. Tratar y rehabilitar los 1 500 casos estimados en 15 años —si no se aplica la vacuna— costará 60 millones de dólares, y la estrategia para la eliminación, cinco millones de dólares estadounidenses.

booksmedicos.org

Vacunación

Para eliminar la rubéola y el SRC, los países deben alcanzar una cobertura nacional ≥90%. La inmunidad generada por la vacuna se considera que es por toda la vida, sin embargo, las personas que desarrollan bajos niveles de anticuerpos pueden presentar reinfección.

En 2017, el porcentaje global alcanzado con 1 dosis de SRP fue del 85% en 191 países, y en 68 (35.6%) se tuvo una cobertura <90%. Con 2 dosis la cobertura fue de 67% en 169 países, en 77 (45.5%) < 90%.

Las coberturas con 1 y 2 dosis en el Pacífico Occidental fueron de 97 y 94%, en Europa 95 y 90%, Sureste Asiático 87 y 77%, Mediterráneo Oriental 81 y 67%, África 85 y 45%, en América de 92 y 74%; en países con reporte de casos fueron: Argentina 90 y 91%, Antigua y Barbuda 100 y 95%, Brasil 97 y 41%, Canadá 89 y 86%, Colombia 93 y 89%, Estados Unidos 91%, Ecuador 80.6 y 73.4%, Guatemala 86 y 81%, México 79 y 62%, Perú 83 y 66% y Venezuela 96 y 59%.

En México existen actualmente 5 vacunas que contienen virus vivos atenuados de sarampión-rubéola (cepa vacunal Wistar RA 27/3, con concentración de antígeno ≥ 1 000 $DICC_{50}$)-parotiditis (SRP) y 2 vacunas SR. El esquema de vacunación SRP es de 2 dosis con intervalo de 4 semanas, por vía subcutánea en región deltoidea o tricipital del brazo izquierdo, la primera a los 12 meses de edad (cuando por circunstancias especiales no se aplique, debe administrarse inmediatamente después); la segunda dosis a los 6 años o al ingresar al primer grado de primaria. En niños < 10 años con antecedente de una dosis de SRP se aplicará segunda dosis, y en los que no cuentan con ninguna se debe iniciar esquema de 2 dosis.

La vacuna SR está indicada a partir de los 10 años de edad; en personas sin antecedente vacunal 2 dosis con intervalo de 4 semanas y, con antecedente de dosis previa, 1 dosis.

La efectividad de una dosis de vacuna es hasta del 95%, por lo que es importante que reciban la 2ª dosis. La inmunidad adquirida a través de la infección natural es de por vida.

Está contraindicada en personas con anafilaxia a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna como la neomicina, con hipogammaglobulinemia, disgammaglobulinemia, sida o inmunosupresión grave asociada a infección por VIH, discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas, neoplasias malignas que afecten la médula ósea o el sistema linfático, que estén recibiendo terapia inmunosupresora sistémica como quimioterapia y corticosteroides a dosis de ≥ 2 mg/kg de peso o ≥ 20 mg/día de prednisona o su equivalente para personas que pesan más de 10 kg, por más de 2 semanas. Las personas con antecedentes de trombocitopenia o púrpura trombocitopénica tienen mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia clínicamente significativa después de la vacunación, por lo que el procedimiento debe ser apoyado por un especialista. Los pacientes con infección por VIH que no tienen inmunosupresión grave pueden recibir la vacuna SRP.

La vacunación en una mujer que no se sabía embarazada, no es indicación de aborto, no se ha observado efecto teratogénico en fetos con el empleo de la cepa RA 27/3 de la vacuna; sin embargo, está contraindicada en el embarazo, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

En el sitio de aplicación de la vacuna puede reportarse en las primeras 24-48 horas dolor, induración, eritema e hipertermia.

Los efectos adversos relacionados con el componente rubéola de la vacuna SRP son adenopatía en los primeros 2 días, más frecuente en mujeres adolescentes y adultas, exantema 1-3 semanas después de la vacunación, con duración de 1 día a 2 semanas, artralgias y artritis que aparecen 7 a 21 días después de la vacunación que pueden durar hasta 2 semanas, se ha reportado trombocitopenia en menos de 1 caso por 30 000 dosis administradas.

110b Escarlatina

Definición

Enfermedad infecciosa aguda, producida por una toxina eritrogénica (exotoxinas pirógenas A, B y C) del estreptococo β-hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*); predomina en niños de 2 a 10 años, y se caracteriza por faringitis exudativa, fiebre, exantema maculopapular, adenopatías cervicales y submaxilares, lengua de color rojo escarlata, y ataque al estado general. En México es de notificación obligatoria semanal por el sector salud.

Datos epidemiológicos

Su distribución es universal, predomina en las regiones de clima templado, los periodos epidémicos en América del Norte se presentan en primavera y verano, con predominio en épocas de sequía. Afecta a hombres y mujeres por igual, más frecuente en zonas urbanas. El 80% de los niños a los 10 años de edad, ya ha desarrollado anticuerpos protectores contra las exotoxinas del estreptococo beta hemolítico del grupo A. Se transmite por vía aérea, mediante contacto con un sujeto portador de estreptococo. Es rara en niños menores de dos años por la presencia de anticuerpos maternos contra la exotoxina. En México se presenta en invierno, de 2013 a 2017 se reportaron 17 571 casos, 53.9 masculinos y 46.1% femeninos con tasa de incidencia nacional en 2017 de 2.83 por 100 000 personas, los estados con incidencia por arriba de la nacional fueron: Zacatecas 19.8, Tlaxcala 6.24, Chihuahua 6.06, Ciudad de México 5.91; las mayores incidencias correspondieron a los grupos de 1 a 4 años (14.14), 5 a 9 (10.84) y < de 1 a 0 (10.44).

booksmedicos.org

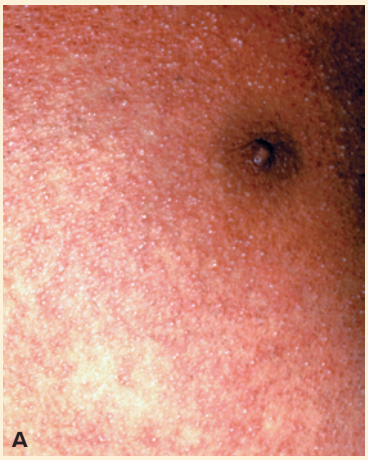


Figura 110-2. **A.** Escarlatina. **B.** Escarlatina: signo de Pastia.

Etiopatogenia

El agente causal es el estreptococo β-hemolítico del grupo A (*S. pyogenes*). Se transmite por gotitas de saliva (*flugge*) o por contacto directo. La vía de entrada es respiratoria, en la faringe, desde donde invade los tejidos y ganglios linfáticos regionales. Se han demostrado tres tipos de toxina eritrogénica diferentes desde el punto de vista inmunitario (exotoxinas pirógenas A, B y C), que son la causa de las manifestaciones clínicas; no existe inmunidad cruzada entre éstas, por lo que puede padecerse la enfermedad hasta en tres oportunidades. La toxina genera vasodilatación cutánea e infiltrado perivascular. *S. aureus* también puede suscitar eritemas o eritrodermias escarlatiniformes, aunque no se observa faringitis, sino lesiones furunculares.

Cuadro clínico

El periodo de incubación dura 2 a 7 días; se caracteriza por fiebre alta, malestar general y faringoamigdalitis. En la piel se presentan eritema generalizado y pápulas puntiformes (aspecto de lija); respeta ligeramente la región perioral (fig. 110-2); en las regiones antecubitales se observan unas líneas eritematosas que se producen por fragilidad capilar (signo de Pastia). Durante los primeros tres días de la erupción la lengua se hace saburral, y las papilas linguales son hipertróficas; luego se limpia la saburra y queda la lengua "en fresa" (fig. 110-3); en el paladar blando y la úvula hay petequias y puntos rojos (manchas de Forschheimer). Después de 1 a 2 semanas se observa descamación fina abundante en cara y tronco, así como descamación en láminas en manos y pies.

Los pacientes graves presentan lesiones purpúricas, delirio o coma, y afección miocárdica. Puede complicarse con fiebre reumática y glomerulonefritis (10 a 15%).

Datos de laboratorio

Para confirmar el diagnóstico es conveniente realizar un exudado faríngeo, cuantificación de antiestreptolisina O, y una biometría hemática, que muestra leucocitosis.

Diagnóstico diferencial

Sarampión (fig. 111-1), rubéola (fig. 110-1), exantema súbito, enfermedad de Kawasaki.

Tratamiento

El tratamiento consiste en penicilina V (fenoximetilpenicilina) o amoxicilina vía oral por 10 días o penicilina G benzatínica, vía intramuscular en dosis única. Niños alérgicos a la penicilina, cefalosporinas (cefalexina o cefadroxilo) o clindamicina o claritromicina, por 10 días o azitromicina vía oral por cinco días, se puede indicar eritromicina, si no se cuenta con cefalosporinas; recientemente se han encontrado algunas cepas de *S. pyogenes* resistentes a eritromicina.

Complicaciones

Las complicaciones tempranas pueden ser: linfadenitis cervical, otitis media, absceso periamigdalino, sinusitis, bronconeumonía, meningitis, absceso cerebral, trombosis del seno venoso intracraneal, septicemia, hepatitis, vasculitis, uveítis, miocarditis y choque tóxico. Las complicaciones tardías: fiebre reumática (entre 2 y 3 semanas después de la aparición de la enfermedad), glomerulonefritis posestreptocócica (en promedio 10 días después de la aparición de la enfermedad), líneas de Beau que son ranuras transversales en las placas de las uñas (semanas o meses después) y efluvio telógeno.

Figura 110-3. Escarlatina: lengua "en fresa".

booksmedicos.org

Bibliografía

Al Hammoud, Murphy JR, Peréz N. *Imported congenital rubella syndrome, United States, 2017*. Emerg Infect Dis. 2018;24(4): 800-801

Bukasa A, Campbell H, Brown K, *et al. Rubella infection in pregnancy and congenital rubella in United Kingdom, 200 to 2016*. Euro Surveill. 2018;23(19)doi: 10.2807/1560-7917.

Dávila del Real MR, Sánchez MT. *Rubéola congénita*. Dermatología Rev Mex 1995; 39(5):283-6.

González PAA, Ortiz ZC, Mota VR, *et al. Antimicrobial sensitivity and characterization of Streptococcus pyogenes strains isolated from a scarlatina outbreak*. Salud Pub Mex 2002; 44(5):437-41.

Grangeot-Keros L, Bouthry E, Vauloup-Fellous C. *Rubella: a current issue?* Presse Med 2014; 43:698-705.

Guía de práctica clínica *Diagnóstico y tratamiento de la escarlatina en niños.* México Secretaria de Salud 2010.

Khanal S, Bahl S, Sharifuzzaman M, *et al. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control-South-East Asia Region, 2000-2016*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018;67: 602-606.

Motaze NV, Manamela J, Smit S, *et al. Congenital rubella syndrome surveillance in South Africa using a sentinel site approach: a cross-sectional study*. Clin Infect Dis. 2018. doi: 10.1093/cid/ciy758.

Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012. *Para la Vigilancia Epidemiológica*, 2012.

Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. *Vigilancia del sarampión y de la rubéola en las Américas*. Boletín semanal de sarampión/rubéola 2018; 24:23.

Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. *Vigilancia del sarampión y de la rubéola en las Américas*. Boletín semanal de sarampión/rubéola 2018; 24:27.

Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. *Vigilancia del sarampión y de la rubéola en las Américas*. Boletín semanal de sarampión/rubéola. 2017; 24:23.

Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, oficina regional para las Américas. *Eliminación de la rubéola y el Síndrome de Rubéola Congénita en las Américas*. Hoja informativa, Abril 2015.

Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud oficina regional en las Américas. *Orientaciones sobre las pruebas de sarampión y rubéola realizadas en la red de laboratorios de la Región de las Américas,* 2018.

Secretaria de Salud, Censia. *Manual de Vacunación*, 2017.

Secretaria de Salud, Dirección General de Epidemiología. *Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades prevenibles por vacunación*, 2018.

Secretaría de Salud. *Casos nuevos de escarlatina (A38) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos. Población General,* 2017.

Secretaría de Salud. *Casos nuevos de escarlatina (A38) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos. Población Femenina,* 2017.

Secretaría de Salud. *Casos nuevos de escarlatina (A38) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos. Población Masculina,* 2017.

Secretaría de Salud. *Casos nuevos de rubéola (B06) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos. Población General,* 2017.

Secretaría de Salud. *Casos nuevos de rubéola (B06) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos. Población Femenina,* 2017.

Secretaría de Salud. *Casos nuevos de rubéola (B06) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos. Población Masculina,* 2017.

Secretaría de Salud. *Incidencia de escarlatina (A38) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos. Población General,* 2017.

Secretaría de Salud. *Incidencia de rubéola (B06) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos. Población General,* 2017.

Secretaría de Salud. *Incidencia de rubéola congénita (P35.0) por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos,* 2013.

Secretaría de Salud. *Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de la Enfermedad Febril Exantemática.* México 2010.

Singh MP, Chatterjee SS, Singh R, Goyal K, Ratho RK. *Rubella seronegativity among health care workers in a tertiary care north Indian hospital: Implications for immunization policy.* Indian J Pathol Microbiol 2013; 56:148-50.

Travers JB, Mousdicas N. *Gram-Positive Infections Associated with Toxin Production*. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, *et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. Vol. 2. New York. McGraw-Hill 2008:1710-19.

Vozza A, Tolone C, Carrano EM, *et al. Late onset blueberry muffin syndrome following congenital rubella*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17(2):204-5.

World Health Organization Regional office for Europe. WHO epiData. Reported rubella cases for the period Jul 2017-June 2018, 2018, No. 7.

World Health Organization Western Pacific Region. *WHO epiData. Rubella case classification and incidence by country and area, WHO Western Pacific Region, 2014–2018 as of 20 August 2018*. 2018; 12(8):5-5.

World Health Organization. *Distribution of rubella genotypes (last months)* 2017.

World Health Organization. *Global measles and rubella update*. April 2018.

World Health Organization. *Weekly epidemiological record*. 2017; 46(92):701-716.

World Health Organization. *WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system* [cited 2018 Sept 15].

booksmedicos.org

Sarampión

CAPÍTULO 111

Sinonimia

Primera enfermedad, *morbilli*.

Definición

Enfermedad viral aguda y contagiosa, que se transmite por la propagación de microgotas o el contacto directo con secreciones nasales o faríngeas de una persona infectada.

Es autolimitada y se caracteriza por fiebre que puede alcanzar hasta 40 ˚C, conjuntivitis, rinorrea, tos, linfadenopatía y una erupción maculopapular típica. Es endémica, con brotes epidémicos; en México es de notificación obligatoria inmediata por el sector salud.

Datos epidemiológicos

De distribución mundial, el único reservorio es el ser humano, es una de las enfermedades más contagiosas, una de las principales causas de defunción en niños, la transmisibilidad es 4 días antes y 4 días después de comenzar el exantema, afecta a todas las razas, ambos sexos, en países endémicos su comportamiento es estacional, en climas templados las epidemias ocurren a fines de invierno e inicio de primavera. En países subdesarrollados con baja cobertura de vacunación, las epidemias suelen producirse cada 2 a 3 años y duran entre 2 y 3 meses; en países con cobertura alta aparecen cada 5 a 7 años, con pocos casos, si aumenta el número de personas susceptibles pueden generarse brotes epidémicos.

El sarampión es endémico en cinco regiones de la OMS, en 2017 se reportaron 149 357 casos, y hasta septiembre de 2018 se tuvo un incremento de 3.5% respecto al año anterior, con 154 603, el mayor en el sureste asiático, con 50 971 casos; seguido de Europa 47 098, África 20 882, Pacífico Occidental 17 698, Mediterráneo Oriental 12 619 y en las Américas 5 335.

Es endémico en seis países de la Unión Europea: Alemania, Bélgica, Italia, Francia, Polonia y Rumania. En 2017 solo cuatro países tuvieron coberturas en 1ª y 2ª dosis del 95%; en los demás, la cobertura estuvo por debajo del 94% y 84% respectivamente.

En las Américas durante 2017 se reportaron 895 casos en cuatro países, Venezuela 727, Estados Unidos 120, Canadá 45 y Argentina 3.

Para septiembre del 2018 se notificaron 5 335 casos en 11 países, con un incremento en el número de casos del 59%, el país más afectado fue Venezuela 3 545, Brasil 1 533, Estados Unidos 124, Colombia 72, Canadá 21, Ecuador 12, Perú 12, Argentina 9, México 5, y un caso en Antigua y Barbuda y en Guatemala.

Las muertes estimadas a nivel global en 2016 fueron 89 780. En Europa durante 2017 se registraron 39 y en 2018 al menos 37: Serbia 14, Ucrania 8, Italia 4, Rumania 3 y 2 en Rusia, en Francia, en Georgia y en Grecia.

América Latina en 2018 reportó 68 decesos: Venezuela 62 y Brasil 6.

En 2017 los genotipos aislados por región se localizaron en África, B3, D8; Europa, B3, D4, D8 y H1; Mediterráneo, B3, D8; Pacífico, B3, D8, D9, H1 y Asia, B3, D8, D9 y H1.

En la región de las Américas los genotipos aislados en 2017 y 2018 se reportaron en Canadá y Estados Unidos, B3 y D8; Venezuela, D8 con linaje diferente al de Brasil; Colombia, D8 con linaje identicó al identificado en Venezuela; Guatemala, B3; Argentina, D8; Perú, D8 proveniente de la India; Brasil, B3 y D8 igual al que circula fuera de la región de las Américas y D8 con linaje similar al de Venezuela.

En México, el último caso se registró en 2018, en un residente de Tijuana, Baja California, confirmado con genotipo B3 por prueba molecular de RT-PCR en tiempo real.

Etiopatogenia

Es producido por un virus ARN que pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, género *Morbillivirus*, tiene una gran afinidad por las mucosas, se reconocen ocho clases, designadas A, B, C, D, E, F, G, H; 23 genotipos A, B1, B2, B3, C1, C2, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, E, F, G1, G2, G3, H1, H2 y 1 genotipo provisional D11. El virus del sarampión invade el epitelio respiratorio de la nasofaringe y se disemina hacia ganglios linfáticos regionales, en estos dos focos el virus se replica 2 a 3 días, más tarde se extiende al sistema reticuloendotelial, donde continúa su multiplicación durante 4 a 7 días, en esta segunda viremia puede generarse nueva replicación y extenderse a la piel, conjuntivas, pulmón, bazo, timo, hígado y riñón.

La viremia alcanza su punto máximo entre los días 11 y 14 después de iniciada la infección, luego disminuye con rapidez en pocos días. La lesión generalizada de las vías respiratorias causa pérdida de cilios y predispone a infecciones bacterianas secundarias, como neumonía y otitis media. Las reacciones inmunitarias al virus en las células endoteliales de los capilares dérmicos dan origen al exantema y al

booksmedicos.org

enantema (manchas de Koplik); se piensa que la interacción entre las células infectadas por el virus y los factores locales de la inmunidad celular contribuyen a la aparición de la encefalitis. Los anticuerpos de tipo inmunoglobulina IgM e IgG se producen durante la respuesta inmunitaria primaria y se pueden detectar en el suero pocos días después de la aparición del exantema. Las concentraciones de anticuerpos IgM alcanzan su punto máximo después de 7 a 10 días, luego disminuyen de modo rápido y rara vez son detectables después de 6 a 8 semanas. Las concentraciones de anticuerpos IgG alcanzan su punto máximo hacia las cuatro semanas y persisten mucho tiempo después de la infección. También se producen anticuerpos de tipo IgA sérica e IgA secretora. Los anticuerpos maternos protegen al recién nacido durante los primeros 4 a 6 meses de vida.

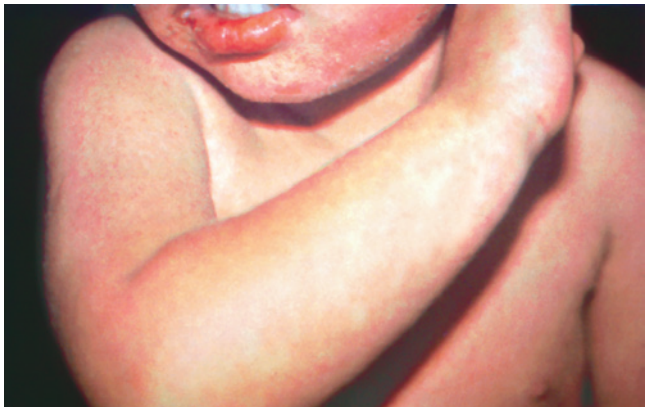


Figura 111-1. Sarampión en un niño en edad escolar.

Cuadro clínico

El periodo de incubación es de 7 a 21 días, promedio 14 días. Los pródromos inician con tos seca, éste es el último síntoma en desaparecer y fiebre (3 a 4 días); esta última aumenta con rapidez, y aparece en días alternos (40 °C); se acompaña de malestar general, conjuntivitis intensa que se caracteriza por lagrimación grave y una línea marginal transversa de inyección conjuntival a través del párpado inferior, fotofobia y lagrimeo, cefalea y rinorrea; es posible que haya diarrea.

Dos días después aparecen eritema intenso en el velo del paladar y el signo de Koplik (manchas de color rojo brillante y luego blanco-azuladas en la cara interna de los carrillos, cerca de la desembocadura del conducto parotídeo y al nivel de los segundos molares). Al cuarto día ocurre un exantema morbiliforme, primero macular y luego papular; comienza en la zona retroauricular y en la línea de implantación del cabello, para luego diseminarse hacia la frente, región mastoidea y la parte alta del cuello, desde donde se extiende con rapidez hacia la parte proximal de las extremidades, tronco e incluso manos y pies (cefalocaudal); después las lesiones se hacen confluentes. El prurito no es un síntoma prominente.

Entre el sexto y el décimo días se inicia la involución en la cara, y se manifiesta por descamación fina y pigmentación (figs. 111-1 y 111-2).

Otros tipos de sarampión

Sarampión hemorrágico. También se conoce como sarampión negro; las manifestaciones encefálicas son severas y las lesiones en piel y mucosas son hemorrágicas; por lo general su curso es letal, aunque es raro que se presente.

Sarampión modificado. Los pacientes que han recibido gammaglobulina o niños que aún conservan la inmunidad pasiva de la madre, tienen un periodo de incubación más largo. La fase prodrómica es más corta (1 o 2 días). El exantema puede presentarse o no, y cuando aparece es mínimo, o puede pasar inadvertido; las manchas de Koplik son escasas y de corta duración. Los síntomas generales resultan más benignos.

Sarampión atípico. Ocurre cuando individuos con inmunización previa quedan infectados por el virus natural. Se observa en personas que fueron vacunadas con la antigua vacuna de virus inactivado y que luego se exponen al virus del sarampión en estado natural. En la fase prodrómica se presentan fiebre alta, mialgias, tos, cefalea y dolor abdominal. No se observa enantema.

El exantema se inicia en las partes distales de las extremidades, con mayor intensidad en tobillos, muñecas y pliegues; en 3 a 5 días se disemina hacia el resto de las extremidades, tronco y cara. Puede ser de tipo petequial, vesicular o escarlatiniforme; se acompaña de edema y dolor en manos y pies. Un alto porcentaje de los pacientes presenta neumonía y pueden aparecer hepatoesplenomegalia, hiperestesia o parestesias.

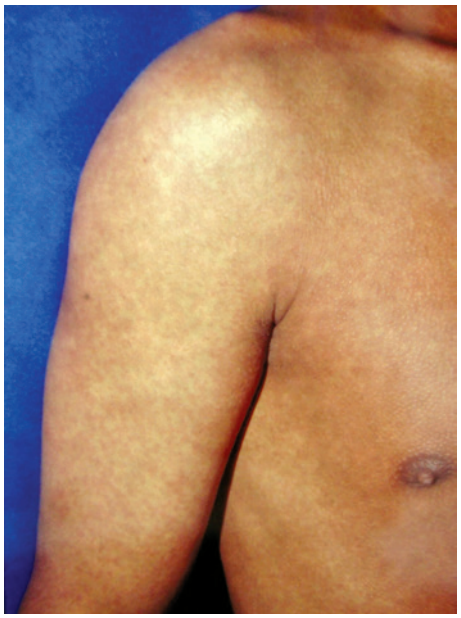


Figura 111-2. Sarampión en un adolescente.

booksmedicos.org

Datos histopatológicos

No está indicada la biopsia. En los casos en donde se llega a realizar hay necrosis hialina de células epidérmicas, con presencia de inclusiones intranucleares; puede haber proliferación de células endoteliales e infiltrados de leucocitos y linfocitos.

Datos de laboratorio

A fin de confirmar el diagnóstico se deben obtener muestras de suero, orina y exudado faríngeo de acuerdo al siguiente algoritmo: en la primera fase se determinan en suero anticuerpos IgM anti-sarampión (ELISA indirecta); si el resultado es indeterminado o positivo, se procesa la misma muestra para la determinación de anticuerpos IgM antisarampión (ELISA de captura), los sueros con resultados indeterminados y positivos a IgM anti-sarampión pasan a la siguiente fase. En la segunda fase se procesan para diagnóstico diferencial de otras enfermedades como parvovirus B-19, Epstein-Barr en todas las muestras, varicela en caso de exantema no característico de sarampión y para dengue en muestras de áreas endémicas, el resultado puede ser positivo, negativo o indeterminado, si es positivo, se emite el resultado con la observación de reacción cruzada. Se solicita una segunda muestra de suero con una diferencia de dos semanas posterior a la primera y debe estar dentro del tiempo máximo de 35 días a partir de la fecha de aparición del exantema. A las muestras primera y segunda se les realiza determinación de anticuerpos IgG anti-sarampión por ELISA indirecta, se hace una comparación del título de anticuerpos.

Si la primera muestra resulta negativa y la segunda positiva, se reporta como sarampión, caso confirmado por seroconversión. Si existe aumento de cuatro veces el título, se reporta como sarampión, caso confirmado por aumento de títulos. Si no existe diferencia o es de menos de cuatro veces, se reporta como negativo y se considera una infección pasada.

Cuando una muestra resulta positiva en el estudio serológico, y se cuenta con orina y/o exudado faríngeo, se lleva a cabo reacción en cadena de la polimerasa de tiempo real (*real-time polymerase chain reaction* [RT-PCR]) en la muestra directa. Si ésta resulta positiva se reporta como sarampión. El exudado faríngeo y la orina se inoculan en células B95a o VERO SLAM. Para el aislamiento viral se realizan tres pases en la línea celular. Si se presenta efecto citopático se realiza estudio de inmunofluorescencia directa (IFD). Si ésta resulta positiva se reporta como sarampión, caso confirmado por aislamiento viral. En caso de que la RT-PCR y la IFD resulten positivas se envía a secuenciación para conocer el genotipo circulante.

Obtención de muestras

Para el estudio serológico se toma una muestra de sangre completa por venopunción (5 mL) sin anticoagulante, y se obtienen aproximadamente 2.5 mL de suero. Las muestras deberán enviarse al laboratorio de referencia en red fría a temperatura de +2 a +8 ˚C. El suero no debe estar hemolizado, lipémico ni contaminado. La toma debe ser entre el día cero y el día 35 posterior a la aparición del exantema. Si se realiza PCR, la muestra se debe tomar en los primeros cinco días.

Para aislamiento viral se toma una muestra del exudado faríngeo y de orina. Con un hisopo de dacrón o de rayón con mango de plástico, se hace un raspado firme girando el hisopo en las áreas hiperémicas, purulentas o necróticas, así como en las membranas o en las manchas de Koplik. Es preciso evitar tocar la lengua, la úvula o los carrillos. Se introduce el hisopo con la muestra en un tubo con tapón de rosca que contenga el medio de transporte viral. La muestra se puede refrigerar y transportar al laboratorio de referencia dentro de un lapso de 48 horas a una temperatura de +2 a +8 ˚C. La toma se hará entre los días 0 y 5 luego de la aparición del exantema.

Antes de recoger la muestra de orina se debe instruir al paciente para que deseche la primera parte de la micción y recolecte 10 a 50 ml del chorro medio en un recipiente estéril de boca ancha con tapa de rosca. La muestra de orina centrifugada se puede refrigerar y transportar al laboratorio de referencia en un lapso de 48 horas a una temperatura de +2 a +8 ˚C.

La toma será entre los días 0 y 5 después de la aparición del exantema.

Diagnóstico

Se define como caso confirmado de sarampión a todo caso en el que se demuestre infección reciente por medio de técnicas de laboratorio, o defunción de un caso probable en el que no se disponga de resultado de laboratorio y que esté relacionado epidemiológicamente a otro caso confirmado.

Diagnóstico diferencial

Con enfermedades que se acompañan de fiebre, exantema y síntomas inespecíficos: rubéola (fig. 110-1), escarlatina (fig. 110-2), exantema súbito (roséola), dengue, o la fase inicial de la varicela. También con eritema infeccioso (quinta enfermedad), infecciones por enterovirus o adenovirus, enfermedad de Kawasaki (figs. 168-6 y 168-7), síndrome de choque tóxico, infecciones por *Rickettsia*, erupciones morbiliformes por medicamentos (fig. 11-5), síndrome de Stevens-Johnson (figs. 13-1 y 13-2) y mononucleosis infecciosa.

Tratamiento

No existe tratamiento antiviral específico contra el virus del sarampión. Se ha demostrado que los suplementos de vitamina A reducen la mortalidad en un 50%. La OMS recomienda que todos los niños en comunidades donde existe la deficiencia de vitamina A con diagnóstico de sarampión deben recibir dos dosis de suplementos de vitamina A con un intervalo de 24 horas entre ambas. En menores de seis meses, dosis de 50 000 UI; lactantes de 6 a 11 meses de edad, 100 000 UI;

booksmedicos.org

niños de 12 meses en adelante, 200 000 UI. Esta recomendación se ha extendido por la American Academy of Pediatrics para pacientes de 6 meses a 2 años hospitalizados por la enfermedad y para cualquier paciente mayor de 6 meses con factores de riesgo: inmunodeficiencia, evidencia de deficiencia de vitamina A, absorción intestinal defectuosa, desnutrición o inmigración reciente de áreas con elevada mortalidad por sarampión.

Debe proporcionarse tratamiento de apoyo, con un aporte de líquidos para hidratación oral, antipiréticos del tipo acetaminofeno, así como terapia nutricional y reposo. La diarrea, neumonía y otitis media deberán tratarse de acuerdo con la normatividad para sarampión durante la niñez.

Complicaciones

Pueden producirse como consecuencia de la propia infección vírica o de una sobreinfección bacteriana. En 56 a 85% de niños menores de dos años se puede presentar neumonía, laringotraqueobronquitis o CRUP del sarampión con la tríada: disfonía, estridor y tos traqueal hasta en el 50% y otitis media en 7 a 9%; en niños con desnutrición y deficiencia de vitamina A, se puede agravar con diarrea, crisis convulsivas por fiebre y cicatrices corneales con ceguera. Menos frecuente es la encefalitis aguda, esta se presenta en 1 por cada 1 000 casos, convulsiones (0.6%) y rara vez aparecen casos de panencefalitis esclerosante subaguda, en 1 por 100 000 casos.

En niños con sarampión que están desnutridos, se puede desencadenar kwashiorkor agudo con incremento en el déficit de vitamina A, lo que puede llevar a la ceguera por queratitis. Por cada millón de dosis administradas de vacunas puede presentarse menos de un caso de encefalitis. En mujeres embarazadas puede provocar aborto o parto prematuro.

Cerco epidemiológico

Alrededor del caso de sarampión se realizan las siguientes actividades: en niños de 6 a 11 meses sin antecedente vacunal se aplica una dosis de vacuna Sarampión-Rubéola-Parotiditis (SRP), y al año de edad se inicia vacunación con esquema de dos dosis; de 1 a 6 años sin antecedente vacunal, iniciar esquema de vacunación con SRP; de 7 a 39 años de edad sin antecedente vacunal, iniciar vacunación con SR, excepto en embarazadas.

Vacunación

La OMS recomienda coberturas de vacunación ≥ 90% para prevenir brotes, evitar defunciones y lograr la eliminación del virus a nivel regional.

En 2017, el porcentaje global alcanzado con una dosis de SRP fue del 85% en 191 países y de 35.6% en 68; mientras que la cobertura < 90% con dos dosis fue del 67% en 169 países y de 45.5% en 77.

A nivel regional, en el Pacífico Occidental la cobertura fue de 97 y 94%, en Europa de 95 y 90%, en Sureste Asiático 87 y 77%, en Mediterráneo Oriental 81 y 67%, y en África 85 y 45%. En América se alcanzaron coberturas de 92% y 74% y en los países con reporte de casos: Argentina 90 y 91%, Antigua y Barbuda 100 y 95%, Brasil 97 y 41%, Canadá 89 y 86%, Colombia 93 y 89%, Estados Unidos 91%, Ecuador 80.6 y 73.4%, Guatemala 86 y 81%, México 79 y 62%, Perú 83 y 66%, y Venezuela 96 y 59%.

En México existen actualmente cinco tipos de vacunas de virus vivos atenuados de SRP, tres con cepa vacunal Schwarz, una con Edmonston-Zagreb, y una Enders (derivada de la cepa Edmonston).

El esquema de vacunación (SRP) consta de dos dosis, por vía subcutánea en región deltoidea o tricipital del brazo izquierdo, la primera a los 12 meses de edad (cuando por circunstancias especiales no se aplique, debe administrar inmediatamente después), la segunda a los 6 años o al ingresar al primer grado de primaria. En niños < 10 años con antecedente de una dosis de SRP se aplicará segunda dosis; en los que no cuentan con ninguna, dos dosis con intervalo de cuatro semanas.

La vacuna SRP está indicada a partir de los 10 años de edad, en personas sin antecedente vacunal, dos dosis con intervalo de cuatro semanas; y en aquellas con antecedente de dosis previa, una dosis.

En personas que viajarán a países con casos de sarampión la vacunación debe realizarze tres semanas antes, tiempo necesario para crear anticuerpos protectores.

La efectividad de una dosis de vacuna es de hasta 95%, es importante que reciban la 2a. dosis. La inmunidad adquirida a través de la infección natural es de por vida.

Está contraindicada en personas con anafilaxia a una dosis previa o a cualquier componenete de la vacuna como la neomicina, con hipogammaglobulinemia, disgammaglobulinemia, sida o inmunosupresión grave asociada a infección por VIH, discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas, neoplasias malignas que afecten la médula ósea o el sistema linfático, que estén recibiendo terapia inmunosupresora sistémica como quimioterapia y corticoesteroides a dosis de ≥ 2 mg/kg de peso o ≥ 20 mg/día de prednisona o su equivalente para personas que pesan más de 10 kg por más de dos semanas. Las personas con antecedentes de trombocitopenia o púrpura trombocitopénica tienen mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia clínicamente significativa después de la vacunación, por lo que el procedimiento debe ser apoyado por un especialista. Los pacientes con infección por VIH que no tienen inmunosupresión grave pueden recibir la vacuna SRP.

Dentro de las reacciones adversas en el sitio de aplicación en las primeras 24-48 horas puede referirse dolor, induración, eritema e hipertermia. A partir del quinto y hasta el duodécimo día después de la vacunación puede haber fiebre, rinorrea, cefalea y dolor en ganglios linfáticos cervicales y occipitales que desparecen en dos días, también dentro de los 7-14 días puede presentarse un exantema parecido al de la infección natural durante 48 horas.

booksmedicos.org

Bibliografía

Biesbroeck L, Sidbury R. *Viral exanthems: an update.* Dermatol Ther 2013;26(6):433-38.

Casanova Cardiel L, Hermida Escobedo C. *Sarampión en el adulto joven: características clínicas en 201 casos*. Rev Invest Clin 1994; 40:93-8.

Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). *Manual de Vacunas en línea de la AEP* [Internet]. Madrid: AEP; 2018. [consultado el 20 septiembre/2018]. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas

Guía de Práctica Clínica. *Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Paciente Pediátrico con Sarampión. Evidencias y recomendaciones*. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-109-08.2009.

Huiming Y, Chaomin W, Meng M. *Vitamin A for treating measles in children.* Cochrane Database Syst Rev 2005(4).

Markowitz LE, Orenstein WA. *Measles vaccines*. Pediatr Clin North Am 1990; 37:603.

Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. *Vigilancia del sarampión y de la rubéola en las Américas*. Boletín semanal de sarampión/rubéola 2017; 23(38) www.paho.org/inmunizacion/BoletinSarampionRubeola

Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. *Vigilancia del sarampión y de la rubéola en las Américas*. Boletín semanal de sarampión/rubéola 2017; 23(21) www.paho.org/inmunizacion/BoletinSarampionRubeola

Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. *Vigilancia del sarampión y de la rubéola en las Américas,* 2017.

Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud oficina para las Américas. *Actualización epidemiológica Sarampión*. 9 de marzo 2018.

Organización Panamericana de la Salud. *Orientaciones sobre las pruebas de sarampión y de la rubéola realizadas en la red de laboratorios de la Región de las Américas*. Washington, D.C.: OPS;2018.

Secretaría de Salud, CeNSIA. *Manual de Vacunación*, 2017,

Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, Unidad de inteligencia epidemiológica y sanitaria (UIES). *Aviso preventivo de viaje a la región de Europa por Sarampión*. 23 de agosto de 2018.

Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, Unidad de inteligencia epidemiológica y sanitaria (UIES). *Aviso preventivo de viaje ante brotes activos de sarampión en América específicamente en: Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, Estados Unidos de América, Perú y la República Bolivariana de Venezuela*. 27 de Agosto 2018.

Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. *Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades prevenibles por vacunación*, 2018.

Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología, Departamento de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Prevenibles por Vacunación. *Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de la Enfermedad Febril Exantemática 2010*.

Secretaría de Salud. *Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de enfermedades prevenibles por vacunación* 2018.

Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE). *Situación epidemiológica de Sarampión. 30 de agosto 2018*.

World Health Organization. *Distribution of measles genotypes year 2015*.

World Health Organization. *Global measles and rubella up date June 2018*.

World Health Organization. *Measles-containing vaccine. Reported estimates of MCV1, MCV2 coverage. Last update 15-jul-2018*.

World Health Organization. *Reported measles cases by WHO region 2017, 2018, as of 14 sept 2018*.

World Health Organization. *Weekly epidemiological record.* 2017; 92(43):649-660.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 112

Dengue

Definición

Enfermedad infecciosa, sistémica, de etiología viral causada por los serotipos Denv1-4, transmitida por picadura de mosquitos hembra del género *Aedes* especies *A. aegypti* y *A. albopictus*; hasta el 75% de los casos son asintomáticos, con espectro clínico que incluye expresiones no graves, con signos de alarma y graves; la infección genera inmunidad de por vida al serotipo específico. En México es de notificación obligatoria por el sector salud.

Datos epidemiológicos

Es la infección viral por artrópodos más frecuente en el mundo; la susceptibilidad es general, afecta ambos sexos y a todos los grupos de edad y razas; favorecida por urbanización no controlada, movimientos migratorios de población y por control deficiente de vectores; con frecuencia afecta a turistas que viajan a lugares endémicos. La intensidad de la transmisión está influenciada por densidad de población, temperatura, precipitación pluvial, altitud sobre el nivel del mar, varía ampliamente entre y dentro de los países.

Se estima que alrededor de 3.9 billones de personas en 128 países están en riesgo; anualmente se registran 390 millones de casos, de los cuales 96 millones se expresan clínicamente como dengue no grave, con signos de alarma y grave, 500 000 personas requieren hospitalización y ocasiona alrededor de 20 000 defunciones.

En la región Pacífico Occidental, se notificaron en 2016 más de 375 000 casos, en Filipinas 176 411 y en Malasia 100 028; en África, Burkina Faso notificó un brote con 1 061 casos probables.

En las Américas en 2017 se reportaron 581 268 casos en 44 países, el 98% en 14 de estos: Brasil 252 054, México 89 993, Perú 76 093, Nicaragua 64 712, Colombia 26 729, Ecuador 11 387, Bolivia 10 482, Panamá 9 077, Venezuela 8 615, Costa Rica 5 561, Honduras 5 217, El Salvador 4 300, Guatemala 4 214 y Belice 2 996.

Se han identificado los cuatro serotipos en Brasil y Guatemala; tres en Colombia, Honduras, México y Panamá; dos en Argentina, Bolivia, Cuba, Costa Rica, Chile, Paraguay, Perú; y uno en El Salvador, Jamaica, Martinica, Nicaragua, Puerto Rico, República Dominicana y Venezuela.

Al menos 341 defunciones ocurrieron a consecuencia del dengue en 11 países de la región: Brasil 133, Perú 76, México 65, Guatemala 24, Venezuela 16, Colombia 15, Ecuador 4, y 2 en Bolivia, Nicaragua, Panamá y República Dominicana.

En México, tres estados no reportaron casos de dengue en 2017: Ciudad de México, Tlaxcala y Zacatecas. La incidencia nacional fue de 11.45 por 100 000 habitantes, y ocho estados presentaron tasas de incidencia por encima de la nacional: Guanajuato 70.8, Nuevo León 37.5, Chiapas 22.89, Durango 20.45, Veracruz 16.6, Tamaulipas 14.58, Hidalgo 13.95 y Jalisco 13.75.

Se identificaron los serotipos dengue virus 1, 2, 3 en 10 estados: Chiapas, Hidalgo, Morelos, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, San Luis Potosí, Tamaulipas y Veracruz; dos serotipos en 12 estados: Aguascalientes, Coahuila, Colima, Durango, Guanajuato, Guerrero, Michoacán, Querétaro, Sinaloa, Sonora, Tabasco, Yucatán; un serotipo en cinco estados: Baja California, Baja California Sur, Campeche, Chihuahua y Jalisco. En 2018, en Chiapas y Veracruz circulaban los 4 serotipos.

En el país también se registraron 65 defunciones en 19 estados, con una tasa de letalidad de 2.27 por 100 casos, el mayor número fue en Guanajuato 14, seguido de Chiapas 10, Veracruz 6, Puebla 5, Morelos 5, Jalisco 4, Sonora 4, Coahuila 3, Oaxaca 3 y con 1 caso Baja California Sur, Durango, Estado de México, Nayarit, Nuevo León, Quintana Roo, Tabasco, Tamaulipas, Veracruz y Yucatán.

Etiopatogenia

El agente causal es un *arbovirus* B del género Flavivirus, de la familia Flaviviridae, de ARN monocatenario, de alta variabilidad genómica. Se ha agrupado con base en criterios clínicos, biológicos, inmunológicos y moleculares en DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. A largo plazo dejan inmunidad las variedades homotípicas, y a corto plazo las heterotípicas (distintos serotipos).

La transmisión requiere un vector (artrópodo) y un huésped. El mosquito hembra *Aedes aegypti* y *A. Albopictus* se infecta al picar a un humano en etapa de viremia, la cual dura 2 a 7 días. La replicación viral ocurre entre los 8 y 12 días, y después el mosquito puede infectar a otros humanos en el momento de alimentarse; la hembra permanece infectada de por vida.

Luego de la inoculación, el virus es fagocitado por los macrófagos tisulares y llevado al sistema fagocítico mononuclear, donde se replica; en casos de fiebre hemorrágica y choque, se ha identificado el antígeno del virus en monocitos de sangre periférica, en células mononucleares de la

booksmedicos.org

piel, bazo, timo, ganglios linfáticos, células de Kupffer, macrófagos alveolares del pulmón, macrófagos del glomérulo renal, y en la superficie de los linfocitos B. En el dengue hemorrágico se produce un fenómeno inmunopatológico denominado "facilitación" o aumento de la infección mediada por anticuerpos heterotípicos no neutralizantes. Es decir, en la persona que sintetiza anticuerpos contra un serotipo, y queda infectada por uno distinto, se forman inmunocomplejos que facilitan la penetración viral al monocito por medio del receptor. Esto da como resultado activación del macrófago, que a su vez activa otros sistemas como el de la coagulación, la fibrinólisis y el complemento; ello ocasiona daño en el endotelio vascular, así como una disminución de las plaquetas, lo que aunado a la activación del sistema de coagulación, favorece los fenómenos hemorrágicos con la fuga de líquido hacia el espacio intersticial, y fenómenos de descompensación hemodinámica, desde leves hasta choque profundo.

Se presentan alteraciones fisiológicas como hipotensión y alteraciones de la microcirculación cutánea, relacionadas con mediadores químicos como histamina, interleucinas y metabolitos del ácido araquidónico.

Durante la fase aguda hay consumo de los componentes del complemento y existe una correlación entre dicha disminución y la gravedad de la enfermedad. Se encuentra una relación positiva con antígenos HLA-2A, y negativa con el HLA-B13. Se consideran factores de riesgo: *a)* introducción de un nuevo serotipo (variación genética), *b)* cocirculación de varios serotipos (hiperendemicidad), *c)* infección previa por algún serotipo, *d)* susceptibilidad innata y *e)* intensidad de la transmisión.

Cuadro clínico

Fase febril. Por lo general fiebre alta y repentina, puede ser bimodal, dura 2 a 7 días suele acompañarse de enrojecimiento facial, mialgias, artralgias, cefalea, fotofobia y dolor retroocular. Puede existir odinofagia e hiperemia en la faringe y conjuntivitis. Son comunes la anorexia, náuseas y vómito. En la fase febril temprana es difícil distinguir el dengue de otras enfermedades febriles agudas. Una prueba de torniquete positiva aumenta la probabilidad de diagnóstico de dengue, pero es indistinguible de la forma grave. La vigilancia de los signos de alarma y de otros parámetros clínicos es crucial para el reconocimiento de la progresión a la fase crítica. Pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas menores, como petequias y equimosis en la piel (fig. 112-1 y 112-2). El hígado suele estar aumentado de tamaño y ser doloroso a la palpación. La bradicardia relativa es común durante esta fase; sin embargo, la fiebre no incrementa de manera considerable la frecuencia cardíaca.

Fase crítica. En los primeros 3 a 7 días de iniciada la fiebre puede aumentar la permeabilidad capilar paralelamente con la cifra de hematócrito. Esto marca el comienzo de la fase crítica. El periodo de extravasación de plasma por lo general dura 24 a 48 horas, y puede relacionarse con epistaxis, gingivorragia, metrorragia o hipermenorrea en mujeres en edad fértil. La extravasación de plasma suele ir precedida por leucopenia con neutropenia y linfocitosis con 15 a 20% de formas atípicas, seguida por disminución rápida del recuento de plaquetas.

Figura 112-1. Dengue, lesiones diseminadas.

En este punto, los pacientes sin gran aumento de la permeabilidad capilar mejoran, mientras que aquellos con mayor permeabilidad pueden empeorar como resultado de la pérdida de volumen plasmático. El grado de extravasación de plasma es variable. El derrame pleural y la ascitis pueden ser detectables en clínica en función del grado de pérdida de plasma y del volumen de líquidos administrados. La radiografía de tórax y la ecografía abdominal pueden ser herramientas útiles para el diagnóstico. El aumento

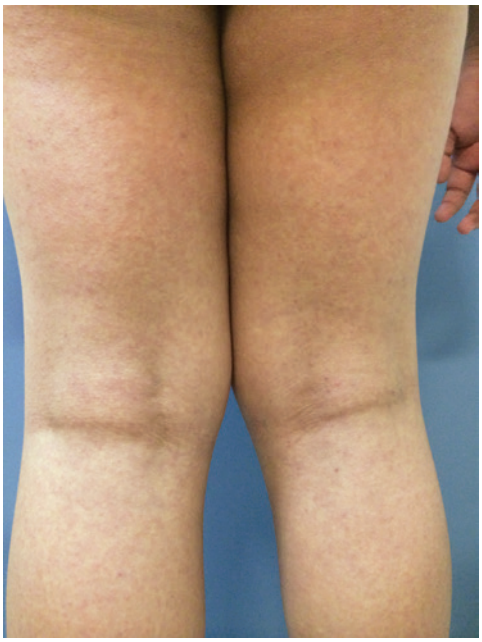


Figura 112-2. Dengue, lesiones petequiales.

booksmedicos.org

del hematócrito, así como el estrechamiento de la presión arterial diferencial, o presión de pulso y la caída de la presión arterial media, reflejan la intensidad de la extravasación de plasma. El choque ocurre cuando se pierde un volumen crítico de plasma por extravasación. Casi siempre va precedido por signos de alarma.

Cuando se produce el choque, la temperatura corporal puede estar por debajo de lo normal. Si el periodo de choque es prolongado o recurrente, da lugar a hipoperfusión de órganos que da como resultado deterioro progresivo de los mismos, acidosis metabólica y coagulopatía de consumo. Todo esto conduce a hemorragias graves que causan disminución del hematocrito, leucocitosis y agravamiento del estado de choque. Las hemorragias en esta fase se presentan principalmente en el aparato digestivo (hematemesis, melena), pero pueden hacerlo en el pulmón o en el sistema nervioso central. Cuando existe hemorragia grave, en lugar de leucopenia puede observarse aumento del recuento total de leucocitos.

La afección grave de diferentes órganos, como la hepatitis, la encefalitis, la miocarditis y la hemorragia profusa, asimismo puede sobrevenir sin extravasación evidente de plasma o choque. Riñones, pulmones, intestino y páncreas pueden también verse afectados por la misma causa. Los pacientes que mejoran después de que baja la fiebre, se consideran casos de dengue sin signos de alarma. Al final de la fase febril, algunos pueden progresar a la fase crítica de extravasación de plasma sin desaparición de la fiebre, la cual desaparecerá algunas horas después. En estos casos, la presencia de signos de alarma y los cambios de la biometría hemática completa, deben usarse para identificar el inicio de la fase crítica y la extravasación de plasma. Los que empeoran con la caída de la fiebre y presentan signos de alarma, son casos de dengue con presencia de alerta. Algunos pueden deteriorarse progresivamente y se consideran casos de dengue grave.

Fase de recuperación. Es cuando el paciente sobrevive a una fase crítica que no excede 48 a 72 horas, y tiene lugar una reabsorción gradual del líquido extravasado, el cual regresa del compartimiento extravascular al intravascular. Hay mejoría del estado general, recuperación del apetito, disminución de los síntomas gastrointestinales, estabilización del estado hemodinámico y un incremento de la diuresis. En ocasiones se observa una erupción en forma de "islas blancas en un mar rojo" (fig. 112-3) y puede haber prurito generalizado. La bradicardia y las alteraciones electrocardiográficas son comunes durante esta etapa. El hematócrito se estabiliza o puede ser menor debido al efecto de dilución del líquido resorbido. Por lo general, el número de leucocitos comienza a aumentar poco después de la desaparición de la fiebre. La recuperación del número de plaquetas suele ser posterior a la de los leucocitos. Si la administración de líquidos por vía intravenosa es excesiva o prolongada durante la fase crítica o la de recuperación, en cualquier momento pueden aparecer dificultad respiratoria, derrame pleural y ascitis masiva. También puede dar lugar a edema pulmonar o insuficiencia congestiva.

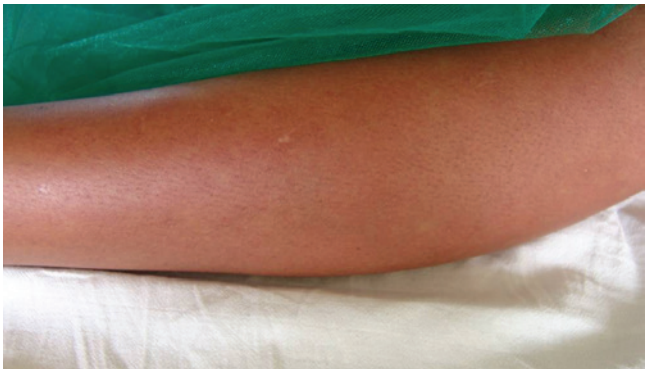


Figura 112-3. Dengue hemorrágico, erupción maculopapular.

Complicaciones

Síndrome de choque, insuficiencia hepática y renal, encefalopatía, edema cerebral, hemorragia intracraneal, coagulación vascular diseminada, fibrinólisis o ambas, miocardiopatía, insuficiencia multiorgánica y muerte.

Pueden sobrevenir tanto hiperglucemia como hipoglucemia, incluso en ausencia de diabetes mellitus o uso de agentes antidiabéticos. En casos graves, también se observan con frecuencia alteraciones de los electrólitos y desequilibrio acidobásico, quizá relacionados con las pérdidas gastrointestinales por vómito o diarrea, o producidos por el uso de soluciones hipotónicas para la reanimación y la corrección de la deshidratación. Puede haber hiponatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, desequilibrios del calcio sérico y acidosis metabólica. Asimismo, es necesario estar alerta para identificar infecciones concomitantes.

Clasificación

Caso probable de dengue no grave (DNG)

Toda persona de cualquier edad que resida o que proceda —en los 14 días previos al inicio de signos y síntomas— de una región donde exista transmisión de la enfermedad y que presente fiebre y dos o más de los siguientes signos y síntomas: náusea, vómitos, exantema, mialgias, artralgia, cefalea, dolor retroocular, petequias o prueba del torniquete positivo, leucopenia. En menores de 5 años, el único signo a considerar es la fiebre.

Caso confirmado de dengue no grave

Todo caso probable de DNG en el que se confirme infección reciente por dengue virus mediante técnicas de laboratorio reconocidas, en el caso de México (RT-PCR triplex, avalada por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), OMS, OPS y CDC).

booksmedicos.org

Caso probable de dengue con signos de alarma (DCSA)

Todo caso probable que además de cumplir con cuadro de DNG presente uno o más de los siguientes signos de alarma: dolor abdominal intenso y continuo, o dolor a la palpación del abdomen (puede ser por hepatitis, colecistitis, alitiásica y enteritis, pero principalmente por extravasación de líquido en espacios para y perirrenales, ocasionalmente mal diagnosticado como apendicitis aguda), vómito persistente o incoercible, ascitis, derrame pleural, pericárdico, sangrado de mucosas, letargo o irritabilidad, hipotensión postural (lipotimia), hepatomegalia mayor de 2 cm, aumento progresivo del hematocrito, disminución progresiva de plaquetas y de hemoglobina.

Caso probable de dengue grave (DG).

Todo caso probable de dengue que presente uno o más de los siguientes: choque debido a extravasación de plasma evidenciado por taquicardia, extremidades frías, llenado capilar igual o mayor a tres segundos, pulso débil o indetectable, presión diferencial convergente ≤ 20 mm, hipotensión arterial en fase tardía, acumulación de líquidos que conlleve a insuficiencia respiratoria, sangrado grave de acuerdo con la evaluación del médico tratante (hematemesis, melena, metrorragia abundante, sangrado del sistema nervioso central), compromiso grave de órganos: daño hepático (AST o ALT>1 000), afección renal, sistema nervioso central (alteración de la conciencia), corazón (miocarditis).

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse según el perfil epidemiológico de cada país: virus del oeste del Nilo, encefalitis de San Luis, encefalitis equina del oeste, encefalitis equina del este, encefalitis venezolana, gripe, sarampión, zika, chikungunya, mononucleosis infecciosa, seroconversión por VIH, rubéola, escarlatina, infección meningocócica, fiebre, toxicodermia, infecciones por rickettsias, ehrlichiosis, infección por rotavirus, meningoencefalitis, gastroenteritis aguda, paludismo, leptospirosis, fiebre tifoidea, tifo, hepatitis viral, sepsis grave, choque séptico, infección por hantavirus, leishmaniasis visceral, fiebre amarilla, leucemias, linfomas, apendicitis, colecistitis, cetoacidosis diabética, acidosis láctica, leucopenia y trombocitopenia con sangrado o sin él, alteraciones de plaquetas (púrpura), insuficiencia renal, dificultad respiratoria (respiración de Kussmaul), lupus eritematoso sistémico y anemia hemolítica.

Diagnóstico de laboratorio

Es necesario contar con muestras de calidad, respetar los días de evolución que apliquen para cada técnica y cumplir las definiciones operacionales de caso.

El Sector Salud en México actualmente utiliza para diagnóstico molecular de arbovirosis (dengue-chikungunya-zika) la metodología de RT-PCR triplex, avalada por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), OMS, OPS y CDC, su sensibilidad es de 80-90% y la especificidad del 100%.

En la fase aguda (de 0 a 5 días a partir de la fecha de inicio de síntomas) se toman 5 mililitros de sangre total sin anticoagulante, dejar el tubo en refrigeración (+2 a +8 °C) dos horas para permitir la retracción del coágulo, un resultado positivo confirma el caso.

Para los casos de dengue grave en fase de convalescencia, se realiza inmunofluoresencia indirecta (IFI), la toma de muestra es de 6 a 14 días posteriores a la fecha de inicio de síntomas.

En los casos de defunción de un caso sospechoso, se debe tomar por personal experto inmediatamente después de la defunción (necropsia) 2-3 cm^3 de bazo, hígado, riñón o ganglios y colocar en solución salina estéril al 0.85%. No usar formol, para realizar RT-PCR en tiempo real.

Tratamiento

No hay tratamiento específico, en caso de dengue grave la detección y el tratamiento oportuno disminuyen las tasas de mortalidad de más del 20% a menos del 1%.

El manejo de un caso de probable dengue no grave (DNG) es ambulatorio, sintomático, reposo en cama con pabellón (el paciente se encuentra en fase virémica, puede infectar mosquitos que luego pueden contagiar a una persona sana), hidratación oral. Como antipirético se debe utilizar paracetamol 500 a 1 000 mg cada 6 horas, máximo 4 g/día; en niños, 10 a 15 mg/kg/día, están contraindicados analgésicos antiinflamatorios no esteroides (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno o metamizol), no indicar medicamentos por vía intramuscular.

Informar al paciente y a sus familiares de manera verbal y por escrito los signos de alarma que indican deterioro del paciente y un posible cuadro hemorrágico, ante la presencia de uno o más de estos síntomas, el paciente debe ser enviado a un hospital de 2º nivel para su atención.

Las personas con diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal, generalmente presentan cuadros más severos y con complicaciones, por lo cual deben ser referidos para su atención a un hospital de 2º nivel. Las embarazadas, adultos mayores y menores de 2 años de edad con sospecha de dengue también deben ser hospitalizadas para un manejo integral, así como los pacientes con dengue grave.

Vacunación

La vacuna tetravalente contra el dengue Dengvaxia (CYD-TDV) actualmente está autorizada en 20 países para el uso en personas de 9 a 45 años en zonas con alta prevalencia de la enfermedad, en esquema de 3 dosis de 0.5 ml, vía subcutánea con intervalo de 6 meses.

En 2018, la OMS afirmó que los ensayos clínicos con la vacuna han demostrado la seguridad y eficacia de la misma

booksmedicos.org

en personas con antecedente de infección por dengue previo a la vacunación; sin embargo, las personas vacunadas que no tuvieron el antecedente de la enfermedad tienen un mayor riesgo de presentar dengue grave. Por esa razón, recomendó a los países que prevén incorporar la vacuna a su programa de control del dengue, identificar —a través de pruebas de laboratorio— a las personas con evidencia de infección en el pasado.

La vacunación debe ser precedida por una estrategia de comunicación efectiva que permita la adherencia a completar el esquema de 3 dosis.

Como la protección inducida por la vacuna en individuos seropositivos es alta pero no completa, la enfermedad de avanzada se presentará en algunas personas vacunadas, esta información deberá proporcionarse a la población. La vacunación debe ser parte de una estrategia integral de prevención y control del dengue y debe acompañarse de otras medidas preventivas como el control vectorial eficaz, eficiente y sostenido.

Las personas, vacunadas o no, deben buscar atención médica inmediata ante cualquier síntoma de dengue. A los pacientes vacunados se les debe ofrecer la mejor atención clínica basada en la evidencia. Actualmente no hay recomendaciones sobre el uso de la vacuna en embarazadas, viajeros a áreas endémicas, trabajadores de salud, ni personas con VIH. El impacto esperado en entornos que cumplan con los criterios antes señalados será la reducción del 10 al 30% de los casos de dengue sintomáticos y hospitalizados en 30 años.

Otras vacunas tetravalentes con virus vivos atenuados se estudian en ensayos clínicos de fase III; y otras, con base en subunidades, DNA o virus purificados inactivos, están en fases menos avanzadas de su desarrollo clínico.

Prevención y control

Se logra al colocar barreras físicas temporales o definitivas entre el mosquito *Aedes* y recipientes de agua, por medio de actividades como: lavar, voltear o destruir todos los recipientes que tengan el potencial de criar larvas de mosquitos, así como desechar todos los recipientes que no sean útiles para los habitantes de la vivienda. También existe el control químico del mosquito *Aedes* en su fase de larva mediante uso de temefos al 1% en presentación de granos de arena, 1 mg/L de agua, con un efecto residual de 60 a 90 días; se aplica en floreros y llantas, en la clasificación de la OMS de la toxicidad de ingredientes activos figura como clase U (poco probable de representar una toxicidad aguda bajo uso normal).

Las ventanas y puertas de la vivienda se deben proteger con mosquiteros y en dormitorios se recomienda el uso de pabellones. Hoy día, la prevención primaria del dengue sólo es posible mediante el control de vectores y la protección personal contra las picaduras de mosquitos infectados.

112a • Chikungunya

Sinonimia

Fiebre quebrantahuesos

Definición

Enfermedad viral, transmitida al humano por picadura de mosquitos hembra del género *Aedes* especies *A. aegypty* y *A. albopyctus* infectados, que puede cursar en forma aguda, subaguda y crónica, se manifiesta con fiebre, poliartralgias severas o artritis aguda.

Epidemiología

De notificación obligatoria en América Latina. El término Chikungunya proviene del dialecto Kimakonde, que significa "aquel que se encorva". La enfermedad produce inmunidad de por vida. Fue descrita en 1952 en Tanzania y en 2018 se notificaron casos en 30 países de África, 20 de Asia, 12 de Oceanía/Islas del Pacífico, y 3 de Europa.

En las Américas, el primer caso de transmisión autóctona se reportó en 2013 en la isla de San Martín. En 2017 se registraron 123 167 casos en 17 países de la región: Brasil 121 734, Perú 717, Colombia 198, Ecuador 196, Guadalupe 56, Martinica 54, Panamá 50, Guayana Francesa 46, Costa Rica 42, Venezuela 39, Puerto Rico 39, Nicaragua 24, Bolivia 22, Paraguay 8, San Bartolomé 3 y San Martín 3.

Al menos 160 casos fueron importados en personas que viajaron a zonas endémicas. De ellos, Estados Unidos reportó 156 en 28 estados, Argentina 1, Chile 1, Panamá 1 y Uruguay 1. Asimismo, hubo 101 defunciones, 99 en Brasil y 2 en Ecuador.

En México, el primer caso autóctono se reportó en septiembre de 2014. En 2017 se notificaron 64 enfermos en 15 estados: Jalisco 12, Quintana Roo 11, Sinaloa 8, Veracruz 6, Morelos 5, Chiapas y Guerrero con 4 cada uno; Baja California Sur, San Luis Potosí y Tamaulipas con 3 por estado; y Colima, Guanajuato, Michoacán, Nayarit, Oaxaca reportaron 1. No se registraron casos importados ni defunciones.

Etiología

Es un arbovirus, de la familia *Togaviridae* del género Alfavirus, aislado por primera vez en Bangkok, Tailandia, en 1958. Existe un serotipo y cuatro genotipos: de África occidental, de África Oriental/Central/Sudáfrica, de Asia y del Océano Índico.

Cuadro clínico

Los síntomas son semejantes a los de dengue y zika. El periodo de incubación es de 3-7 días. Se ha demostrado que de 3 a 28% de los pacientes con anticuerpos positivos son asintomáticos; en la fase aguda, generalmente hay fiebre de inicio súbito superior a 39 °C, dolor articular severo; puede

booksmedicos.org

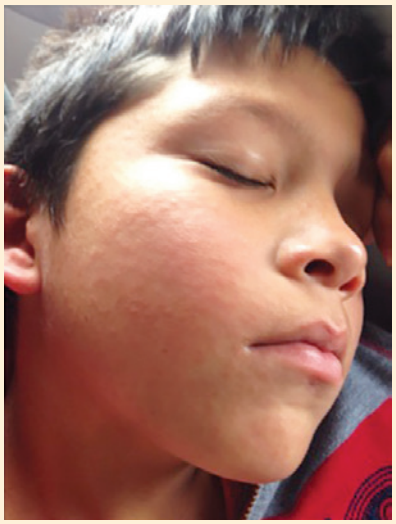


Figura 112-4. Chikungunya exantema.

acompañarse de cefalea, dolor difuso de espalda, mialgias, náuseas, vómitos, poliartritis, exantema (fig. 112-4) y conjuntivitis. En la fase crónica de la enfermedad los síntomas persisten por más de tres meses.

Diagnóstico

Toma de muestra de suero en la fase aguda de la enfermedad (0 a 5 días), para detección del ARN viral mediante RT-PCR. Prueba simultánea TRIPLEX RT-PCR de dengue-chikungunya-zika, con sensibilidad del 80-90% y especificidad del 100%. En la fase de convalecencia (6 a 12 días), Elisa IgM.

Diagnóstico diferencial

Dengue (figs. 112-1 a 112-3), zika (fig. 112-5), sarampión (figs. 111-1 y 111-2), rubéola (fig. 110-1), fiebre tifoidea, paludismo y fiebre amarilla.

Tratamiento

No existe un tratamiento antiviral específico, es sintomático, reposo, abundantes líquidos, paracetamol para la fiebre y el dolor, cuando se haya descartado el diagnóstico de dengue debe usarse ibuprofeno, naproxeno u otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) para combatir la poliartritis. No se aconseja aspirina debido al riesgo de sangrado y de síndrome de Reye en niños menores de 12 años de edad. Durante la primera semana de la infección se recomienda aislamiento del paciente (pabellón), a fin de prevenir la transmisión a otras personas.

Vacunas

No existe ninguna, se encuentran en estudio más de 18 vacunas, dos de ellas en fase II.

112b Zika

Definición

Enfermedad causada por el virus del mismo nombre y transmitida al humano por la picadura de mosquitos hembras infectados del género *Aedes* especies *A. aegypty* y *A. albopyctus*, por relaciones sexuales sin protección con una persona enferma, de una embarazada infectada al bebé y por transfusión sanguínea; caracterizada por exantema generalmente maculopapular, pruriginoso y dos o más de los siguientes signos y síntomas: fiebre, cefalea, conjuntivitis no purulenta, artralgias, mialgias, edema periarticular, dolor retroocular.

Epidemiología

El zika es de notificación obligatoria en América Latina. El virus fue aislado en humanos en Nigeria en 1968; el primer brote fuera de África y Asia ocurrió en 2007 en la Isla de Yap (Micronesia), y en 2013 en la Polinesia Francesa. Para 2017 se notificó transmisión autóctona del virus en 86 países y territorios.

En 48 países del Continente Americano, de 2015 a 2018 se reportaron 223 477 casos autóctonos, 6 329 importados y 20 defunciones (Brasil 11, Puerto Rico 5, Surinam 4). Del síndrome congénito asociado con la infección por el virus se han registrado 3 720 casos en 27 países, el 79% (2 952) en Brasil.

En México, el primer caso autóctono apareció en noviembre de 2015 en un residente de Monterrey, Nuevo León. Durante el periodo 2015-2018 se reportaron 12 246 casos en 29 estados del país, de los cuales 2 102 se registraron en Veracruz.

En embarazadas se han registrado 7 063 casos en 26 estados, Yucatán 926, Veracruz 888, Tamaulipas 692, Nuevo León 679 y Chiapas 562. En Aguascalientes, Baja California, Ciudad de México, Chihuahua, Guanajuato y Tlaxcala no se han notificado casos.

De 2016 a 2018 se confirmaron 46 casos con síndrome congénito asociado al virus en 17 estados: Veracruz 10, Guerrero, Nuevo León, Oaxaca y Tamaulipas 5 cada uno, Chiapas 3, Tabasco e Hidalgo 2 cada uno y 1 caso en Campeche, Coahuila, Michoacán, Morelos, Nayarit, Quintana Roo, San Luis Potosí, Sinaloa y Yucatán.

Etiología

Se ha descrito un serotipo y dos linajes, Africano y Asiático, este último es el que circula en México. El virus es genéticamente parecido al del dengue, lo que favorece reacciones serológicas cruzadas.

Cuadro clínico

La apariencia clínica es similar a dengue y chikungunya, cuatro de cada cinco enfermos son asintomáticos. El periodo de incubación es de 3 a 14 días, posteriormente se pre-

booksmedicos.org

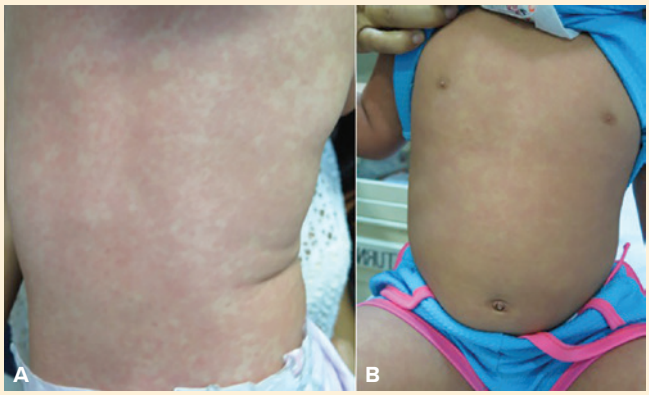


Figura 112-5. **A, B** y **C.** Zika, exantema.

senta exantema maculopapular (figs. 112-5), fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, malestar general y conjuntivitis no purulenta (fig. 112-6).

Complicaciones

La infección durante el embarazo puede causar microcefalia y otras malformaciones congénitas. Asimismo, se asocia con complicaciones del embarazo (parto prematuro, aborto espontáneo y muerte intrauterina). También es un desencadenante de síndrome de Guillain-Barré, neuropatía y mielitis, sobre todo en adultos y niños mayores.

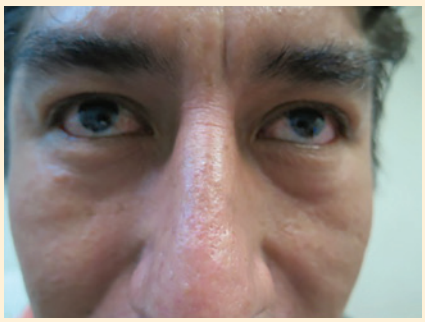


Figura 112-6. Zika, conjuntivitis no purulenta.

Diagnóstico

Toma de muestras de suero en la fase aguda de la enfermedad (0 a 5 días), detección del ARN viral mediante RT-PCR. Prueba de detección simultánea TRIPLEX RT-PCR de dengue-chikungunya-zika, con sensibilidad de 80-90% y especificidad de 100%.

En embarazadas cuyas muestras no se analizaron en la fase aguda, se efectúa inmunofluorescencia indirecta en muestras de suero en la fase de convalecencia (6 a 30 días), cuando el resultado es positivo se les realiza prueba confirmatoria de ELISA IgM.

Diagnóstico diferencial

Dengue (fig. 112-1), chikungunya (fig. 112-4), fiebre amarilla, gripe, sarampión (fig. 111-1 y 111-2), rubéola (fig. 110-1), escarlatina (fig. 110-2), infección por rotavirus, paludismo, leptospirosis y fiebre tifoidea.

Tratamiento

Es sintomático, consiste en reposo, ingesta de líquidos abundantes, paracetamol de acuerdo a edad y peso, en caso necesario acudir a una unidad de salud. Las embarazadas residentes en zonas con transmisión del virus o que presenten síntomas compatibles con la infección deben acudir a su médico para protocolo de estudio y seguimiento del binomio madre-hijo.

Vacunas

En la actualidad 40-60 instituciones en el mundo trabajan en el desarrollo de al menos 20 vacunas con diferentes estrategias: virus inactivados, partículas similares a virus (VLP), virus recombinantes y vacunas de ADN. Investigadores del *Vaccine Research Center*, NIAID/NIH, EE.UU., han publicado los resultados de un estudio fase I en voluntarios adultos de dos vacunas de ADN. Una de ellas, VRC5283, compuesta de un plásmido de virus zika salvaje, aplicada en 3 dosis, mostró buena respuesta inmune por anticuerpos 4 semanas después de la última aplicación.

Coinfección dengue, chikungunya, zika

La coinfección dengue-chikungunya en el mismo paciente se ha reportado en India, Sudeste Asiático y África. En América Latina se han registrado casos en la frontera de Colombia y Venezuela con frecuencia dengue/chikungunya 7.64%; dengue/zika 6.37%, chikungunya/zika 5.10% y dengue/chikungunya/zika 1.91%. En Brasil, chikungunya/zika 13.3% y dengue/zika 2.6%. Por su parte, Nicaragua registró chikungunya/zika 4.6% y dengue/zika 1.7%.

booksmedicos.org

Bibliografía

Añez G, Rio M. *Dengue in the United States of America: A Worsening Scenario?* BioMed. Res. Int. 2013. ID678645. 13 p. doi:10.1155/2013/678645.

Arenas R. *Dengue.* En: Arenas R, Estrada R. *Tropical dermatology*. Georgetown: Landes 2001:283-5.

European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data.* Stockholm: ECDC; 2013.

European Centre for Disease Prevention and Control. *Dengue outbreak in Madeira, Portugal*, March 2013. Stockholm: ECDC; 2014.

Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos "Dr. Manuel Martínez Baez". *Lineamientos para la vigilancia por laboratorio del dengue y otras arbovirosis*, InDRE. México: Secretaria de Salud; 2017.

Lupi O, Tyring SK. *Tropical dermatology: viral tropical diseases*. J Am Acad Dermatol 2003; 49:979-1000.

Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2014. *Para la vigilancia epidemiológica, promoción, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vectores*. DOF: 16/04/2015.

Organización Mundial de la Salud. *Dengue y dengue grave*. 13 de septiembre 2018.

Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. *Guías de atención para enfermos de dengue en la región de las Américas,* 2010.

Organización Paramericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Plataforma de Información en Salud de las Américas (PLISA). *Casos reportados de dengue en las Américas por país*. 2017.

Radakovic-Fijan S, Graninger W, Müller Ch, *et al*. *Dengue hemorrhagic fever in a British travel guide*. J Am Acad Dermatol 2002; 46:430-3.

Saleem K, Shaikh I. *Skin lesions in hospitalized cases of dengue fever*. J Coll Physicians Surg Pak 2008; 18(10):608-11.

Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. *Panorama epidemiológico de dengue* 2017.

Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. *Panorama epidemiológico de dengue* 2018.

Secretaría de Salud. *Guía de práctica clínica. Clasificación, diagnóstico y tratamiento integral del dengue. Evidencias y Recomendaciones*. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica SS-151-08. Actualización 2016.

Secretaría de Salud. *Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica de Fiebre por Dengue y Fiebre Hemorrágica por Dengue.* Septiembre 2008.

Secretaría de Salud. *Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores*. 2016.

World Helath Organization. *Dengue vaccine: WHO position paper*. Weekly epidemiological record 2018; 36(93):457-76.

World Helath Organization. *Meeting of the strategic advisory group experts on immunization*. April 2018-Conclusions and recommendations. 2018;23(93):329-344.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 113

Verrugas virales

Sinonimia

Verrugas vulgares, mezquinos, verrugas planas juveniles, "ojos de pescado".

Definición

Tumores epidérmicos benignos, muy frecuentes, pero poco transmisibles y producidos por el virus del papiloma humano (VPH); afectan la piel y mucosas de los niños y adultos; se caracterizan por lesiones sobreelevadas, verrugosas o vegetantes que se clasifican en planas, vulgares, plantares o acuminadas; son autolimitadas y curan sin dejar cicatriz. Son, así mismo, origen co-participativo de cánceres como el cérvico-uterino y el epidermoide cutáneo.

Datos epidemiológicos

Este trastorno figura entre las 10 dermatosis más frecuentes. Afecta a todas las razas, a ambos sexos y a personas de cualquier edad; en Alemania se ha encontrado en 7.2% de los escolares; las verrugas vulgares (70%) y planas (3.5%) predominan en niños y adolescentes, y disminuyen durante la vejez; las plantares (6.5 a 24%) y acuminadas se observan en adolescentes y adultos; estas últimas se relacionan con enfermedades de transmisión sexual. Se presentan en 5 a 27% de los casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Puede ser una enfermedad ocupacional de carniceros (por HPV-2 y 7), con lesiones en las manos. En los receptores de trasplante aumentan desde 15% en un año hasta 85% en cinco años; en algunos casos se ha logrado revertirlas al cambiar el inmunosupresor por sirolimus.

Etiopatogenia

El agente causal es un virus DNA bicatenario, con cápside icosaédrica de 72 capsómeros y de 50 a 55 nm, perteneciente a la familia Papovaviridae, grupo Papova (*pa*piloma-*po*lioma *va*cuolizante) y al subgrupo papiloma. Poseen un sistema estructural de proteínas E1 a E7 responsables de la replicación de DNA e "inmortalización intraqueratinocítica". E1 y E2 controlan transcripción de genes para replicación de DNA en la capa basal y espinosa; E4 provoca disrupción de queratina que se traduce en "coilocitosis"; E5 a E7 amplifican replicación y E6-7 depletan respuesta del huésped (TLR3 y 9, IL-8) y elaboran oncoproteínas que abaten p53. Las proteínas tardías: mayor (L1) y una menor (L2) son importantes para la unión e ingreso viral a los epitelios, para ser luego expresadas en la superficie epitelial durante la formación del virión. Se han reconocido más de 120 tipos de virus del papiloma humano, que se clasifican en cinco géneros, el género α incluye la mayor parte de tipos cutáneos y de mucosa genital y el β se relaciona con la epidermodisplasia verruciforme, como los tipos 5 y 8 que son considerados agentes biológicos con posibilidad carcinogénica. Ocasionan proliferación epitelial, son especie-específicos y sólo se replican en queratinocitos bien diferenciados. Al parecer, después de la infección permanecen latentes, para luego reactivarse. El periodo de incubación varía de semanas hasta un año.

Las verrugas se manifiestan por tumores pleomorfos con características topográficas variadas en la piel y las mucosas, pero hay especificidad de tipo viral y sitio anatómico (cuadro 113-1). De acuerdo con la organización del DNA se pueden clasificar en género α, que incluye tipos cutáneos y de mucosa genital, y en género β, los relacionados con epidermodisplasia verruciforme; estos últimos, como los que generan lesiones en el cuello uterino y la región anogenital, pueden tener potencial oncogénico.

Son tumores benignos autoinoculables; pueden presentar fenómeno de Koebner, es decir, producción de lesiones semejantes o isomorfas en el sitio de un traumatismo.

Se transmiten de una persona a otra o de manera indirecta (hisopos, vaporización de láser, electrocauterio). Los condilomas pueden transmitirse por contacto sexual, pero la transmisión en la localización anogenital en los niños es difícil de precisar, ya que se han informado autoinoculación, abuso sexual y transmisión no sexual. La infección ocurre en piel predispuesta, a través de abrasiones superficiales; el calor y la humedad favorecen la difusión rápida. Existe un periodo prolongado de infección subclínica, por lo que aparecen 2 a 9 meses después de la inoculación. Sólo en un porcentaje muy bajo pueden dar lugar a displasia o neoplasia, que muestra relación con el tipo de VPH, y está determinada por factores genéticos y ambientales que no se comprenden del todo.

Se han descrito anticuerpos IgM cuyos títulos guardan proporción inversa con el número de verrugas, y aumentan en la etapa de resolución o con la edad. Sin embargo, no se conoce lo suficiente el mecanismo de defensa contra el VPH, ni los mecanismos de regresión; quizá dependan de inmunidad celular, dado que ante alteraciones inmunitarias la incidencia de verrugas es mayor, y las lesiones son más graves y conllevan mayor riesgo de transformación malig-

booksmedicos.org

Cuadro 113-1. Correlación entre tipo de verruga y virus de papiloma humano (VPH).

Tipo de verruga	Tipo de HPV
Vulgares	2, 4 (1, 3, 7, 10, 26-29, 41)
Verruga de la mano de "carnicero / pescador"	2, 7
Planas	1-3 y 10-11 (27, 28, 38, 41)
Plantares	1, 2 (4, 10, 27, 29)
Acuminadas	6 y 11 (16, 18, 30, 31, 33, 45, 51)
Variante pigmentada que modifica dermatoglifos	60
Papiloma laríngeo	6 y 11
Papiloma conjuntival	1, 6, 16
Papilomatosis oral florida	6 y 11
Papilomatosis *cutis carcinoides*	6 y 11
Ante alteraciones inmunitarias	20, 27 y 49
Papulosis bowenoide, condilomas cervical y anogenital	16 (18, 31, 33-35, 39, 40, 42, 45, 51-60)
Hiperplasia epitelial multifocal (Enfermedad de Heck)	13 y 32
Leucoplasia bucal	16 y 80
Epidermodisplasia verruciforme	5 y 8 (9, 12, 14, 15, 17, 19-26, 36, 47, 50)
Epitelioma *cuniculatum*	2, 11, 16
Cáncer cérvico-uterino	6, 18, 31 ,33, 45
Queratosis actínica y propensión a Ca epidermoide	5 y 8

Los VPH que aparecen entre paréntesis son menos frecuentes. Los VPH con potencial oncogénico son: 5, 8, 16, 18, 31, 45, 56.

na. Datos recientes indican que la inmunidad innata participa en la resistencia a la infección, toda vez que los péptidos antimicrobianos de la familia de las defensinas y las catelicidinas (LL-37) desempeñan una función importante, y por medio de inmunoelectrotransferencia Western (*blot*) se ha encontrado incremento de su expresión. Los virus no son inhibidos por el aciclovir, ni por otros análogos de nucleósidos.

Cuadro clínico

La evolución de todas las variedades clínicas es crónica e impredecible. Pueden durar meses o años, y en ausencia de un traumatismo tienden a la curación espontánea sin dejar cicatriz. Ante linfomas, en receptores de trasplante (15 a 87%) (VPH-2 y 4 o 3 y 5) y en personas con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son más abundantes o generalizadas, exuberantes y resistentes al tratamiento; pueden simular epidermodisplasia verruciforme (fig. 115-2), y evolucionan con mayor frecuencia hacia carcinomas. Hoy día, se propone que el fenotipo de la verruga se puede determinar confiablemente usando el diagnóstico CWARTS (*cutaneous warts*), que considera como acuerdo interobservadores, la presencia de puntos negros (trombosis capilar), eritema fronterizo, nitidez del borde, arreglo y color.

Verrugas vulgares

Llamadas popularmente mezquinos, se observan en cualquier parte de la piel, con predominio en las zonas expuestas, principalmente cara, antebrazos y dorso de las manos. Se caracterizan por neoformaciones únicas o múltiples, aisladas o confluentes, semiesféricas, bien limitadas, de 3 a 5 mm, hasta 1 cm, de superficie verrugosa, áspera y seca, del color de la piel o grisáceas, y asintomáticas; muestran involución en dos años en promedio. En general son sésiles o, sobre todo en el borde palpebral, filiformes, y pueden relacionarse con la conjuntivitis y queratitis (figs. 113-1 a 113-3). Cuando se presentan en el borde de la uña ocasionan distrofia ungueal y son dolorosas (fig. 113-4) VPH 57 tiende a producir distrofia ungueal. Las verrugas del carnicero son múltiples y afectan las manos. Si dañan los genitales son más queratósicas y menos vegetantes que los condilomas (fig. 113-5). En sujetos con inmunosupresión o con alteraciones inmunitarias, especialmente en receptores de trasplante y en personas con sida, son muy abundantes (fig. 113-6).

Verrugas planas

Las verrugas planas o juveniles son neoformaciones pequeñas (1 a 4 mm), redondeadas o poligonales, lo que lleva a confundirlas con pápulas o denominarlas impropiamente así. Hacen cierto relieve sobre la piel y son del color de ésta o un poco eritematopigmentadas.

Son asintomáticas (fig. 113-7), predominan en cara y dorso de las manos, y puede haber unas cuantas o ser muy abundantes; a veces muestran configuración lineal (semeja fenómeno de Koebner) (fig. 113-8).

Cuando presentan involución resultan más evidentes a causa de fenómenos inflamatorios; hay eritema y prurito, y

booksmedicos.org

Figura 113-1. **A** y **B.** Verrugas vulgares.

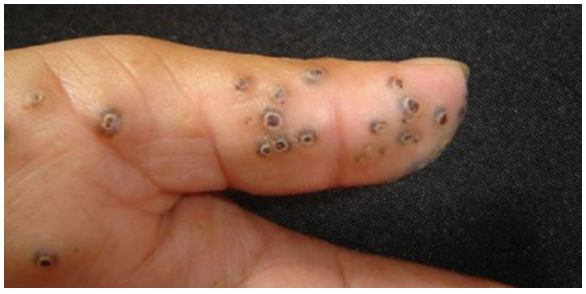


Figura 113-2. Verrugas vulgares en una palma.

Figura 113-3. Verrugas vulgares abundantes.

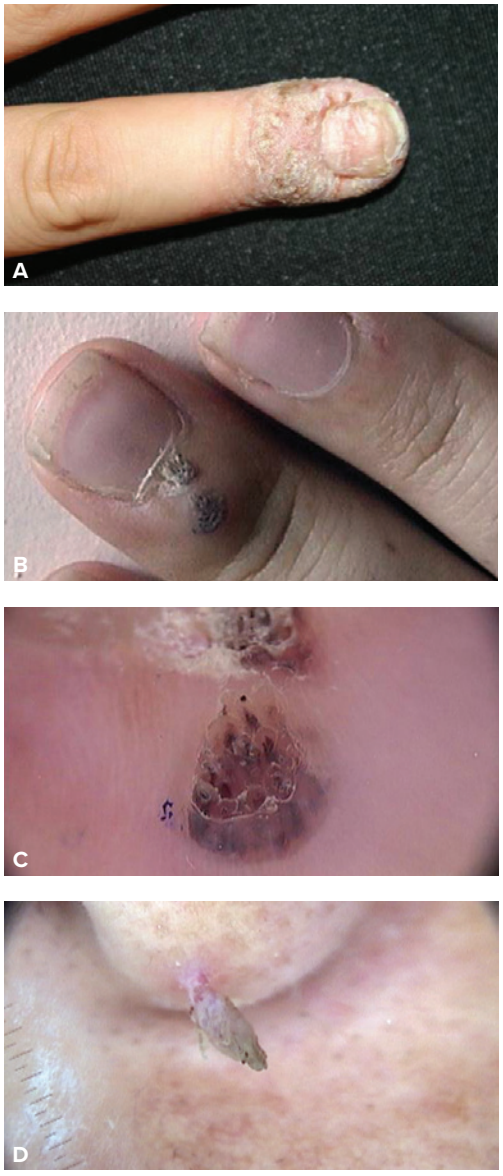


Figura 113-4. **A.** Verrugas periungueales. **B.** Verruga vulgar digital. **C.** Acercamiento: se aprecia pigmento y hemorragia, la queratina no permite visualizar otras estructuras. **D.** Verruga vulgar pediculada.

a veces halos de hipopigmentación. Pueden relacionarse con verrugas vulgares y papiloma laríngeo.

Verrugas plantares

También llamadas "ojos de pescado" se localizan en las plantas o entre los dedos de los pies; son neoformaciones de 0.5 a 1 cm de diámetro, engastadas en la piel (endofíticas).

En las palmas de las manos y plantas de los pies pueden ser solitarias y profundas como la mirmecia (del griego *myrmex*, *-ekos*, hormiga, hormiguero) (VPH-1) que está rodeada por un collar hiperqueratósico doloroso a la presión

booksmedicos.org

Figura 113-5. Verrugas virales genitales.

(helioma), o son múltiples, con hasta 40 o 50 lesiones coalescentes, en mosaico (VPH-2).

Presentan color blanco-amarillento con algunas zonas oscuras o hemorrágicas (puntos negros por vasos trombosados) y son dolorosas a la presión, porque la verruga actúa como cuerpo extraño (fig. 113-9). En 30 a 60% de los casos ocurre involución en un año, y en menos tiempo en los niños.

Figura 113-6. **A.** Verrugas vulgares en un paciente con inmunosupresión. **B.** Verrugas vulgares múltiples.

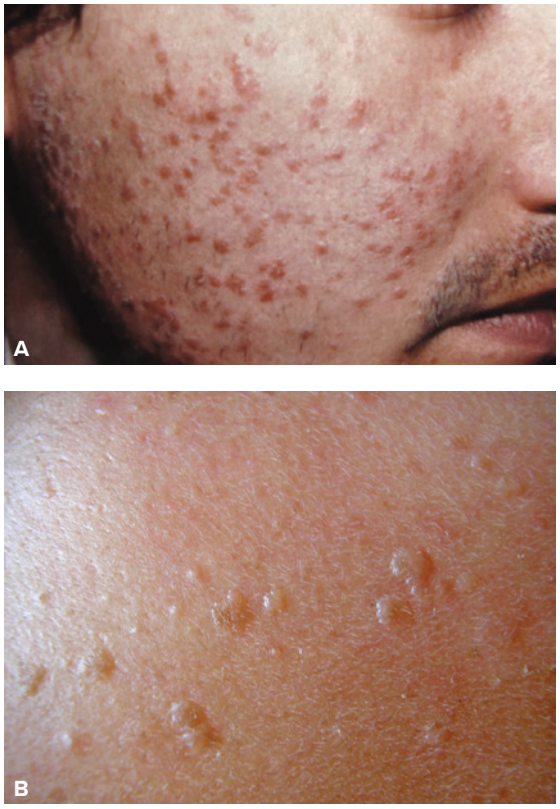


Figura 113-7. **A** y **B.** Verrugas planas.

Infecciones extracutáneas

En la boca pueden depender de contacto bucogenital; cuando se localizan en la cara interna de los labios o la mucosa oral, se llaman papilomas (VPH-6 y 11); son vegetantes, únicos o múltiples.

Pueden crecer con rapidez, tener aspecto vegetante o verrugoso, y constituir un cuadro denominado papilomatosis oral florida (cap. 114). Puede haber localización uretral y en la vejiga. La papilomatosis respiratoria puede afectar la laringe, orofaringe y epitelio broncopulmonar. En el cuello uterino las lesiones son planas.

Datos histopatológicos

Hay diferentes grados de hiperplasia epidérmica: hiperqueratosis con áreas de paraqueratosis (especialmente en verrugas plantares), acantosis y aumento de la granulosa; se observan cambios citopáticos, los cuales se manifiestan (fig. 113-10) como queratinocitos grandes y tienen un núcleo picnótico excéntrico con un halo perinuclear (coilocitos). Puede haber papilomatosis (ausente en verrugas plantares) y vasos trombosados.

booksmedicos.org

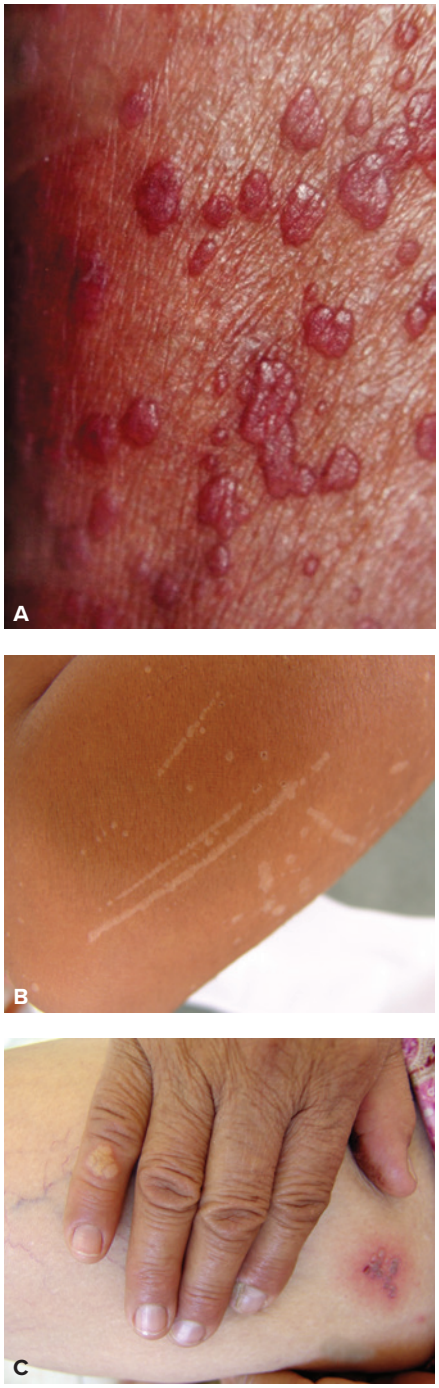


Figura 113-8. **A** y **B.** Verrugas planas: semeja fenómeno de Koebner. **C.** Verrugas vulgares y herpes simple.

Datos de laboratorio

Son suficientes los estudios clínicos e histopatológico o el Papanicolaou; en lesiones genitales la aplicación de ácido acético al 5% las hace más evidentes, especialmente en la colposcopia.

En trabajos de investigación o en dictámenes médico legales pueden ser útiles la microscopia electrónica, hibri-

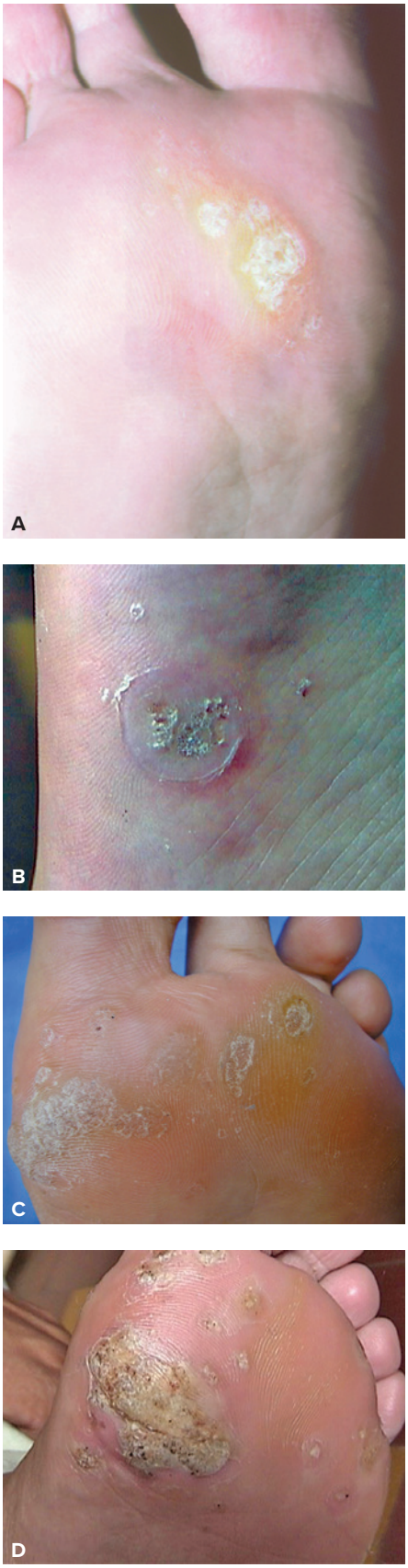


Figura 113-9. **A, B** y **C.** Verrugas plantares. **D.** Verrugas en mosaico.

booksmedicos.org

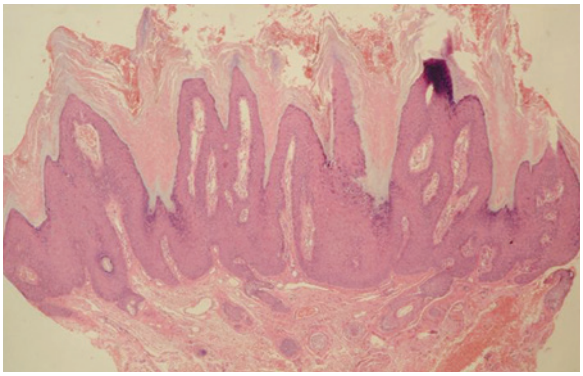


Figura 113-10. Verruga vulgar, cambios citopáticos (HE, 20×).

dación de DNA y reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]).

Diagnóstico diferencial

Tuberculosis verrugosa (fig. 83-7), cromoblastomicosis (fig. 101-2), nevos verrugosos (fig. 124-1), condilomas planos (fig. 51-12), siringomas (fig. 146-1), liquen plano (figs. 49-1 y 49-2), epidermodisplasia verruciforme (figs. 115-1 y 115-2), queratosis seborreica (fig. 141-1), pénfigo benigno familiar (fig. 39-2), acroqueratosis verruciforme, callosidades.

113a • Callosidades o tilomas

Son áreas circunscritas de hiperqueratosis que aparecen en sitios de presión o fricción, por lo general en las palmas de las manos y plantas de los pies, sobre todo en prominencias óseas. Se reconocen porque los dermatoglifos no pierden su continuidad (es muy recomendable realizar dermoscopia para constatar); si se presionan causan dolor leve; pueden ser una vía de infección en diabéticos. Los callos en otros sitios son más a menudo de origen ocupacional (violinistas, religiosos o personas con tics). El tratamiento es la corrección ortopédica, rara vez quirúrgica. Tiene cierta utilidad el ácido salicílico o la urea.

113b • Hiperplasia epitelial multifocal

Sinonimia

Enfermedad de Heck, hiperplasia epitelial focal por papilomavirus.

Definición

Es una enfermedad local de la mucosa oral, caracterizada por múltiples lesiones papilomatosas locales causadas por un VPH en particular VPH-13 o 32; el primero es el más frecuente. Puede ser autorresolutiva.

Datos epidemiológicos

Se ha descrito por lo regular en esquimales y amerindios, en algunos grupos étnicos en Colombia, Venezuela, Brasil, Guatemala y México, y en el nivel socioeconómico bajo, así como en chimpancés y conejos. En Yaxchachén, una comunidad maya en el sureste de México, se ha encontrado el VPH-13 en las lesiones, en la saliva y en los familiares, por lo que se especula sobre esta fuente de transmisión.

Es más frecuente en niños y adolescentes (97%), sobre todo alrededor de los 11 años de edad; predomina en mujeres, con proporción de 2.2:1. Son frecuentes los casos familiares (28%).

Etiopatogenia

Depende principalmente de los VPH-13 o 32, que tienen predilección por tejidos queratinizados y no queratinizados, respectivamente, aunque el virus también se aísla en la saliva. Se aíslan con menor frecuencia los VPH-1, 6, 11 y 16. Sobreviene en personas con predisposición genética o desnutrición; se ha relacionado con irritación crónica, tabaquismo, exposición a corriente galvánica y deficiencia de vitamina A.

Clasificación

Tipo papulonodular y papilomatoide.

Cuadro clínico

Las lesiones orales son abundantes, y se ubican principalmente en la mucosa móvil, no queratinizada, como la de los labios y carrillos (fig. 113-11); en la lengua aparece en los bordes laterales, y no afecta el paladar blando ni la mucosa

Figura 113-11. Hiperplasia epitelial focal.

booksmedicos.org

faríngea. Se trata de neoformaciones asintomáticas, circunscritas, vegetantes y con aspecto papular, de 1 a 5 mm de diámetro; en 50% de los afectados interfieren con la masticación, y los pacientes se muerden con frecuencia. Persisten durante años e involucionan de manera espontánea.

Datos histopatológicos

Acantosis, hiperqueratosis y cambios citopáticos que se manifiestan por células vacuoladas y núcleos con figuras mitóticas. El tejido conjuntivo puede ser abundante.

Diagnóstico diferencial

Condilomas acuminados (figs. 114-2 y 114-3), papilomatosis juvenil (ambos son más floridos).

Tratamiento

Ninguno es específico; se resuelve por sí sola. Se pueden utilizar imiquimod, criocirugía, vitamina E y láseres de colorante pulsado, erbium y CO_2.

113c • Papulosis bowenoide

Sinonimia

Enfermedad de Bowen pigmentada multicéntrica, pápulas pigmentadas indoloras multifocales.

Definición

Dermatosis de evolución clínica benigna relacionada con el VPH-16 y menos a menudo con VPH-34, 39, 42 y 45. Afecta a ambos sexos y predomina en varones jóvenes y en pacientes con infección por VIH. Tiene bajo potencial de transformación maligna, pero se considera un reservorio de virus oncogénicos, por lo que es necesario su tratamiento. En la actualidad se le considera una enfermedad de transmisión sexual y ha mostrado vínculo con disminución de linfocitos T4 auxiliares.

Cuadro clínico

Se localiza en la región genital o los pliegues circunvecinos. Predomina en la piel del pene; en algunos casos se ha observado también en la cavidad oral. Está constituida por una o varias neoformaciones con pigmentación de color café-rojizo o violáceo, o rara vez de color rosado, de aspecto papular, de 2 a 20 mm de diámetro; son asintomáticas (fig. 113-12); pueden adoptar un aspecto liquenoide o psoriasiforme.

Se relaciona con herpes simple y condilomas acuminados, y se confunde con estos últimos, así como con verrugas vulgares o seborreicas, y con liquen plano. Se observa bajo potencial de transformación maligna, pero los virus son oncogénicos y las parejas sexuales mujeres pueden mostrar mayor riesgo de cáncer cervicouterino.

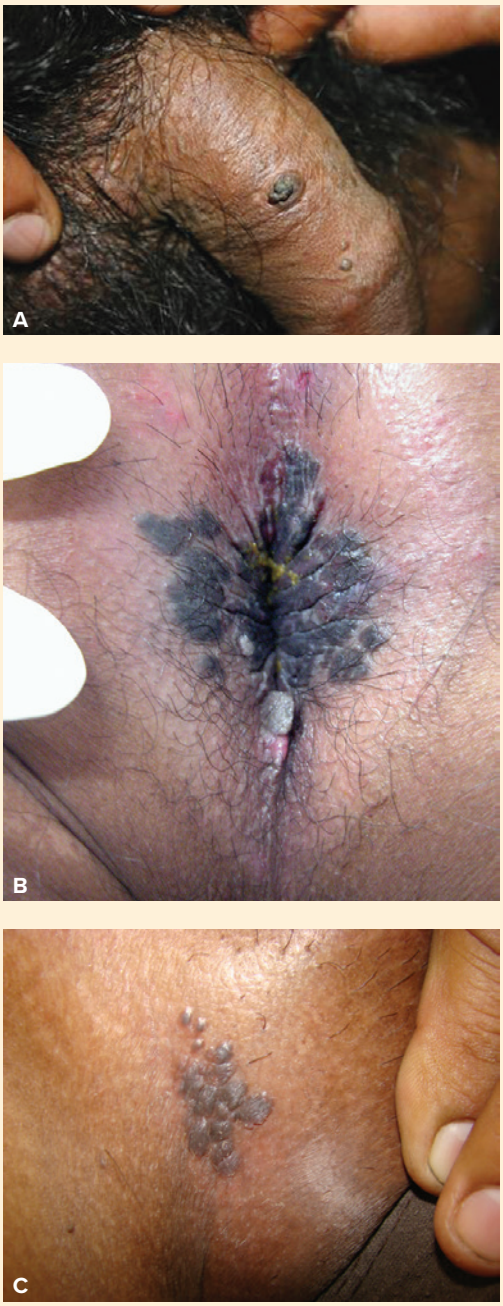


Figura 113-12. **A, B** y **C.** Papulosis bowenoide.

Datos histopatológicos

El estudio histológico muestra un carcinoma *in situ* (enfermedad de Bowen), con acantosis, hiperplasia atípica de queratinocitos, displasia nuclear moderada y mitosis aumentadas (fig. 113-13). Existe pigmentación de la basal y presencia de melanófagos. La microscopia electrónica ha demostrado partículas virales y cambios epidérmicos vesiculares, que semejan degeneración balonoide. En los núcleos la cromatina está dispersa, con condensación periférica irregular.

booksmedicos.org

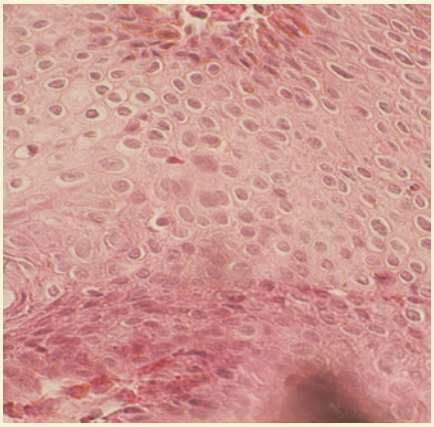


Figura 113-13. Papulosis bowenoide, estudio histopatológico (HE, 40×).

Los virus pueden tipificarse con hibridación de DNA (inmunoelectrotransferencia Southern [*Southern blot*]). A partir de estudios histomorfológicos y citomorfológicos se ha sugerido que la papulosis bowenoide es un carcinoma *in situ* con bajo grado de malignidad.

Tratamiento

En ocasiones cura sola, o puede requerirse extirpación si las lesiones son escasas. También se utiliza electrofulguración, criocirugía, 5-fluorouracilo, interferón (IFN)-γ recombinante de manera continua, o láser de neodimio: itrio-aluminiogranate (Nd:YAG); también se ha usado con buenos resultados la combinación de imiquimod en crema al 5%, tres veces por semana, y terapia fotodinámica (TFD) una vez a la semana.

Datos de laboratorio

Todavía no están disponibles en México pruebas de genotipificación de VPH por PCR de técnica múltiple que permiten tipificar desde los 19 más frecuentes y hasta 100 virus.

Tratamiento

Ninguno es seguro; casi siempre implican un problema estético y no garantizan una total eficacia con una única sesión terapéutica. El principal objetivo del tratamiento del VPH es eliminar las lesiones, tratando de minimizar el dolor, evitar la secuela cicatricial e impedir su recurrencia. Merece la pena que, para elegir el tratamiento, considerar la localización, el tamaño, la cantidad y el tipo de verrugas, así como la edad, grado de cooperación del paciente y muy importante: la experiencia personal del dermatólogo. La sugestión brinda magníficos resultados, acompañada de placebo (Bruno Bloch, 1924), que puede ser cualquier sustancia sin acción farmacológica, como cloruro de sodio, glucosa, magnesia calcinada o lactato de calcio; algunos usan oclusión con cinta adhesiva. La eficacia de este recurso depende de la habilidad y capacidad de quien lo aplica. La hipnosis es una alternativa parecida. Muchos enfermos han curado con la administración simulada de rayos X.

En términos generales cualquier tratamiento puede funcionar como placebo; se administra durante 1 o 3 meses; nunca debe dejar cicatrices (figs. 113-14 y 113-15).

La intervención quirúrgica o la electrodesecación se reservarán para lesiones únicas o en sitios poco visibles, porque es posible que dejen cicatrices.

La sustancia más usada, sencilla de aplicar, eficaz y sin complicaciones es el ácido salicílico, que puede emplearse en pomadas al 1 a 4%, o incorporarse a partes iguales con ácido láctico en cuatro partes de colodión elástico; rara vez, especialmente en las plantas, se utiliza el ácido salicílico en

Figura 113-14. Verruga vulgar: quemadura con cáusticos.

concentraciones de 10 a 50%, y otra opción es la combinación de cantaridina al 1%, podofilotoxina al 5% y ácido salicílico al 30%. En casos bien elegidos, especialmente en verrugas planas, cabe emplear ácido retinoico por vía tópica (véase cap. 169), peróxido de benzoílo o un gel de ácido glicólico al 15% y ácido salicílico al 2%, durante 4 a 8 semanas.

Si no hay respuesta a los tratamientos sencillos, es válido intentar, con precaución: criocirugía con aplicación de nitrógeno líquido durante 10 a 15 s por medio de aparatos y aplicadores especiales o simplemente con un hisopo; en general se necesitan 3 a 4 sesiones. Es muy dolorosa, pero se recomienda en verrugas plantares y periungueales, sola o combinada con crema de 5-fluorouracilo al 5%. Algunos emplean tetraciclinas con lidocaína por vía intralesional. Las verrugas localizadas en las zonas subungueal, periungueal y de las plantas de los pies, son las más difíciles de tratar.

booksmedicos.org

Figura 113-15. Verrugas planas: tratamiento con 5-fluorouracilo.

La podofilina y la podofilotoxina son útiles en la región anogenital (cap. 114), pero son poco eficaces en otros sitios y resultan muy irritantes, al igual que los ácidos monoacético y tricloroacético y el nitrato de plata; también se recurre a la bleomicina, 1 mg/mL por vía intralesional en 1 o 2 aplicaciones de 0.2 a 1 mL. El imiquimod en crema al 5% se puede usar solo o combinado con queratolíticos o procedimientos destructivos (por ejemplo, láser de CO_2 para su destrucción) y luego la crema cinco días de cada semana por dos semanas. El cidofovir en crema al 3% se ha usado en verrugas periungueales recalcitrantes.

El nitrizinc complex es una solución acuosa de ácidos orgánicos (láctico, oxálico y acético), e inorgánicos (nítrico) con sales de cobre y zinc. Los primeros potencian una reacción redox (el ácido nítrico se convierte en nitritos) y los metales catalizan el proceso de momificación, desnaturalizan y precipitan proteínas. Se aplica con un capilar varias veces a elección del médico si es necesario.

Pueden curar con dinitroclorobenzeno (DNCB), difenilciclopropenona, que desencadena gran reacción inflamatoria (inducción de la respuesta inmune mediada por células Th1, con citocinas liberadas en la respuesta que incluyen interleuquina 2 e interferón gamma, siendo su liberación mucho más importante en la zona de aplicación local), o con cantaridina bajo oclusión durante 24 a 48 horas, o aplicada al 0.7% en acetona y colodión por algunas horas.

A veces se utilizan 5-fluorouracilo al 5% de modo oclusivo, láser de CO_2 radiofrecuencia, escisión quirúrgica, TFD, IFN-α, o retinoides por vía oral (VO), como la acitretina (véase cap. 169). Se ha probado TFD con luz blanca y ácido delta-4-aminolevulínico (ALA) combinada con queratolíticos en pacientes con verrugas palmo-plantares resistentes a otros tratamientos. El número de sesiones de TFD son de 6 y la tasa de respuesta fue de un aclaramiento del 56% de las verrugas a las 18 semanas. El efecto de las terapias lumínicas en los condilomas está dado por una rápida activación de las células dendríticas y de los linfocitos CD4 en la lesión. No está plenamente demostrada la utilidad de los antivirales, cimetidina, griseofulvina, sulfato de cinc, candidina por vía intralesional, o inmunorreguladores VO, como levamizol y glucofosfopeptical. Las sinecatequinas (polifenon E) son un extracto estandarizado de las hojas del té verde (*Camellia sinensis*). La epigalocatequina galato es la catequina prototipo para tratar VPH. Inhibir el ciclo celular, activar la apoptosis, inhibir la transcripción del VPH y activar la inmunidad celular.

En pomada al 15% han sido aprobadas para el tratamiento de las verrugas anogenitales externas (Veregen®) con tasas de recurrencia del 6 al 12% a las 12 semanas de seguimiento. La inmunoterapia intralesional con diferentes antígenos se usa en el tratamiento de las verrugas recalcitrantes, especialmente las periungueales y las plantares, tanto en adultos como en niños. Estimula la capacidad del sistema inmune para desarrollar una respuesta de hipersensibilidad retardada Th1 contra varios antígenos y, a la vez, contra el VPH. Se asocia a una producción de citocinas que activan linfocitos CD8 y células *natural killer*. Se inyecta solamente dentro de la lesión más grande. Se han usado diferentes agentes, siendo los más conocidos el antígeno de *Cándida* (candidita) y el antígeno del virus de la parotiditis. Hoy día, existen modalidades de infiltración de PPD (tuberculina), vacuna triple vírica (parotiditis, rubéola y sarampión) y vacuna contra micobacteria W (para verrugas anogenitales).

El uso de condón puede ser una medida profiláctica adecuada de verrugas genitales. La vacuna tetravalente contra VPH se emplea en mujeres de 9 a 26 años, induce seroconversión contra los virus del papiloma humano (VPH-6, 11, 16 y 18), protege en 90% contra verrugas genitales y en 70% contra cáncer cervical; también existe una vacuna bivalente que protege contra este último (VPH-16 y 18). El campo de la investigación continúa avanzando en el desarrollo de moléculas inhibidoras de las proteínas del VPH. Esto representa la administración de partículas, sin material genético en su interior, constituidas por la proteína estructural L1 del virus, purificada y obtenida mediante recombinación genética. Tanto el desarrollo de las vacunas terapéuticas y de nanomoléculas inhibidoras del virus, anticipa tratamientos en forma "más clínica" y más específica, dirigidos directamente contra el VPH. Aún es preocupante no contar con el antivírico que ejerza efecto directo contra el virus (lesiones clínicamente visibles, así como las imperceptibles), contra lesiones multifocales como las neoplasias intraepiteliales de vulva o ano —donde la ablación no siempre es posible— y que beneficie a los pacientes inmunodeprimidos y los restituya hacia un sistema inmune normofuncionante.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ahn CS, Huang WW. *Imiquimod in the treatment of cutaneous warts: an evidence-based review.* Am J Clin Dermatol 2014; 15(5):387-99.

Aldahan AS, Mlacker S, Shah VV, Kamath P, *et al. Efficacy of intralesional immunotherapy for the treatment of warts: A review of the literature*. Dermatol Ther.2016; 29:197-207.

Anderson LA. *Prophylactic human papillomavirus vaccines: Past, present and future.* Pathology. 2012; 44:1-6.

Barikbin B, Tehranchinia Z, Mozafari N. *Treatment of multifocal epithelial hyperplasia with imiquimod.* Indian J Dermatol Venereol Leprol 2014; 80(2):175-7.

Dall'oglio F, D'Amico V, Nasca MR, Micali G. *Treatment of cutaneous warts: an evidence-based review.* Am J Clin Dermatol 2012; 13(2):73–96.

García-Corona CI, Vega-Memije ME, Mosqueda-Taylor A. *Hiperplasia epitelial focal: comunicación de 30 casos*. Dermatología Rev Mex 2000; 44(6):262-7.

Gerlero P, Hernández-Martín Á. *Treatment of warts in children: An update.* Actas Dermosifiliogr. 2016; 107:551-558.

González-Losa MR, Suárez-Allen RE, Canal-Canche J, *et al. Multifocal epithelial hyperplasia in a community in the Mayan area of Mexico*. Int J Dermatol 2011; 50:304-309.

Hogendoorn GK, Bruggink SC, de Koning MNC, *et al. Morphological characteristics and HPV genotype predict the treatment response in cutaneous warts*. Br J Dermatol 2017. https://doi.org/10.1111/bjd.15758

Hogendoorn GK, Bruggink SC, Hermans KE, *et al. Developing and validating the Cutaneous WARTS (CWARTS) diagnos tic tool: a novel clinical assessment and classification system for cutaneous warts.* Br J Dermatol 2018; 178:527–34.

Kaçar N, Taşli L, Korkmaz S, *et al. Cantharidin-podophylotoxin-salicylic acid versus cryotherapy in the treatment of plantar warts: a randomized prospective study*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26(7):889-93.

Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, *et al. Topical treatments for cutaneous warts*. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9:CD001781.

López-Villanueva ME, Conde-Ferráez L, Ayora-Talavera G, *et al. Human papillomavirus 13 in a Mexican Mayan community with multifocal epithelial hyperplasia: ¿could saliva be envolved in household transmission?* Eur J Dermatol 2011; 21(3):396-400.

Lynch MD, Cliffe J, Morris-Jones R. *Management of cutaneous viral warts: an evidence-based review.* Am J Clin Dermatol 2012; 13(2):73–6.

Micali G, Acarruba FL. *Standardized classification tools in dermatology: time to focus on cutaneous warts*. Br J Dermatol. 2018; 178,317–334.

Muñoz Santos C, Pigem R. *Nuevos tratamientos en la infección por virus del papiloma humano*. Actas Dermosifiliogr. 2013; 104:883-889.

Nofal A, Nofal E, Yosef A, *et al. Treatment of recalcitrant warts with intralesional measles, mumps, an rubella vaccine: a promising approach.* Int J Dermatol 2015; 54(6):667–71.

Ockenfels HM. *Therapeutic management of cutaneous and genital warts*. J Dtsch Dermatol Ges. 2016; 14:892-9.

Poletti ED, Calderón VA, Fernández-Reyes M, *et al. Mirmecia: yatrogenia y consideraciones de tratamiento*. Dermatol CMQ 2006; 4(2):109-14.

Rodríguez-Cerdeira C, Sánchez-Blanco E. *Glycolic Acid 15% plus salicylic Acid 2%: a new therapeutic pearl for facial flat warts*. J Clin Aesthet Dermatol 2011; 4(9):62-4.

Ruiz R, Silva GR, Menchaca HR. *Focal epithelial hyperplasia.* Lancet 2014; 384(9938):173.

Schmitt M, de Koning MN, Eekhof JA, *et al. Evaluation of a Novel Multiplex Human Papillomavirus (HPV) Genotyping Assay for HPV Types in Skin Warts*. J Clin Microbiol 2011; 49(9):3262-7.

Shimizu A, Kato M, Ishikawa O. *Bowenoid papulosis successfully treated with imiquimod 5% cream.* J Dermatol 2014; 41(6): 545-6.

Smola S. *Human papillomaviruses and skin cancer.* Adv Exp Med Biol 2014; 810:192-207.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 114

Condilomas acuminados

Sinonimia

Verrugas acuminadas genitales, papilomas venéreos, conocidos también como crestas.

Definición

Dermatosis producida por uno de los virus del papiloma humano (VPH), en especial VPH-6 y 11. Afecta preferentemente las mucosas genital y anal, y se caracteriza por vegetaciones o verrugosidades que tienden a crecer y persistir, y muestran respuesta adecuada a diferentes quimioterápicos locales.

Datos epidemiológicos

Enfermedad de transmisión sexual, no es de reporte obligatorio en el sector salud. Afecta a todas las razas, ambos sexos; cuando se encuentran en niños, debe descartarse abuso sexual.

La prevalencia estimada a nivel mundial es de 0.15% a 0.18%, con incidencia de 160 en España y de 289 en el Reino Unido por cada 100 000 habitantes, en hombres es de 103 a 168 por 100 000 personas, el grupo más afectado es el de 25 a 29 años, en mujeres de 76 a 191 por cada 100 000, con predomino en el grupo de 20 a 24 años. Aproximadamente el 60 a 85% de las parejas sexuales de pacientes con condiloma desarrollan la enfermedad.

Son mucho más frecuentes en pacientes VIH positivos. En España ocupan el primer lugar dentro de las 10 dermatosis. Se han identificado como factores de riesgo para desarrollar condilomas anales CD4 por debajo de 200/µL y coito anal.

Con la implementación de la vacunación la incidencia ha disminuido en Suecia con 1 dosis a 0.31, con 2 dosis a 0.29 y con 3 dosis a 0.18, en España a 0.39, 0.36 y 0.24, Dinamarca 0.51, 0.44 y 0.46, en Estados Unidos a 0.67, 0.65 y 0.58 por 100 000 personas.

Etiopatogenia

Los VPH son miembros de la familia *Papovaviridae* (*Papillomaviridae*); el virus es pequeño, con una cápside que contiene una sola molécula de DNA circular bicatenario. El DNA viral se replica en el núcleo de las células infectadas. El genoma del virus puede dividirse en dos regiones: temprana (E1 a E7) y tardía (L1 y L2); la primera se relaciona con el establecimiento de la infección y replicación del DNA, y la segunda codifica para las proteínas de la cápside, cuya expresión ocurre después de que el DNA es amplificado. E6 y E7 codifican oncoproteínas que actúan interfiriendo la actividad normal de p53 (impidiendo la apoptosis) y de pRB (deteniendo el ciclo celular), respectivamente. La expresión combinada de estas proteínas facilita la inestabilidad genómica y cromosómica.

Los virus tienen especificidad tisular y se han reconocido más de 200 tipos, los cuales se aíslan a partir de lesiones epiteliales de piel o mucosas; en las que se han relacionado 23 tipos que se subdividen en virus con riesgo bajo de transformación maligna (tipos 6 y 11, que son los más frecuentes [90%] y se presentan en condilomas exofíticos), y con riesgo alto (tipos 16 [50 a 60%], 18 [10 a 20%], 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 y 56); el 16 y el 18 causan 70% de los casos de carcinoma cervical. De acuerdo con la organización del DNA, pertenecen al género α que incluye tipos cutáneos y de la mucosa genital. Los virus no son inhibidos por el aciclovir ni por otros análogos de nucleósidos.

Las lesiones pueden persistir años, y mostrar involución espontánea. La evolución hacia carcinoma es poco frecuente, y ocurre después de anormalidades citológicas progresivas, con latencia que puede ser de hasta 20 a 50 años. Se inicia con una neoplasia intraepitelial en cuello uterino, vagina, pene o región perianal. La infección viral sola no basta para la aparición de cáncer genital; en mujeres con neoplasia cervical intraepitelial se aísla el mismo tipo de virus que en el pene del varón. Durante el embarazo las lesiones aumentan de número y tamaño, quizá por un efecto estimulante de la transcripción del VPH por las hormonas esteroideas o por disminución de la inmunidad celular. Se consideran factores pre disponentes el calor, humedad, higiene deficiente, uso de ropas ajustadas, obesidad y leucorrea.

Cuadro clínico

El intervalo promedio entre la infección por VPH y la aparición de verrugas anogenitales es de 11 a 12 meses en hombres y de 5 a 6 meses en mujeres.

Predominan en los genitales. En mujeres, en vulva, labios mayores y menores, y rara vez en cuello uterino; en varones, en el surco balanoprepucial, frenillo, prepucio y meato urinario (fig. 114-1). También pueden observarse en periné, ano y recto y, rara vez, en ingles, axilas y pliegues interdigitales. Se presentan lesiones vegetantes de super-

booksmedicos.org

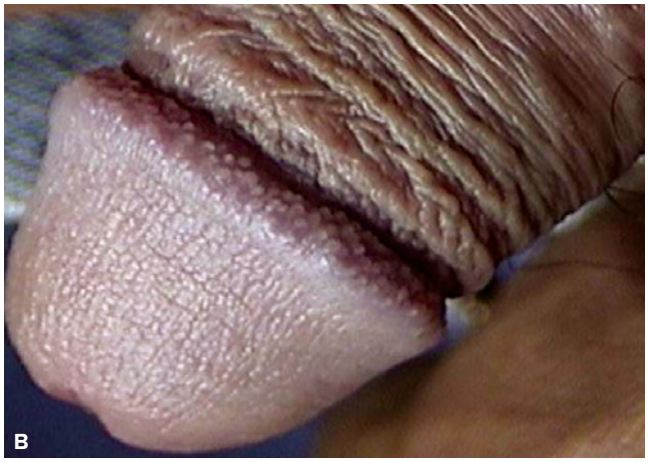


Figura 114-1. **A** y **B** pápulas perladas. **C.** condilomas acuminados.

ficie granulosa, húmedas, blandas, del color de la piel, rosado o grisáceo; es posible que se encuentren cubiertas por un exudado seroso o hemorrágico; son sésiles o pediculadas. Algunas son puntiformes, sobre todo en el pene, a veces tienen aspecto de verrugas vulgares; pueden crecer y producir grandes masas con aspecto de coliflor; llegan a medir 20 cm o más de diámetro; crecen más en mujeres; ante infección agregada presentan maceración y fetidez; en

Figura 114-2. Condilomas acuminados perianales.

varones llegan a generar fimosis (fig. 114-2). Es recomendable que, ante todo paciente con condilomas, se procure un examen cuidadoso del área genital, paragenital, anal, perianal y oral. Se recomienda luz adecuada y seguir un orden de inspección sistemático y concreto. Hoy podemos explotar el beneficio de la dermatoscopia (por ejemplo, ante condilomas ubicados en uretra). En las mujeres aparecen con más frecuencia en labios mayores y menores, horquilla vulvar, vestíbulo y periné. Mientras que, en los varones, suelen aparecer en cara interna o externa del prepucio, corona del glande y frenillo. También convendrá explorar pubis, cara interna de los muslos, glúteos, mentón, zonas perioral y periocular, dedos de manos y áreas de pliegues.

La evolución es crónica y persistente; rara vez son dolorosas; no tienden a la involución espontánea. Un 75% de las parejas sexuales de los pacientes queda infectado. En niños con condilomas es necesario excluir abuso sexual, o infección por contacto manual o por fómites (fig. 114-3).

Cuando las lesiones no se visualizan con facilidad se aplica ácido acético al 2 a 5%, o vinagre, y se observan con lupa (aumento de 15 a 20×) o colposcopio, después de 3 a 5 minutos; también puede aplicarse una combinación de azul de metileno con azul de toluidina.

Datos histopatológicos

Las diversas razones para realizar biopsia cutánea ante casos de condilomas acuminados son: duda diagnóstica, ausencia de mejoría o empeoramiento con el tratamiento, recurrencias múltiples o rápidas al finalizar el tratamiento, situaciones de inmunodeficiencia celular asociado a signos clínicos de alarma VIH con menos de 200 células CD4, lesiones atípicas con rápido crecimiento, tamaño mayor de 1 cm, ulceradas, sangrantes, infiltradas o pigmentadas. Los datos más importantes a la microscopía común revelan: en la epidermis se ven hiperqueratosis y acantosis con edema, células epidérmicas con vacuolización y gránulos gruesos de queratohialina. La variedad gigante muestra cambios epidérmicos acentuados e hiperplasia seudoepiteliomatosa

booksmedicos.org

Figura 114-3. **A** y **B.** Condiloma acuminado en niños.

(fig. 114-4); el tratamiento previo con podofilina genera confusión histopatológica con carcinoma.

Datos de laboratorio

Como premisa a considerar en estos casos, es importante descartar la presencia de hallazgos clínicos de otras enfermedades de transmisión sexual, incluyendo sífilis, VIH, VHB, VHC, gonococo, clamidia, herpes simple y linfogranuloma venéreo. Si está disponible, puede realizarse estudio de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]), hibridación de DNA viral, o la valoración inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). En etapas tempranas es útil la dermoscopia; en los planos se presenta un patrón en mosaico y en los muy desarrollados un patrón digital.

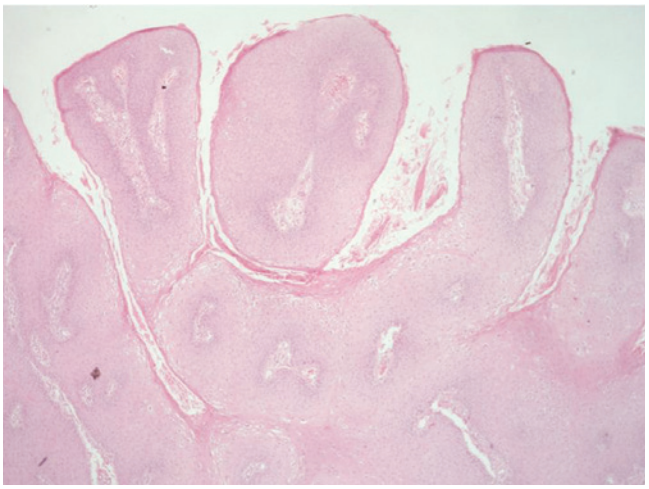


Figura 114-4. Hiperplasia seudoepiteliomatosa en condiloma acuminado gigante (HE, 4×).

Diagnóstico diferencial

Condilomas planos (fig. 51-12), cromoblastomicosis (fig. 101-2), tuberculosis verrugosa (fig. 83-7), nevos verrugosos (fig. 124-1), angioqueratoma (fig. 144-3), carcinoma espinocelular (fig. 153-1), verrugas vulgares (fig. 113-2), queratosis seborreicas (figs. 141-1 y 141-2), pénfigo benigno familiar (fig. 39-2), neurofibromas vulvares, papulosis bowenoide (fig. 113-12), papilomas vestibulares en mujeres, pápulas perladas del pene (fig. 114-1). Los acantomas epidermolíticos múltiples, comúnmente ocurren en áreas anogenitales y pueden ser confundidos con condilomas. Las características clínicas, incluyendo: edad avanzada, color más claro, tamaño más pequeño y distribución esporádica, así como las características histopatológicas, son epidermis acantósica con intensa hiperqueratosis ortoqueratósica, hipergranulosis y papilomatosis. En el estrato granuloso se observaban abundantes gránulos de queratohialina de gran tamaño, junto a una degeneración vacuolar celular, confirman el diagnóstico. Los factores potencialmente desencadenantes son: infecciones víricas, exposición a radiaciones ultravioleta, situaciones de inmunosupresión y traumatismos repetitivos. No existe asociación con el VPH. Otros diferenciales a considerar: papilomatosis vulvar, fibromas péndulos, queratosis seborreicas, gránulos de Fordyce, papulosis bowenoide, tumor de Buschke-Lowenstein y pliegues hemorroidales.

booksmedicos.org

114a • Pápulas perladas del pene (papilomas hirsutoides)

No tienen relación con el VPH. La incidencia varía entre 14 y 48%, se observan con mayor frecuencia en adolescentes varones no circuncidados y adultos jóvenes; se ha encontrado frecuencia más alta en sujetos de raza negra y en los circuncidados. Son lesiones puntiformes de aspecto papular, de 1 a 3 mm, de color rosado o blanquecino, a veces filiformes, con característica disposición en múltiples hileras circunferenciales que afectan la corona del glande; no tienen importancia patológica (fig. 114-1). Están constituidas por una epidermis delgada en el centro y acantósica en la periferia, y contienen tejido conjuntivo normal y algunos vasos, así como infiltrado linfocítico; semejan angiofibromas (cap. 139). No necesitan tratamiento, pero algunos llevan a cabo rasurado o criocirugía. glándulas El diagnóstico diferencial primordial es con glándulas sebáceas ectópicas en las mucosas oral y genital. Se detectan a lo largo del cuerpo del pene. Se ha sugerido que la actuación de determinados estímulos hormonales sobre las glándulas sebáceas podría explicar el aumento de su incidencia con la edad. Habitualmente en estas localizaciones, adoptan la morfología de micropápulas amarillentas, únicas o múltiples, no umbilicadas, que en ocasiones adquieren una disposición lineal. Suelen respetar el glande, al contrario que las pápulas perladas del pene.

114b • Condiloma gigante de Buschke-Löwenstein

Sinonimia

Carcinoma verrugoso, tumor de Ackerman.

Definición

Es una enfermedad de transmisión sexual rara, que predomina en varones, es de evolución lenta y con tendencia a infiltrar los tejidos circunvecinos. Su incidencia en población general es de 0,1%, la relación hombre/mujer es de 2.7:1. Se han descrito casos en Argentina, Cuba, Chile y México en adultos, embarazadas y niños, los factores de riesgo relacionados son la inmunosupresión (VIH y diabetes). Se ha relacionado con VPH-6, 11, 16, 18 y 33, múltiples parejas sexuales, infecciones por anaerobios, inmunodepresión, inflamación crónica local, tabaquismo, esquistosomiasis. Se observa en los genitales (surco balanoprepucial), el área anogenital, los pliegues inguinales, bucofaringe y plantas de los pies; es gigante, destructivo; sangra con facilidad, y dificulta la ambulación; el crecimiento es desordenado y rápido; se acompaña de adenopatía. Estos tumores presentan un espectro clínico desfigurante, exofíticos, como "masas de coliflor" ubicadas en el pene, vulva o ano. Los síntomas resultan de su capacidad invasiva, profundamente infiltrativa, y en su crecimiento con la subsecuente destrucción de los tejidos subyacentes e incluyen dolor, sangrado, prurito, y formación de fístulas. Originan datos obstructivos incluyendo íleo y problemas con la defecación, con presencia de fístulas que se colonizan con bacterias, formando abscesos y, ocasionalmente, resultando en sepsis. La destrucción del tejido local puede tener consecuencias fatales incluso antes de que ocurra la transformación maligna. En general, se estima que el riesgo de mortalidad es del orden del 20% Semeja un carcinoma epidermoide, es posible que sufra transformación maligna (30-50%): algunos lo consideran carcinoma de bajo grado de malignidad (fig. 114-5). Han sido descritas cuatro variedades clinicopatológicas: genital (de Buschke-Löwenstein); aerodigestivo (carcinoma verrugoso de Ackerman, papilomatosis oral florida, VPH 6, 11); de pies (epitelioma *cuniculatum,*

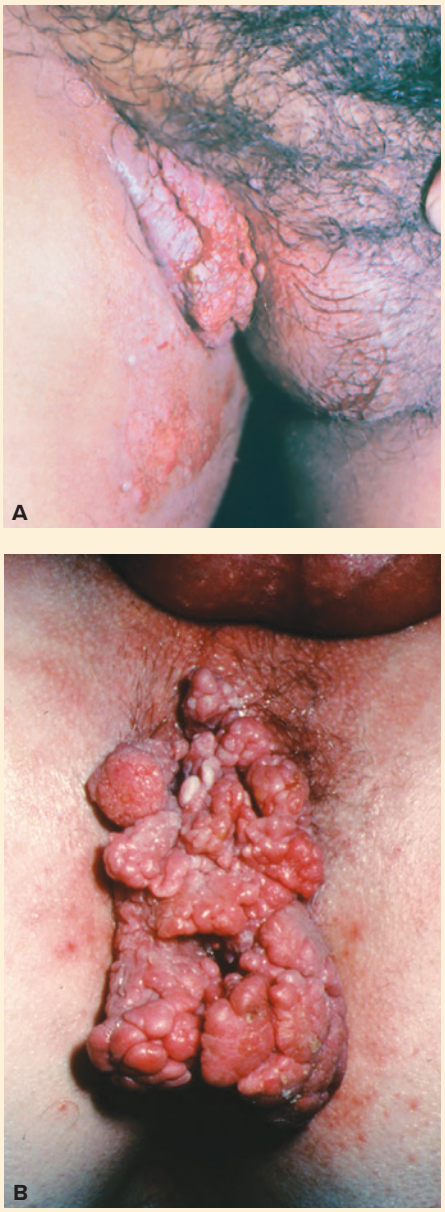


Figura 114-5. **A y B** Condilomas de Buschke-Löwenstein.

booksmedicos.org

VPH 2,11,16), y en cualquier sitio (carcinoma cutáneo verrugoso, papilomatosis cutis carcinoides). En el estudio histopatológico puede ser exofítico o endofítico, con hiperqueratosis y paraqueratosis, hiperplasia epidérmica y presencia de grandes queratinocitos con núcleo picnótico excéntrico y mostrando un halo perinuclear o coilocitos.

La terapéutica consiste en extirpación quirúrgica, pero puede recurrirse a criocirugía, tratamiento fotodinámico, intervención quirúrgica de Mohs, bleomicina por vía intralesional, láser, inmunoterapia, interferones o iontoforesis, así como a retinoides o quimioterapia por vía oral. La recurrencia es elevada (60-70%).

Tratamiento

Es fundamental tranquilizar al paciente y explicar la naturaleza benigna y evolución autorresolutiva hasta en el 30% de los casos. En las personas fumadoras existe una mayor tasa de infección por VPH y una peor evolución de las displasias relacionadas. Los tratamientos pueden entenderse dependiendo de si se los aplica el propio paciente o, en la consulta, el médico tratante. También pueden clasificarse según el objetivo, diferenciando entre los que persiguen la eliminación del virus por acción directa o mediante inmunomodulación, y los que simplemente pretenden la destrucción de las células infectadas. Para estos últimos, el objetivo es la destrucción física o con citotóxicos químicos, o el uso de modificadores de la respuesta biológica, como los interferones, que son parcialmente eficaces por vía intralesional (14 a 62%), no así por vía tópica. El índice de recurrencia es de 30 a 90%. Se usan antimitóticos por vía tópica, como la podofilina (extracto de *Podophyllum peltatum*) al 20 o 50% en solución alcohólica; a veces es necesario proteger las partes circunvecinas con aceite o vaselina; debe aplicarla el médico, 1 o 2 veces por semana para impedir que el paciente se haga quemaduras o ulceraciones; si las lesiones son muy grandes se inicia el tratamiento en pocas de ellas; dicha sustancia está contraindicada durante el embarazo; la podofilotoxina al 0.5% la aplica el propio paciente dos veces al día, tres días a la semana, durante un mes; otra opción es la criocirugía, durante 10 a 15 o 30 a 60 segundos con aplicadores de tipo aerosol o con hisopo, una vez por semana hasta la curación; puede emplearse en embarazadas; otro recurso es la aplicación de ácido tricloroacético.

En lesiones gigantes a veces se requiere electrodesecación, intervención quirúrgica o láser de CO_2; debe recordarse que los humos o las agujas se pueden contaminar con el virus, e infectar a quien efectúa el procedimiento. Los niños pueden ser tratados con anestesia general, o con la colocación previa (1 a 2 horas antes) de crema EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales [lidocaína al 2.5% y prilocaína al 2.5%]).

También se utilizan: antimetabolitos como bleomicina, cantaridina y el 5-fluorouracilo, por vía tópica o intralesional; inmunoterapia con levamizol (150 mg/día durante cinco días, o una vez a la semana durante varias semanas), BCG, dinitroclorobenceno (DNCB), radioterapia, vacunas, interferón-α o cidofovir; este último tiene acción antiviral, inmunorreguladora, antiproliferativa y oncorreguladora. El imiquimod al 5% en crema se aplica tres veces por semana durante varias semanas; también se puede combinar con escisión de lesiones residuales; es un antiviral con acción antitumoral que induce producción de interferones. El polifenon E o sinecatequina, es un extracto estandarizado de las hojas del té verde (*Camellia sinensis*). La epigalocatequina galato es la catequina más importante e interviene en múltiples vías de señalización celulares, activando la vía de las caspasas, regulando la expresión de Bcl-2 e inhibiendo la telomerasa. Asimismo, consigue inhibir el ciclo celular y la transcripción del VPH, y activar la apoptosis y la inmunidad celular. Al combinar todas estas actividades se eliminan tanto las células clínicamente afectadas como aquellas con infección subclínica. En forma de ungüento al 15%, diversos estudios han demostrado que modula y reduce la expresión de genes involucrados en la respuesta proinflamatoria al VPH. Ha sido aprobada para el tratamiento de las verrugas genitales en pacientes desde 12 años de edad (aunque hay reportes en niños de menos de 9 años). El ungüento debe aplicarse 3 veces al día durante 16 semanas o hasta el aclaramiento de las lesiones. Puede lograr resolución de lesiones hasta en el 60% de los casos. Los efectos indeseados más frecuentes (80%) son eritema y prurito, y se manifiestan a partir de la segunda o tercera semana de tratamiento. Como nuevas moléculas con efecto antivírico directo, se encuentran en desarrollo las directamente inhibidoras de proteínas E1-E2 o contra su interacción, contra la unión de E2 con proteínas celulares (nanomolécula JQ1) 2 y contra E6 y E7. En cuanto a estas últimas, claves en la oncogénesis del VPH, se han diseñado péptidos capaces de inhibir de modo directo la formación del complejo que degrada a la proteína p53. También, se están investigando, inhibidores de la entrada del VPH en las células tras una exposición, como la carragenina (derivado de alga roja), que inhibe la unión del VPH (a través de la proteína L1 de la cápside) a los proteoglicanos de las membranas basales epiteliales.

Cuando se encuentran lesiones resistentes al tratamiento en un varón se debe realizar colposcopia a su pareja o parejas sexuales, y recomendar la abstinencia sexual y monogamia, así como el uso de condón para evitar la transmisión; ante embarazo debe considerarse la posibilidad de cesárea. Por este motivo, se realiza cribado poblacional periódico para la prevención de neoplasias asociadas (cérvix y anorrecto) y el tratamiento de las lesiones visibles, por lo que las parejas deben acudir a consulta si están dentro de estos supuestos.

booksmedicos.org

Vacunas

En 2017 surgieron dos vacunas para prevenir enfermedades relacionadas con el VPH autorizadas por la FDA y recomendadas por la OMS. Ya existían otras vacunas, la tetravalente aprobada en 2006, que contiene proteínas víricas L1 purificadas de los VPH tipos 6, 11, 16, 18; y la nonavalente de 2014, con tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58, para prevenir lesiones premalignas y cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano causados por tipos de VPH de alto riesgo, así como verrugas anogenitales. Estas son administradas preferiblemente antes de la primera exposición al VPH en niños inmunocompetentes de 9 a 14 años de edad, en ambos sexos, con esquema de 2 dosis e intervalo de 6 meses entre ambas.

En el grupo de 15 a 26 años el esquema es de 3 dosis (0, 1 a 2 y 6 meses), también están indicadas en menores de 15 años inmunodeprimidos o infectados por el VIH, independientemente de que estén recibiendo tratamiento antirretrovírico.

Los estudios sobre la eficacia de la vacuna tetravalente revelaron que en personas no infectadas confiere una protección cercana al 100% contra las verrugas anogenitales asociadas a los VPH-6 y VPH-11, con eficacia de 83% frente a todas las verrugas anogenitales.

La eficacia fue del 62% para todas las verrugas anogenitales en mujeres vacunadas que habían tenido un máximo de cuatro parejas sexuales y no presentaban antecedentes de frotis cervicouterinos anormales.

Están contraindicadas en embarazadas, en reacciones alérgicas graves a cualquier componente de la vacuna o tras recibir una dosis previa. Los eventos adversos suelen ser breves y leves.

El irrefrenable avance tecnológico ante esta pandemia de infección por el VPH, hace que continúen investigándose vacunas dirigidas contra las oncoproteínas E6/E7 de los VPH oncogénicos. Estas vacunas estimularían la inmunidad celular en los linfocitos T, tanto los Th1 como los CD8+.

Bibliografía

Agarwal S, Nirwal GK, Singh H. *Buschke-Lowenstein tumour of glans penis.* Int J Surg Case Rep 2014; 5(5):215-8.

Ahsaini M, Tahiri Y, Tazi MF, Elammari J, Mellas S, Khallouk A, *et al. Verrucous carcinoma arising in an extended giant condyloma acuminatum (Buschke–Löwenstein tumor): a case report and review of the literature.* J Med Case Rep 2013;7:10.

Akdag O, Yildiran G, *Malign Differentiation of a Large Buschke Loewenstein Tumor in Peni.* Surg J (N Y) 2018; 4(2): e53–e54.

Aldahan AS, Brah TK, Nouri K. *Diagnosis and Management of Pearly Penile Papules*. Am J Mens Health. 2018;12(3):624-7.

Ambriz GG, Escobar ZLC, Carrillo de la MF, Gutiérrez JT, Ortiz AA. Tumor de Buschke-Löwenstein en una paciente Pediátrica. Rev Mex Cir Pediatr. 2006;13(2):92-5.

Aranda-Cazón C., Campos-Muñoz, L., Conde-Taboada, A, López-Bran, E. *Viral wart treatment with green tea sinecatechins.* Anales De Pediatria 2016;84,236–237.

Burati M, Chiarelli M, Terragni S, Tagliabue F, *et al. Treatment of giant condyloma acuminatum of the anus. State of the art*. Ann Ital Chir. 2018;89:291-294.

Carrasco D, Vander-Straten M, Tyring SK. *Treatment of anogenital warts with imiquimod 5% cream followed by surgical excision of residual lesions*. J Am Acad Dermatol 2002;47:S212-6.

Chatterjee A. *The next generation of HPV vaccines: nonavalent vaccine V503 on the horizon.* Expert Rev Vaccines 2014:1-12.

Comabud V, Verhaeghe C, El Hachem H, *et al. Giant condyloma acuminatum of the vulva: Successful management with imiquimod.* JAAD Case REp 2018;4(7):692-4.

de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, *et al. Classification of papillomaviruses*. Virology 2004; 324(1):17-27.

Dong H, Shu D, Campbell TM, *et al. Dermoscopy of genital warts*. J Am Acad Dermatol 2011; 64:859-64.

Fernández SM, Espinoza MA, Saeb LM, Vergara FO. *Tratamiento quirúrgico de un condiloma gigante perianal en una paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana*. Rev Gastroenterol Mex. 2011;76(2):178-81.

Gormley RH, Kovarik CL. *Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host Part I.* J Am Acad Dermatol 2012;66:867.e1-14.

Gupta, A. K., & Daigle, D. *Sinecatechins 10% ointment: A green tea extract for the treatment of external genital warts.* Skin Therapy. 2015;20,6–8.

Hariri S, Unger ER, Sternberg M, *et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006*. J Infect Dis 2011; 204(4):566-73.

Hogewoning CJA, Bleeker MCG, van den Brule AJ, *et al. Pearly penile papules: still no reason for uneasiness*. J Am Acad Dermatol 2003; 49:50-4.

Hyunyoung GK, Kesey JE, Griswold JA. *Giant anorectal condyloma acuminatum of Buschke–Löwenstein presents difficult management decisions* J Surg Case Rep 2018; 2018(4):58.

Jha AK, Sonthalia S, Ganguly S. *Oral isotretinoin as an adjunctive treatment for recurrent genital warts.* J Am Acad Dermatol 2018;78 (2):e35-e36

Karnes JB, Usatine RP. *Management of external genital warts*. Am Fam Physician 2014; 90(5):312-8.

Kim HG, Kesey JE, Griswold JA. *Giant anorectal condyloma acuminatum of Buschke-Löwenstein presents difficult management decisions*. J Surg Case Rep 2018;3(4).

Kreuter A. Wieland U. *Giant Condyloma Acuminatum of Buschke and Löwenstein*. N Engl J Med 2011; 365;17

Kukreja T, Krunic A. *Multiple epidermolytic acanthomas must not be confused with genital human papillomavirus infection*. Acta Derm Venereol 2009;89:169-71.

booksmedicos.org

Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, *et al*. *Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR Recomm Rep 2014;63(RR-05):1-30.

McGraw SL, Ferrante JM. *Update on prevention and screening of cervical cancer.* World J Clin Oncol 2014;10;5(4):744-52.

Meites E, Kempe A, Markowitz LE. *Uso de un programa de 2 dosis para la vacunación contra el virus del papiloma humano: Recomendaciones actualizadas del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65:1405–8.

Mistrangelo M, Dal Conte I, Volpatto S, Di Benedetto G *Current treatments for anal condylomata acuminata.* Minerva Chir 2018;73(1):100-106.

Nuno GA, Losa GJE, López EJBL, Martin R. *Human papilloma virus dermatosis in human immunodeficiency virus-positive patients*: *A 14-year retrospective study in 965 patients*. Med Clin (Barc) 2017;148(9):401-4.

Organización Mundial de la Salud. *Boletín epidemiológico semanal. Vacunas contra los papilomavirus humanos: documento de posición de la OMS*. Mayo 2017;92(19):241-68.

Park IU, Introcaso C, Dunne EF. *Human papillomavirus and genital warts: A review of the evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines.* Clin Infect Dis. 2015; 61 Suppl 8: S849-55

Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. *Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts*. BMC infect Dis. 2013;13:39.

Pérez ChA, Sánchez RAF, Pérez RP. *Tumor de Buschke Löwenstein durante el embarazo. Comunicación de caso*. Ginecol Obstet Mex 2016;84(7):455-61.

Qian G, Yu H. *Giant condyloma acuminata of Buschke-Lowenstein: successful treatment mainly by an innovative surgical method*. Dermatol Ther 2013;26:411-44.

Rob, F, Juzlova, K., Secnikova, Z., Jirakova, A, Hercogova, J. *Successful treatment with 10% sinecatechins ointment for recurrent anogenital warts in an eleven-year-old child.* The Pediatric Infectious Disease Journal 2017; 36, 235–236.

Rosales RGE, Torres ME, Peña RA, Aragón TA. *Condiloma acuminado gigante (tumor de Buschke-Lowenstein)*. Rev Mex Urol. 2010;70(6):370-2.

Schiller JT, Castellsagué X, Villa LL, Hildesheim A. *An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus like particle vaccine clinical trial results*. Vaccine 2008; 26 Suppl 10:53-61.

Spinu D, Rădulescu A, Bratu O, *et al*. *Giant condyloma acuminatum Buschke-Lowenstein disease-a literature review.* Chirurgia (Bucur) 2014;109(4):445-50.

Suárez IR, Heinze A, Sánchez F. *Giant Condyloma Acuminatum in the Genital, Perineal and Perianal Region in a Pediatric Patient. Literature Review and Case Report*. Urol Case Rep 2016;7: 14-16.

Tsung-Ju Lee1, MD, and Yu-Hung Wu. *Multiple epidermoly tic acanthomas mimicking condyloma: a retrospective study of 8 cases*. Int J Dermatol 2018;57(1):28-33.

Vergara G, Belinchón I, Silvestre JF, *et al*. *Linear sebaceous gland hyperplasia of the penis: a case report.* J Am Acad Dermatol 2003;48:149-50.

Wieland U, Kreuter A. *Kondylome bei HIV-Infizierten*. Hautarzt. 2017;68(3):192-8.

Zhang Y, Jiang S, Xiaojuan HL, Zou X. *Application of dermoscopy image analysis technique in diagnosing urethral condylomata acuminate*. An Bras Dermatol 2018;93(1):67-71.

Zeybek B, Lin YL, Kuo YF, Rodriguez AM. *The Impact of Varying Numbers of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Doses on Anogenital Warts in the United States*: A Database Study. J Low Genit Tract Dis 2018;22(3):189-94.

booksmedicos.org

Epidermodisplasia verruciforme

CAPÍTULO 115

Sinonimia

Enfermedad o displasia de Lewandowsky y Lutz, verrugas disqueratósicas congénitas, verrucosis generalizada.

Definición

Enfermedad rara, determinada por factores genéticos; es una infección generalizada causada por virus del papiloma humano (HPV: β-PV) oncógenos, en especial HPV-5 y 8. Se caracteriza por lesiones verrugosas planas y persistentes, que dan lugar a carcinomas con una frecuencia muy alta. Afectan cara, dorso de las manos, tronco y extremidades; en el estudio histológico se observa displasia epidérmica. Hay una inmunodepresión selectiva y resistencia a la terapéutica.

Datos epidemiológicos

Enfermedad muy rara; la bibliografía dermatológica registra poco más de 200 casos. Afecta a todas las razas, pero es menos agresiva en africanos. No muestra predilección por sexo y es más común que inicie sus manifestaciones durante la niñez o la adolescencia.

Etiopatogenia

Enfermedad por susceptibilidad genética a virus del papiloma humano ([β-PV], HPV); la herencia es autosómica recesiva; rara vez se han informado casos esporádicos ligados al cromosoma X y autosómicos dominantes. Se ha identificado un locus de predisposición situado en el cromosoma 17q25. Muestra relación con los genes *EVER1/TMC6* y *EVER2/TMC8*; estas mutaciones regulan negativamente la inmunidad celular, al disminuir la capacidad de presentar péptidos derivados del HPV a los linfocitos T; existen también defectos de la homeostasis del cinc en queratinocitos. Se desconoce por qué se manifiesta en una determinada generación y afecta a varios hermanos. En lesiones benignas se han detectado 20 tipos de HPV: 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19-25, 29, 36, 38, 46, 47, 49 y 50; en verrugas planas, HPV-3 y 10; en lesiones maculares otros 16 tipos, incluso los seis tipos oncógenos presentes en cánceres: HPV-8, 14, 17, 20, 47 y en especial HPV-5, considerado el de más alto riesgo; puede haber infección sin enfermedad, con lesiones transitorias, o con enfermedad.

El padecimiento depende de la falta de rechazo del virus por inhibición selectiva de células T y expresión aumentada de factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) y factor de crecimiento transformante-β1 (TGF-β1), citocinas que inhiben la presentación de antígenos del HPV por las células de Langerhans. La transformación maligna depende del potencial oncógeno del virus, y de la incorporación del material viral en el genoma celular, por un defecto en un gen supresor que anula la respuesta apoptósica de la célula huésped a la infección viral. La luz solar y los traumatismos repetidos son cofactores en la carcinogénesis. Se ha descrito una forma adquirida en las personas inmunocomprometidas (lupus, Hodgkin, trasplantes y sida), también relacionada con HPV 5 y 8, pero no se conoce el potencial de malignización. Se ha descrito un caso adquirido en una niña de 4 años con dermatitis atópica tratada con ciclosporina y de resolución con imiquimod.

Cuadro clínico

Se inicia durante la niñez, como una dermatosis diseminada con predilección por áreas expuestas, como cara (frente), cuello, dorso de las manos y los dedos, caras externas de antebrazos, tronco y extremidades inferiores. Después se presenta diseminación, bilateral y simétrica. Está constituida por muchas neoformaciones de 2 a 5 mm de diámetro, redondeadas, ovales o poligonales, aisladas, del color de la piel, con superficie lisa o cubiertas de escamas finas; casi todas presentan el aspecto de verrugas planas o de liquen plano (figs. 115-1 y 115-2). En ocasiones forman pla-

Figura 115-1. Epidermodisplasia verruciforme.

booksmedicos.org

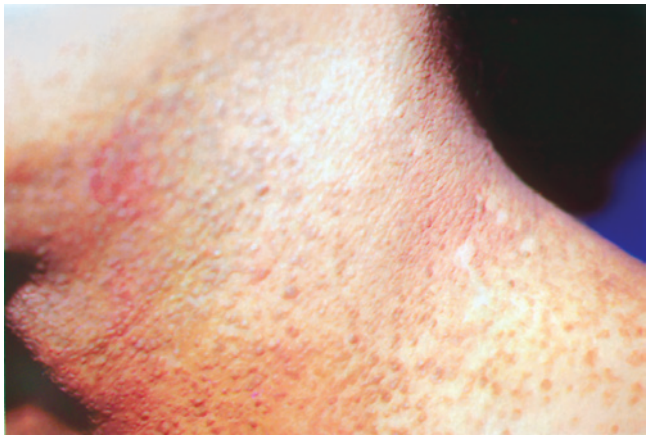


Figura 115-2. Epidermodisplasia verruciforme: lesiones tipo verruga plana.

Figura 115-3. Epidermodisplasia verruciforme: etapa tumoral avanzada.

cas irregulares y policíclicas o lineales, de 1 a 3 cm de diámetro.

El inicio es insidioso, con muchas lesiones hipocrómicas cubiertas de escamas furfuráceas que recuerdan la pitiriasis versicolor. La evolución es crónica no pruriginosa; es posible que las lesiones iniciales desaparezcan o evolucionen hacia neoformaciones verrugosas aplanadas. En etapas ulteriores se transforman en enfermedad de Bowen o en epiteliomas espinocelulares (30-70%) (fig. 115-3), especialmente en lesiones pitiriasiformes en partes expuestas a la luz solar; puede haber metástasis.

En ocasiones se acompañan de verrugas vulgares, queratosis actínicas, nevos pigmentados, queratodermia palmoplantar y retraso mental.

Datos histopatológicos

Las alteraciones son similares a las que se encuentran en casos de verrugas planas; existe acantosis, hiperqueratosis con imagen en cesto en la capa córnea, y muchos nidos bien definidos de grandes células que se extienden desde un nivel suprabasal hasta la capa granulosa, principalmente al nivel de las crestas interpapilares. Con hematoxilina y eosina se observa un citoplasma amplio y grumoso, de color gris claro; el núcleo muestra una vacuola que se produce en el centro y rechaza la cromatina hacia la membrana nuclear (coilocitos) (fig. 115-4). En lesiones maculares se observan grandes células displásicas. Cuando ocurre la transformación maligna hay carcinomas espinocelulares (epidermodisplásicos) o bowenoides.

Microscopia electrónica

En lesiones benignas, en especial las planas, se presentan abundantes virus en forma cristaloide en el núcleo, que constituyen el viroplasma; no se observa desarrollo de tonofibrillas, por ello, en la capa córnea las células forman un saco que contiene virus. En lesiones bowenoides los virus son menos abundantes y en tumores invasores no se encuentran, y pueden hallarse cuerpos apoptósicos.

Datos de laboratorio

Tipificación del virus mediante reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]) o hibridación de ADN.

Diagnóstico diferencial

Xeroderma pigmentoso (fig. 71-1), verrugas planas (fig. 113-7), acroqueratosis verruciforme de Hopf, pitiriasis ver-

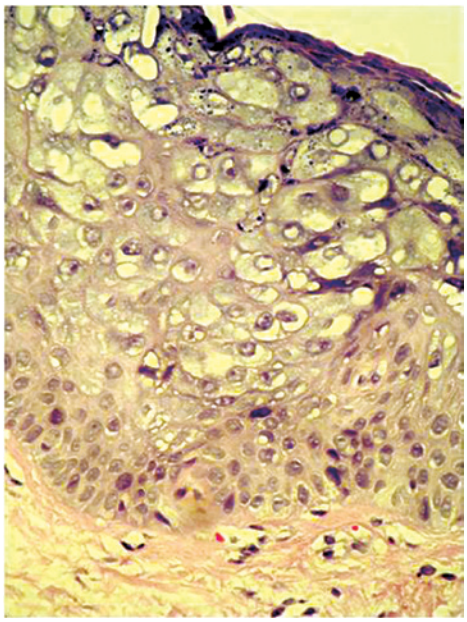


Figura 115-4. Epidermodisplasia verruciforme: células vacuoladas (HE, 20×).

booksmedicos.org

sicolor (fig. 95-1), epiteliomatosis múltiple (fig. 153-5), liquen plano (figs. 49-1 y 49-2). En pacientes con sida puede haber una dermatosis que presente características clínicas y virológicas muy parecidas.

Tratamiento

Ninguno es eficaz, pero deben llevarse a cabo detección temprana, protección contra la luz solar y consejo genético. Si es necesario deben extirparse los tumores o usar criocirugía, imiquimod o cidofovir; si existen queratosis actínicas se administran 5-fluorouracilo y retinoides por vía tópica (véase cap. 169); los tumores se tratan con interferón-α (IFN-α) por vía intralesional y, si está disponible, factor de transferencia.

La acitretina o la isotretinoína por vía oral, 1 mg/kg/día, durante un tiempo prolongado, parece reducir la cantidad de partículas virales y la aparición ulterior de neoplasias malignas; la dosis de sostén es de 10 a 25 mg/día. Otra opción son los interferones, IFN-β e IFN-γ, por vía sistémica e intralesional, en dosis variables de 1 a 9 millones U/día. En lesiones con aspecto de verrugas se ha usado cimetidina, 40 mg/kg/día, con mejoría importante después de tres meses. Recientemente algunos autores sugieren el uso de sulfato de cinc 10 mg por kg al día durante 12 semanas, pero con frecuencia produce náuseas y vómito.

Bibliografía

Bhutoria B, Shome K, Ghosh S, *et al. Lewandowsky and Lutz dysplasia: report of two cases in a family*. Indian J Dermatol 2011; 56(2):190-3.

Burger B, Itin PH. *Epidermodysplasia verruciformis.* Curr Probl Dermatol 2014; 45:123-31.

Fernandez KH, Rady P, Tyring S, Stone MS. *Acquired epidermodysplasia verruciformis in a child with atopic dermatitis.* Pediatr Dermatol 2014;31(3):400-2.

Jablonska S, Orth G, Jarzabek-Chorzelska M, *et al. Twenty one years of follow-up studies of familial epidermodysplasia verruciformis*. Dermatologica 1979; 158(5):309-27.

Jacobelli S, Laude H, Carlotti A, *et al. Epidermodysplasia verruciformis in human immunodeficiency virus-infected patients: a marker of human papillomavirus-related disorders not affected by antiretroviral therapy*. Arch Dermatol 2011; 147(5):590-6.

Jacyk W, Villiers EM. *Epidermodysplasia verruciformis in Africans*. Int J Dermatol 1993; 32:806-10.

Kim T, Park JC, Roh MR, *et al. Development of aggressive squamous cell carcinoma in epidermodysplasia verruciformis associated with human papillomavirus type 22b*. Dermatology 2010; 220(4):326-8.

Majewski S, Jablonska S. *Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin*. Arch Dermatol 1995; 131:1312-8.

Marini M, Remorino L, Gruber M, *et al. Epidermodisplasia verruciforme: 5 casos clínicos y actualización del tema*. Dermatología Argentina 2000; 6(2):117-26.

Mendes AD, Bittencourt M de J, Moure ER, *et al. Acquired epidermodysplasia verruciformis in a renal transplant recipient-case report.* An Bras Dermatol 2014; 89(1):144-6.

Mendes AD, Bittencourt MJ, Moure ER, *et al. Acquired epidermodysplasia verruciformis in a renal transplant recipient-case report.* An Bras Dermatol 2014;89(1):144-6.

Mlakar B, Kocjan BJ, Hošnjak L, *et al. Betapapillomaviruses in the anal canal of HIV positive and HIV negative men who have sex with men.* J Clin Virol 2014;61(2):237-41.

Rallis E, Papatheodorou G, Bimpakis E, *et al. Systemic low dose isotretinoin maintains remission status in epidermodysplasia verruciformis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22(4): 523-5.

Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B, *et al. A susceptibility locus for epidermodysplasia verruciformis: an abnormal predisposition to infection with the oncogenic human papillomavirus type 5, maps to chromosome 17qter in a region containing a psoriasis locus*. J Invest Dermatol 1999; 112:259-63.

Rueda LA. *Epidermodisplasia verruciforme: un modelo para la investigación del cáncer viral humano*. Dermatología Rev Mex 1981;25(3):424-40.

Sharma S, Barman KD, Sarkar R, *et al. Efficacy of oral zinc therapy in epidermodysplasia verruciformis with squamous cell carcinoma.* Indian Dermatol Online J 2014;5(1):55-8.

Sri JC, Dubina MI, Kao GF, *et al. Generalized verrucosis: A review of the associated diseases, evaluation, and treatments*. J Am Acad Dermatol 2012;66(2):292-311.

Vohra S, Sharma NL, Shanker V, *et al. Autosomal dominant epidermodysplasia verruciformis: a clinico therapeutic experience in two cases*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010;76(5):557-61.

Yoshida R, Kato T, Kawase M, *et al. Two sisters reveal autosomal recessive inheritance of epidermodysplasia verruciformis: a case report.* BMC Dermatol 2014; 14:12.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN XV

Enfermedades del metabolismo y por depósito

Contenido

Capítulo 116. Acantosis *nigricans*
Capítulo 117. Amiloidosis cutánea
Capítulo 118. Gota
Capítulo 119. Necrobiosis lipoídica
Capítulo 120. Porfirias
Capítulo 121. Hidroa vacuniforme y linfoma tipo hidroa
Capítulo 122. Xantomas

CAPÍTULO 116

Acantosis *nigricans*

Definición

Dermatosis que se caracteriza por hiperqueratosis, papilomatosis e hiperpigmentación simétricas en pliegues; puede ser una alteración aislada, acompañar a otras enfermedades, o ser una manifestación de estas últimas, en especial del síndrome metabólico. Hay formas clínicas benignas y una maligna. Se considera un marcador de resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, obesidad y, menos frecuentemente, de trastornos genéticos o enfermedad maligna.

Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial, con prevalencia de 1 a 13.3%; afecta a todas las razas y a ambos sexos. Con alta prevalencia en nativos americanos, afroamericanos e hispánicos, cuando se comparan contra caucásicos y asiáticos. La forma maligna se observa después de los 40 años de edad, y se ha informado en 2 de cada 12 000 pacientes con cáncer; la benigna comienza en la niñez y la pubertad, predomina en los trópicos y en personas de piel morena. La prevalencia de acantosis *nigricans* (AN) y obesidad aumenta con la edad. Se calcula en cerca de 40% de los adolescentes estadounidenses, en 13% de ascendencia africana, 6% de ascendencia latina y menor a 1% de raza blanca. La AN identifica un subgrupo étnico con altas concentraciones de insulina, resistencia grave a insulina y alto riesgo de presentar diabetes tipo 2; es un factor de riesgo para diabetes mellitus gestacional. En México se ha asociado en 97% en pacientes con sobrepeso y obesidad.

Etiopatogenia

Se atribuye a la concentración alta en el ámbito de receptores de un factor transformador de crecimiento α (TGF-α) y factor de crecimiento epidérmico y de fibroblastos; también se ha propuesto una función de receptores para tirosinacinasa. La causa principal son endocrinopatías, como la obesidad, frecuentemente vinculadas con el hiperinsulinismo, diabetes mellitus y resistencia a la insulina.

Un mecanismo probable es la activación directa o indirecta del receptor de factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1), dadas las altas concentraciones de insulina circulante, esto promueve la proliferación de queratinocitos y fibroblastos dérmicos. Sin embargo, datos indirectos sugieren la influencia de receptores del factor de crecimiento tirosinacinasa.

La forma maligna es una paraneoplasia que al parecer depende de la activación del IGF-1 o sus receptores en la piel, o de factores líticos de células tumorales que debilitan la matriz extracelular. Es un indicador de neoplasia abdominal, en particular de adenocarcinoma gástrico.

La forma benigna es una genodermatosis autosómica dominante, y la seudoacantosis se acompaña de obesidad; predomina en personas morenas en los trópicos. Cuando se presenta resistencia a la insulina (A, B y C), ésta ejerce acción biológica por medio de glucoproteínas; éstas actúan sobre su receptor clásico u otros receptores insuliniformes que activan factores de crecimiento. En la forma sindromática existe expresión alta de queratina K11 y K19.

booksmedicos.org

Clasificación

I. Tipo maligno:
   a) Maligna, relacionada con adenocarcinoma.
II. Tipos benignos:
   a) Benigna.
   b) Relacionada con obesidad (seudoacantosis).
   c) Acral.
   d) Unilateral.
   e) Inducida por medicamentos.
   f) Como parte de un síndrome (sindromática).
   g) Vinculada con trastornos endocrinos.
   h) Mixta.

Curth la clasifica en: maligna, benigna, sindrómica y seudoacantosis *nigricans.*

Cuadro clínico

Es una dermatosis que se disemina a axilas, cuello, nuca, región anogenital, ingles y otros pliegues, región submamaria, areolas, dorso de manos (en articulaciones metacarpianas e interfalángicas proximales) ombligo, pezones y comisuras labiales; en raros casos extensos, se presenta en conjuntivas, área peripalpebral y mucosa intraoral; puede ser generalizada. Se caracteriza por pigmentación café (marrón), grisácea o negra, resequedad y aspereza de la piel, con engrosamiento palpable y elevaciones papilomatosas hasta largas excrecencias verruciformes que dan textura de terciopelo (figs. 116-1 a 116-3). El engrosamiento aumenta y adopta un aspecto rugoso o verrugoso y se relaciona a fibromas. La predilección de AN por áreas como la axilar y del cuello, sugieren que la perspiración y/o la fricción, son cofactores necesarios. A veces se observa queratodermia palmoplantar, onicodistrofia, así como afección bucofaríngea (fig. 116-4), anogenital y ocular.

La *AN maligna* es progresiva y más notoria y extensa, se observa a mayor edad; no hay sobrepeso, sino pérdida del mismo; puede afectar mucosas y se relaciona con una neoplasia interna cuya evolución es paralela a la de la dermatosis (fig. 116-3); ambas se inician a la vez en 61%; el cáncer aparece primero en 22% y después en 17%; se ha informado hasta 25 años después, o en necropsias. En 92% se presenta cáncer abdominal, que en 60 a 69% es adenocarcinoma gástrico; en cerca de 8% el cáncer no es abdominal. Existe prurito y puede ocurrir alopecia y distrofia ungueal. Es rara la asociación con síndrome de Leser-Trélat y carcinoma gástrico (cap. 141). Las "palmas callosas" o "palmas en tripa", como el intestino de los bovinos, término que proviene del inglés *tripe palms*, se aplica a la acantosis *nigricans* de las palmas de las manos o paquidermatoglifia y se relaciona por lo general con enfermedad maligna interna (90%), en especial gástrica y pulmonar; eventualmente, se ha mostrado vínculo con carcinoma endometrial, linfoma y síndrome de Sezary.

La *AN benigna* produce lesiones de menor gravedad y suele respetar las extremidades, sobre todo sus partes distales; avanza con lentitud y se agrava en la pubertad, después de lo cual muestra involución.

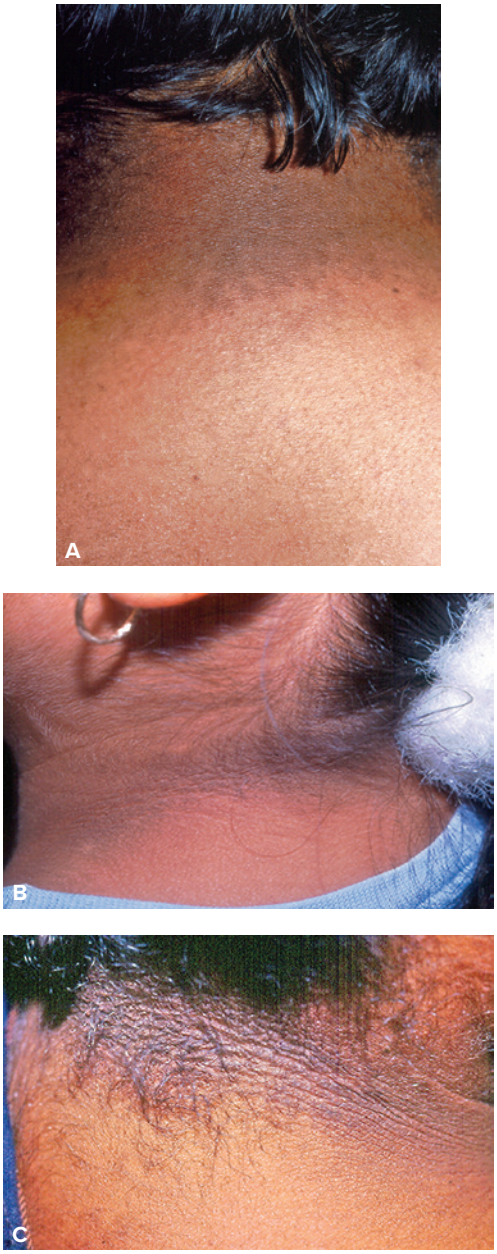


Figura 116-1. A. Acantosis *nigricans*. **B.** Acantosis *nigricans* y obesidad. **C.** Acantosis *nigricans* grave.

La *AN relacionada con obesidad* (antes seudoacantosis) se presenta en personas de piel morena. Inicia con aumento excesivo de peso y cede o desaparece al reducir la obesidad; quizá persista la pigmentación. En niños con ambas hay cifras más altas de insulina y resistencia a la misma.

La *AN acral* se observa en personas de piel morena en especial afroamericanos, con hiperqueratosis aterciopelada del dorso de las manos y los pies.

La *AN unilateral* o *nevoidea* puede ser la manifestación inicial de la forma benigna o persistir de por vida; no rela-

booksmedicos.org

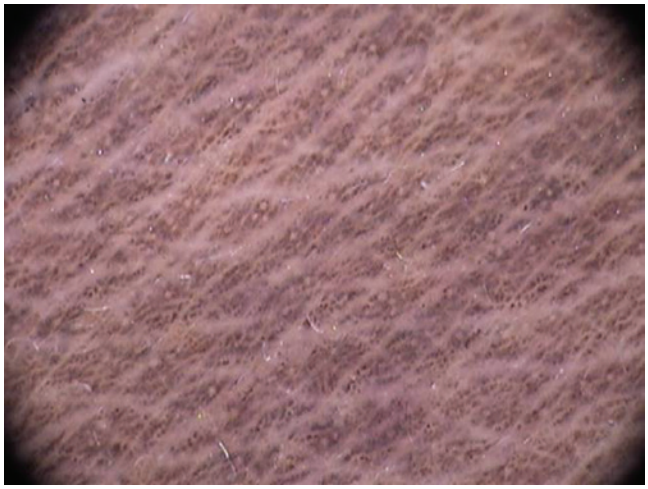


Figura 116-2. Acantosis *nigricans*, lesiones en pliegues.

Figura 116-4. Acantosis *nigricans*: lesiones orales.

ciona a endocrinopatía, tiene un patrón de herencia AD, inicia en la infancia y sigue las líneas de Blaschko.

La *AN inducida por medicamentos* se relaciona con los glucocorticoides, ácido nicotínico, estrógenos, insulina (administración exógena), niacina, anticonceptivos, metiltestosterona, ácido fusídico, inhibidores de proteasas, hormonales y otros.

La *AN sindromática* se relaciona con unos 40 síndromes, entre ellos Cushing, Costello, Marfan, hipogonadal, hipertrófico acral, ataxia telangiectasia, lipodistrofia congénita o adquirida, los síndromes de Hirschowitz, Lawrence-Seip, Bloom, Prader-Willi, Rud, Capozucca, Hermansky-Pudlack, Kabuki, Alstrom, Rabson-Mendenhall, Crouzon y Down, enfermedad de Wilson y fenilcetonuria; reviste especial interés la vinculada con síndromes de resistencia a insulina (A y B). El tipo A o síndrome ligado a hiperandrogenemia con resistencia a insulina y acantosis *nigricans* (HAIR-AN) suele ser generalizado y ocurre en mujeres jóvenes con signos de virilización y crecimiento acelerado; algunas tienen hirsutismo y ovarios poliquísticos y se presentan concentraciones altas de testosterona. El tipo B sobreviene en personas de mayor edad, con signos de enfermedad autoinmunitaria, incluso anticuerpos circulantes contra receptores de insulina; existe diabetes no controlada y en premenopáusicas hiperandrogenismo ovárico; puede haber síntomas de lupus (anticuerpos contra los receptores de insulina) y esclerosis sistémica progresiva, o sólo datos de laboratorio.

Figura 116-3. Acantosis *nigricans* maligna.

La *AN concurrente con alteraciones endocrinas* puede coexistir con acromegalia, pseudoacromegalia, gigantismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, síndrome de Stein-Leventhal, hipertiroidismo o hipotiroidismo, cirrosis biliar primaria, leprechanismo y diabetes lipoatrófica. En la *AN mixta* coexisten dos formas.

En 1999, Burke y colaboradores propusieron una escala de 0 a 4 para medir la afección y textura en cuello y axila, de ausente a grave, así como la presencia en nudillos, codos y rodillas.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis moderada, ortoqueratosis, papilomatosis dérmica en "torres de iglesia", acantosis y epidermis adelgazada, que alternan con zonas de atrofia y rara vez hay seudoquistes córneos. Hiperpigmentación de la basal, más notoria en las formas malignas y que no obedece a proliferación o depósitos melanocíticos sino al adelgazamiento del epitelio superficial, conteniendo queratina. En las formas malignas, la microscopia electrónica muestra aceleración de la formación de tonofilamentos. Ante la duda del diagnóstico histopatológico, se recomienda la realización de espectroscopia con medición colorimétrica combinada con análisis quimométrico, que proveen altas sensibilidad y especificidad.

booksmedicos.org

Datos de laboratorio y gabinete

Glucemia e insulina pre y posprandiales, determinando su relación de ambas (G/ I) que se juzga anormal si es de < 7 en etapa prepuberal y de < 4.5 en etapa puberal. Asimismo, medir HbA1-c glicosilada, perfil lipídico, alanina y aspartato aminotransferasas y gamma-glutamil-aminotransferasa (para indagar hígado graso). Hoy día, se recomienda establecer el QUICKI (índice de sensibilidad cuantitativa de insulina), que es un potente marcador predictivo de riesgo de insulinorresistencia que presagia síndrome metabólico (>0.357). Ante la sospecha de neoplasia maligna, será conveniente, solicitar estudios radiológicos, ultrasonido, resonancia magnética y tomografía computarizada, acordes a la sospecha de cáncer subyacente.

Diagnóstico diferencial

Papilomatosis confluente y reticulada (fig. 165-1), ictiosis (figs. 56-1 y 56-2), enfermedad de Darier (fig. 59-1), hiperqueratosis epidermolítica (figs. 56-5 y 56-6). Dermatosis *terra firme et forma*, paraqueratosis granular intertriginosa, síndrome de Haber, enfermedad de Dowling-Degos y acropigmentación reticulada de Kitamura.

Tratamiento

Sólo es sintomático; el interés de los pacientes es fundamentalmente estético. Debe insistirse a los pacientes que se abstengan del frotamiento (zacates, esponjas) de las zonas afectadas porque este acto agrava el problema. Si el paciente usa insulina, debe recomendarse un esquema de aplicación rotatoria subcutánea en extremidades. La acantosis *nigricans* es un factor predictivo de síndrome metabólico. La clave del diagnóstico está en la historia clínica, incluso los antecedentes familiares patológicos, datos de hiperinsulinemia o hiperandrogenismo, consumo de medicamentos como el ácido nicotínico, dietiletilbestrol, anticonceptivos o glucocorticoides sistémicos (véase cap. 169), o datos de enfermedad maligna. Debe atenderse el problema fundamental; se observa mejoría con el control de peso y el indispensable programa de ejercicio que incrementa la sensibilidad a la insulina. Está demostrado que la corrección del estado hiperinsulinémico reduce las lesiones hiperqueratósicas. Los medicamentos contra la diabetes, como metformina (también favoreciendo la reducción del índice de masa corporal) con mínimo de 6 meses de uso y combinaciones con tiazolidinadionas, glimepiride o derivados de glitazona (elevando niveles de adiponectinas), si bien aún debe valorarse mejor este último fármaco, porque retiene líquidos y puede causar insuficiencia cardiaca. Se ha intentado octreotide subcutáneo con buenos efectos.

Los retinoides aromáticos por vía tópica u oral (acitretina, isotretinoína) parecen tener cierto efecto (véase cap. 169), al igual que los queratolíticos como el ácido láctico y la urea; quimioexfoliación con alfahidroxiácidos a bajas concentraciones, análogos de vitamina D (calcipotriol, colcalciferol) (véase cap. 169), loción alcohólica de podofilina al 20%, queratolíticos y algunas sustancias despigmentantes como: ácido azelaico, o la triple combinación de la crema conteniendo (tretinoína 0.05%, hidroquinona 4% y acetónido de fluocinolone al 0.01%); son útiles así mismo, métodos como dermoexfoliación química con ácido tricoloroacético al 15%, microdermabrasión y láser de alexandrita de pulso largo. La forma maligna debe tratarse médicamente, con intervención quirúrgica o con radioterapia de la neoplasia concurrente; si recurre después del tratamiento del cáncer sugiere metástasis. Es posible que el uso de la ciproheptadina inhiba factores de crecimiento.

Bibliografía

Aliberti C. *Sindromi paraneoplastiche correlate a tumori dell'apparato uro-genitale: rassegna d'aggiornamento*. G Chir 2008; 29(10): 437-48.

Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. *A quantitative scale of acanthosis nigricans.* Diabetes Care 1999; 22(10):1655-9.

Canjuga I, Mravak-Stipeti´c M, Kopi´c V, Gali´c J. *Oral acanthosis nigricans: case report and comparison with literature reports*. Acta Dermatovenerol Croat 2008; 16(2):91-5.

Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. *Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses*. J Am Acad Dermatol 2006; 54(5):745-62.

Curth HO. *Classification of acanthosis nigricans*. Int J Dermatol 1976; 15:592.

Dávila MR. *Acantosis nigricans maligna. Estudio de un caso asociado a un carcinoma cervicouterino*. Dermatología Rev Mex 1982; 26(2-3):148-67.

Dinesh Giri D, Alsaffar H, Ramakrishnan R. Pediatric Dermatology Vol. 34 No. 5 e281–e282, 2017.

Ehst BD, Minzer-Conzetti K, Swerdlin A, Devere TS. *Cutaneous manifestations of internal malignancy*. Curr Proble Surg 2010; 47:384.

Longshore SJ, Taylor JS, Kennedy A, *et al. Malignant acanthosis nigricans and endometrioid adenocarcinoma of the parametrium: the search for malignancy*. J Am Acad Dermatol 2003; 49:541-3.

McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, *et al. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger*. JAMA Pediatr 2014; 168: 178–184.

Phiske MM. *An approach to acanthosis nigricans.* Indian Dermatol Online J 2014; 5(3):239-49.

booksmedicos.org

Plascencia-Gómez A, Vega-Memije ME, Torres-Tamayo M, Rodríguez-Carreón AA. *Dermatosis en pacientes con sobrepeso y obesidad y su relación con la insulina*. Actas Dermosifiliogr 2014; 105(2):178.85.

Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Caballero-Mendoza E, *et al*. *Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans*. J Oral Pathol Med 1999; 28(6):27881.

Ramos-E-Silva M, Carvalho JC, Carneiro SC. *Cutaneous paraneoplasia*. Clin Dermatol 2011; 29(5):541-7.

Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. *Cutaneous manifestations of internal malignancy*. CA Cancer J Clin 2009; 59:73.

Valdés R, Moncada B, Rivera SP, *et al*. *Acrocordones y acantosis nigricans: correlación con resistencia a la insulina y sobrepeso en niños mexicanos*. Gac Med Mex 2011; 147(4):297-302.

Ye Guran T, Turan S, Akcay T, Bereket A. *Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity*. J Paediatr Child Health 2008; 44(6):338-41.

Yilmaz E, Kelekci KH, Kelekci S. *Skin tag and acanthosis nigricans: do they have a predictive value for gestational diabetes mellitus?* Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011; 119(7):41922.

booksmedicos.org

Amiloidosis cutánea

CAPÍTULO 117

Sinonimia

Liquen amiloide, amiloidosis macular.

Definición

Amiloidosis es un término genérico que significa acumulación extracelular de amiloide, un material homogéneo y acidófilo, habitualmente soluble en plasma*. Puede ser sistémica (primaria o consecutiva a otras enfermedades), o cutánea (macular, liquen, maculopapular y nodular). Este material anómalo tiene propiedades físico-químicas, configuración espacial y propiedades tintoriales comunes. La amiloidosis depende de la extensión del depósito, que en una forma insoluble, fibrilar y polimérica (depósito amiloide) va a provocar el daño de órganos y tejidos en la variedad sistémica.

En las formas localizadas a piel hay manchas gen *OSMR* que codifica para el receptor β de oncostatina M (OSMRβ); éste se expresa en queratinocitos, nerviecillos cutáneos y neuronas nociceptivas. Sigue sin dilucidarse la participación del sistema inmunitario. La forma sistémica es el resultado de depósitos de una inmunoglobulina de cadenas ligeras derivada de una paraproteína circulante (SAP: componente sérico de amiloide P), y las formas cutáneas circunscritas se deben a depósitos dérmicos muy escasos de amiloide derivado de queratina y secundarios a daño epidérmico y apoptosis de queratinocitos y otras proteínas como apolipoproteína E.

En la forma sistémica casi siempre se observa una enfermedad inflamatoria crónica, como artritis reumatoide, discrasias sanguíneas, mieloma múltiple e insuficiencia renal. Las lesiones cutáneas en párpados, mentón y cuello son manchas purpúricas o petequiales, así como infiltración y placas xantomatosas o esclerodermiformes.

Datos epidemiológicos

Predomina en países situados a lo largo de la línea ecuatorial. En Sudamérica, en Ecuador, Brasil, Colombia y Venezuela; en el sur y este de Asia, en Indonesia, Singapur, Tailandia, India, Hong Kong y Taiwán, y en África, en Zaire. El clima en estas zonas es caliente y húmedo; en algunos sitios es de tipo sabana o incluso desértico.

El trastorno es mucho más frecuente en personas de nivel socioeconómico bajo, con dieta hipercalórica e hipoproteínica. Respecto a grupos étnicos predomina en mestizos y asiáticos; no se ha observado en la raza negra.

La frecuencia en la consulta dermatológica es de apenas 0.5%; predomina en mujeres, con una proporción de 2 a 9:1. Se ha observado a partir de los 14 años de edad hasta los 72, y es más frecuente entre el segundo y quinto decenios de la vida. Se han informado 26 casos de la forma discrómica.

Etiopatogenia

La presencia de casos familiares sugiere factores genéticos (10%), los cuales se relacionan con el *locus* 5p13.1q11.2 y el gen *OSMR* que codifica para el receptor β de oncostatina M (OSMRβ); éste se expresa en queratinocitos, nerviecillos cutáneos y neuronas nociceptivas. Sigue sin dilucidarse la participación del sistema inmunitario. La forma sistémica es el resultado de depósitos de una inmunoglobulina de cadenas ligeras derivada de una paraproteína circulante (SAP: componente sérico de amiloide P), y las formas cutáneas circunscritas se deben a depósitos dérmicos muy escasos de amiloide derivado de queratina y secundarios a daño epidérmico y apoptosis de queratinocitos y otras proteínas como apolipoproteína E.

Es probable que la tolerancia inmunitaria a estas células epidérmicas necróticas en la dermis papilar determine su transformación en amiloide por parte de macrófagos y fibroblastos; este fenómeno sería muy parecido al liquen plano, pero en tal caso el infiltrado inflamatorio eliminaría este material y evitaría su depósito. Se ha demostrado su origen epidérmico por la presencia de epítopos de queratina y anticuerpos que reaccionan contra las queratinas K1, K5, K14, K15 y K16. Las citoqueratinas que se encuentran son básicas tipo T2. La forma nodular puede considerarse un plasmocitoma extramedular, con depósito de amiloide tipo L (Ig de cadena ligera), producido por las células plasmáticas, que forman fibras insolubles. Se ha identificado que el prurito en amiloidosis primaria localizada obedece a hipersensibilidad de fibras neurales cutáneas pequeñas, debido a un incremento en la expresión de los receptores para interleucina epidérmica (IL-31), que es "una diana" de potencial terapéutico trascendente. Los depósitos de amiloide

*Si bien la palabra amiloide significa "parecido al almidón" (del gr. *amylon*, almidón, y *eidos*, forma), el mismo está compuesto en su mayor parte por proteína.

booksmedicos.org

consisten en fibrillas finas, constituidas por casi todos los aminoácidos. Existen cantidades variables de IgG, IgM e IgE; componentes del complemento como C1, C3 y C4; fibrinógeno, y proteínas tisulares. Existe un polisacárido, probablemente neutro, y un disacárido ácido. Según la naturaleza bioquímica de las proteínas fibrilares del amiloide, éste se ha clasificado en: A (AA), L (AL), amiloide de proteína de placa central (APCP), senil cardiaco (AScl) y sérico A (SAA). Se cree que una vez producido, el amiloide permanece inerte en los tejidos.

Las amiloidosis cutáneas localizadas secundarias tienen como origen dermatosis inflamatorias y tumorales, como queratosis seborreicas, carcinomas basocelulares, tricoepiteliomas, lupus eritematoso cutáneo crónico y poroqueratosis (superficial diseminada y clásica o de Mibelli con mayor frecuencia), entre otras; y comparten mecanismo etiopatogénico con las formas macular y liquenoide de amiloidosis cutáneas primarias, donde el material anómalo que se deposita en dermis papilar procede de queratinocitos degenerados.

Clasificación

I. Local.
   a) Amiloidosis macular.
   b) Liquen amiloide.
   c) Amiloidosis bifásica o maculopapular.
   d) Amiloidosis nodular o tumefacta.
   e) Amiloidosis discrómica.
II. Sistémica.
   a) Primaria.
   b) Relacionada con mieloma múltiple.
   c) Secundaria.
III. Síndromes heredofamiliares.

Cuadro clínico

Las manifestaciones cutáneas de los depósitos de amiloide son la expresión de enfermedad local o sistémica, sea primaria o secundaria. A veces no se presentan datos clínicos en la piel. Las lesiones son muy variadas: seudopápulas, petequias, "nódulos", ampollas y alopecia. Predominan las formas locales, con cerca de 70%.

Amiloidosis macular. Se observa en 12 a 50%. Se ubica principalmente en la parte superior del dorso, pero a veces también en las zonas pretibiales, muslos, brazos y nalgas. Está constituida por manchas hiperpigmentadas de un color gris apizarrado o castaño, con un modelo reticulado y pequeños moteados perifoliculares de 1 a 3 mm, hipocrómicos o acrómicos (figs. 117-1 y 117-2). La evolución es crónica y asintomática. Se ha señalado relación con notalgia parestésica y melanosis por fricción. La primera es una mácula hiperpigmentada, de color marrón grisáceo, bien delimitada, de forma ovalada en la región dorsal alta. Se caracteriza por prurito muy intenso, la mayoría de los casos se dan en pacientes mayores de 40 años en relación con compresiones osteomusculares de los nervios espinales (T2 a T10).

Figura 117-1. **A** y **B.** Amiloidosis macular en la cara posterior del tórax.

Liquen amiloide. Es la variedad más frecuente; ocurre en 25 a 60%. Predomina en los tercios medio e inferior de la cara anterior de las piernas; rara vez se extiende a otros sitios, como las caras externas de brazos, muslos, espalda, abdomen, parte anterior del tórax y genitales; excepcionalmente afecta la cara; puede ser unilateral o bilateral. Está

Figura 117-2. Amiloidosis macular: hipocromía perifolicular.

booksmedicos.org

constituida por lesiones semiesféricas de 1 a 5 mm, duras, que se confunden con pápulas. Aparecen aisladas o confluyen en placas; están dispuestas en desorden, y cubiertas de escamas finas. En lesiones antiguas puede haber liquenificación, formaciones hipertróficas y queratósicas, alopecia y manchas acrómicas de aspecto reticular (fig. 117-3). La evolución es crónica y estable; el prurito es intenso y constante.

Amiloidosis bifásica o maculopapular. Hay combinación de manchas y pápulas; predomina en las extremidades, pero puede observarse en otros sitios; se desconoce si esta variedad es una forma clínica no evolutiva o una fase inicial de otras variedades clínicas (fig. 117-4). Se han descrito una forma poiquilodérmica, una discrómica y otra ampollar.

Amiloidosis nodular o tumefacta. Es rara y es la única forma cutánea primaria en la que el depósito de amiloide es de tipo AL (*amyloid light chain*), al igual que en las formas sistémicas. Proviene del depósito monoclonal de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. Se asocia con síndrome de Sjögren y a síndrome de CREST. Se localiza en la cara, donde se pierden los pliegues faciales; en el tronco y las manos da aspecto edematoso ("suculento"); se caracteriza por endurecimiento de la piel y lesiones semiesféricas seudonodulares que en la literatura dermatológica se señalan como nódulos (fig. 117-5B); ante traumatismos leves se observan lesiones purpúricas. En ocasiones se acompaña de lesiones en las mucosas oral y anal; puede haber formas esclerodermiformes, anetodérmicas y atróficas (amiloidosis *cutis nodularis atrophicans*). Asimismo, es factible que progrese a una forma sistémica (1-7%) o a mieloma múltiple.

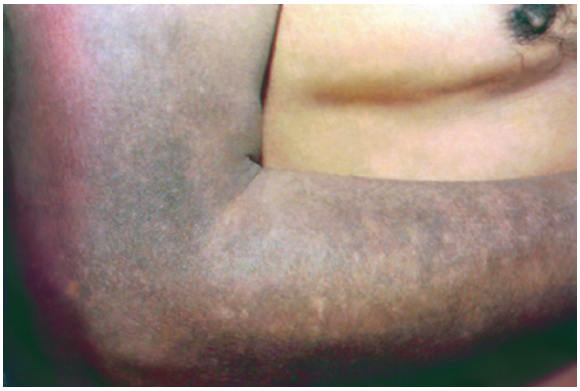


Figura 117-4. Amiloidosis bifásica.

Amiloidosis discrómica o amiloidosis cutis discrómica generalizada familiar. Es una forma AD, casi generalizada y simétrica de manchas hipercrómicas con moteado hipopig-

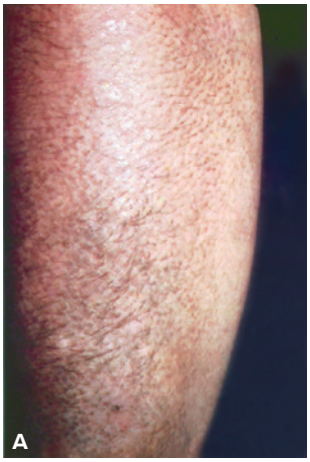
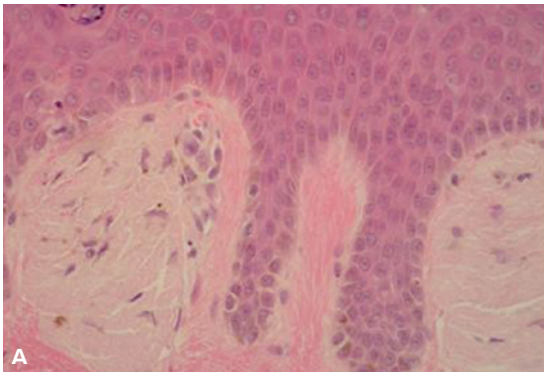


Figura 117-3. **A.** Liquen amiloide. **B.** Liquen amiloide: pápulas queratósicas.



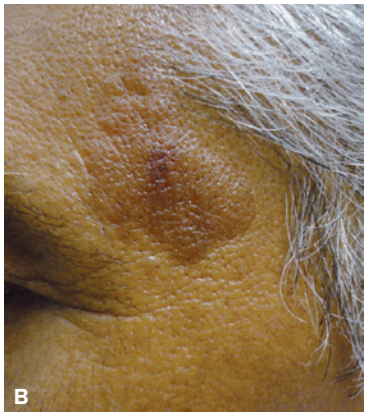


Figura 117-5. **A.** Depósito de amiloide en la dermis papilar (HE, 40×). **B.** Amiloidosis nodular.

booksmedicos.org

mentado; no existen afección de palmas de las manos y plantas de los pies ni datos de prurito o fotosensibilidad. Se asocia con enfermedades autoinmunes.

Amiloidosis sistémica. Afecta sobre todo órganos internos; las manifestaciones dependen del órgano afectado; se presentan lesiones cutáneas en 40%; se caracteriza por equimosis periorbitaria o signo del mapache, macroglosia (signo patognomónico), y pápulas céreas translúcidas o purpúricas con predominio facial, nódulos y placas que semejan amiloidosis nodular (fig. 117-6). Es el resultado de una discrasia de células plasmáticas no manifiesta. Puede acompañar al mieloma múltiple o ser consecutiva a diversas enfermedades crónicas inflamatorias o infecciosas; el pronóstico es malo. Hay una forma vinculada con hemodiálisis.

Figura 117-6. **A.** Equimosis periorbitaria en amiloidosis sistémica. **B.** Pápulas céreas faciales en amiloidosis sistémica.

Amiloidosis relacionada con síndromes heredofamiliares. Puede ser sistémica, como en la fiebre familiar del Mediterráneo, el síndrome de Sipple, el síndrome de Muckle-Wells o la polineuropatía familiar amiloide, o bien, circunscribirse a los diferentes órganos; en el síndrome de Partington no se ha demostrado algún depósito de amiloide, por lo que se considera una pigmentación reticular ligada al cromosoma X.

Datos de laboratorio

Para excluir amiloidosis sistémica se deben practicar pruebas de coagulación, pruebas de funciones hepática y renal, ionograma, tasa de sedimentación eritrocítica, proteína C reactiva, e inmunoelectroforesis en sangre y suero para excluir gammapatías monoclonal u oligloclonal; también se obtienen electrocardiograma, análisis de orina de 24 horas, sedimento urinario y proteinograma. En la forma nodular puede haber aumento de betaglobulinas y gammaglobulinas. En la amiloidosis AL es importante confirmar la evidencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales y, en la amiloidosis AA, el trastorno inflamatorio subyacente. En la forma macular lo importante es la realización de pruebas de imagen (TAC) para descartar alteraciones radiculares.

Datos histopatológicos

En la epidermis se observan hiperqueratosis ortoqueratósica y acantosis, o atrofia, y en la dermis, infiltrado inflamatorio crónico e incontinencia del pigmento; las alteraciones dependen de las diferentes formas clínicas.

Con hematoxilina y eosina los depósitos de amiloide aparecen como un material amorfo, homogéneo y eosinófilo con un tinte rosado; con rojo Congo y bajo luz polarizada se observa birrefringencia verde; el cristal violeta (violeta de genciana) revela metacromasia que va del violeta al rojo; también se tiñe con tioflavina T.

En el liquen amiloide y la amiloidosis macular los depósitos se limitan a la dermis papilar (fig. 117-5A); en el primero son mayores con acantosis e hiperqueratosis. La forma nodular semeja a la sistémica; los depósitos son abundantes y se extienden hasta el tejido celular subcutáneo, los vasos y los anexos; en la nodular hay células plasmáticas, y en la sistémica no se observa infiltrado inflamatorio. Esta última se confirma con biopsia rectal o de grasa abdominal que es positiva en 80% de los pacientes; puede ser útil la biopsia de encía o lengua, la biopsia de glándulas salivales accesorias es sensible y específica (100%). Al hacer el diagnóstico de amiloidosis sistémica, hay que pensar en ella como entidad patogénica e integrarla como etiología posible en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia cardíaca, los edemas, el síncope, la neuropatía, los trastornos digestivos (principales manifestaciones secundarias a la repercusión orgánica). Ante la sospecha clínica, la identificación y cuantificación en sangre de cadenas ligeras productoras de proteína anómala, permitirá acercarnos al diagnóstico, siendo necesaria para su confirmación la documentación histológica del depósito amiloideo.

booksmedicos.org

Microscopia electrónica

Resulta patognomónica e idéntica en todas las variedades; muestra las fibrillas de amiloide como filamentos rígidos no ramificados.

Diagnóstico diferencial

Formas maculares: dermatosis cenicienta (fig. 27-1), eritema pigmentado fijo (fig. 11-3), pigmentación por mercuriales, enfermedad de Addison (fig. 28-1), morfea (figs. 35-1 y 35-2) y melanosis por fricción (fig. 117-7). Liquen amiloide: dermatitis atópica (figs. 5-3 y 5-5), enfermedad de Darier (fig. 59-1), milium coloide, liquen plano hipertrófico, prurigo nodular de Hyde (fig. 19-2), papilomatosis confluente y reticulada (fig. 165-1), prurigo pigmentoso (fig. 165-5), discromatosis universal hereditaria y disqueratosis congénita. Formas tumefactas: mixedema pretibial, esclerosis sistémica progresiva (fig. 36-1) y lupus eritematoso (fig. 32-1), además de otras colagenopatías.

117a Melanosis por fricción

Sinonimia

Amiloidosis por fricción, amiloidosis macular secundaria al uso de cepillos de nailon o toalla japonesa.

Definición

Melanodermia, en personas de piel morena, ocasionada por irritación mecánica repetida de salientes óseas, como las regiones clavicular, dorsal y vertebral; se caracteriza por pigmentación oscura de aspecto reticular.

Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial, con predominio manifiesto en asiáticos y latinoamericanos de piel oscura (fenotipos III y IV); es más frecuente entre los 15 y 35 años de edad, por lo regular en mujeres.

Etiopatogenia

Existen factores genéticos y raciales predisponentes. Siempre hay antecedentes de uso de algún material para frotarse durante el baño, como toallas, cepillos, manoplas o esponjas de nailon o fibras vegetales (estropajos); la mayoría de quienes los usan experimenta inicialmente hormigueo, pero después de uso repetido se acostumbra a la sensación, y se fricciona con más fuerza. La irritación es más intensa donde existe tejido sólido subyacente, particularmente en personas delgadas. Se cree que la fricción vigorosa y repetida daña la capa basal y, como consecuencia, hay incontinencia del pigmento. Este daño epidérmico parece conducir a la formación de amiloide K (tipo queratina) en la dermis papilar, lo que origina amiloidosis cutánea.

En personas que oran durante tiempo prolongado, especialmente en judíos, se ha observado una variante en la espalda, por la fricción con respaldos rígidos.

No se ha precisado si la melanosis por fricción es una variante de amiloidosis cutánea o un factor causal de ésta; recientemente se describió un caso de liquen amiloide inducido por fricción.

Clasificación

Clavicular, costovertebral.

Cuadro clínico

La pigmentación puede aparecer en cualquier momento desde 1 hasta 3 meses o hasta 11 años después de iniciada la fricción. Las lesiones tienen distribución característica en las salientes óseas: predomina en las regiones claviculares y en la foseta supraclavicular ("en olas") (fig. 117-7); a veces se extiende hasta el cartílago tiroides y la región esternal; puede afectar la región escapular, donde adopta un aspecto lineal, así como las regiones vertebrales ("en sellos postales") y costales ("en manchas de cebra"); es más rara en brazos, así como en axilas.

Se caracteriza por manchas hipercrómicas de color café (marrón) oscuro o negras, de aspecto reticular ("en mar pigmentada"), sin afectar las regiones perifoliculares ("en archipiélago"); los límites son poco precisos.

El inicio es insidioso, y la evolución, crónica. No se observan eritema, prurito, ni alteración del estado general, las mucosas o los anexos.

Figura 117-7. **A** y **B**. Melanosis por fricción.

booksmedicos.org

Datos histopatológicos

Cambios inespecíficos de melanosis. Capa córnea engrosada, pigmentación de la capa basal y puede haber eliminación transepidérmica del pigmento; en la dermis superficial existe pigmento melánico libre o fagocitado en macrófagos; en la dermis papilar puede haber depósito de amiloide (20 a 30%), que se observa como un material eosinófilo homogéneo (fig. 117-8). La microscopia electrónica revela fibrillas no ramificadas extracelulares que miden 200 a 500 nm de longitud por 20 a 25 nm de diámetro.

Diagnóstico diferencial

Amiloidosis macular (fig. 117-1), papilomatosis reticulada y confluente (fig. 165-1), dermatosis cenicienta (figs. 27-1 y 27-2), liquen plano pigmentado (figs. 49-3 y 49-4).

Tratamiento

Ninguno es eficaz; se recomienda no friccionar la piel. Se ve mejoría con la aplicación de dimetilsulfóxido al 10% en solución acuosa y carbamidourea al 40 o 50%. Recientemente la quimioexfoliación con alfahidroxiácidos.

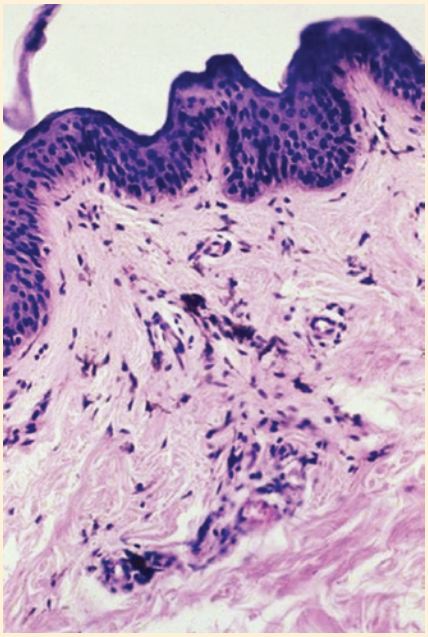


Figura 117-8. Melanosis por fricción, pigmentación de la basal, incontinencia del pigmento y melanófagos (HE, 40×).

Tratamiento

El diagnóstico temprano y preciso del tipo de depósito es crucial en el pronóstico y elección del tratamiento, que variará según la proteína precursora de amiloide.

Se han usado muchas formas, pero con resultados poco satisfactorios; entre los más empleados en la forma sistémica se señalan (véase cap. 169): colchicina, melfalán, glucocorticoides, azatioprina, ciclosporina, acitretina y dimetilsulfóxido.

En las formas localizadas lo más usado es la combinación de un glucocorticoide tópico (véase cap. 169), bajo oclusión e incluso intralesional, y un sedante o antihistamínico por vía oral e incluso amitriptilina; también se emplean nieve carbónica, ácido tricloroacético, podofilina, vitamina A ácida, urea al 40%, tocorretinato (ácido retinoico [véase cap. 169] y tocoferol), radioterapia, criocirugía, láser de CO_2 (dos veces por mes seis meses), neodimio-YAG, luz intensa pulsada (IPL), extirpación quirúrgica, apósitos hidrocoloides, luz intermitente intensa, PUVA, UVB de banda estrecha de 311 nm, e incluso estimulación nerviosa eléctrica transcutánea; se ha usado con buenos resultados el dimetilsulfóxido al 10% en solución acuosa para aplicación local, o la combinación de este último con acetónido de triamcinolona; a partir de la tercera a cuarta semanas de tratamiento las lesiones y el prurito disminuyen; el dimetilsulfóxido tiene olor desagradable. Recientemente la quimioexfoliación con alfahidroxiácidos.

En casos graves podría usarse dexametasona, 100 mg, y ciclofosfamida, 500 mg, en dosis única durante tres días (véase cap. 169). En la forma discrómica se recomienda la acitretina.

Bibliografía

Al-Dawsari NA, Shahab RK. *Amyloidosis cutis dyschromia: a rare form of primary cutaneous amyloidosis.* Dermatol Online J 2014; 20(4):22328.

Amador ME, Arenas R, Navarrete G, *et al. Melanosis por fricción: estudio clínico-patológico de 17 casos*. Dermatología Rev Mex 1988; 32(1):15-21.

Apaydin R, Gürbüz Y, Bayramgürler D, Müezzinoglu B, Bilen N. *Cytokeratin expression in lichen amyloidosis and macular amyloidosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18(3):305-9.

Breathnach SM. *Amyloid and amyloidosis*. J Am Acad Dermatol 1988; 18:1-16.

Brinster N, Calonje E. *The amyloidoses*. En: *McKee's Pathology of the Skin* (Calonje JE, Brenn T, Lazar A, McKee P, eds), 4a. edn. Amsterdam: Elsevier Saunders, 2011; 532–43.

Boggs JME, Foley C, Laing ME. *Progressive Purpura in a Long-term Care Patient.* JAMA Dermatology 2017; 153 (6), 593-4.

Carlesimo M, Narcisi A, Orsini D, *et al. A case of lichen amyloidosis treated with acitretin*. Clin Ter 2011; 162(2):e59-61.

booksmedicos.org

Fernández Flores A. *Cutaneous Amyloidosis: A Concept Review*. Am J Dermatopathol 2012; 34:1–17.

Gül U, Kiliç A, Bilgili S, *et al*. *Lichen amyloidosis with face involvement*. Int J Dermatol 2008; 47(11):1201-3.

Hassan ML, Maluf-Cartes AG, Zambrano R, *et al*. *Amiloidosis cutánea. Importancia de su estudio y diagnóstico diferencial*. Dermatol Argent 2011; 17(4):319-22.

Kaltoft B, Schmidt G, Lauritzen AF, Gimsing P. *Primary localised cutaneous amyloidosis–a systematic review.* Dan Med J 2013; 60(11):A4727.

Konopinski JC, Seyfer SJ, Robbins KL, Hsu S. *A case of nodular cutaneous amyloidosis and review of the literature.* Dermatol Online J 2013; 19(4):10.

Magaña M, Herrera-Goepfert R. *Friction hypermelanosis: other variants*. J Am Acad Dermatol 2002; 47(3):454.

Modiano P. *Amyloses cutanées.* Ann Dermatol Venereol. 2005; 132:62-70.

Mysore V, Bhushnurmath SR, Muirhead DE, Al-Suwaid AR. *Frictional amyloidosis in Oman–a study of ten cases*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2002; 68(1):28-32.

Naimer SA, Trattner A, Biton A, *et al*. *Davener' dermatosis: A variant of friction hypermelanosis*. J Am Acad Dermatol 2000; 42:442-5.

Norisugi O, Yamakoshi T, Shimizu T. *Successful treatment of lichen amyloidosis using a CO_2 surgical laser.* Dermatol Ther 2014; 27(2):71-3.

Ollague-Loaiza W, *et al*. *Amiloidosis Cutánea Primitiva: Monografía.* CILAD. Quito (Ecuador): Feraud, 1980.

Rasi A, Khatami A, Javaheri SM. *Macular amyloidosis: an assessment of prevalence, sex, and age*. Int J Dermatol 2004; 43(12):898-9.

Sharquie KE, Al-Dhalimi MA, Noaimi AA, Al-Sultany HA. *Lactic Acid as a new therapeutic peeling agent in the treatment of lifa disease (frictional dermal melanosis).* Indian J Dermatol 2012; 57(6):444-8.

Sumitra S, Yesudian P. *Friction amyloidosis: a variant or an etiologic factor in amyloidosis?* Int J Dermatol 1993; 32:422-3.

Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong JE, Palisson F, Hide M, McGrath JA. *New insight into mechanisms of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis*. Br J Dermatol 2009; 161(6):1217-24.

Terao M, Nishida K, Murota H, Katayama I. *Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis*. J Dermatol 2011; 38(2):179-84.

Tey HL, Cao T, Nattkemper LA, Tan VWD, Yosipovitch G. *Pathophysiology of pruritus in primary localized cutaneous amyloidosis*. Br J Dermatol 2016; 174, pp1345–1350.

Wong CK, Lin CS. *Friction amyloidosis*. Int J Dermatol 1988; 27:302-7.

Yang W, Lin Y, Yang J, Lin W. *Amyloidosis cutis dyschromica in two female siblings: cases report*. BMC Dermatol 2011; 11:4.

Yew YW, Tey HL. *Itch in familial lichen amyloidosis: effective treatment with amitriptyline in two cases*. Dermatol Ther 2014; 27(1):12-5.

Yoshida A, Takahashi K, Tagami H, Akasaka T. *Lichen amyloidosis induced on the upper back by long-term friction with a nylon towel*. J Dermatol 2009; 36(1):56-9.

Yüsek J, Sezer E, Aksu M, Erkokmaz U. *Transcutaneous electrical nerve stimulation for reduction of pruritus in macular amyloidosis and lichen simplex*. J Dermatol 2011; 38(6):54652.

booksmedicos.org

Gota

CAPÍTULO 118

Definición

Es un síndrome producido por el depósito tisular (articulaciones, estructuras periarticulares, piel) de cristales de urato monosódico derivado de un trastorno del metabolismo de las purinas, y determinado por factores genéticos. El sustrato bioquímico es hiperuricemia, que conduce a una saturación del urato, lo que produce depósito en los tejidos, que no necesariamente se relaciona con manifestaciones clínicas. Se manifiesta por episodios de artritis aguda, recurrente y formación de tofos por depósitos de cristales de uratos en el líquido sinovial y en las articulaciones, que se acompañan de inflamación, sobre todo de la primera articulación metatarsofalángica. Un estado hiperuricémico crónico conduce a artritis destructiva, nefrourolitiasis y nefropatía gotosa.

Datos epidemiológicos

Enfermedad cosmopolita que afecta a 1% de los habitantes de los países occidentales y se considera la enfermedad inflamatoria articular más frecuente; se calculan cinco millones en América. Ocurre en ambos sexos; es más frecuente en varones (7 a 9:1), en quienes se manifiesta a edad más temprana. Se observa durante la juventud o la edad adulta, y predomina en personas obesas y en ancianos de más de 70 años de edad.

Etiopatogenia

Es una enfermedad hereditaria de tipo poligénico o multifactorial. En algunos enfermos es probable que sea autosómica dominante; 50% tiene antecedentes familiares. Cuatro defectos enzimáticos específicos generan trastorno en la producción de uratos por un incremento de la biosíntesis de purinas *de novo*: deficiencia de hipoxantina-fosforribosil-transferasa (HPRT), hiperactividad de la fosforribosil-pirofosfato-sintetasa (PRPP), deficiencia de glucosa-6-fosfatasa y deficiencia de la fructosa-1-fosfato-aldolasa.

Ese trastorno del metabolismo del ácido úrico, que induce un aumento de su reserva miscible, precipita urato monosódico que origina tofos en los tejidos y en el líquido sinovial; hay falta de expresión de la enzima uricasa, que degrada el ácido úrico, un producto final del catabolismo del nucleósido purina. La reacción inflamatoria depende de fagocitosis de los cristales por polimorfonucleares. Se observan neutrófilos y monocitos que liberan citocinas como el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), e interleucinas 1, 6 y 8. Este proceso inflamatorio crónico subclínico puede conducir a una reacción tisular con granuloma de cuerpo extraño. Cuanto mayor es la duración de la hiperuricemia, mayor será la probabilidad de acumular depósito de urato.

La gota primaria se debe, con mayor frecuencia, a hipoexcreción renal de ácido úrico por una anomalía tubular renal de componente heredo-familiar, o a la producción excesiva, también puede ser secundaria a enfermedades relacionadas con aceleración del metabolismo de nucleoproteínas: enfermedades linfoproliferativas (leucemia crónica o mieloma múltiple); policitemia verdadera; psoriasis eritrodérmica; intoxicación por plomo ocupacional o por el consumo de *whisky* clandestino.

Los procesos que reducen significativamente el filtrado glomerular o la secreción tubular de ácido úrico o que aumentan su reabsorción tienen su origen en el consumo excesivo de etanol, insuficiencia renal crónica, o dependiente de fármacos, como ácido acetilsalicílico en dosis bajas; también propicia la gota el tratamiento a largo plazo con diuréticos; antifímicos como pirazinamida y etambutol; ácido nicotínico, citotóxicos y fósforo radiactivo. En receptores de trasplante renal tratados con ciclosporina A, el riesgo de hiperuricemia es de 80% y el de gota de 10%. En las mujeres posmenopáusicas el riesgo aumenta por hipertensión arterial tratada con diuréticos, por insuficiencia renal o por insuficiencia cardiaca. En Estados Unidos, los descendientes de filipinos presentan hiperuricemia por ingestión de grandes cantidades de purinas presentes en la carne roja y en alimentos de mar.

Algunos de los factores que favorecen los ataques agudos son: intervenciones quirúrgicas, traumatismos, alimentos grasosos, carne, mariscos, alcohol (cerveza y destilado, no el vino); por el contrario, el consumo de café se relaciona con riesgo bajo.

Clasificación de hiperuricemia y gota

Primaria (idiopática o por mecanismos desconocidos): por alteración del metabolismo de ácido úrico. *Secundaria:* por otra enfermedad o fármacos.

Cuadro clínico

Hay tres fases clínicas: portador o intercrítica, artritis aguda inflamatoria recurrente y artritis gotosa crónica con tofos;

booksmedicos.org

además nefropatía y nefrolitiasis. La *fase de portador* es una hiperuricemia asintomática que sobreviene en varones después de la pubertad y en mujeres de edad avanzada; corresponde a los estados intercríticos. La *artritis gotosa aguda* se presenta de manera súbita; dura días o semanas; se manifiesta por dolor e inflamación, afectando topográficamente a las articulaciones periféricas: principalmente de la articulación metatarsofalángica del dedo gordo o primer dedo del pie ("podagra"), tarso, tobillo, rodilla ("gonagra"), muñecas, dedos de las manos ("quiragra"), codos y excepcionalmente a las articulaciones proximales.

La *artritis gotosa crónica* genera dolor e incapacidad funcional de las articulaciones; casi siempre es oligoarticular (80%). Hay variabilidad entre el tiempo transcurrido desde el primer brote y el establecimiento de la gota crónica y, en general, este intervalo suele ser superior a diez años, y depende de variables como el nivel de uricemia, la existencia de enfermedad renal subyacente o el uso de diuréticos. El tofo gotoso (figs. 118-1 y 118-2) es un signo patognomónico que se presenta en 21 a 48%; el resultado de este depósito de cristales de urato se observa en la dermis, el cartílago y las vainas sinoviales y, por tanto, afecta los pabellones auriculares (hélix), superficies de extensión articular, como codos (superficies cubitales del antebrazo), tarso, articulaciones interfalángicas de manos y pies, cartílagos palpebrales, tendones y bolsas serosas, e incluso los pulpejos de los dedos. Se han descrito casos de formación de tofos en las cavidades cardiacas o en la laringe. La gota tiene predilección por las articulaciones previamente dañadas (gota sobre nódulos de Heberden).

Ocasionalmente los tofos pueden ser el primer signo de gota úrica. Son tumores duros cuyo tamaño varía de algunos milímetros a varios centímetros, del color de la piel, blanquecinos o rojo-violáceos; al abrirse dan salida a un material blanquecino que semeja dentífrico. En presencia de traumatismos repetidos y de estasis venosa, se puede evidenciar paniculitis gotosa, cuya mayor localización es en los miembros inferiores. Cuando son voluminosos, llegan a limitar la función de las articulaciones adyacentes. El daño poliarticular crónico y la presencia de tofos pueden conducir al diagnóstico erróneo de artritis reumatoide. La *nodulosis gotosa* es una rara presentación donde los tofos adoptan morfología nodular y se forman en ausencia de artritis gotosa. La gota miliaria (milia-*like* en placa) es una variante rara y atípica, originada por depósitos dérmicos de uratos monosódicos, y está constituida por pápulas blanco-cremosas, de base eritematosa, agrupadas, que puede presentarse en pacientes normouricémicos o que no cuentan con historia clínica de sospecha de artritis gotosa. Origina una dermatitis granulomatosa. Puede coexistir con otras formas de gota.

Los periodos entre las crisis (gota intercrítica) pueden durar de 6 a 24 meses. En presencia de tofos la evolución es crónica y la recurrencia de ataques agudos es habitual (80%), en más de la mitad de los enfermos aparece en el primer año de la enfermedad y algunos pacientes no llegan a presentar nunca una segunda crisis; durante este estadio pueden existir cambios radiográficos, incluso en ausencia de signos inflamatorios, otras veces, puede ocasionar gran minusvalidez funcional (figs. 118-3, 118-4 y 118-5).

Figura 118-2. Tofos gotosos en pie.

Figura 118-1. Tofos gotosos del pabellón auricular.

Figura 118-3. Tofos gotosos en manos.

booksmedicos.org

Figura 118-4. Tofos gotosos gigantes.

La nefropatía gotosa se presenta en 59%, sin hipertensión arterial; se considera una comorbilidad.

Datos histopatológicos

En la dermis media y hasta la hipodermis existen abundantes cristales de uratos, gris-amarillentos o basófilos, rodeados de tabiques de tejido conjuntivo delgados, linfocitos, histiocitos y células gigantes multinucleadas tipo Langhans. Cuando se sospecha gota, el tejido fresco puede fijarse en etanol y procesarse con técnica anhidrótica para preservar cristales y observarlos con luz polarizada.

Datos de laboratorio y gabinete

El examen directo puede mostrar los cristales de urato, que también pueden observarse en el aspirado articular; se ven mejor con luz polarizada. Los tofos son radiotransparentes; los cambios óseos consisten en destrucción del cartílago articular y del hueso subcondral. Generalmente comienzan en zonas marginales progresando hacia el centro. Pueden rodearse de un borde escleroso dando el aspecto de "sacabocados". En fases avanzadas se aprecia una disminución del espacio articular. Así, en ausencia de síntomas, en radiografías simples pueden evidenciarse depósitos de pirofosfato cálcico dihidratado (lineales o condrocalcinosis) o de fosfatos básicos (calcificaciones tendinosas o periarticulares). La ecografía es de gran valor en la evaluación inicial y seguimiento de la gota y, además, es un buen método en el diagnóstico del tofo en fase inicial.

Figura 118-5. Tofo gotoso digital deformante.

La química sanguínea muestra hiperuricemia y el examen general de orina, hiperuricosuria. El nivel de urato en plasma igual o superior a 7.0 mg/dL, independientemente de la edad o del género, se considera hiperuricemia. Se trata además de conocer si existen comorbilidades o fuentes de etiología hiperuricémica, por lo que es deseable solicitar biometría hemática completa, pruebas de función hepática, creatinina, glucemia y lípidos, así como sedimento y pH urinarios. En pacientes con elementos azoados elevados, es recomendable solicitar un perfil renal, con iones, calcio y fosfato. La depuración de creatina y la eliminación urinaria de ácido úrico permiten diferenciar entre hiperuricemia normoproductora (>850 mg de ácido úrico en 24 horas y cociente de depuración de ácido úrico o depuración de creatinina < 0.07) e hiperproductora (<850 mg de ácido úrico en 24 horas y cociente de depuración de ácido úrico/depuración de creatinina >0.100). Se presentan leucocitosis y aumento de la sedimentación eritrocítica.

Criterios para el diagnóstico

El método diagnóstico por excelencia es la observación de cristales de monourato sódico en muestras de líquido sinovial o tofos, pero rara vez esto se realiza. Son útiles para el diagnóstico los siguientes datos: sexo masculino; episodios de artritis monoarticular, con rápida aparición, con periodos libres de síntomas; inflamación máxima en un día y sorprendente respuesta clínica a colchicina; enrojecimiento unilateral de la primera articulación metatarsofalángica (podagra); tofos; hiperuricemia (>5.88 mg/dL); hipertensión o enfermedad cardiovascular; radiografías o resonancia magnética que muestra quistes óseos subcorticales, erosiones o depósitos tofáceos sinoviales o periarticulares. La artrocentesis en articulaciones como rodillas, tobillos, metatarsofalángicas, aun asintomáticas, pero que previamente tuvieron ataque de gota, podría permitir el diagnóstico de certeza.

Diagnóstico diferencial

Calcinosis cutánea (fig. 118-6), micetoma (fig. 99-1), esporotricosis (fig. 98-6), micobacteriosis (fig. 84-2), tularemia (fig. 86-1), tuberculosis (fig. 83-10), mixomas, artritis psoriásica, celulitis (fig. 76-3), quiste sinovial, tumor de células gigantes de la vaina tendinosa y artritis reumatoide.

Tratamiento

Básicamente, el tratamiento pretende lograr los siguientes objetivos: control sintomático de la artritis gotosa aguda, prevención de los ataques durante la fase de reducción de la uricemia (periodo intercrítico) y reducción de la uricemia.

booksmedicos.org

Figura 118-6. Calcinosis cutánea.

Consiste en dieta con bajo contenido de nucleoproteínas y purinas; de preferencia las dietas de origen vegetal y ovoláctea; la carne se limita a 150 g 2 a 3 veces por semana, y se prohíben las vísceras; se restringen los pescados (en especial sardinas) y mariscos, frijoles, lentejas, espinacas y espárragos. No se debe consumir ácido acetilsalicílico ni alcohol. Es importante lograr el control de peso, de hipertensión y de hiperlipidemia. Durante el ataque agudo es preciso inmovilizar la articulación afectada.

El tratamiento de la gota aguda es sintomático. El principal compuesto es la colchicina (véase cap. 169), que se emplea también para confirmar el diagnóstico. Se administran por vía oral 0.5 a 1 mg (gránulos de 1 mg) cada 4 a 6 horas el primer día, cada 6 a 8 horas el segundo, y después 1 a 2 mg/día. No debe excederse de 6 mg/día; la diarrea es un efecto indeseable. Ante intolerancia gastrointestinal o contraindicación de los otros fármacos, puede administrarse por vía intravenosa, con extrema cautela. Está contraindicada en pacientes con disfunción hepática o renal grave o insuficiencia hepatorrenal combinada y con padecimientos que condicionen depresión de la médula hemopoyética. También se usa en dosis bajas para la profilaxis de los ataques agudos; el tratamiento debe durar 7 a 10 días, y la profilaxis, 3 a 10 meses. Si no se tolera, en lugar de la colchicina puede administrarse prednisona, 30 a 50 mg/día durante 7 a 10 días.

Otros medicamentos en la crisis aguda son: indometacina, 100 mg por vía rectal cada 4 a 6 horas hasta el control del dolor, o 50 mg por vía oral cada 6 horas. Su administración conlleva alto riesgo debido a efectos adversos como anemia aplásica, leucopenia, agranulocitosis, hepatitis, cefalea, mareos y reacciones cutáneas; también puede precipitar insuficiencia renal. Fenilbutazona, 600 a 1 200 mg por vía intramuscular el primer día, 300 a 600 mg el segundo, y se continúa con 100 a 400 mg/día.

Por lo general, el tratamiento incluye antiinflamatorios no esteroideos, como naproxeno, con una dosis inicial de 750 mg, seguida por 250 mg tres veces al día; ibuprofeno, 800 mg tres veces al día; piroxicam, 40 mg/día; fenoprofeno, 200 a 400 mg cada 6 a 8 horas, o ketoprofeno; ofrece utilidad similar el etoricoxib. En casos de suma urgencia se administran glucocorticoides por vía intraarticular (véase cap. 169), o codeína o meperidina por vías oral, IM o IV. Se estudian en profilaxis brotes agudos, biológicos inhibidores de interleucina-1 (anakinra), canakinumab y rilonacept.

Los hiperuricémicos de menos de 45 años de edad deben recibir terapéutica si existen concentraciones superiores a 9 mg/100 mL. En normoproductores se usan uricosúricos como probenecid, 0.5 a 3 g/día. En la actualidad, los fármacos más utilizados son alopurinol y febuxostat (como inhibidores de la xantino-oxidasa) y benzbromarona (uricosúrico). En hiperproductores se administran inhibidores de la síntesis del ácido úrico; el medicamento más adecuado es el alopurinol, 200 a 600 mg/día, las tabletas son de 100 mg; la dosis debe ajustarse ante insuficiencia renal. Carece de efectos antiinflamatorios, por lo cual no es útil en la gota aguda; se observan efectos adversos en 20%, incluso síndrome de hipersensibilidad.

En ocasiones hay reacciones adversas graves al alopurinol relacionadas fundamentalmente con la acumulación de su metabolito activo (oxipurinol) en combinación con insuficiencia renal y depleción de volumen plasmático por diuréticos. No se aconseja el empleo concomitante con ampicilina. Febuxostat es eficaz en la disminución de los niveles de ácido úrico. A dosis de 80 mg/día produce una reducción mayor que la provocada por alopurinol (en dosis de 300 mg/día). La tolerabilidad es excelente, siendo el efecto adverso más frecuente la elevación leve de las transaminasas. Hoy día, está indicado en pacientes con intolerancia a alopurinol, gota tofácea donde no pueda prescribirse alopurinol, insuficiencia renal y en pacientes con cifras muy elevadas de ácido úrico en los que se plantee que el uso de alopurinol no va a ser excesivamente eficaz. Benzbromarona se prescribe en dosis de 50-200 mg/día. Es útil en pacientes con un aclaramiento de creatinina de hasta 20 mL/minuto. Su mayor riesgo es hepatopatía o bien, inducir litiasis renales. Con la finalidad de acceder a una prescripción que inhiba selectivamente la absorción de ácido úrico y, a su vez, su sobreproducción y/o ineficiente excreción, la FDA aprobó recientemente la combinación de lesinurad 400 mg con alopurinol 300 mg por día, como la fórmula más promisoria para el control crónico. Es conveniente la ingestión de 2 litros de líquidos al día, y alcalinizar la orina con bicarbonato y citrato de sodio para evitar la precipitación de cristales de ácido úrico en las vías urinarias. Se pueden considerar las dietas orientales a base de soya. La gota actúa como factor de riesgo independiente para infarto agudo de miocardio, que es proporcional a la actividad de la gota. Se relaciona con la aterosclerosis inducida por la inflamación persistente. Por otro lado, también se ha relacionado epidemiológicamente con hiperglucemia, hipertensión y dislipidemia. En general, el tratamiento debe confiarse al médico internista o al reumatólogo. Un tratamiento eficaz y prolongado, de al menos cinco años con óptimo control de la uricemia, se relaciona con una recidiva tardía.

booksmedicos.org

Bibliografía

Asz-Sigall D, Arenas R, Domínguez J, Vega ME. *Tofo gotoso: el gran imitador.* Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32(2):76-79.

Cheema U. *Gout Nodulosis*. N Eng J Med 2011; 365:11.

Chhana A, Dalbeth N. *The gouty tophus: a review.* Curr Rheumatol Rep. 2015;17(3):19.

Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. *Gout*. Lancet 2016; 388 (10): 2039-2052

Fravel MA, Ernst ME. *Management of Gout in the Older Adult*. Am J Geriatr Pharmacother 2011; 9(5):271-85.

Kirchhof, M, Collins D, Craford R, Au S. *Multiple Cutaneous Creamy Papules and Nodules: A Case of Miliarial Gout.* J Cutan Med Surg. 2015;19(3):317-9.

Newberry SJ, FitzGerald JD, Motala A, BA, Marika Booth M. *Diagnosis of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline*. Ann Intern Med. 2017;166:27-36

Paul G. Shekelle, PG, Newberry SJ, FitzGerald, JD, Motala A. *Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline.* Ann Intern Med. 2017;166:37-51.

Qaseem A, Russell RP, Forciea MA. *Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians.* Ann Intern Med 2017;166:58-68.

Shukla R, Vender R, Alhabeeb A, Salama S, Murphy F. *Miliarial gout (a new entity).* J Cutan Med Surg. 2007;11(1):31-4.

Smith EU, Díaz-Torné C, Pérez-Ruiz F, March LM. *Epidemiology of gout: an update*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24(6): 811-27.

Terkeltaub RA. *Gout*. N Eng J Med 2003;349:1647-55.

Thissen C, Frank J, Lucker G. *Tophi as first clinical sign of gout*. Int J Dermatol 2008; 47(1), 49-51

booksmedicos.org

CAPÍTULO 119

Necrobiosis lipoídica

Definición

Proceso granulomatoso, degenerativo, del tejido conectivo-vascular, raro, que en 66% de los casos ocurre en diabéticos. Se localiza de manera preferente en la cara anterior de las piernas; se caracteriza por placas infiltradas amarillo-naranja, violáceas y esclerodermiformes que evolucionan hacia atrofia. El diagnóstico se basa en su presentación clínica y en los hallazgos histológicos con degeneración colágena, formación de granulomas y edema endotelial. Frecuentemente se relaciona con retinopatía y nefropatía.

Es más frecuente en adultos jóvenes. Pertenece al grupo de los granulomas idiopáticos "en empalizada", y probablemente dependa de factores inmunitarios y microangiopáticos.

Datos epidemiológicos

La prevalencia de diabetes mellitus es de hasta 66% al momento del diagnóstico, pero se presenta solo en el 3% durante la evolución del padecimiento en esa población. En 20% hay intolerancia a la glucosa o antecedentes familiares de diabetes, el curso de la necrobiosis no es paralelo a la duración ni al control diabético. Los pacientes tienen una alta frecuencia de neuropatía o retinopatía diabética, por lo que se le considera como un marcador prediabético. Predomina en mujeres 4:1, adultas de 30 a 40 años de edad (77%), pero es más grave en varones y rara durante la niñez.

Etiopatogenia

En 11 a 65% hay relación con algún trastorno metabólico. Ocurre como complicación de la diabetes en 1 de cada 3 000 a 4 000 personas que padecen esta última; puede sobrevenir antes (15%) o de manera simultánea (25%); en 62% es posterior al diagnóstico. En 43% del grupo con diabetes y en 20% de los no diabéticos existen antecedentes familiares de dicha enfermedad, lo que sugiere predisposición genética. El tabaquismo tiene un papel importante, depauperador y de pronóstico ominoso. No se observan correlación con el grado de hiperglucemia ni con el control de la diabetes, por eso se considera más un factor de riesgo que una causa. Se puede vincular a enfermedades inmunitarias como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.

El elemento más importante en la patogenia parece ser la microangiopatía; cuando la dermatosis se encuentra establecida, se sugiere que la vasculitis depende de inmunocomplejos (C3, fibrinógeno, e IgM e IgA). La liberación de citocinas por células inflamatorias y de factores tisulares daña las células endoteliales e induce degeneración de la matriz de tejido conjuntivo y decremento de la síntesis de colágeno. Se desconoce la participación de los anticuerpos contra este último. En las zonas de colágeno degenerado se han encontrado receptores de GLUT-1 (transportador de glucosa 1) expresados en fibroblastos; este receptor se incrementa ante una disminución de la glucosa sanguínea y se relaciona con la perfusión inadecuada secundaria a cambios isquémicos en la microvasculatura; esto genera aumento en los requerimientos de glucosa.

Se han encontrado incremento de fibronectina y de antígeno relacionado con el factor VIII, y síntesis anormal de prostaglandinas.

También hay anormalidades del colágeno, como envejecimiento acelerado, aumento de la lisil oxidasa, hidratación excesiva, disminución de RNAm que codifica para procolágeno, así como trastornos de lípidos y de leucocitos. Algunos autores proponen que existe un defecto en la migración de los neutrófilos en áreas de piel traumatizada, tal vez por inactivación de factores quimiotácticos, inhibición directa de la movilidad de los neutrófilos o de su adherencia a la pared de los vasos, lo que permite a los macrófagos acumularse y formar granulomas. En algunos informes se vincula con *Borrelia burgdorferi* (92.7%), y con la presencia de folículos linfoides y linfocitos B CD20+.

Cuadro clínico

Por lo general afecta las piernas (85 a 90%), pero en 15% de los enfermos también aparece en otros sitios; sólo 2% tiene lesiones sólo fuera de las piernas. El sitio de predilección es la región pretibial (fig. 119-1); otros sitios más raros son las extremidades superiores, tronco, talones, tobillos, cara posterior de pantorrillas y pene. En 50% la dermatosis es bilateral; se inicia con una o más lesiones de aspecto papuloso o nodular, de color amarillo-naranjas y pocas veces rojo-violáceo, forma redondeada con bordes poco definidos y a veces elevados.

La evolución es crónica y asintomática; a veces se observan dolor y prurito leves. El crecimiento es lento y excéntrico hasta formar una placa que se torna amarillenta o pigmentada, esclerosa y escamosa, con telangiectasias en la superficie, y tiene aspecto de "porcelana vidriada", de contorno irregular; en ocasiones se ulcera, o puede haber alopecia, hipohidrosis y anestesia; si existe progresión, dejan

booksmedicos.org

Figura 119-1. **A** y **B.** Necrobiosis lipoídica.

cicatriz y atrofia. Al crecer, las placas confluyen y pueden llegar hasta los tobillos. En la tercera parte de los pacientes hay ulceración como consecuencia de pequeños traumatismos y puede haber fenómeno de Koebner. Se ha informado de la aparición de carcinoma epidermoide sobre las lesiones, así como vínculo con granuloma anular y sarcoidosis.

Se llama *granulomatosis disciforme crónica y progresiva de Miescher y Leder* a una variedad clínica que se presenta como una sola placa de aspecto circinado, ligeramente infiltrada. El aspecto histológico que predomina es el granulomatoso seudotuberculoide. Se ha relacionado con el granuloma actínico de O'Brien, y se ha propuesto el nombre de granuloma gigantocelular elastolítico anular.

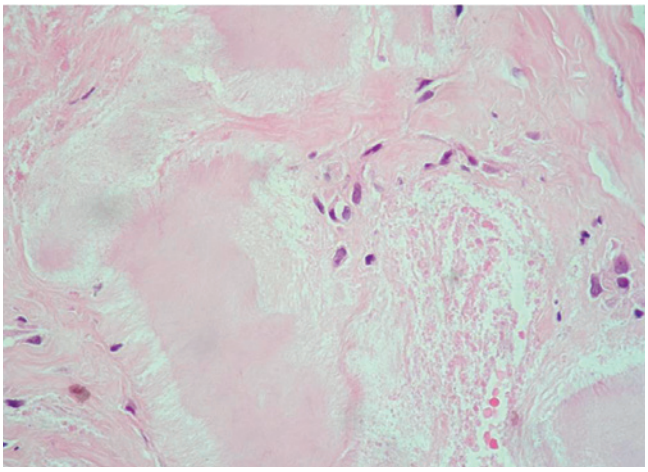


Figura 119-2. Necrobiosis (HE, 40×).

Datos histopatológicos

La biopsia debe tomarse de los bordes palpables inflamatorios, sitio donde se localizan los cambios más característicos. La epidermis es normal o atrófica; en las lesiones tempranas se presenta vasculitis necrosante neutrofílica; en dermis profunda y la hipodermis se encuentran fibrosis y necrobiosis* fuertemente acidófila PAS-positiva. Dicha zona está rodeada de infiltrado en empalizada de linfocitos, histiocitos, células epitelioides y gigantes de Langhans, así como de cuerpo extraño; las paredes vasculares están engrosadas y hay leucocitoclasia (figs. 119-2 y 119-3). Pueden encontrarse depósitos de lípidos (de ahí la denominación lipoídica) entre los haces de fibras de colágeno alteradas, degeneradas, con hialinización (necrobióticas) y el signo del "sándwich". El depósito de mucina es escaso.

*Algunos dermatopatólogos utilizan el término "necrobiosis" para designar la degeneración de las fibras de colágeno.

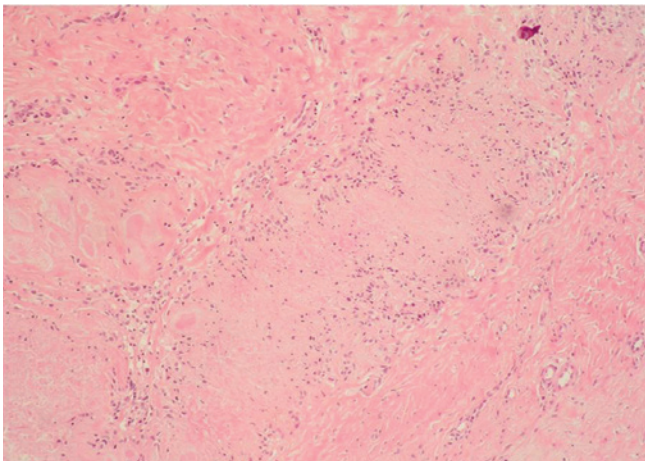


Figura 119-3. Granuloma necrobiótico (HE, 40×).

booksmedicos.org

Algunos clasifican los cambios histológicos en un tipo necrobiótico y otro granulomatoso seudotuberculoide, pero en realidad es imposible separarlos. En las lesiones atróficas y en el centro de las placas se observan poca necrobiosis y mucha fibrosis, y la hipodermis subyacente también está fibrótica. Hay paniculitis septal y en 11% se encuentran nódulos linfoides en la dermis profunda. En los cortes por congelación pueden observarse lípidos extracelulares. En la forma perforante se presenta eliminación transfolicular.

Dermatoscopia

Se considera una herramienta diagnóstica imprescindible para sustentar el diagnóstico precozmente o en localizaciones atípicas a través de signos como: ramificación telangiectásica arboriforme, vasos en forma de horquillas semejando "bucles" y fondo amarillento. Las lesiones iniciales tienen vasos en coma, las intermedias en forma de malla y en las avanzadas se presentan como vasos arboriformes irregulares.

Datos de laboratorio

Es necesario efectuar cuantificación de la glucemia en ayunas y prueba de tolerancia a la glucosa o curva en estimulación con glucocorticoides; si resultan normales, deben repetirse periódicamente. Es preciso determinar los niveles de insulina basal.

Inmunofluorescencia directa. Las zonas necrobióticas contienen fibrinógeno. En 50% se hallan depósitos de IgM y C3 en las paredes de los vasos y en la unión dermoepidérmica.

Diagnóstico diferencial

Sarcoidosis (fig. 83-18), eritema *elevatum diutinum* (fig. 164-1), eritema nudoso (fig. 161-1), granuloma anular (fig. 163-1), sífilis tardía (fig. 51-18), xantomas (figs. 122-2 y 122-3), xantogranuloma necrobiótico, lepra tuberculoide (figs. 82-7), tuberculosis nodular profunda (figs. 83-9 y 8310), esclerodermia localizada (fig. 35-2), nódulos reumatoides y dermopatía diabética.

119a Dermopatía diabética

Es la más frecuente de las manifestaciones cutáneas de la diabetes (60%), cuya incidencia varía entre 10 y 55% en estos pacientes. Tiene predominio masculino, es más frecuente en pacientes mayores de 50 años de edad y en los que presentan una diabetes de más larga evolución. Aparece en diabéticos tipos 1 y 2, es un marcador cutáneo de afección microvascular en otros tejidos (nefropatía, retinopatía y neuropatía).

Consiste en manchas pigmentarias de color café con leche (marrón), con zonas de atrofia, bien definidas, de tamaño inferior a 1 cm, bilaterales, asimétricas, asintomáticas y localizadas en la cara anterior de las piernas (ocasionalmente en brazos, muslos, maléolos); son producto de la microangiopatía, y a veces acompañan a la necrobiosis.

En biopsia de piel se observa epidermis atrófica de las crestas interpapilares, hiperqueratosis moderada y, en grado variable, pigmentación de la basal. Hay aumento de vascularización, telangiectasias, proliferación fibroblástica y edema, además de microangiopatía hialina; leve infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, macrófagos, histiocitos y, de forma característica, plasmocitos.

Se observa hematíes extravasados, melanina y la tinción de Perls demuestra hemosiderina. Su presencia en pacientes diabéticos constituye un signo de mal control de la diabetes.

Diagnóstico diferencial

Sarcoidosis (fig. 83-18), eritema *elevatum diutinum* (fig. 164-1), eritema nudoso (fig. 161-1), granuloma anular (fig. 163-1), sífilis tardía (fig. 51-18), xantomas (figs. 122-2 y 122-3), xantogranuloma necrobiótico, lepra tuberculoide (figs. 82-7), tuberculosis nodular profunda (figs. 83-9 y 8310), esclerodermia localizada (fig. 35-2), nódulos reumatoides y dermopatía diabética.

119b Nódulos reumatoides

Es una manifestación dermatológica que afecta a la cuarta parte de los pacientes con artritis reumatoide, generalmente con serología positiva (90%), dañan la región olecraniana, antebrazos y tendón de Aquiles. En la histopatología se observan granulomas en empalizada en dermis profunda y tejido celular, con degeneración fibrinoide de colágena e infiltrado neutrofílico rodeados de proliferación vascular y fibrosis. Pueden ulcerarse o fistulizar y en ocasiones es necesaria la escisión quirúrgica (fig. 119-4).

Figura 119-4. Nódulos reumatoides.

booksmedicos.org

Tratamiento

Se ha informado resolución espontánea en 17%. Debido a su etiología desconocida y a la falta de pruebas de un modelo patogénico, todavía no hay ninguno aprobado ni existen directrices (guías) mundialmente aceptadas. En la práctica diaria, con frecuencia se plantea un desafío como la respuesta a "indicado y aprobado" ya que, principalmente los tratamientos tópicos basados en corticosteroides, están lejos de ser satisfactorios. Ninguno es eficaz, y resulta innecesario; sólo tiene importancia estética. Debe controlarse la diabetes si existe. Se ha informado utilidad, no sólo en el control de la glucemia, de tiazolidinedionas o glitazonas, como la pioglitazona.

Son útiles el reposo, la protección de las piernas, el uso de calcetines o medias elásticas y la aplicación de cremas inertes o prednisona, 1 mg/kg/día por vía oral durante cinco semanas. La corticoterapia local aumenta la atrofia; aun así, se incluyen en el tratamiento corticosteroides tópicos potentes, intralesionales y sistémicos. Los potentes son útiles en el avance marginal.

También se usan inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimus 0.1% tópico, 2 veces al día durante 8 semanas, que funciona más en los enfermos de inicio reciente.

Algunos recomiendan ácido acetilsalicílico, 1.5 a 4.5 g, dipiridamol, 255 mg/día durante 2 o 3 meses, o ambos esquemas. También se ha usado prostaglandina E_1 por vía intravenosa; pentoxifilina, 400 mg dos veces al día durante dos meses o cilostazol 100 mg al día, que producen una disminución de la viscosidad sanguínea y un aumento de la fibrinólisis; hidroxicloroquina, 200 a 400 mg/día; ésteres de ácido fumárico (dimetil-fumarato), 120 mg al día durante seis meses; clofazimina, 200 a 400 mg/día durante 4 a 6 meses; talidomida (véase cap. 169), por su antagonismo del factor de necrosis tumoral-α (TNF-α).

Si hay ulceración, se utilizan los mismos cuidados que en diabéticos, y se puede usar ciclosporina A, 3 mg/kg/día (véase cap. 169); nicotinamida; apósitos oclusivos de hidrocoloide; tretinoína; psoralenos con luz ultravioleta A (PUVA tópica) y UVA-1, terapia fotodinámica, láser CO_2 fraccionado; medicamentos biológicos anti-TNF-α: infliximab, adalimumab o etanercept (véase cap. 169); en casos ulcerados o resistentes al tratamiento incluso se usa plasma rico en plaquetas intralesional, o tratamiento quirúrgico.

Bibliografía

Bakos RM, Cartell A, Bakos L. *Dermatoscopy of early-onset necrobiosis Lipoidica*. J Am Acad Dermatol 2012; 66(4), e 143-4.

Basoulis D, Fragiadaki K, Tentolouris N, *et al. Anti-TNF-alpha treatment for recalcitrant ulcerative necrobiosis lipoidica diabeticorum: A case report and review of the literature*. Metabolism 2016; 65: 569–73.

Boyd AS. *Thiazolidinediones in dermatology*. Int J Dermatol 2007; 46(6):557-63.

Boyd AS. *Treatment of necrobiosis lipoidica with pioglitazone*. J Am Acad Dermatol 2007; 57(5 Suppl):S120-1.

Dissemond J. *Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum.* N Engl J Med 2012; 366;26.

Eberle FC, Ghoreschi K, Hertl M. *Fumaric acid esters in severe ulcerative necrobiosis lipoidica: a case report and evaluation of current therapies*. Acta Derm Venereol 2010; 90(1):104-6.

Erfurt-Berge C, Dissemond J, Schwede K, Seitz AT, *et al. Updated results of 100 patients on clinical features and therapeutic options in necrobiosis lipoidica in a retrospective multicentre study*. Eur J Dermatol. 2015; 25(6):595-601.

Hu SW, Bevona C, Winterfield L, Qureshi AA, Li VW. *Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabeticorum with infliximab: report of a case*. Arch Dermatol 2009; 145(4): 437-9.

Jockenhofer F, Kroger K, Klode J, *et al.* Cofactors and comorbidities of necrobiosis lipoidica: analysis of the German DRG data from 2012. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14: 277–84.

Lepe K, Salazar FJ. *Necrobiosis Lipoídica*. StatPearls Publishing; 2017.

Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. *Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review*. Am J Clin Dermatol. 2017; 18(4):541.

McCash S, Emanuel PO. *Defining diabetic dermopathy.* J Dermatol 2011; 38(10):988-92.

Ochoa-Sánchez EP, Vega-Memije ME, Manzanares M, Arenas R. *Necrobiosis lipoídica*. Artículo de revisión. DCMQ 2011; 9(4).

Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. *Necrobiosis lipoidica: early diagnosis and treatment with tacrolimus*. Case Rep Dermatol 2011; 3(1):89-93.

Sibbald C, Reid S, Alavi A. *Necrobiosis Lipoidica*. Dermatol Clin 2015; 33(3):343-60.

Solanki LS, Singh S. *Non-healing ulcer on penis*. Int J Dermatol 2012; 51:842-844.

Thomas M, Khopkar US. *Necrobiosis lipoidica: A clinicopathological study in the Indian scenario.* Indian Dermatol Online J 2013; 4(4):288-91.

Truchuelo T, Alcántara J, Fernández-Guarino M, *et al. Photodynamic therapy for necrobiosis lipoidica is an unpredictable option: three cases with different results.* Int J Dermatol 2013; 52(12):1589–90.

Wake N, Fang JC. *Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum*. N Engl J Med 2006; 355;18.

booksmedicos.org

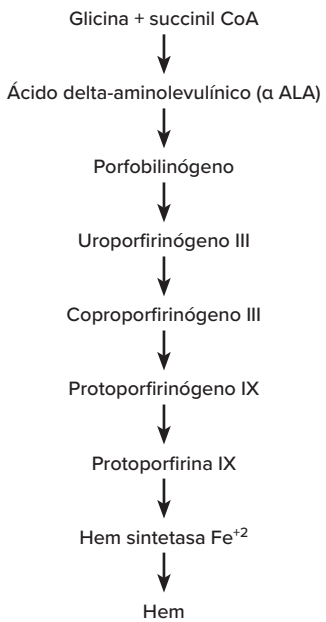
CAPÍTULO 120

Porfirias

Definición

Grupo heterogéneo de trastornos hereditarios o adquiridos del metabolismo que afectan la piel y/o el sistema nervioso central, con aumento de las porfirinas o de productos intermedios, ocasionados por deficiencia de 7 de las 8 enzimas implicadas en la biosíntesis del hem en la médula ósea o el hígado (esquema 120-1); la actividad enzimática deficiente conlleva aumento de productos intermediarios lo que permite su acumulación en ciertos tejidos y su excreción en heces/orina, son responsables de las manifestaciones clínicas. Sólo existe tratamiento sintomático.

Los síntomas cutáneos son consecuencia de niveles elevados de porfirinas en sangre. Las porfirinas inducen fotosensibilidad cutánea endógena a energía luminosa del orden de 400 nm, y alteraciones neuroviscerales en hígado, ojos, dientes, huesos, bazo, sistema nervioso central (SNC) y otros órganos.



Esquema 120-1. Biosíntesis del hem y alteraciones metabólicas de las porfirias. ALA, ácido δ-aminolevulínico; CoA, coenzima A; FQ-asa, ferroquelatasa; PBG, porfobilinógeno; PCT, porfiria cutánea *tarda*; PEC, porfiria eritropoyética congénita; PPE, protoporfiria eritropoyética; UP-geno III-CS, uroporfirinógeno III cosintetasa; UP-geno-DC, uroporfirinógeno descarboxilasa.

Se clasifican en eritropoyéticas, eritrohepáticas y hepáticas desde los puntos de vista clínico, bioquímico, enzimático y genético; también se dividen en agudas o neuroviscerales, no agudas o cutáneas, y neurocutáneas.

Clasificación

I. Eritropoyéticas.
   a) Protoporfiria eritropoyética (PPE).
   b) Porfiria eritropoyética congénita (PEC).
   c) Coproporfiria hepatoeritropoyética.
II. Eritrohepáticas
   a) Porfiria hepatoeritropoyética.
III. Hepáticas
   a) Porfiria cutánea *tarda* (PCT).
   b) Porfiria aguda intermitente.
   c) Coproporfiria hereditaria.
   d) Porfiria *variegata*.

Clasificación clínica

a) Agudas o neuroviscerales: porfiria aguda intermitente, porfiria *variegata*, coproporfiria hereditaria, plumboporfiria o Doss (deficiencia de ácido δ-aminolevulínico [ALA] deshidratasa).

b) No agudas o cutáneas: porfiria cutánea *tarda*, protoporfiria eritropoyética, porfiria eritropoyética congénita, porfiria hepatoeritropoyética y la variante homocigótica de PCT.

c) Neurocutáneas: porfiria *variegata*, coproporfiria hereditaria.

El diagnóstico es difícil de realizar dada la variabilidad en la clínica y la superposición de las alteraciones bioquí micas, lo que hace indispensable el estudio genético. Todas pueden afectar la piel con excepción de la PAI y Doss.

Protoporfiria eritropoyética

Sinonimia

Protoporfiria eritrohepática.

Definición

Enfermedad familiar por mutación en un gen que codifica para la ferroquelatasa, casi siempre autosómica dominante,

booksmedicos.org

debida a la presencia de un fotosensibilizante endógeno, la protoporfirina IX, que origina lesiones tempranas no mutilantes de tipo varioliforme, principalmente en cara; no hay porfirinuria.

Datos epidemiológicos

Es la segunda porfiria más frecuente, la prevalencia es de 1 en 75 000 a 1 en 200 000; en Escocia 1 en 43 000, suele observarse durante la niñez; predomina un poco en varones, y se agrava durante la primavera y el verano.

Etiopatogenia

Enfermedad familiar autosómica dominante por alteración del gen *FECH* (cromosoma 18q22), que codifica para la ferroquelatasa, lo cual lleva a deficiencia de la misma y exceso de un precursor normal del hem, la protoporfirina IX, fotosensibilizante endógeno que absorbe radiaciones de luz visible (410 nm), y que por una reacción fotoquímica daña de manera primaria las membranas celulares. Se ha reconocido una variedad dominante ligada al cromosoma X con alteración a nivel del ácido δ-aminolevulínico, un cuadro relacionado con anemia sideroblástica y uno parecido en niños que toman naproxeno.

Cuadro clínico

Las lesiones aparecen en las partes expuestas a la luz solar, como frente, mejillas, mentón, cuello, zona del escote y el dorso de las manos; se observan edema, vesículo-ampollas y costras que evolucionan por brotes y terminan en cicatrices varioliformes, de aspecto céreo (fig. 120-1). En los nudillos se observan lesiones hiperqueratósicas poco verrugosas, que se confunden con pápulas (fig. 120-2).

No existe hipertricosis; se observa falta de lúnula u onicólisis. Hay lagrimeo, fotofobia, conjuntivitis, y a veces dolor abdominal, colelitiasis y afección hepática (5-20%); hay aumento de osteoporosis y osteopenia.

La evolución es crónica, por brotes. Comienza entre los 2 y 3 años de edad, empeora durante la edad escolar y disminuye con el tiempo; rara vez es de aparición tardía.

Figura 120-2. PPE: lesiones en el dorso de las manos.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis y acantosis leves. En la parte superficial de la dermis y alrededor de los vasos se observan depósitos con material hialino amorfo, que corresponde a mucopolisacáridos, por lo que es PAS-positivo (fig. 120-3).

Datos de laboratorio

Hay aumento de protoporfirina libre en los eritrocitos y las heces; pueden cuantificarse por la técnica de Wranne o por un procedimiento microfluorométrico cuantitativo rápido.

Figura 120-1. PPE: lesiones varioliformes.

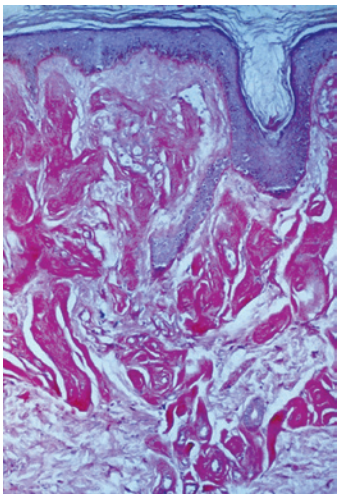


Figura 120-3. PPE: depósito de sustancia PAS-positiva (HE, 40×).

booksmedicos.org

No existe porfirinuria; puede haber alteraciones en la función hepática.

Diagnóstico diferencial

Xeroderma pigmentoso (fig. 71-1), lipoidoproteinosis, dermatitis por fotosensibilizantes (fig. 4-8), lupus eritematoso (figs. 31-1 y 32-1), pelagra (figs. 167-1 y 167-2), urticaria solar y prurigo actínico (figs. 18-1 y 18-2), además de otras porfirias.

Tratamiento

Protección física contra la luz solar y uso de protectores solares que contengan dióxido de titanio que protege de luz visible. Cloroquinas, 125 mg dos veces por semana, durante 2 a 7 meses; como dosis inicial pueden darse 250 mg/día por varias semanas. Betacarotenos por vía oral, 30 a 180 mg/día, o consumo regular de jugo de zanahoria. Algunos recomiendan vitaminas C y E, hematina, colestiramina y carbón activado; los antihistamínicos H1 reducen la reacción urticariforme, la utilización de UVB de banda estrecha es controversial. De uso reciente en Europa es el alfamelanotide, una hormona estimulante del melanocito que produce bronceado. En casos extremos, trasplante de hígado y médula ósea.

Porfiria cutánea *tarda*

Sinonimia

Porfiria hepática adquirida.

Definición

Padecimiento familiar o adquirido de aparición tardía, producido o desencadenado por sustancias hepatotóxicas como el alcohol; se manifiesta por fragilidad cutánea, ampollas e hipertricosis, principalmente en cara y dorso de las manos; se acompaña de porfirinuria.

Datos epidemiológicos

La distribución es mundial; es la porfiria más frecuente, en Estados Unidos la prevalencia es de 1 por 25 000 habitantes, en Escocia 1 por 13 000. La prevalencia es más alta en Sudáfrica, en la región bantú. Predomina en varones de 30 a 60 años de edad. Es rara en niños, en quienes sólo se han registrado 62 casos.

Etiopatogenia

Los casos familiares son raros (AD, 20%); se considera autosómica dominante por mutación en el gen que codifica para la uroporfirinógeno descarboxilasa (UROGEN), que da lugar a deficiencia de esta enzima en eritrocitos y hepatocitos y en todos los tejidos en 50% de los casos familiares. Se encuentra frecuencia muy alta de HLA-Aw32. Se han señalado causas inmunitarias y relación con porfirinoma hepático.

La forma adquirida o esporádica se debe al efecto de sustancias químicas, y afecta a individuos con predisposición genética. Participan de manera importante sustancias hepatotóxicas, principalmente alcohol, por lo que es muy frecuente en regiones en que el vino forma parte de la dieta. También depende de productos químicos como el hexaclorobenceno y derivados; el primero ocasionó una epidemia en Turquía al utilizarlo como fertilizante; puede originarse por estrógenos, como los anticonceptivos, y se observa seudoporfiria en pacientes que reciben hemodiálisis, por el cloruro de polivinilo en los tubos. Asimismo, se relaciona con fármacos como naproxeno, ácido nalidíxico, tetraciclinas, sulfonilureas, furosemida, dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), amiodarona, eritropoyetina, fenoles clorados, hierro, etretinato y finasterida.

La porfiria cutánea *tarda* de tipo I se relaciona con deficiencia de la actividad de UROGEN en el hígado; la de tipo II, en los eritrocitos y el hígado, y se ha descrito un tipo III, con deficiencia de dicha enzima en los eritrocitos, pero con cifras normales en el hígado.

Clasificación

Tipo I: esporádica o adquirida (sintomática o tóxica).
Tipo II: hereditaria (familiar).

Cuadro clínico

La localización habitual son zonas expuestas, como cara y dorso de las manos, y es menos común en antebrazos y tronco; se presenta fragilidad cutánea, que se manifiesta por la producción de erosiones con traumatismos mínimos. El síntoma principal y más frecuente es la presencia de vesiculoampollas de 1 a 3 mm, rodeadas de eritema; aparecen de manera espontánea, por efecto de la luz solar, calor o traumatismos mínimos y se acompañan de sensación de ardor o prurito; después se rompen, se cubren de costras y dejan cicatrices o quistes de *milium*. Existe hiperpigmentación difusa reticular de aspecto poiquilodérmico e hipertricosis de tipo lanugo muy abundante. En 33% de los pacientes se presentan lesiones esclerodermiformes (figs. 120-4 y 120-5).

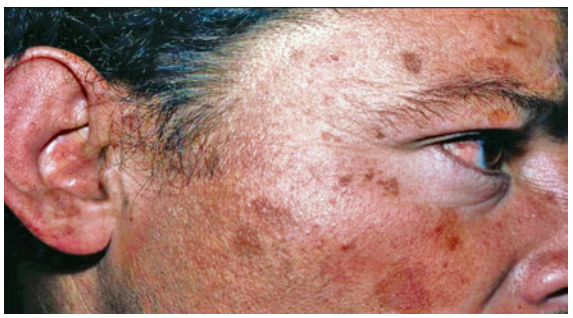


Figura 120-4. PCT: hiperpigmentación e hipertricosis facial.

booksmedicos.org

Figura 120-5. PCT: pigmentación de las manos.

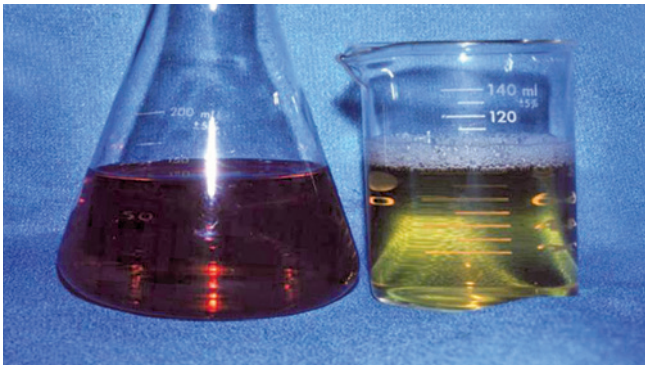


Figura 120-7. Porfirinuria y orina normal.

Hay envejecimiento prematuro de la piel, con comedones y quistes foliculares; las uñas pueden ser distróficas y pigmentadas. Son más raras la alopecia difusa y las telangiectasias centrofaciales; puede haber síntomas oculares, neuropsiquiátricos, osteomusculares, digestivos y hepáticos. El 10 a 80% de los pacientes muestra vínculo con hepatitis C o B y con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el tratamiento antiretrovial (fig. 120-6).

Datos histopatológicos

Ampolla subepidérmica con escaso infiltrado inflamatorio (fig. 120-7). Depósitos perivasculares de material hialino.

Datos de laboratorio

La luz de Wood muestra fluorescencia roja de la orina, que es más evidente al acidificar ésta y agregar talco (fig. 120-8). Se observa aumento de uroporfirinas, coproporfirinas e isocoproporfirinas en la orina, y de coproporfirinas e isocoproporfirinas en heces. Están aumentados el hierro sérico, el hepatocelular o ambos. Debe practicarse estudio de transaminasas, alfaproteina, y serológico para virus de la hepatitis B, C y VIH. El ultrasonido hepático para descartar carcinoma hepatocelular.

Figura 120-6. PCT en un paciente con infección por VIH/sida.

Diagnóstico diferencial

Excoriaciones neuróticas (fig. 50-2), *hidroa* vacuniforme (fig. 121-1), esclerosis sistémica progresiva (fig. 36-1), pelagra (figs. 167-1 y 167-2), erupción polimorfa lumínica (fig. 18-6), prurigo actínico (fig. 18-2), epidermólisis ampollar (fig. 58-1), pénfigo (fig. 38-1), penfigoide (fig. 40-1) y dermatitis herpetiforme (fig. 42-1). El término seudoporfiria se aplica a las manifestaciones clínicas e histopatológicas de la porfiria cutánea *tarda*, pero sin alteraciones bioquímicas, y se ha relacionado con diversos fármacos, exceso de radiaciones UVA, asistencia a salones de bronceado e insuficiencia renal, hemodiálisis y diálisis peritoneal.

En estos pacientes se han postulado los factores que siguen: diuréticos, hidróxido de aluminio, tubos de hemodiálisis de cloruro de polivinilo, hemosiderosis, partículas de silicona, eritropoyetina, otras sustancias fotosensibilizantes e incluso el virus de la hepatitis C (fig. 120-9).

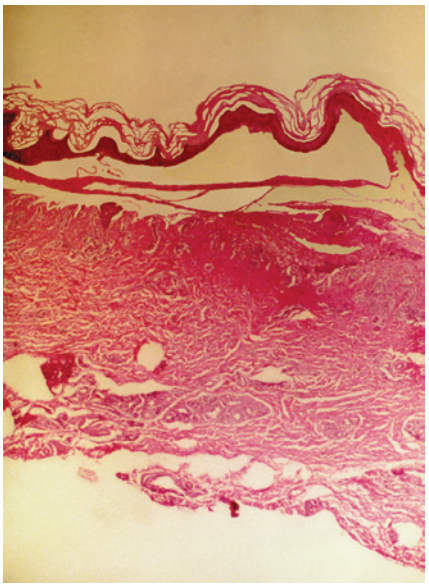


Figura 120-8. PCT: ampolla subepidérmica (HE, 20×).

booksmedicos.org

Figura 120-9. Seudoporfiria (PCT) en un paciente hemodializado.

Tratamiento

Tiene por objeto eliminar las porfirinas y el hierro acumulados en el hígado. Está indicada la flebotomía con sangría de 400 a 500 mL 1 o 2 veces al mes o 50 mL por semana, solas o combinadas con cloroquinas, 125 mg dos veces por semana; se logran mejorías de varios meses de duración. También se ha usado deferoxamina por vía subcutánea o intravenosa, o talidomida, 100 a 200 mg/día. El pronóstico es favorable; sin terapéutica en 5 a 20 años degenera en cirrosis descompensada. Se recomienda la abstinencia del consumo de alcohol. En pacientes con hepatitis se ha informado mejoría de PCT con interferón-α (IFN-α) y antirretrovirales. La seudoporfiria mejora al suspenderse los fármacos causales. Se requiere fotoprotección física y química, es especial con dióxido de titanio; protección de manos con guantes y una crema emoliente por 10 minutos en cara antes del trauma del rasurado. El manejo es multidisciplinario del dermatólogo, internista y gastroenterólogo.

Porfiria eritropoyética

Sinonimia

Porfiria de Günther.

Definición

Enfermedad muy rara, autosómica recesiva, por mutación en el gen que codifica para la uroporfirinógeno III sintasa, que se manifiesta desde el nacimiento con orina de color café (marrón) como consecuencia de porfirinuria, y marcada fotosensibilidad con vesículas e hipertricosis en partes expuestas, que originan mutilaciones en los pabellones auriculares, la nariz y los dedos. Se acompaña de anemia hemolítica, esplenomegalia y poca esperanza de vida.

Datos epidemiológicos

Afecta a ambos sexos; se inicia en etapas muy tempranas de la niñez. Es rara, se informa 1 caso por 1 millón en Escocia. Se han registrado alrededor de 250 casos y se ha descrito en gatos, cerdos y ganado vacuno.

Etiopatogenia

Enfermedad autosómica recesiva por mutación en el gen que codifica para la uroporfirinógeno III sintasa (UROGEN III) situado en el cromosoma 10q25.2q26. Se debe a la presencia de diferentes cantidades de porfirinas en diversos tejidos, incluso huesos y dientes; el defecto enzimático se encuentra principalmente en la cosintetasa de uroporfirinógeno III. Las lesiones se deben a fotosensibilidad o traumatismos mínimos. Se relaciona con anemia hemolítica y hepatosplenomegalia.

Cuadro clínico

El primer signo desde el nacimiento o durante la niñez es la orina de color café oscuro. Las manifestaciones dermatológicas sobrevienen en áreas expuestas a la luz solar, en particular cara y dorso de las manos; se observan vesículas y ampollas que dejan cicatrices varioliformes; después aparecen hiperpigmentación o poiquilodermia, esclerosis e hipertricosis de tipo lanugo en cara y tronco (fig. 120-10).

Los dientes deciduos son de color rojo oscuro, y los permanentes, pardos (eritrodoncia). Los datos oculares son fotofobia, queratoconjuntivitis y ectropión.

Después de años se encuentra anquilosis, pérdida de uñas, resorción de las falanges distales y mutilaciones en dedos, nariz y pabellones auriculares, así como aparición de neoplasias; ocurre esplenomegalia.

Figura 120-10. Porfiria eritropoyética.

booksmedicos.org

Datos histopatológicos

Ampolla subepidérmica con infiltrados inflamatorios mínimos y depósitos perivasculares de material hialino, positivo a la tinción de PAS.

Datos de laboratorio

En ampollas, dientes y orina se observa fluorescencia roja con luz de Wood. Hay anemia hemolítica. En el plasma existe disminución de uroporfirinógeno III sintasa. En orina, heces y sangre, las uroporfirinas y coproporfirinas están altas (fig. 120-7).

En el diagnóstico prenatal por amniocentesis se encuentra deficiencia de UROGEN III sintasa en el líquido amniótico.

Diagnóstico diferencial

Epidermólisis ampollar (figs. 58-1 y 58-2), *hidroa* vacuniforme (fig. 121-1), penfigoide (fig. 40-1), prurigo actínico (fig. 18-1), tuberculosis luposa (fig. 83-5), xeroderma pigmentoso (fig. 71-1) y otras porfirias.

Tratamiento

Protección adecuada y extrema contra la luz solar y artificial. Son poco eficaces las pantallas solares como las que se usan en el prurigo actínico. Si ocurre hemólisis ostensible se indican transfusiones de eritrocitos para suprimir la eritropoyesis; la esplenectomía produce mejoría apenas transitoria. También proporcionan escasa protección las cloroquinas, 125 mg dos veces por semana, o los betacarotenos, 30 a 180 mg/día durante varios meses. Se puede requerir trasplante de médula ósea.

La esperanza de vida suele ser breve a pesar del tratamiento.

Porfirias poco frecuentes

Coproporfiria eritropoyética

Enfermedad autosómica dominante muy rara, se caracteriza por fotosensibilidad y aumento de coproporfirinas y protoporfirinas eritrocíticas.

Porfiria aguda intermitente o sueca

Es la más frecuente de las formas agudas, predomina en Escandinavia, 1.5 en 100 000 y en Argentina se han identificado 101 familias. Es autosómica dominante por mutación en el gen que codifica para la porfobilinógeno diaminasa (PBGD) y causa deficiencia en la sintetasa de hidroximetilbilano (HMBS) y produce enfermedad hepática. Se manifiesta por dolor abdominal, vómito y signos neurológicos; no se observa antes de la pubertad, ni se acompaña de fotosensibilidad. Durante el embarazo se incrementan las crisis, sobre todo si se toman medicamentos con metabolismo hepático y que sean dependientes del citocromo P450; puede haber hiperémesis.

Coproporfiria hereditaria o idiopática

Es autosómica dominante, por mutación en el gen que codifica para la coproporfirinógeno oxidasa (COPROGEN) del cromosoma 3q12. Es muy rara (menos de 50 casos), se estiman 2 casos por 1 millón en Dinamarca. Aparece a cualquier edad, predomina entre los 30 y 40 años de edad, y en mujeres. Las manifestaciones cutáneas son de PCT y las agudas de PII. Hay fotosensibilidad en zonas expuestas y síntomas abdominales, así como alteraciones hepáticas y neuropsiquiátricas dependientes de medicamentos.

Porfiria hepatoeritropoyética

Es muy rara, se han informado 40 casos en Estados Unidos y Europa; es autosómica dominante o recesiva por mutación en el gen que codifica para la uroporfirinógeno descarboxilasa (UROGEN), con notoria disminución de esta enzima. En clínica simula porfiria eritropoyética, y en los estudios bioquímicos, lo hace como porfiria cutánea *tarda* (forma homocigótica). Su inicio ocurre entre 1 y 4 años de edad. Se presenta fotosensibilidad acentuada, vesículas, cicatrices, hipertricosis, lesiones esclerodermiformes, anemia hemolítica, eritrodoncia y mutilaciones.

Porfiria *variegata*, porfiria mixta, protocoproporfiria hereditaria o PCT hereditaria

Es rara, salvo en Chile y Sudáfrica, donde la incidencia es de 1 en 300-1 000 individuos blancos descendientes de alemanes que emigraron de Holanda y son conocidos como sudafricanos *capecoloured*. Es autosómica dominante por mutación del gen que codifica para la protoporfirinógeno oxidasa (PROTOGEN) que causa deficiencia del 50% de la actividad de esta enzima. Es rara antes de la pubertad, predomina entre los 15 y 30 años de edad. Las manifestaciones cutáneas son de PCT y las agudas de PIA. Es precipitada por medicamentos (barbitúricos, estrógenos, griseofulvina, sulfonamidas), infecciones, fiebre, alcohol y embarazo.

Porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa, plumboporfiria

Es muy rara y autosómica recesiva; existen menos de 10 casos informados. Se observan manifestaciones neurológicas y ausencia de fotosensibilidad.

Tratamiento

Para tratar la porfiria aguda intermitente hay que identificar factores desencadenantes (medicamentos, alcohol, infecciones, estrés) y evitarlos; manejo de náuseas y vómito, y

booksmedicos.org

compuestos hematínicos como hemarginato o hematina por vía intravenosa. El tratamiento está dirigido a reducir la producción de ALA (neurotóxico), por la disminución de la actividad de la enzima aminolevulinato sintetasa. Si no se tratan los ataques agudos, se puede afectar el SNC, periférico y autonómico y provocar parálisis, falla respiratoria e hiponatremia, coma y muerte.

En protoporfirias se experimenta el afamelanotide, un análogo de la hormona estimulante del melanocito que reduce fototoxicidad. En porfiria y protoporfirias eritropoyéticas el uso de quelantes es controversial por la posibilidad de deficiencia iatrogénica de hierro. Vigilancia en una unidad de cuidados intensivos o en un centro de atención a pacientes con porfirias.

Lo más importante es la fotoprotección y la instrucción del paciente. Para el uso de medicamentos en las formas agudas se puede recurrir al sitio web de Noruega NAPOS (http://www.drugs-porphyria.org/).

Bibliografía

Arenas R. *Protoporfiria eritropoyética: estudio de dos casos*. Dermatología Rev Mex 1975;19(1):3-18.

Bickers D, Frank J. *The porphyrias.* En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, *et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. Vol. 2. New York. McGraw-Hill 2012:153873.

Cassiman D, Vannoote J, Roelandts R, *et al. Porphyria cutanea tarda and liver disease. A retrospective analysis of 17 cases from a single centre and review of the literature.* Acta Gastroenterol Belg 2008; 71(2):237-42.

Cerbino GN, Gerez EN, Varela LS, *et al. Acute intermittent porphyria in Argentina: an update*. Biomed Res Int 2015;2015:946387. doi: 10.1155/2015/946387. Epub 2015 May 17.

Dawe R. *An overview of the cutaneous porphyrias*. F1000Res. 2017 Oct 30;6:1906. doi: 10.12688/f1000research.10101.1. eCollection 2017.

Edel Y, Mamet R. *Porphyria: What Is It and Who Should Be Evaluated?* Rambam Maimonides Med J. 2018 Mar 15:1-12. doi: 10.5041/RMMJ.10333

Granata BX, Baralle M, De Conti L, *et al. Characterization of Variegate Porphyria Mutations Using a Minigene Approach*. JIMD Rep. 2015;20:39–44.

Green JJ, Manders S. *Pseudoporphyria.* J Am Acad Dermatol 2001; 44(1):100-8.

Horner ME, Alikhan A, Tintle S, *et al. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology.* Int J Dermatol 2013; 52(12):1464-80.

Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, *et al. Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyria*. N Engl J Med 2015 2;373(1): 48-59.

Lecha M, Puy H, Deybach JC. *Erythropoietic protoporphyria.*

Mascaro JM, Santoiani P, Miura T. *Symposium of Porphyrias. XVI Congressus Internationalis Dermatologie.* Madrid. Editorial Garsi 1982:7-100.

Mendoca F, Costa-Martins JE. *Porphyria cutanea tarda.* An Bras Dermatol 2006;81(6):573-81.

Minder EI, Barman-Aksözen J. *Iron and erythropoietic porphyrias*. Blood 2015;126:130-132.

Munoz C, Herrero-Mateu CH.*Porfirias cutáneas.* Med Cutan Iber Lat Am 2005; 33(5):193-210.

Orphanet J Rare Dis 2009; 4:19.

Puy H, Gouya L, Deybach JC. *Porphyrias.* Lancet 2010; 375(9718):924-37.

Schulenburg-Brand D, Katugampola R, Anstey AV, Badminton MN. *The cutaneous porphyrias.* Dermatol Clin 2014; 32(3):369-84.

Soriano E, Catalá MT, Lacruz J, *et al. Porfiria cutánea tarda y virus de la inmunodeficiencia humana*. Rev Clin Esp 1993;192(3):120-2.

Tamayo L, Ruiz-Maldonado R, Ridaura C. *Porphyria cutanea tarda symptomatica in children treated with chloroquine: report of four cases with control liver biopsies.* J Dermatol 1985; 12: 329-40.

Tintle S, Alikhan A, Horner ME, *et al. Cutaneous porphyrias part II: treatment strategies.* Int J Dermatol 2014; 53(1):324.

Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, *et al. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: Recommendations for diagnosing acute porphyrias.* Eur J Intern Med 2014; 25(6):497-505.

Wolff C, Armas Merino R. *Porfiria y embarazo. Revisión de 17 mujeres.* Rev Med Chil 2008; 136(2):151-6.

Young J, Conte D. *Porphyrias and porphyrins.* Int J Dermatol 1991; 30:399-406.

booksmedicos.org

Hidroa vacuniforme y linfoma tipo hidroa

CAPÍTULO 121

Definición

Fotodermatosis rara de causa desconocida, que suele iniciarse en la edad escolar y remite después de la pubertad. Se ubica en las partes expuestas a la luz solar, como cara y dorso de las manos; se caracteriza por papulovesículas y vesiculoampollas que dejan cicatrices varioliformes; no hay afección sistémica. Existe una forma grave que se relaciona con linfoma (linfoma tipo hidroa).*

Datos epidemiológicos

Es más frecuente en la raza blanca y en niños en edad escolar (80%), la mayoría se diagnostica de los 13 a 18 años; las formas graves se han descrito en poblaciones orientales y en Latinoamérica. Afecta a ambos sexos, pero predomina en varones, con una proporción de 2-5:1; se han observado casos familiares.

Etiopatogenia

Es una fotodermatosis pura de origen desconocido, aunque se postulan factores genéticos y ambientales; las lesiones aparecen 8 a 12 horas después de exposición a la luz solar.

En 50% de los pacientes las pruebas con luz ultravioleta A (UVA) y B (UVB) generan reactivación del cuadro clínico; también se ha observado reparación inadecuada del daño del DNA de fibroblastos por rayos ultravioleta. Se ha confundido con las porfirias; incluso algunos autores la han considerado como una variedad de ellas, pero no se presenta anormalidad de porfirinas. La hidroa estival puede colocarse en un extremo del espectro de fotosensibilidad, como una forma clínica relacionada con dermatitis atópica en 25%, y cuya reacción es insuficiente para dejar cicatrices.

Mediante estudios de hibridación *in situ* se ha demostrado infección latente por virus de Epstein-Barr (67%), y vínculo con trastornos linfoproliferativos de células T (CD4+) (17%). Ruiz Maldonado originalmente llamó a esta forma "paniculitis vasculítica cicatrizante edematosa con potencial maligno"; también se conoce como linfoma cutáneo angiocéntrico de células T de la niñez.

Clasificación

Clásica y grave (linfoma tipo hidroa o paniculitis vasculítica edematosa cicatrizal).

Cuadro clínico

Se localiza casi exclusivamente en las partes expuestas: mejillas, dorso de la nariz, pabellones auriculares, zona del escote, antebrazos y dorso de las manos; se caracteriza por pápulas lenticulares que se transforman en vesiculoampollas pequeñas y luego en pústulas que al secarse o presentar necrosis dejan cicatrices varioliformes. Puede afectar los labios; es posible que haya queratitis, que deja opacidades corneales; asimismo puede observarse distrofia ungueal.

Las lesiones aparecen en horas y las cicatrices en semanas. La evolución es crónica, con recurrencias en verano por la exposición a la luz solar. Las lesiones son pruriginosas o ardorosas; se acompañan de malestar general e incluso fiebre. En general ocurre mejoría con la edad y la dermatosis es poco notoria en la adolescencia.

En casos graves o en el linfoma tipo hidroa existe edema intenso y grandes ampollas, costras, cicatrices y úlceras (fig. 121-1); puede haber dolor abdominal, náuseas y vómito, hepatoesplenomegalia, síndrome de desgaste, úlceras orales, gingivoestomatitis o periodontitis e hipersensibilidad a la picadura de insectos; la muerte puede ocurrir por progresión de la enfermedad o infecciones concurrentes.

Datos histopatológicos

Necrosis focal de la epidermis y de la dermis superficial; hay hendiduras, espongiosis o vesículas intraepidérmicas o dermoepidérmicas, con infiltrados inflamatorios predominantemente linfocíticos alrededor de vasos y anexos.

En la forma grave se presenta necrosis de la epidermis, edema intersticial en la dermis y paniculitis (septal o lobulillar), vasculitis o ambas. En algunos casos se ha encontrado expresión de CD4, CD8, CD45RO o CD56. En pacientes mexicanos se ha encontrado CD3 y otros marcadores de citotoxicidad.

Datos de laboratorio

Puede haber positividad en las pruebas de fotoprovocación, aumento de la deshidrogenasa láctica y positividad en el

* La seudohidroa o linfoma con aspecto de hidroa predomina en Asia (Japón, Corea, Taiwán) y Latinoamérica (México, Perú, Guatemala), donde también predomina la infección crónica activa por virus de Epstein-Barr (EBV).

booksmedicos.org

Figura 121-1. **A** y **B.** Hidroa vacuniforme.

estudio serológico para anticuerpos anti-EBV o por determinación de este virus mediante PCR en tiempo real.

Diagnóstico diferencial

Erupción polimorfa lumínica (fig. 18-6); xeroderma pigmentoso (fig. 71-1); lupus discoide (fig. 31-1); porfirias, en especial protoporfiria eritropoyética (figs. 120-1 a 120-5) y lipoidoproteinosis.

Tratamiento

Protección contra la luz solar con filtros solares (cap. 1). Cloroquinas, 125 a 250 mg/día; talidomida (con anticoncepción estricta; cap. 82), 100 a 200 mg/día (véase cap. 169), o betacarotenos, 60 a 180 mg/día, durante varias semanas o meses; algunos pacientes mejoran con la administración de aciclovir o valaciclovir. En casos graves se usa prednisona o talidomida (véase cap. 169), o ambas de manera cíclica; si hay linfoma, citotóxicos, o interferón-α por vía IM. Se puede administrar profilaxis con UVB de banda angosta y PUVA.

Bibliografía

Almeida HL, Kopp J, Jorge VM, *et al. Extensive hydroa vacciniforme.* An Bras Dermatol 2013; 88(4):620-2.

Chen CC, Chang KC, Medeiros LJ, Lee JY. *Hydroa vacciniforme and hydroa vacciniforme-like T-cell lymphoma: an uncommon event for transformation*. J Cutan Pathol 2016;43(12):1102-1111.

Doeden K, Molina-Kirsch H, Perez E, *et al. Hydroa-like lymphoma with CD56 expression*. J Cutan Pathol 2008; 35(5):488-94.

Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, *et al. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan.* Pediatr Int 2014; 56(2):159-66

Haddad JM, Monroe HR, Hardin J, *et al. Hydroa vacciniforme: a rare photodermatosis.* Dermatol Online J 2014; 20(8).

Hamada T, Nakamura S, Ko YH, *et al. Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphomas in the elderly: the first consensus meeting in Kofu 2013.* J Dermatol 2014; 41(1):40-2.

Ibarra-Durán G, Rodríguez-Jurado R, Rodríguez-Moguel L, Valencia-Mayoral P. *Linfoma T cutáneo angiocéntrico en una niña con hidroa vacuniforme*. Dermatología Rev Mex 1991; 35(5):344-8.

Lysell J, Wiegleb Edstrom D, Linde A, *et al. Antiviral therapy in children with hydroa vacciniforme*. Acta Derm Venereol 2009; 89(4):393-7

Magaña M, Massone C, Magaña P, Cerroni L. *Clinicopathologic Features of Hydroa Vacciniforme-Like Lymphoma: A Series of 9 Patients*. Am J Dermatopathol 2016;38(1):20-5.

Mendoza N, Diamantis M, Arora A, *et al. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus infection*. Am J Clin Dermatol 2008; 9(5):295-305.

Nishizawa A, Satoh T, Takayama K, Yokozaki H. *Hydroa vacciniforme with mucosal involvement and recalcitrant periodontitis and multiple virus re-activators after sunexposure*. Acta Derm Venereol 2010; 90(5):498-501.

Park HY, Park JH, Lee KT, *et al. A case of hydroa vacciniforme.* Ann Dermatol 2010; 22(3):312-5.

Rodríguez-Pinilla SM, Barrionuevo C, García J, *et al. EBV associated cutaneous NK/T-cell lymphoma: review of a series of 14 cases from Peru in children and young adults*. Am J Surg Pathol 2010; 34(12):1773-82.

Ruiz-Maldonado R, Millán-Parrilla F, Orozco-Covarrubias ML, *et al. Edematous, scarring vasculitic panniculitis: a new multisystemic disease with malignant potential.* J Am Acad Dermatol 1995; 32:37-44.

Shi JQ, Chen QX, Li SF, Li W. *Hydroa vacciniforme-like cutaneous T-cell lymphoma.* Indian J Dermatol 2014; 59(1):91-3.

Takeuchi T, Kamide R. *Severe hydroa vacciniforme-like eruptions confined to sun-exposed areas*. J Dermatol 2011; 38(4):386-9.

Verneuil L, Gouarin S, Comoz F, *et al. Epstein-Barr virus involvement in the pathogenesis of hydroa vacciniforme: an assessment of seven adult patients with long-term followup*. Br J Dermatol 2010; 163(1):174-82.

Wu YH, Chen HC, Hsiao PF, *et al. Hydroa vacciniforme like Epstein-Barr virus-associated monoclonal T-lymphoproliferative disorder in a child*. Int J Dermatol 2007; 46(10):1081-6.

Xie JL, Chen GY, Jin Y, *et al. Hydroa vacciniforme present for 48 years with cytotoxic CD4+ T cell infiltration and Epstein-Barr virus infection.* Br J Dermatol 2012; 166(2):449-51.

Xu Z, Lian S. *Epstein-Barr virus-associated hydroa vacciniforme-like cutaneous lymphoma in seven Chinese children*. Pediatr Dermatol 2010; 27(5):463-469.

Yang YQ, Fan L, Wang L, *et al. Systemic lymphoma arising from hydroa vacciniforme-like lymphoma: report of two cases with review of literature.* Int J Clin Exp Pathol 2014; 7(9):6403-8.

booksmedicos.org

Xantomas

CAPÍTULO 122

Definición

Placas de aspecto nodular o papular que son la expresión cutánea de depósitos de lípidos en la piel (intracelular y dérmico); pueden ser normolipémicos o dislipémicos, con alta proclividad a depositarse también en endotelio vascular, tendones y ojos. Estos últimos se presentan como manifestación del aumento de la concentración total de lipoproteínas —esto es, en las hiperlipoproteinemias— y son indicativos de riesgo aterógeno, debido a su fisiopatología similar. Los defectos metabólicos se relacionan con una expresión fenotípica característica.

Clasificación

Se subdividen en eruptivos, tuberosos o tuberoeruptivos, tendinosos y planos, que pueden ser palmares, estriados, intertriginosos o xantelasma. Esta clasificación fue considerada sencilla y práctica, aunque una más reciente y completa se basa en la expresión fenotípica de las lipoproteinemias.

Datos epidemiológicos

Los xantomas son importantes señales de alerta de una variedad de enfermedades cutáneas y sistémicas y, a veces, son su primera manifestación. Ciertos xantomas son sospecha diagnóstica inmediata de hiperelipidemia heredada, como el xantoma *striatum palmare* para disbetalipoproteinemia familiar, y los xantomas intertriginosos para hipercolesterolemia homocigota familiar. Su detección y diagnóstico precoces permiten identificar enfermedades sistémicas, como la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, con la consiguiente reducción de su morbilidad y mortalidad. La elección del tratamiento depende del tipo de enfermedad de base y no de la forma clínica del xantoma.

Las hiperlipoproteinemias más frecuentes son los tipos II, IV y V. Se presentan en adultos, salvo el tipo I, que lo hace en niños. La coronariopatía es 1 de las 10 causas más importantes de muerte en México, y está en relación directa con la concentración plasmática de colesterol, sobre todo durante el quinto decenio de la vida.

Etiopatogenia

Los depósitos de lípidos en piel a otras estructuras y órganos, como los vasos, son la consecuencia de un trastorno de la concentración de lipoproteínas totales, determinado por factores genéticos en los tipos I, II y III, con influencia de factores endógenos o exógenos. Las hiperlipoproteinemias, según su relación con los lípidos plasmáticos, pueden clasificarse en hiperlipidémicas, normolipidémicas e hipolipidémicas.

Las lipoproteínas transportan lípidos y proteínas; forman una estructura que consta de una cubierta hidrosoluble de apoproteínas, fosfolípidos y colesterol libre, y un núcleo de lípidos no polares que forman ésteres de colesterol y triglicéridos. Debido a su insolubilidad, viajan en la circulación como complejos de lipoproteínas y apoproteínas. A su vez, estos complejos de proteínas sirven como ligandos a receptores específicos, facilitando el transporte transmembrana y regulando actividades enzimáticas.

Se clasifican de acuerdo con su densidad, de la siguiente manera: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Existen cinco tipos de lipoproteínas y dos vías metabólicas: una exógena, que proviene de la dieta, y una endógena, del metabolismo de lípidos sintetizados en hígado; las anormalidades de lipoproteínas predisponen a la aterogénesis o a la aparición de xantomas, que se forman a partir de los lípidos de las lipoproteínas circulantes que se producen en exceso. Éstos cruzan las células endoteliales y se acumulan dentro de ellas. En ausencia de hiperlipidemia, la síntesis de lípidos es *de novo*. Los xantomas eruptivos se producen por acumulación de triglicéridos y pueden desaparecer con rapidez porque éstos se desintegran con mayor facilidad que el colesterol; los xantomas tuberosos y tendinosos se componen principalmente de colesterol.

Cuadro clínico

Los xantomas son elevaciones cutáneas amarillentas o rojizas, puntiformes o en placas de tamaño variable, por lo general redondeados, y con límites casi siempre precisos que permiten clasificarlos como seudopápulas o seudonódulos (cuadros 122-1 a 122-3 y figs. 122-1 a 122-3).

Los *xantomas eruptivos* (fig. 122-2) aparecen de manera repentina; las lesiones miden 1 a 3 mm, son múltiples, tienen forma de lenteja o cabeza de alfiler, son de color amarillo-anaranjado o rosado, están rodeadas de un halo inflamatorio, son indoloras, y pueden acompañarse de prurito; son evanescentes, desaparecen al disminuir los lípidos; predomi-

booksmedicos.org

Cuadro 122-1. Clasificación clásica de las hiperlipoproteinemias según Fredrickson, Less y Levy (modificada por la OMS en 1971).

Tipo I. Hiperquilomicronemia.
Tipo II. Hiperbetalipoproteinemia (hipercolesterolemia).
a) Con cifras normales de lipoproteínas de muy baja densidad.
b) Con cifras altas de lipoproteínas de muy baja densidad.
Tipo III. Disbetalipoproteinemia o enfermedad de β flotante o amplia.
Tipo IV. Hiperbetalipoproteinemia.
Tipo V. Hiperquilomicronemia e hiperprebetalipoproteinemia.

nan en nuca, nalgas, espalda, tórax, abdomen, áreas intertriginosas, boca y extremidades. Pueden mostrar fenómeno de Köebner. Las lesiones suelen remitir en semanas y curar dejando cicatrices queloides residuales. En esta variante de xantomas, se ha descrito la "xantomatización distrófica" en sitios donde previamente ha existido lesión por herpes zóster, lo que equivale a una respuesta isotópica de Wolf.

Estas lesiones suelen relacionarse con hipertrigliceridemia, quilomicronemia primaria o secundaria, diabetes no controlada, síndrome nefrótico, pancreatitis aguda, alcoholismo, isotretinoína, hipotiroidismo, colestasis, inhibidores de las proteasas, olanzapina y reemplazo estrogénico, deficiencia de Apo-C2, hipertrigliceridemia familiar tipos IV y V, o deficiencia de lipoproteinlipasa tipo I. Esta enzima precisa de niveles mínimos de insulina funcionante en sangre periférica, su falta de acción o la resistencia a la misma, conducen a una deficiencia adquirida a, la ya mencionada lipoproteinlipasa I. Es por ello que algunos autores han propuesto el término de "dislipemia diabética". La diabetes es una de las causas más frecuentes de hipertrigliceridemia secundaria. Otras causas frecuentes son la cirrosis hepática, el hipotiroidismo y la pancreatitis.

Los *xantomas tendinosos* (fig. 122-3) son placas profundas subcutáneas, firmes, de 1 cm o más de diámetro, cubiertas de piel normal; se sitúan en fascias, ligamentos y a lo largo de los tendones de manos, pies, codos, rodillas y

Cuadro 122-3. Relación entre xantomas e hiperlipoproteinemias.

	I	II	III	IV	V
Tendinosos		+	+		
Tuberosos		+	+		
Eruptivos	+		+	+	+
Palmares			+		
Estriados		+	+		
Xantelasma		+	+		

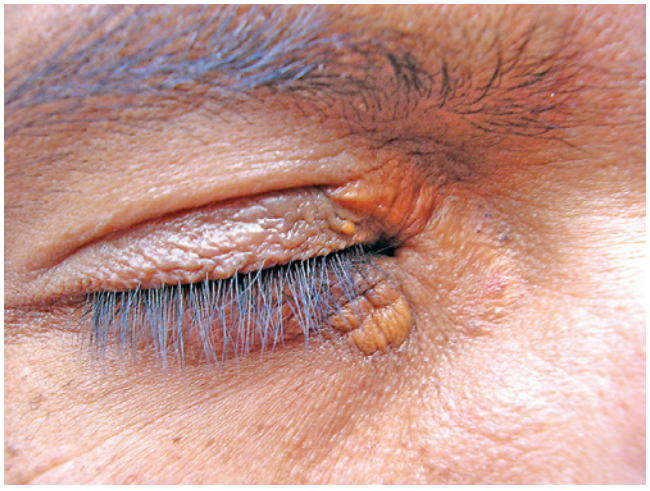


Figura 122-1. Xantelasma.

Cuadro 122-2. Clasificación fenotípica de las lipoproteinemias.

Hipercolesterolemia aislada: aumento del colesterol de LDL.
Hipertrigliceridemia aislada: aumento de triglicéridos.
Hiperlipidemia mixta: aumento del colesterol de LDL y de triglicéridos.
Colesterol de HDL bajo aislado: disminución del colesterol de HDL.
LDL: betalipoproteínas (de baja densidad).
HDL: alfalipoproteínas (de alta densidad).

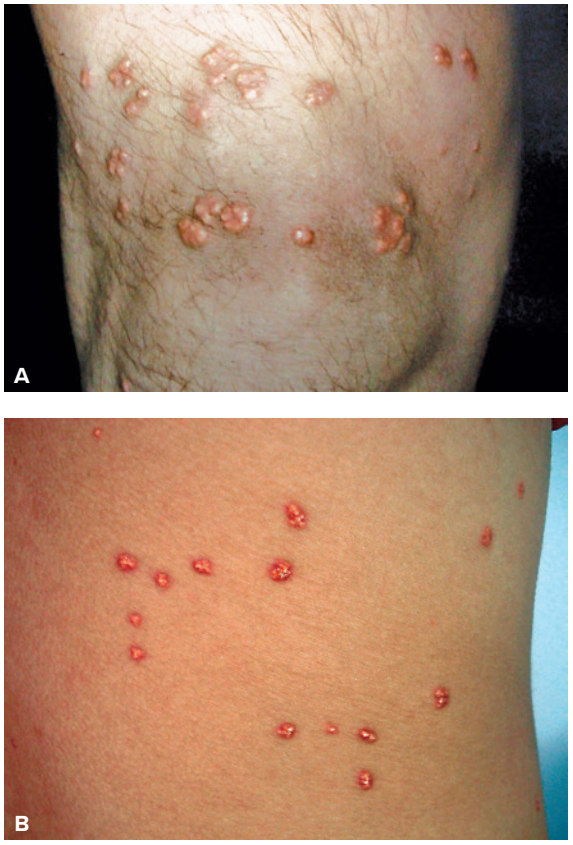


Figura 122-2. **A** y **B.** Xantomas eruptivos.

booksmedicos.org

Figura 122-3. Xantomas tendinosos.

tobillos; casi nunca desaparecen y pue den ser dolorosas y predisponer el traumatismo recurrente Son casi patognomónicos de hipercolesterolemia familiar heterocigótica tipo II; también se presentan en entidades como un defecto familiar de Apo-B, disbetalipoproteinemia tipo III, sitosterolemia y xantomatosis cerebrotendinosa. Su presencia incrementa el riesgo cardiovascular.

Por su parte, los *xantomas tuberosos* (fig. 122-4) son formaciones semiesféricas irregulares de consistencia firme, de aspecto nodular, de color amarillo-anaranjado, indoloros, de tamaño variable y de límites bien definidos; se localizan en las superficies de extensión sujetas a traumatismos, como codos, rodillas, nalgas, tobillos y articulaciones interfalángicas; durante la fase aguda inflamatoria se denominan tuberoeruptivos; suelen acompañarse de xantomas tendinosos y planos.

Se relacionan con mayor frecuencia con hiperlipoproteinemias primarias, hipercolesterolemia familiar homocigótica tipo II, y sitosterolemia, y los tuberoeruptivos con la disbetalipoproteinemia familiar tipo III. Los tuberosos y difusos llegan a relacionarse con gammapatía monoclonal.

Figura 122-4. Xantoma tuberoso.

Los *xantomas planos* son formaciones amarillentas que miden 0.5 a 5 cm de diámetro; apenas hacen relieve; pueden localizarse en cabeza, cuello, tronco y extremidades; persisten por tiempo indefinido; los palmares, intertriginosos y estriados son variedades que siguen los pliegues de flexión en las manos (xantoma *striatum palmare,* que de manera particular ocurren en los pacientes con cirrosis biliar primaria y son patognomónicos de disbetalipoproteinemia primaria); son placas apenas observables en forma de estrías de color amarillento; pueden afectar pliegues. En las palmas se relacionan con disbetalipoproteinemia familiar tipo III, y cuando son intertriginosos, con hipercolesterolemia familiar homocigótica tipo II. En pacientes con xantoma plano difuso normolipémico es importante descartar la presencia subyacente de gammopatía monoclonal de significado indeterminado (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) generalmente IgG o bien, como una franca condición paraneoplásica que advierte sobre un trastorno mielo y linfoproliferativo, de los que el mieloma múltiple es la entidad de más frecuente asociación y, en menor frecuencia, enfermedad de Waldenström y leucemia linfocítica crónica.

Otra variante es el *xantelasma palpebrarum* (fig. 122-1), una variante de xantoma plano que se localiza en los párpados superiores y menos a menudo en los inferiores, principalmente en el canto interno. Las lesiones son de color blanco-amarillento, o de tinte grisáceo o negruzco; predominan en adultos, y es muy raro que muestren involución espontánea. Es el menos específico como marcador de hiperlipidemias; se relaciona con hipercolesterolemia familiar tipo II y disbetalipoproteinemia familiar tipo III; pueden acompañar a otros xantomas y en 50% se presentan en normolipémicos. Independientemente de las concentraciones de colesterol o triglicéridos, representan la elevación de apolipoproteína B y descenso de nivel de apolipoproteína A1, siendo a su vez, alto el riesgo de incremento subclínico del espesor de la íntima carotídea, ateroesclerosis, predisposición a infarto del miocardio, enfermedad cardiaca isquémica y, por ende, muerte a temprana edad en la población general.

Datos histopatológicos

En la dermis, macrófagos espumosos llenos de lípidos (lipidizados) que presentan un núcleo evidente (fig. 122-5); dichas células son más superficiales, como en el caso de los xantomas planos, y se ubican en la dermis profunda cuando se trata de xantomas tuberosos y tendinosos. Pueden observarse, además, células multinucleadas de tipo Touton. Para la biopsia debe solicitarse un procesamiento especial para lípidos. Este material puede resaltarse mediante tinción con rojo oleoso.

Datos de laboratorio

Por razones terapéuticas, es importante definir cada categoría de lipoproteinemia, aunque es difícil debido a la simili-

booksmedicos.org

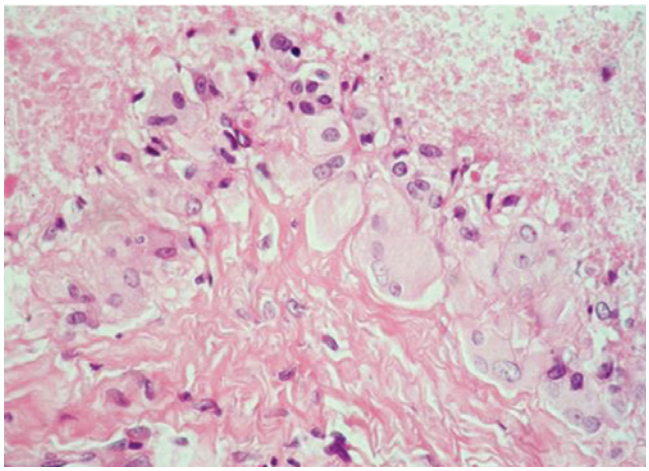


Figura 122-5. Macrófagos espumosos en xantomas (HE, 20×).

tud clínica y los resultados del laboratorio. El diagnóstico se basa en la historia (incluyendo la familiar), presencia, tipo y distribución de xantomas. Las determinaciones a través del laboratorio de los niveles de colesterol, triglicéridos en suero y HDL-colesterol, permiten calcular subsecuentemente LDL y VLDL.

La "prueba del refrigerador" (plasma almacenado a bajas temperaturas durante la noche) permite una apreciación inicial, es decir, si hay una capa cremosa sobrenadante al plasma, los quilomicrones están presentes. De igual forma, cuando se presenta una alta concentración de lipoproteína VLDL o remanente IDL, el plasma es turbio.

Así que son de utilidad diagnóstica las mediciones de colesterol, triglicéridos, electroforesis de proteínas, observación del suero en reposo y refrigeración durante 24 horas. Pueden requerirse radiografías, xerografías o ecografía. Como investigaciones específicas se consideran: cromatografía gas-líquida de alta definición para buscar sitosterolemia, cromatografía de gas en orina para xantomatosis cerebrotendinosa e inmunoelectroforesis o inmunofijación para detectar proteínas M.

Otros estudios

Estudio cardiológico, de medicina interna y fondo de ojo.

Diagnóstico diferencial

Tofos gotosos (fig. 118-1), tumor de células gigantes, dermatofibroma (fig. 139-3), eritema *elevatum diutinum* (fig. 164-1), granuloma anular (fig. 139-1), nódulos reumatoides, lepra lepromatosa (fig. 82-3), siringomas eruptivos (fig. 146-2), tubercúlides (figs. 83-11 a 83-13), leiomiomas, comedones gigantes, porfirias (figs. 120-1 a 120-10), mixedema, xantoderma por hipercarotenemia y xantoma verruciforme.

122a • Xantoma verruciforme

Es una lesión mucocutánea, inflamatoria, benigna y rara, de causa desconocida. No se asocia a hiperlipidemia. Se ha informado sobre todo en mucosa masticatoria; en ocasiones afecta la piel. Ocurre primariamente en mucosa oral, y se ha reportado en esófago y área anogenital. Frecuentemente, es consecuencia de linfedema subyacente. Se presenta en ambos sexos y se ha relacionado con infección por virus del papiloma humano (VPH), gammapatía monoclonal, crioglobulinemia, pénfigo, epidermólisis ampollar, enfermedad injerto contra huésped, liquen escleroso, trastornos mieloproliferativos, adenocarcinoma y muestra vínculo con el síndrome CHILD (hemidisplasia congénita con eritrodermia ictiosiforme y defectos en las extremidades). Es una lesión asintomática rara, distinguible preferentemente por examen histopatológico (alta similitud con verruga viral). Cuando el tumor es extraoral, afecta el pene, escroto, o vulva, por lo que se ha sugerido el acrónimo 'Vegas' (*Verruciform Genital-Associated*). En el estudio histopatológico se encuentran histiocitos espumosos (CD68+) que al parecer se forman por degeneración de queratinocitos, con papilas dérmicas alargadas, hiperqueratosis y a veces aspecto verrugoso. La intervención quirúrgica es curativa.

Tratamiento

Es de por vida, con dietas que varían según el tipo de hiperlipoproteinemia y los factores de riesgo relacionados (síndrome metabólico) como edad avanzada, tabaquismo, diabetes, hipertensión y enfermedad aterosclerosa coronaria. Los objetivos son mantener una concentración de LDL de menos de 100 mg/dL y HDL de más de 60 mg/dL.

Se usan fármacos que disminuyen la producción de lipoproteínas, como fibratos (bezafibrato, ciprofibrato, PPARγ, ácido nicotínico, mipomersen, lomitapida) y compuestos que aumentan el catabolismo de lipoproteínas, como colestiramina, colesebalam y D-tiroxina; o estatinas que disminuyen el colesterol. Cuando se observa diabetes se administrarán hipoglucemiantes orales.

No está muy clara la utilidad de la neomicina, los estrógenos y los progestágenos, o de los hipolipemiantes, como el colestipol.

Ante xantelasma puede aplicarse con sumo cuidado ácido tricloroacético a saturación, o electrofulguración, o proceder a extirpación quirúrgica; también se usa criocirugía y láser ablativo o CO_2.

La laparotomía es innecesaria en aquellos sujetos que presentan cuadros abdominales agudos dependientes de hipercolesterolemia.

booksmedicos.org

122b Principales características de las hiperlipoproteinemias

Síndrome de quilomicronemia familiar, hiperlipoproteinemia tipo I, enfermedad de Bürger-Grütz, hiperlipidemia familiar esencial o deficiencia de lipoproteína lipasa (LPLD)

Hipocromía actínica macular. Es una enfermedad autosómica recesiva muy rara, inducida por grasas; puede haber incremento de los quilomicrones por obesidad, diabetes, abuso del consumo de alcohol o medicamentos como estrógenos, retinoides y los inhibidores de proteasas. Se ha sugerido que la anormalidad metabólica primaria es una deficiencia de la lipoproteinlipasa o de apolipoproteína C2.

En general se presenta durante la niñez, con xantomas eruptivos, dolor abdominal recurrente, disfonía, hepatosplenomegalia y lipemia retiniana; existe riesgo bajo de aterosclerosis coronaria.

Datos de laboratorio

Suero turbio en la superficie. Aumento de triglicéridos de origen alimentario presentes en quilomicrones circulantes; el colesterol está normal o un poco aumentado. En la electroforesis de proteínas se encuentra una banda de quilomicrones.

Tratamiento

Sólo dieta con muy bajo contenido de grasa. No mejora con fármacos.

Hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia tipo II, xantomatosis hipercolesterolémica familiar o xantoma tuberoso múltiple hereditario

Es una enfermedad autosómica dominante, frecuente en mestizos, con aumento de β-lipoproteínas de baja densidad. De manera empírica se divide en tipo IIa, en la cual, si es la forma homocigótica (caracterizada por un defecto de los receptores hepáticos para la captación de lipoproteinlipasa rica en colesterol), hay aumento de β-lipoproteínas, y tipo IIb, que es la forma heterocigótica. La causa es deficiencia de 50% de los receptores hepáticos para lipoproteínas de baja densidad (LDL) (apolipoproteínas B-100); se observa incremento de β-lipoproteínas y pre-β-lipoproteínas.

La enfermedad es grave desde la niñez, por infiltración de las coronarias y de la válvula aórtica; durante el primer decenio de la vida suele haber infarto del miocardio y arteriopatía oclusiva periférica. Se presentan xantomas tendinosos, tuberosos, planos, estriados y xantelasma, así como arco corneal (xerontoxón). Muy sugestivamente las lesiones se observan en los espacios interdigitales y en áreas intertriginosas. Puede acompañarse de obesidad y diabetes.

Datos de laboratorio

El plasma es claro. El colesterol plasmático está alto, y los triglicéridos, normales o un poco altos. La electroforesis muestra banda de β-lipoproteínas.

Tratamiento

Mejora con dieta en bajo contenido de grasas y colesterol. Se trata con inhibidores de hidroxi-metil-glutaril (HMG) coenzima A reductasa. Colestiramina en polvo, 16 g/día en 2 a 4 tomas; puede aumentarse hasta 32 g. Como efectos adversos puede haber náuseas, vómito, estreñimiento y distensión abdominal. También se usan D-tiroxina, 6 a 12 mg/día (no debe usarse cuando hay coronariopatías); ácido nicotínico, 3 g, o clofibrato, 1 a 2 g/día. Atorvastatina y ezetimibe, logran también una notable reducción de los niveles de LDL colesterol.

Disbetalipoproteinemia, hiperlipoproteinemia tipo III, hiperlipidemia endógena con xantomatosis, enfermedad de β flotante o amplia, o disbetalipoproteinemia familiar

Es un trastorno familiar endógeno, poco frecuente, del metabolismo de las β-lipoproteínas, con alto contenido de colesterol; la herencia es recesiva. Coexiste con producción excesiva primaria de lipoproteínas de muy baja densidad, y una alteración estructural de la apoproteína E (Apo-E3) de las lipoproteínas de densidad intermedia.

Predomina después de los 20 años de edad; el daño vascular es menos temprano, y se manifiesta principalmente por aterosclerosis. Existen xantomas tuberosos, eruptivos, tendinosos y fundamentalmente palmares, así como claudicación intermitente y arco corneal.

Datos de laboratorio

El suero es turbio o lechoso; se observa aumento de colesterol y triglicéridos (β-lipoproteínas y pre-β-lipoproteínas). La curva de tolerancia a la glucosa es normal. En la electroforesis, la banda β es más ancha.

Tratamiento

Similar al de la II; hay buena respuesta a fibratos, ácido nicotínico, estatinas y a la reducción de peso.

booksmedicos.org

Sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad, hiperlipoproteinemia tipo IV

Es la más frecuente; depende de aumento de lipoproteínas de muy baja densidad por ingestión y síntesis mayores que la destrucción o excreción; la induce una dieta con alto contenido de carbohidratos. Se hereda de manera autosómica dominante.

En etapas tardías genera vasculopatía, principalmente coronaria; hay dolor abdominal, claudicación, rara vez xantomas eruptivos y lipemia retiniana; puede haber hepatoesplenomegalia, obesidad o diabetes. Como no existen manifestaciones cutáneas, casi siempre se detecta al hacer un examen sistemático de lípidos.

Datos de laboratorio

El suero muestra turbiedad uniforme. Existe un aumento acentuado de triglicéridos (pre-β-lipoproteínas, lipoproteínas de muy baja densidad) y leve de colesterol. La curva de tolerancia a la glucosa resulta anormal. En la electroforesis se observa banda de pre-β-lipoproteínas.

Tratamiento

Se puede iniciar con una dieta baja en carbohidratos, reducción de peso y la abstinencia del consumo de alcohol; fibratos y ácido nicotínico.

Hipertrigliceridemia familiar que combina quilomicronemia con hipertrigliceridemia endógena, hiperlipoproteinemia tipo V o hiperlipidemia mixta

Es una combinación de los tipos I y IV; suele haber antecedentes familiares, con tolerancia anormal a carbohidratos, hipertensión arterial, hiperuricemia y polineuropatía.

Se observa en adultos obesos; hay xantomas eruptivos y lipemia retiniana; puede presentarse hepatosplenomegalia y diabetes. Predispone a pancreatitis, pero no siempre a aterosclerosis.

Datos de laboratorio

Plasma lechoso, aumento notorio de quilomicrones y preβ-lipoproteínas de muy baja densidad, incremento proporcional de colesterol y triglicéridos. Tolerancia anormal a la glucosa. En la electroforesis se observan todas las bandas de lipoproteínas.

Tratamiento

La clave es una dieta con disminución de grasas y carbohidratos, aumento de la ingestión de proteínas vegetales y abstinencia del consumo de alcohol. Se utilizan fibratos, ácido nicotínico o el progestágeno oxandrolona.

Bibliografía

Beutler BD, Cohen PR. *Verruciform Genital-Associated (Vegas) Xanthoma: report of a patient with verruciform xanthoma of the scrotum and literature review*. Dermatology Online Journal. 2015; 21 (8):4.

Braunstein I. *Cutaneous manifestations of lipid disorders.* En: Callen JP & Jorizo JL. *Dermatological signs of Internal Disease.* 5th ed. Saunders Elsevier. Philadelphia 2017:222-27.

Broeshart JH, Prens EP, Habets WJ, de Bruijckere LM. *Normolipemic plane xanthoma associated with adenocarcinoma and severe itch*. J Am Acad Dermatol 2003; 49(1):11922.

Carlesimo, M, Rossi, A, La Pietra, M, Narcisi, A, Verga, E, Arcese, A, Cacchi, C, Camplone, G. *Diffuse plane xanthoma and monoclonal gammopathies*. Eur J Dermatol. 2009;19(6):640-1.

Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen. *Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study*. Br Med J 2011; 15:343:d5497.

Delaney SE. *Cholesterol drugs reverse tendon xanthomas*. J Am Coll Cardiol 2011; 58(2):193.

Guidry J, Thompson W, Sonabend M. *Chronic myelomonocytic leukemia can present with diffuse planar xanthoma*. Dermatology Online Journal 2014;20 (7): 17

Howard, Hannah E., David M. Adelson. *Xanthoma Disseminatum Treated with Lipid-Lowering Agents: A Case Report and Review of the Literature*. J Am Acad Dermatol. 2015; 72:AB1.

Kim W-J, Ko H-C, Kim B-S, Kim M-B. *Successful Treatment of Xanthoma Disseminatum with Combined Lipid Lowering Agents*. Annals of Dermatology. 2012;24(3):380-382.

Lu S, Rohwedder A, Murphy M, Carlson JA *Verruciform xanthoma: localized lymphedema (elephantiasis) is an essential pathogenic factor.* J Cutan Pathol 2012; 39: 391–4.

Nayak KR, Daly RG. *Images in clinical medicine. Eruptive xanthomas associated with hypertriglyceridemia and new onset diabetes mellitus*. N Engl J Med. 2004;350:1235.

Oliveira PT, Jaeger RG, Cabral LA, *et al. Verruciform xanthoma of the oral mucosa. Report of four cases and a review of the literature*. Oral Oncol 2001; 37(3):326-31.

Pandhi D, Gupta P, Singal A, Tondon A, Sharma S, Madhu SV *Xanthelasma palpebrarum: a marker of premature atherosclerosis*

booksmedicos.org

(risk of atherosclerosis in xanthelasma). Postgrad Med J 2012; 88: 198–204.

Poonia A, Giridhar P. *Xanthomas in Familial Hypercholesterolemia*. N Engl J Med. 2017; 377;5

Rader HH. *Disorders of lipoprotein metabolism.* En: Kasper DL, Harrison TL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York. 19th McGraw-Hill 2016:936-42.

Toussaint S, Ahumada M. *Xantomas: marcadores cutáneos de hiperlipidemias*. Dermatología Rev Mex 1994; 38(3):182-9.

White LE. Xanthomatosis and lipoprotein disorders. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, *et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. Vol 2. New York. McGrawHill 2008:1272-81.

Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M. Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014 Jun;158(2):181-8. doi: 10.5507/bp.2014.016. Epub 2014 Apr 29.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN XVI

Nevos

Contenido

Capítulo 123. Nevos melanocíticos
Capítulo 124. Nevo verrugoso epidérmico
Capítulo 125. Nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL)
Capítulo 126. Nevo sebáceo
Capítulo 127. Mancha mongólica
Capítulo 128. Nevo azul
Capítulo 129. Nevo de Ota
Capítulo 130. Nevo de Spitz
Capítulo 131. Nevo de Sutton
Capítulo 132. Nevo lipomatoso cutáneo superficial

CAPÍTULO 123

Nevos melanocíticos

Sinonimia

Nevo celular, nevo común o típico, nevo nevocítico, nevo pigmentado, lunares.

Definición

Los nevos melanocíticos* son neoformaciones benignas únicas o múltiples, constituidas por melanocitos que han perdido sus prolongaciones dendríticas y se reúnen en nidos de diferentes tamaños y se localizan en la unión dermoepidérmica, en la dermis o en ambas. Estos nevos pueden ser pequeños, medianos o gigantes. Suelen ser pigmentados y de crecimiento variable. Pueden ser congénitos o aparecer gradualmente en las primeras dos décadas de la vida.

Datos epidemiológicos

Son las neoplasias de la piel que se observan con mayor frecuencia. Afectan a todas las razas y a ambos sexos; su desarrollo está influido por factores genéticos. Se presentan en 1.2% de los recién nacidos; la frecuencia se incrementa de modo gradual durante la niñez y es máxima en la adolescencia; pocas veces aparecen después de los 70 años de edad. Se observa un promedio de 14.6 nevos por persona de piel blanca, 11 en mestizos y 7 en individuos de raza negra; en 54% miden menos de 1 cm de diámetro. Los nevos de unión se producen en 3% de las personas de raza blanca, y en 16% de las de raza negra. Uno de cada 200 000 a 500 000 se torna maligno.

Etiopatogenia

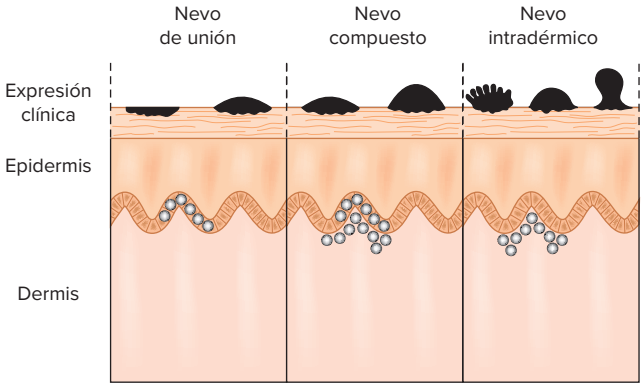
Los nevos pigmentados o melanocíticos son proliferaciones de melanocitos, que pueden aparecer desde el nacimiento (nevos congénitos), pero la mayoría se presentan en la infancia o adolescencia y se les llama nevos melanocíticos adquiridos; hay factores que se relacionan con la aparición de los nevos: los antecedentes hereditarios en padres con gran cantidad de nevos; el grado de exposición solar durante la niñez, en especial si es intensa e intermitente; características fenotípicas, como la piel clara. Parece haber cierta influencia geográfica y de las radiaciones solares, puesto que en Australia se ha observado reducción del número de nevos en niños con el uso de protección solar. Se han asociado también con mutaciones en el gen NRAS.

* Del latín *naevus*, plural *nevi*, que significan marcas de nacimiento. En sentido amplio también se llama nevos a los hamartomas (del griego *hamartia*, que significa defecto o error) por exceso de tejido maduro por lo normal presente en la piel, como el nevo verrugoso epidérmico, el nevo de Becker y el nevo sebáceo (caps. 124 y 126).

booksmedicos.org

Clasificación

Pueden ser congénitos o adquiridos. Según el tamaño, los nevos congénitos se denominan de manera arbitraria pequeños si miden hasta 1.9 cm, grandes si van de 2 a 19.9 cm y gigantes a los de más de 20 cm. Por la localización histopatológica se clasifican en nevos de unión, compuestos e intradérmicos (esquema 123-1). Los nevos de unión se ubican en la capa basal de la epidermis o unión dermoepidérmica, los compuestos tienen nidos de melanocitos tanto en la epidermis como en la dermis y los intradérmicos son aquellos que sólo presentan células névicas en la dermis.



Esquema 123-1. Clasificación histopatológica de los nevos.

123a • Nevo de unión

Se presenta en cualquier parte del cuerpo, con predominio en los genitales, palmas y plantas (55%) (fig. 123-1), extremidades inferiores (20%) y tronco (15%); a veces aparece en la matriz ungueal. Se caracteriza por una mancha de color café (marrón) o negra, bien delimitada, de 1 a 6 mm, rara vez de varios centímetros, pero de no más de 3 cm; la superficie es lisa, y la pigmentación uniforme, con límites exactos y regulares; en ocasiones está un poco elevado; en las uñas se manifiesta por una banda pigmentada longitudinal (melanoniquia estriada).

Los nevos localizados en las palmas y las plantas predominan en personas de piel oscura y pueden tener líneas más pigmentadas; tienen riesgo de hacerse malignos, y dicho riesgo aumenta por fricción o traumatismos locales; cuando esto ocurre se observan cambios morfológicos, como incremento de tamaño, irregularidades de la superficie, ulceración, o distribución heterogénea del pigmento. Los nevos de unión suelen mostrar involución con la edad.

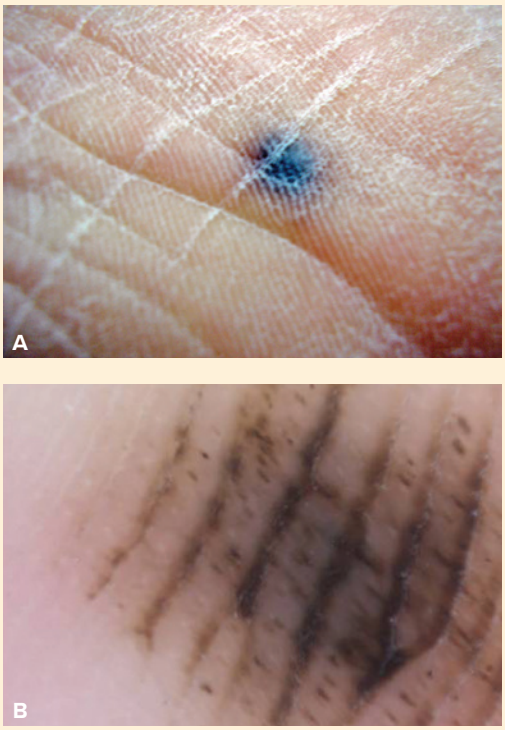


Figura 123-1. **A.** Nevo de unión en la planta. **B.** Dermatoscopia: patrón paralelo del surco, nevos de piel acral en palmas y plantas; note la marcada pigmentación de los surcos y la falta de pigmento entre cada uno de ellos.

Datos histopatológicos

En la unión entre la dermis y la epidermis, principalmente al nivel de las crestas, se observan nidos de melanocitos que pueden tener el núcleo oval o cuboidal de cromatina abierta con citoplasma eosinófilo pálido que contiene gránulos finos de pigmento y presenta aspecto epitelioide (célula tipo A); la presencia de pigmento melánico es variable y si éste es muy abundante, se puede ver en la dermis papilar (caída de pigmento), así como la presencia de melanófagos; no hay infiltrado inflamatorio (fig. 123-2).

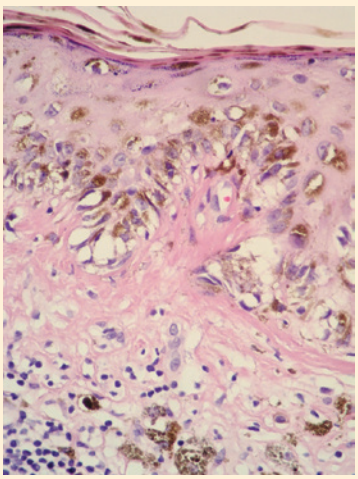


Figura 123-2. Nevo de unión (HE, 40×).

booksmedicos.org

123b • Nevo compuesto

Sinonimia

Nevo mixto. Se localiza en cualquier parte de la piel, como la cabeza y el cuello (47%), las palmas, plantas de los pies y dorso de las manos; al principio se presenta como una mancha ligeramente elevada, hasta llegar a una neoformación sésil de 6 mm y hasta 2 a 4 cm, de color rojizo, café o negro; evoluciona hasta adoptar un aspecto "nodular"; la superficie es lisa, verrugosa o queratósica, sin pelos (fig. 123-3). Puede ser congénito; crece con lentitud hasta la adolescencia.

Datos histopatológicos

Proliferación de melanocitos en la unión dermoepidérmica y en la dermis, especialmente en las papilas, pero puede llegar a ocupar la dermis superficial y media; en los nidos de melanocitos, que en la parte superior son epitelioides (tipo A), existe mucho pigmento; en las zonas inferiores las células son de menor tamaño (tipo B), tienen poco citoplasma y contienen menos melanina; por lo general no hay reacción inflamatoria (fig. 123-4).

Los nevos melanocíticos adquiridos presentan un fenómeno de maduración progresiva de acuerdo con el tiempo de evolución, y se manifiesta por el cambio en el tamaño y forma de los melanocitos. Esto es que a medida que descienden en la dermis, los melanocitos y los nidos disminuyen de tamaño y pierden el pigmento citoplasmático. La maduración es un criterio histológico de benignidad. Por inmunomarcación los melanocitos expresan la proteína S-100, HMB-45, Melan-A y MiTF-1.

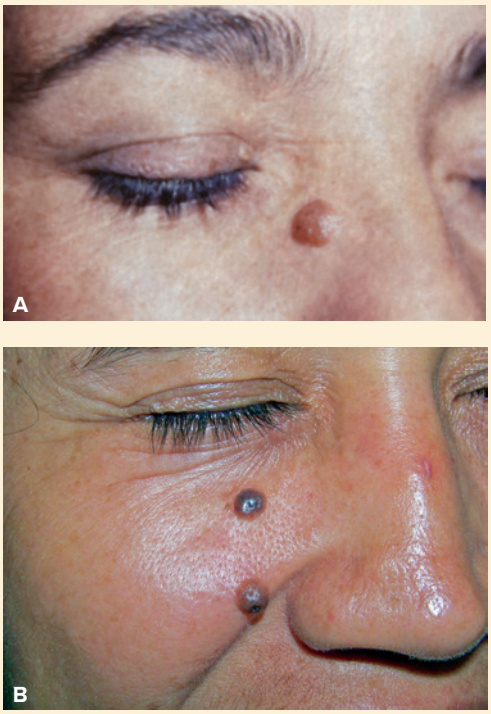


Figura 123-3. **A** y **B.** Nevo compuesto.

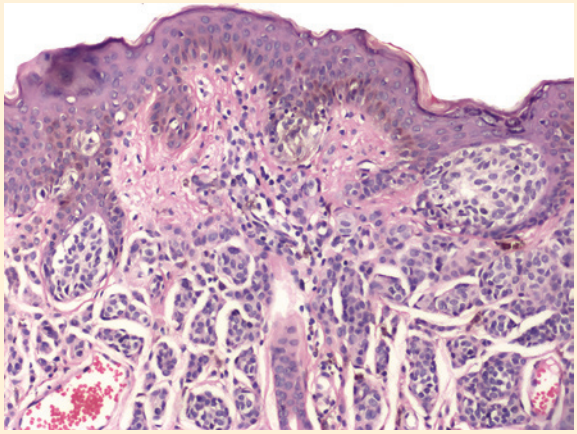


Figura 123-4. Nevo compuesto (HE, 10×)

123c • Nevo intradérmico

Sinonimia

Nevo dérmico. Predomina en adultos, y casi no se observa en la niñez. Aparece en cualquier parte de la superficie cutánea; se localiza en cabeza, cara y cuello en 81%. Es una neoformación elevada y cupuliforme, que puede ser de superficie lisa, polipoide, verrugosa o pilosa, sésil o pediculada, y del color de la piel, castaño, negro o azul. En general, estas neoformaciones son múltiples y miden de 1 mm a 1 cm de diámetro; muestran un contorno regular (fig. 123-5). La evolución es estable, pero puede modificarse en la pubertad o con los embarazos; se ve regresión durante el quinto a sexto decenios de la vida.

Datos histopatológicos

Hay nidos o mantos de melanocitos, limitados por tejido conjuntivo que ocupan la dermis en forma localizada, o pueden extenderse entre los anexos (fig. 123-6). Las células van cambiando de forma y tamaño a medida que se profundizan en la dermis, superficialmente son epitelioides (tipo A), las intermedias son pequeñas o linfocitoides (tipo B), y las más profundas son de aspecto fusiforme o neural (tipo C). El pigmento melánico permanece en la parte superior de la neoformación.

123d • Nevos melanocíticos congénitos

Sinonimia

Nevo pigmentado y piloso, nevo en bañador, chaleco o pelerina.

booksmedicos.org

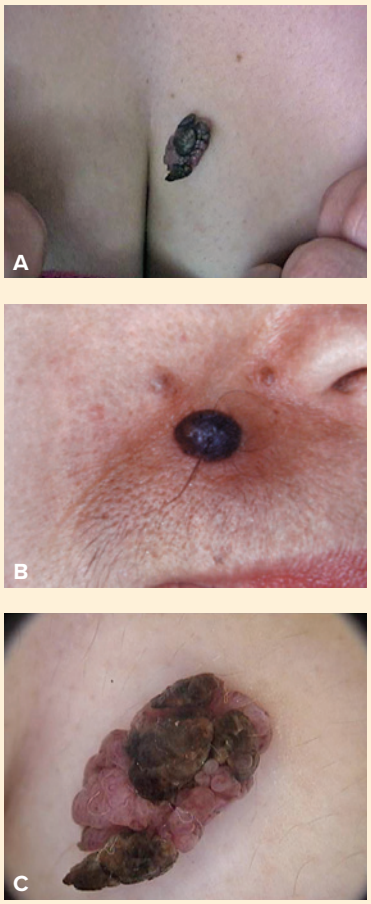


Figura 123-5. **A.** Nevo intradérmico. **B.** Nevo melanocítico papilomatoso de Unna. **C.** Vasos en coma en el interior de las papilas.

Definición

Nevos constituidos por la proliferación de melanocitos, congénitos, más frecuentes en el tronco. Afectan gran parte de la superficie cutánea; de ahí sus diversos nombres. Son pigmentados y pilosos. Los nevos gigantes (más de 20 cm) a veces se tornan malignos (5 a 15%), lo cual puede ocurrir entre el nacimiento y los 60 años de edad; en 50% esto sucede antes de los tres años de edad.

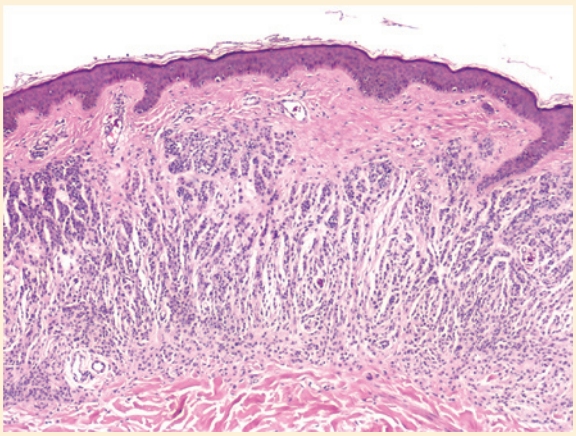


Figura 123-6. Nevo intradérmico (HE, 20×).

Datos epidemiológicos

Son raros, constituyen 1% de los nevos melanocíticos. Se estima una incidencia de 1/20 000 recién nacidos, y una prevalencia de 0.005%. Afectan a ambos sexos.

Etiopatogenia

Se forman en el transcurso de la vida fetal, durante el proceso de gestación. Se consideran hamartomas derivados de la cresta neural producidos por una mutación en el gen *RAS* antes del día 40 de gestación; esto determina defectos de la migración o diferenciación, o ambas, celulares; están presentes al momento del nacimiento.

Cuadro clínico

Los *nevos congénitos* pueden ser pequeños (menores de 1.9 cm), grandes (de 2 a 19.9 cm) y gigantes (más de 20 cm); dado que el tamaño es proporcional a la superficie corporal. Algunos autores los clasifican con base en el porcentaje de superficie afectada; otros los clasifican en tipos 1 y 2, en función de si aparecen antes de los dos años de edad o después.

Los nevos gigantes son neoformaciones exuberantes que ocupan 15 a 35% de la superficie corporal. La prevalencia de nevos congénitos en recién nacidos reportada en la literatura internacional oscila entre 0.2 y 6%. Son más frecuentes en tronco, pero pueden encontrarse en piernas y nalgas; muestran tendencia a seguir los dermatomas. Según la localización, se conocen como nevos en calzón, vestido, estola, bañador, calcetín y otros. Es una neoformación de color café a negro, un poco infiltrada, de superficie lisa, verrugosa o queratósica, con una consistencia de "cuero" o "concha de tortuga", casi siempre con pelos terminales, largos y gruesos, que pueden formar remolinos en la línea media (fig. 123-7). Es posible que haya nevos satélites de menor tamaño (91 a 96%).

La evolución es progresiva; la coloración se torna cada vez más oscura; la superficie se hace rugosa y de aspecto "nodular"; los pelos se hacen más ostensibles. En los casos de nevos congénitos gigantes, el riesgo estimado de melanoma es de 5% durante los primeros 15 años de vida; en nevos pequeños es menor a 1%.

La *melanosis neurocutánea* es rara; no es hereditaria; se han informado cerca de 100 casos. Se caracteriza por un nevo gigante, o múltiples nevos pequeños, con hipertricosis. Predomina en las regiones lumbosacra, dorsal y occipital (fig. 123-8).

Se relaciona con melanocitosis leptomeníngea (que se manifiesta por alteraciones neurológicas, como el retraso mental y crisis convulsivas), así como con alteraciones musculares y óseas, neurofibromas u otros nevos. El estudio ci-

booksmedicos.org

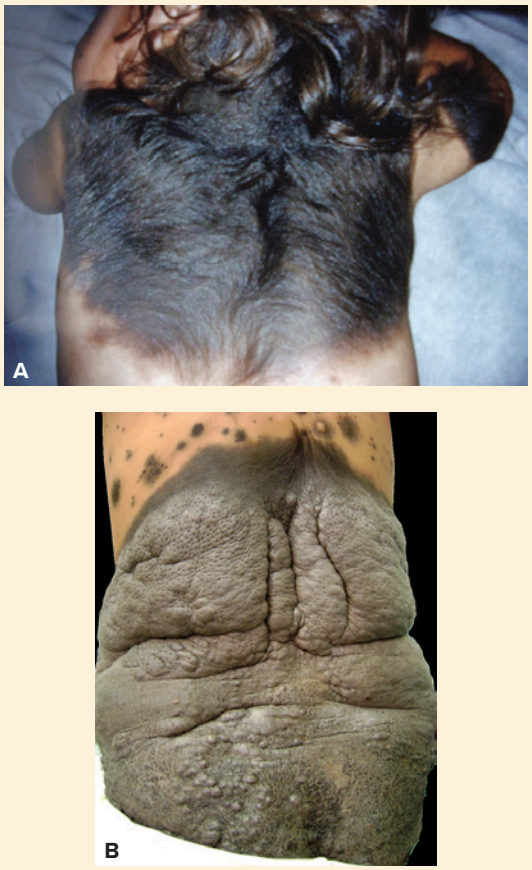


Figura 123-7. **A.** Nevo congénito pigmentado y piloso gigante. **B.** Nevo congénito pigmentado gigante.

Figura 123-8. Melanosis neurocutánea.

tológico del líquido cefalorraquídeo puede revelar melanocitos. La frecuencia de degeneración maligna es alta: 2.5% se transforma en melanoma.

Datos histopatológicos

En la epidermis se ve hiperqueratosis; son nevos melanocíticos compuestos o intradérmicos, con células epitelioides y fusiformes que se localizan alrededor de anexos y vasos e infiltran la dermis profunda e hipodermis. En los nevos gigantes a veces predominan los melanocitos tipo C de aspecto neural.

123e Nevo displásico o atípico

Sinonimia

Nevo de Clark, lunares BK, nevo con displasia histológica, nevo atípico.

Definición

Nevo melanocítico, indicador de riesgo de melanoma. Tiene características clínicas y biológicas tanto de lesión benigna melanocítica como de melanoma.

Datos epidemiológicos

Es raro; la prevalencia en Estados Unidos varía de 2 a 17% en personas con antecedentes familiares de melanoma, y aparece durante los primeros dos decenios de vida. Se ha calculado que 1 de cada 300 nevos tiene potencial de evolución hacia melanoma, y este último se observa en 10% de los nevos displásicos en menores de 30 años de edad. La probabilidad de que aparezca melanoma es 15 veces más alta, sobre todo si existen cambios en la estructura histológica.

Cuadro clínico

Predomina en sujetos de raza blanca con fototipos I y II; es un nevo adquirido que por lo general se hace evidente en la pubertad.

Suele ser múltiple, de unos 0.6 cm de diámetro, asimétrico, de color café claro u oscuro, sin pelos, con pigmentación irregular y bordes difusos (fig. 123-9). Hay una variante eritematosa, parecida a lentigo o queratosis seborreica. A veces presentan una parte central más pigmentada que da una imagen en huevo frito; pueden ser más claros en la parte central, con imagen en diana.* Predomina en el tronco, a veces en la piel cabelluda, mamas, pubis y nalgas. En la fase de nevo de unión es uniforme, plano y circular, y en la de nevo compuesto está elevado.

El *síndrome del nevo displásico* es familiar, con herencia autosómica dominante; se caracteriza por la presencia de

* También suele hacerse referencia a imagen en "ojo de buey", traducción literal de *bull's eye*, que significa "diana".

booksmedicos.org

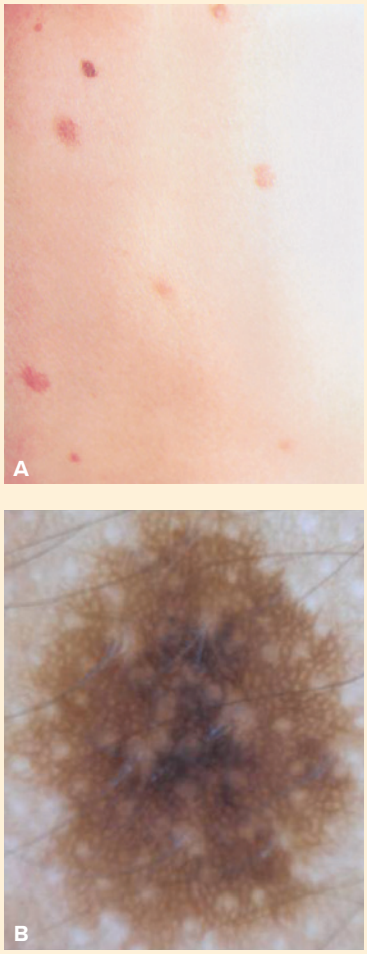


Figura 123-9. **A.** Nevo displásico. **B.** Dermatoscopia: nevo displásico con red del pigmento que forma el patrón en parches.

100 o más nevos, de los cuales por lo menos uno mide 8 mm o más de diámetro, y otro al menos muestra características atípicas; es un precursor de melanoma (3 a 46%).

Datos histopatológicos

Los nevos displásicos tienen cambios arquitecturales, citológicos y del estroma. Pueden ser nevos de unión o compuestos, los nidos pueden ser de diferentes tamaños, fusionarse y extenderse más allá del componente dérmico ("hombros"). Presentan diferentes grados de atipia citológica (leve, moderada o grave) y en la dermis se observa fibroplasia del colágeno y un leve infiltrado inflamatorio por linfocitos (fig. 123-10). Debe de describirse como nevo con alteración de la arquitectura y estructura histológica, especificando el grado de atipia.

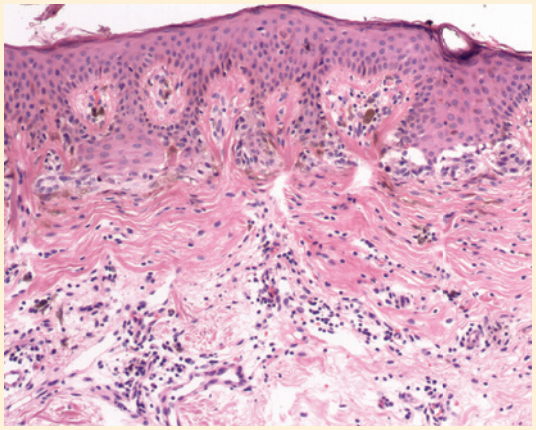


Figura 123-10. Nevo displásico (HE, 40×).

Diagnóstico diferencial

Efélides, lentigo solar, lentigo maligno (fig. 154-4), manchas café con leche de la neurofibromatosis (fig. 54-1), tatuajes (fig. 1-6), mancha mongólica (fig. 127-1), carcinoma basocelular pigmentado (fig. 152-2), fibromas péndulos (fig. 1391), nevo verrugoso (fig. 124-1), queratosis seborreica (fig. 141-1) y dermatofibroma (fig. 155-1). Las diferencias histopatológicas entre un nevo congénito y uno adquirido no son específicas ni definitivas; la presencia de nidos de melanocitos de distribución perianexial sugiere el origen congénito.

Tratamiento

En general no se requiere, o debe individualizarse según el tamaño, la localización, las dificultades técnicas del procedimiento quirúrgico, los riesgos de la anestesia, la proporción riesgo:beneficio, y las expectativas estéticas.

El tratamiento quirúrgico es curativo si se sospecha transformación maligna, es profiláctico si hay riesgo de melanoma, y estético para prevenir las consecuencias de estigmatización psicosocial. Se recomienda la extirpación quirúrgica de nevo displásico si se encuentra en palmas o plantas, muestra pigmentación moteada, y mide más de 5 mm; si se presenta en la matriz ungueal y existe una banda única de más de 4 mm; cuando hay asimetría notoria, áreas de regresión o cambios de color (***a****symmetry,* ***b****order irregularity,* ***c****olor variation,* ***d****iameter* [ABCD]); en cualquier nevo con características atípicas, si se sospecha transformación maligna se debe proceder a extirpación, sin importar la presencia o no de pelos terminales.

El raspado (curetaje), la dermabrasión y el láser pueden dar buenos resultados estéticos, pero es discutible su influencia sobre la aparición de melanoma y no se puede hacer estudio histopatológico para confirmar su benignidad.

Ya que a menudo se alarma sin motivo al enfermo, lo más importante es informarle de los cambios predictivos

booksmedicos.org

de transformación maligna. El riesgo de melanoma es de 1 en 200 000, y sólo 26% de éstos se relaciona con nevo. De aquellos en la infancia, 12% se vincula a nevos congénitos.

Los nevos adquiridos se desarrollan en la pubertad y por lo general involucionan con la edad; en adultos mayores deben despertar preocupación cuando son de aparición reciente, si crecen o son atípicos, o si existe antecedente familiar de melanoma.

La detección temprana del nevo displásico (Clark) o de lesiones sospechosas de melanoma, ayuda a identificar lesiones malignas en etapas tempranas y disminuir la probabilidad de metástasis y muerte por melanoma. A veces se requiere observación clínica cada 6 a 12 meses. Para el diagnóstico deben usarse, además de revisiones periódicas, fotografías digitales periódicas y microscopia; el uso de la dermoscopia (epiluminiscencia) ayuda a identificar cambios atípicos sutiles (cap. 154) y nuevas tecnologías como la microscopía confocal que permite visualizar estructuras profundas de la lesion. Las lesiones sospechosas deben resecarse con 2 mm de margen. Se impartirá educación conforme a la regla del ABCD (cap. 154 [154a]). Asimismo, se recomendará protección contra la luz solar y el uso de protectores solares de amplio espectro.

En el nevo gigante congénito el tratamiento es, además, neurológico, psiquiátrico y quirúrgico; si el nevo se localiza en el eje axial posterior (dorso, nuca o cabeza), se recomiendan controles neurológicos y una resonancia magnética. La mayoría de los autores concuerda en hacer una extirpación completa temprana. Al utilizar dermabrasión debe recordarse el riesgo de dejar células névicas en la profundidad; también puede optarse por una conducta a la expectativa, ya que la mejoría cosmética reduce muy poco el riesgo de malignidad.

Bibliografía

Aalborg J, Morelli JG, Mokrohisky ST, *et al. Tanning and increased nevus development in very-light-skinned children without red hair*. Arch Dermatol 2009; 145:989.

Alcalá-Pérez D, Valente IC. *Nevos melanocíticos y no melanocíticos. Revisión de la literatura*. Rev Cent Dermatol Pascua 2010; 19(2):49-58.

Alper JC. *Congenital nevi: the controversial rages on*. Arch Dermatol 1985; 121(10):734-5.

Arumi-Uria M. *Dysplastic nevus: the eye of the hurricaine*. J Cutan Pathol 2008; 35 Suppl 2:16-9.

Harrison SL, MacLennan R, Buettner PG. *Sun exposure and the incidence of melanocytic nevi in young Australian children*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(9):2318-24.

Ibarra G, Ortiz F, Vinageras E. *Melanoma maligno en niños: comunicación de 3 casos*. Dermatología Rev Mex 1992; 36(6):362-5.

Magaña García M. *Nevo melanocítico congénito: un enfoque clínico-patológico*. Dermatología Rev Mex 1991; 35(5):292-300.

Naeyaert JM, Brochez L. *Dysplastic Nevi*. N Eng J Med 2003; 349(23):2233-40.

Novakovic B, Clark Jr WH, Fears TR, *et al. Melanocytic nevi, dysplastic nevi, and malignant melanoma in children from lanoma-prone families*. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 631-6.

Oliveria SA, Satagopan JM, Geller AC, *et al. Study of Nevi in Children (SONIC): baseline findings and predictors of nevus count*. Am J Epidemiol 2009; 169:41.

Palicka GA, Rhodes AR. *Acral melanocytic nevi: prevalence and distribution of gross morphologic features in white and black adults*. Arch Dermatol 2010; 146:10085.

Paradela S, Fernández-Torres R, Fonseca E. *Controversias en el nevus congénito*. Actas Dermosifiliogr 2009; 100:588-61.

Peniche J. *Tumores de la piel*. En Saúl A. *Lecciones de dermatología*. 15 ed. México. Méndez Editores 2008:627-703.

Recio A, Sánchez-Moya AI, Félix V, Campos Y. Congenital Melanocytic Nevus Syndrome: A Case Series. Actas Dermosifiliog 2017;108(9):e57-e62.

Ruiz Maldonado R. *Nevos pequeños, grandes y gigantes: ¿Qué conducta seguir?* Bol Med Hosp Infant Mex 1985; 42:582586.

Schleicher SM, Lim SJ. *Congenital nevi*. Int J Dermatol 1995; 34(12):825-9.

Scope A, Tabanelli M, Busam KJ, *et al. Dispelling the myth of the "bening hair sign for melanoma*. J Am Acad Dermatol 2007; 56:413.

Weinstock MA. *Dysplastic nevi revisited*. J Am Acad Dermatol 1994; 30:807-10.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 124

Nevo verrugoso epidérmico

Sinonimia

Nevo lineal epidérmico, *nevus unius lateris*.

Definición

Es un hamartoma con hiperplasia benigna y congénita de la epidermis, que sigue las líneas de Blaschko, y se caracteriza por lesiones verrugosas de color café (marrón) oscuro, circunscritas o sistematizadas.

El término "nevo epidérmico" engloba varias proliferaciones hamartomatosas (del griego *hamartia*, que significa "defecto" o "error") epidérmicas que dependen de la distribución de las lesiones y de las características histopatológicas predominantes: nevo verrugoso, sebáceo, comedónico, ecrino y apocrino.

Datos epidemiológicos

Afecta a ambos sexos, es congénito, y se estabiliza durante la adolescencia; la prevalencia en adultos es de 0.1 a 0.5%. Se presenta en 1 de cada 1 000 nacimientos.

Etiopatogenia

Hamartoma derivado del ectodermo, con una posible aberración cromosómica ubicada en el brazo largo del cromosoma 1. Si el nevo sigue las líneas de Blaschko se considera un mosaicismo; es posible que la producción aumentada de factores de crecimiento induzca la hiperproliferación epidérmica, o que las alteraciones cromosómicas afecten genes que codifican para proteínas epiteliales y causen alteraciones de la diferenciación epidérmica. Se puede relacionar con hiperqueratosis epidermolítica y mutación en la queratina K10. Se ha descrito un caso bilateral con mosaicismo por mutación en el gen *FGFR3*.

Clasificación

Nevus unius lateris y nevo sistematizado.

Cuadro clínico

Es congénito (60%) o aparece durante el primer año de vida (80%), rara vez se presenta después de los 14 años de edad y se piensa que era subclínico. Se trata de una dermatosis que puede afectar cualquier parte de la superficie cutánea; se caracteriza por una neoformación verrugosa de uno a varios centímetros de diámetro, bien delimitada, de color café oscuro (fig. 124-1), que por lo general sigue las líneas de Blaschko (cap. 60); en ocasiones afecta las uñas. Una variedad inflamatoria es el nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL) (cap. 125).

La evolución puede ser estacionaria o incrementarse con el desarrollo, con acentuación del aspecto verrugoso. La transformación maligna es muy rara.

Si es extenso y se distribuye en la trayectoria de los dermatomas o nervios periféricos se llama *nevo sistematizado* (fig. 124-2), variedad clínica que puede generar lesiones lineales o que afectan la mitad del cuerpo (*nevus unius lateris*), o ser múltiple y bilateral (*ictiosis hystrix*). Esta variedad puede relacionarse con anormalidades musculoesqueléticas (15%), oculares (9%), auditivas y otras alteraciones neurológicas (síndrome del nevo epidérmico o de Solomon). Se ha descrito un fenotipo con nevo bilateral y afección cerebral (García-Vargas).

Los síndromes del nevo epidérmico son la asociación entre un hamartoma epidérmico y anormalidades extracutáneas, particularmente oculares, esqueléticas y neurológicas.

El síndrome de Schauder o del nevo de pelo de angora se caracteriza por un nevo epidérmico lineal cubierto de pelo claro, largo y fino relacionado con macroencefalia, retraso mental, crisis convulsivas, hemiparesia espástica y discardiocinesis.

Figura 124-1. Nevo verrugoso epidérmico.

booksmedicos.org

Figura 124-2. Nevo verrugoso sistematizado.

Figura 124-3. Nevo verrugoso, hiperqueratosis e hiperplasia epidérmicas (HE, 10×).

También se le ha denominado como otros síndromes de nevo epidérmico al del nevo sebáceo (cap. 126); nevo de Becker; nevo comedónico; hemidisplasia congénita con nevo ictiosiforme y defectos de extremidades; facomatosis pigmentovascular IIb o pigmentoqueratósica (nevo flámeo relacionado con mancha mongólica y otras alteraciones), y de Proteus (cap. 67). Este último se caracteriza por gigantismo parcial, macrodactilia, malformaciones óseas y vasculares, y lipomas. Se han agregado el nevo poroqueratósico ostial anexial, el NEVIL y el síndrome cutáneo esquelético con hipofosfatemia.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis, papilomatosis, acantosis y alargamiento de las crestas interpapilares (fig. 124-3). A veces ocurren variantes similares a queratosis seborreica, hiperplasia epidérmica psoriasiforme e hiperqueratosis epidermolítica.

Diagnóstico diferencial

Queratosis seborreica (fig. 141-1), hiperqueratosis epidermolítica (fig. 56-10), nevo sebáceo (fig. 126-1), verrugas vulgares (fig. 113-1), cromoblastomicosis (fig. 101-2), esporotricosis (fig. 98-1), epitelioma espinocelular (fig. 153-3), liquen plano lineal (fig. 49-13), psoriasis o poroqueratosis lineal (fig. 47-4), enfermedad de Darier (fig. 59-5), *incontinentia pigmenti* (fig. 60-1).

Tratamiento

En lesiones pequeñas puede estar indicada intervención quirúrgica estética o criocirugía. En placas grandes se emplea electrodesecación, legrado (curetaje), criocirugía o láser de CO_2, láser de picosegundos PS-532 nm y terapia fotodinámica; calcipotriol (véase cap. 169), y retinoides locales o sistémicos (véase cap. 169); no obstante, la recidiva es la regla con cualesquiera de estos procedimientos.

124a • Melanosis de Becker

Sinonimia

Nevo o hamartoma de Becker, nevo pigmentado y piloso.

Definición

Es un hamartoma epidérmico adquirido, que parece deberse a la mayor actividad y cantidad de los melanosomas. Se ha sugerido que la estimulación androgénica participa en el desarrollo de hipertricosis, debido al incremento de receptores segmentarios de andrógenos. En las lesiones se ha encontrado incremento de Ki-67, melan-A, y queratina 15. Predomina en varones y ocurre con mayor frecuencia durante el segundo decenio de la vida. Su presentación familiar esporádica se conoce como herencia paradominante. Se localiza en cara, hombros o parte anterior del tórax, y rara vez en extremidades u otros sitios. Se caracteriza por una mancha pigmentada de color café claro, con vello fino en la superficie; su forma abigarrada recuerda un archipiélago; puede ser múltiple y bilateral. En ocasiones no hay hipertricosis (fig. 124-4).

En mujeres se acompaña de hipoplasia mamaria ipsolateral. En el síndrome del nevo de Becker que depende de mutación o mosaicismo se ha señalado relación con hirsutismo, acné, anormalidades mamarias y musculoesqueléticas en las extremidades y la columna vertebral. Cuando se acompaña de displasia hemimaxilofacial, hipertricosis y con alteraciones dentarias se ha propuesto el acrónimo HATS (crecimiento **h**emimaxilar, **a**simetría facial, anormalidades dentarias [***t**ooth abnormalities*] y alteraciones cutáneas [***s**kin findings*]).

Datos histopatológicos

No hay células névicas, es una hipermelanosis epidérmica melanocítica. Se observan acantosis, hiperpigmentación de

booksmedicos.org

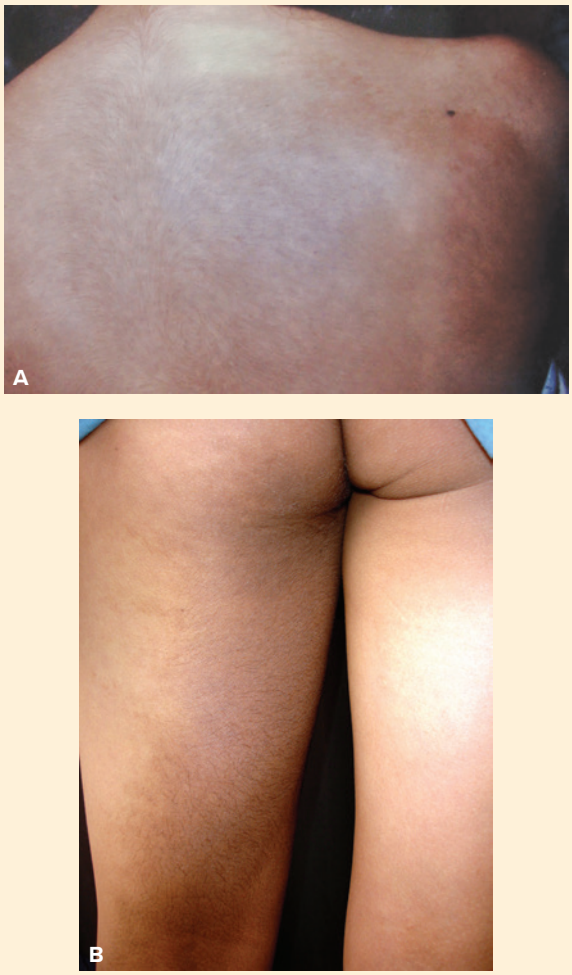


Figura 124-4. **A** y **B.** Melanosis de Becker.

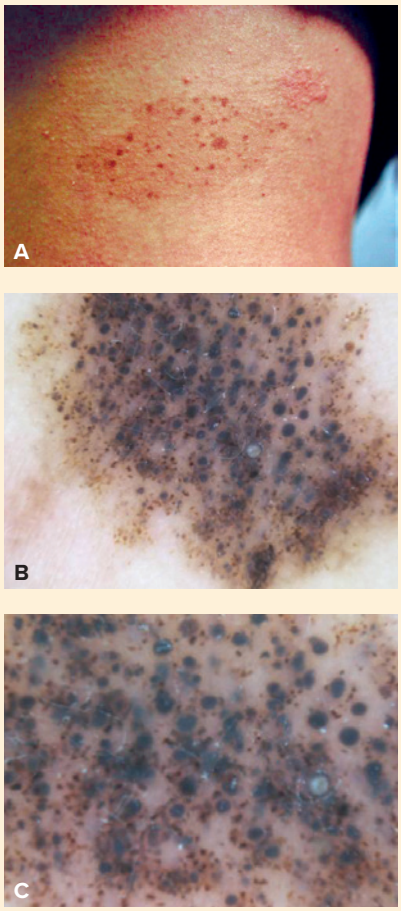


Figura 124-5. **A.** Nevo de Spillus. **B.** Nevo de Spillus con más pigmento. **C.** Acercamiento, forma irregular, pero con distribución simétrica de puntos y glóbulos.

la basal y melanófagos en la dermis superior. Suele ocurrir reacción inflamatoria alrededor de los complejos pilosebáceos. Algunos pacientes mejoran con láser pulsado de diodo, Alexandrita, ruby q-switched, Q-switched Nd YAG y PK-532nm.

124b • Nevo de Spillus

Sinonimia

Nevo lentiginoso moteado o zosteriforme, nevo sobre nevo.

Es congénito o adquirido. Se le ha definido como un nevo sobre otro nevo, o aun mejor, un nevo sobre un lentigo. Por lo general aparece en la niñez, y se caracteriza por una lesión hiperpigmentada de color café claro de 2 a 20 cm de diámetro, bien circunscrita, que semeja una mancha café con leche (lentigo); dentro del mismo se encuentran manchas pigmentadas más oscuras (nevo) y que se hacen más evidentes con la edad y con exposición al sol (fig. 124-5). En la biopsia se aprecia hiperplasia de melanocitos con modelo lentiginoso (crestas interpapilares alargadas); puede observarse nevo de unión, nevo compuesto u otros nevos. Puede relacionarse con alteraciones vasculares del sistema nervioso o del tejido conjuntivo. Se ha informado vínculo con melanoma; en ciertos casos es conveniente vigilar con estudio dermatoscópico. Se han propuesto: escisión, dermabrasión, lásers ablativos o no, y Q switched Nd: YAG.

124c • Nevo comedónico

Sinonimia

Nevo folicular queratósico, nevo zoniforme, nevo acneiforme unilateral.

Es un hamartoma congénito de la unidad pilosebácea; no es causado por una mutación en el receptor 2 del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR2*) como sucede en el síndrome de Apert que se relaciona con acné y alteraciones en la glándula sebácea; y relación con el receptor de tirosina cinasa. En 50% está presente al nacimiento. Se desarrolla a partir de la pubertad; afecta a ambos sexos. Predomina en tronco, cuello y extremidades superiores; ocurre con menor frecuencia en cabeza, y tiene una distribución zoniforme. Está constituido por una placa lineal u oval y con múltiples

booksmedicos.org

comedones, muy abiertos y con un tapón queratósico; en ocasiones se inflama y da lugar a lesiones papulopustulares acneiformes y quísticas (fig. 124-6). Las lesiones bilaterales o diseminadas son excepcionales. En la dermatoscopia hay áreas circulares homogéneas marrón sin estructura rodeando tapones de queratina. En la biopsia se encuentran infundíbulos pilosos grandes y dilatados, revestidos de epitelio atrófico y queratina laminar; folículos y glándulas sebáceas atróficos. El síndrome del nevo comedónico se relaciona con alteraciones esqueléticas, neurológicas y oculares, en especial catarata ipsilateral.

Figura 124-6. Nevo comedónico.

Son útiles calcipotrieno, tacrolimus, esteroides intralesionales o retinoides como el tazaroteno. En las formas inflamatorias se pueden usar antibióticos sistémicos, dermabrasión, láser CO_2 o intervención quirúrgica.

124d Nevo ecrino y apocrino

El nevo ecrino aparece durante la niñez como una neoformación poco evidente. Existen variantes poroqueratósicas de placas lineales con afección de glándulas ecrino y/o oelos. La variante nevo ecrino angiomatoso predomina en las extremidades inferiores; es una neoformación pigmentada de aspecto nodular, con hiperhidrosis localizada. En la biopsia se aprecia incremento del número de los ovillos ecrinos y el tamaño de los mismos; en la variante angiomatosa se observa aumento de vasos capilares. El nevo apocrino predomina en axilas y tronco; es una neoformación del color de la piel con hiperhidrosis localizada. El estudio histopatológico revela glándulas apocrinas desde la dermis reticular hasta la hipodermis.

El tratamiento se orienta al control de los síntomas: cloruro de aluminio, toxina botulínica, simpatectomía o escisión quirúrgica.

Bibliografía

Agulló-Pérez AD, Resano-Abarzuza MÁ, Córdoba-Iturriagagoitia A, *et al. Porokeratotic eccrine and hair follicle nevus: a report of two cases and review of the literature*. An Bras Dermatol 2017;92(5 Suppl 1):121-125.

Alcalá-Pérez D, Valente IC. *Nevos melanocíticos y no melanocíticos. Revisión de la literatura*. Rev Cent Dermatol Pascua 2010; 19(2):49-58.

Alfaro A, Torrelo A, Hernández A, *et al. Síndrome de Nevus de Becker*. Actas Dermosifiliogr 2007; 98(9):624-6.

Alhusayen R, Kanigsberg N, Jackson R. *Becker nevus on the lower limb: case report and review of the literature*. J Cutan Med Surg 2008; 12(1):31-4.

Asch S, Sugarman JL. *Epidermal nevus syndromes*. Handb Clin Neurol 2015;132:291-316.

Asch S, Sugarman JL. *Epidermal nevus syndromes: New insights into whorls and swirls*. Pediatr Dermatol 2018;35(1): 21-29.

Caers SJ, Van der Geer S, Beverdam EG, *et al. Successful treatment of nevus comedonicus with the use of the Erbium Yag laser*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22(3):375-7.

Clark RD, Donnai D, Rogers J, *et al. Proteus syndrome: an expanded phenotype*. Am J Med Genet 1987; 27(1):99-117.

Carbotti M, Coppola R, Graziano A, *et al. Dermoscopy of verrucous epidermal nevus: large brown circles as a novel feature for diagnosis*. Int J Dermatol 2016;55(6):653-6.

Cerbino GN, Gerez EN, Varela LS, *et al. Acute intermittent porphyria in Argentina: an update*. Biomed Res Int 2015;2015: 946387. doi: 10.1155/2015/946387. Epub 2015 May 17.

Corradin MT, Giulioni E, Fiorentino R, *et al. In situ malignant melanoma on nevus spilus in an elderly patient*. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat 2014;23(1):17-9.

El Ghelbazouri N, Ismaili N, Ahrich N, *etal. Nevus comedonicus syndrome*. Ann Dermatol Venereol 2007; 134(8-9):663-6.

Ferrari B, Taliercio V, Restrepo P, *et al. Nevus comedonicus: a case series*. Pediatr Dermatol 2015;32(2):216-9.

Ganjoo S, Mohanan S, Kumari R, *et al. Extensive nevus comedonicus involving the palm: questionable role of the pilosebaceous unit in pathogenesis*. Pediatr Dermatol 2014;31(4):e96-9.

García-Vargas A, Hafner C, Pérez-Rodríguez AG, *et al. An epidermal nevus syndrome with cerebral involvement caused by a mosaic FGFR3 mutation*. Am J Med Genet A 2008; 146A (17):2275-9.

booksmedicos.org

Gilliam AA, Ragge NK, Pérez MI, Bolognia JL. *Phakomatosis pigmentovascularis type IIb with iris mammillations*. Arch Dermatol 1993; 129:340-2.

Granata BX, Baralle M, De Conti L, *et al*. *Characterization of Variegate Porphyria Mutations Using a Minigene Approach*. JIMD Rep. 2015;20:39–44.

Happle R. *The group of epidermal nevus syndromes. Part I. Well defined phenotypes*. J Am Acad Dermatol 2010; 63:122.

Kar H, Gupta L. *Treatment of nevus spilus with Q switched Nd:YAG laser*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013; 79(2):243-5.

Kim R, Marmon S, Kaplan J, Kamino H, Pomeranz MK. *Verrucous epidermal nevus.* Dermatol Online J 2013; 19(12): 20707.

Kim TI, Jeong KH, Shin MK. *Becker Melanosis*. In: Kaliyadan F, Bhimji SS. *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017-2017 May 28.

Lapidoth M, Israeli H, Ben Amitai D, Halachmi S. *Treatment of verrucous epidermal nevus: experience with 71 cases*. Dermatology 2013;226(4):342-6.

Levi A, Amitai DB, Mimouni D, *et al*. *Picosecond 532-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser-a promising modality for the management of verrucousepidermal nevi*. Lasers Med Sci 2018;33(3):597-601.

Ro YS, Ko JY. *Linear congenital Becker nevus*. Cutis 2005; 75(2): 122-4.

Rogers M, McCrossin I, Commens C. *Epidermal nevi and the epidermal nevus syndrome*. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 476-88.

Sim JH, Kang Y, Kim YC. *Verrucous epidermal nevus successfully treated with photodynamic therapy*. Eur J Dermatol 2010; 20(6):814-5.

Spitz JL. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005: 44-47.

Sugarman JL. *Epidermal nevus syndromes*. Semin Cutan Med Surg 2007; 26(4):221-30.

Viana A, Aguinaga F, Marinho F, *et al*. *Verrucous epidermal nevus (VEN) successfully treated with indocyanine green (ICG) photodynamic therapy (PDT)*. JAAD Case Rep 2015;1(5):312-4.

Vora RV, Kota RS, Sheth NK. *Dermoscopy of Nevus Comedonicus*. Indian Dermatol Online J 2017;8(5):388-389.

Yadav P, Mendiratta V, Rana S, Chander R. *Nevus Comedonicus Syndrome*. Indian J Dermatol 2015;60(4):421.

Zhang Y, Feng Y, Xiao S. *Congenital eccrine nevus on the neck*. Dermatol Online J 2014;20(10). pii: 13030/qt4t61s47c.

Zhu C, Sun A. *Ultrapulse carbon dioxide laser treatment for bilateral facial nevus comedonicus: A case report*. Dermatol Ther 2017;30(3).

booksmedicos.org

Nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL)

CAPÍTULO 125

Definición

Nevo epidérmico que afecta principalmente extremidades inferiores, es lineal y pruriginoso, y está constituido por neoformaciones de aspecto papular, verrugosas o eritematosas, aisladas o confluentes. Es un hamartoma, que en la histología muestra hiperplasia epidérmica psoriasiforme con infiltrado inflamatorio.

Datos epidemiológicos

Es raro; en la bibliografía dermatológica mundial hay apenas 233 casos reportados. Es congénito o se manifiesta durante la adolescencia. Predomina en mujeres (4:1).

Etiopatogenia

Nevo epidérmico que por un mecanismo desconocido se vuelve inflamatorio. Se ha asociado un incremento en la producción de interleucina-1 y 6, TNF-α y moléculas de adhesión intercelular. Se ha propuesto un vínculo con el liquen estriado y liquen plano lineal; es controvertido si es la variedad lineal de psoriasis, un mosaicismo de ésta, o una entidad muy parecida. Hay informes de casos familiares, pero se desconoce el tipo de herencia; probablemente sea autosómica dominante o ligada a X.

Figura 125-1. Nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal.

Cuadro clínico

Puede ser congénito, pero en general aparece en el transcurso de los primeros seis meses de vida o durante la niñez (50% a los seis meses de edad, 75% a los cinco años), y rara vez en la edad adulta. Es una dermatosis unilateral que se restringe a una extremidad, tronco o cara, puede afectar genitales y región perianal; es más frecuente en las extremidades inferiores (84%), sobre todo en ingle, nalga, muslo y pierna del lado izquierdo. Está constituido por muchas neoformaciones con aspecto de pápulas de 2 a 3 mm, semiesféricas, eritematosas, de color amarillento o grisáceo, a veces verrugosas, que se presentan aisladas o confluyen en placas lineales de superficie lisa o escamosa, que siguen el trayecto de las líneas de Blaschko a lo largo de las extremidades (cap. 60); también se presentan excoriaciones, costras hemáticas y liquenificación. El aspecto es psoriasiforme, eccematoso o verrugoso (fig. 125-1).

La evolución es crónica, progresiva y muy pruriginosa. A veces coexiste con alteraciones ungueales, orodentales, oculares, óseas, articulares o neurológicas; por ello se le ha relacionado con el síndrome de Solomon (cap. 124) o circunscrito, que se acompaña de alteraciones esqueléticas y del sistema nervioso central, como retraso mental, epilepsia y sordera. Se han informado casos en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), que en el estudio histológico e inmunohistoquímico corresponden a psoriasis.

Datos histopatológicos

Hay una hiperplasia epidérmica psoriasiforme, con hiperqueratosis y zonas de paraqueratosis que alternan en "pilas de platos", papilomatosis y acantosis; puede haber espongiosis, exocitosis y, en ocasiones, microabscesos de Munro-Sabouraud; en la parte central no se observa granulosa, y la periferia muestra hipergranulosis. La dermis superficial muestra infiltrados linfohistiocíticos perivasculares (fig. 125-2).

booksmedicos.org

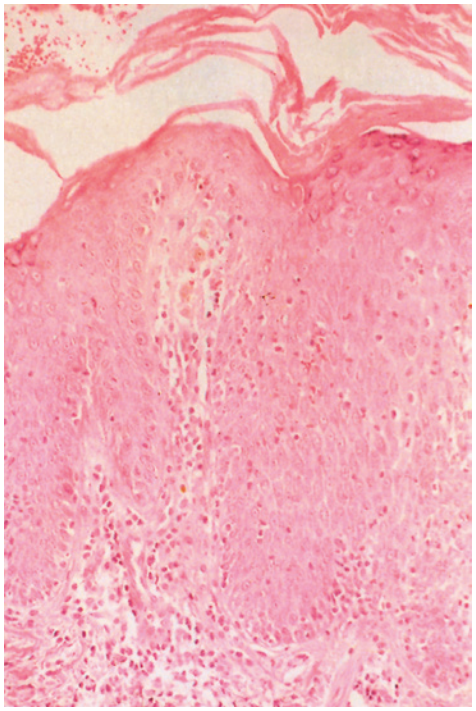


Figura 125-2. Nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal: estudio histopatológico (HE, 20×).

Diagnóstico diferencial

Liquen estriado (fig. 49-21), liquen plano lineal (fig. 49-13), psoriasis lineal (fig. 48-2), liquen simple (fig. 6-1), nevo verrugoso lineal (fig. 124-1), hiperqueratosis epidermolítica (cap. 56). En un caso la inmunohistoquímica con involucrina permitió diferenciar de psoriasis lineal.

Tratamiento

Se han empleado, con resultados muy variables: glucocorticoides por vía tópica o intralesional (véase cap. 169), tacrolimus al 0.1% combinado con fluocinonida, reductores, queratolíticos, calcipotriol (véase cap. 169), tacalcitol, 5-fluorouracilo, dermabrasión, criocirugía, raspado (curetaje) y electrodesecación, exfoliación química (*peeling*), radioterapia, láser de anilinas, erbium o CO_2 y fraccionado, terapia fotodinámica o extirpación quirúrgica parcial o completa. Se recomiendan de preferencia cremas o lubricantes inertes. A veces se logra mejoría con retinoides aromáticos por vía oral (véase cap. 169), pero deben tenerse en cuenta los efectos adversos y el beneficio relativo.

Existen algunos informes de eficacia de medicamentos biológicos como adalimumab o tacrolimus al 0.1% combinado con fluocinonida, y de la terapia fotodinámica.

Bibliografía

Agarwal US, Besarwal RK, Gupta R, Agarwal P. *Inflammatory linear verrucous epidermal nevus with psoriasiform histology.* Indian J Dermatol 2014; 59(2):211.

Alsaleh QA, Nanda A, Hassab-el-Naby H, *et al. Familial inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN).* Int J Dermatol 1994; 33(1):52-4.

Alster TS. *Inflammatory linear verrucous epidermal nevus: successful treatment with the 585 mm flashlamp-pumped pulsed dye laser.* J Am Acad Dermatol 1994; 31(3):513-4.

Bandyopadhyay D, Saha A. *Genital/Perigenital Inflammatory Linear Verrucous Epidermal Nevus: A Case Series.* Indian J Dermatol 2015;60(6):592-5.

Chien P Jr, Rosenman K, Cheung W, *et al. Linear psoriasis.* Dermatol Online J 2009; 15(8):4.

Conti R, Bruscino N, Campolmi P, *et al. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus: why a combined laser therapy.* J Cosmet Laser Ther 2013; 15(4):242-5.

Ferreira FR, Di Chiacchio NG, Alvarenga ML, Mandelbaum SH. *Involucrin in the differential diagnosis between linear psoriasis and inflammatory linear verrucous epidermal nevus: a report of one case.* An Bras Dermatol 2013; 88(4):604.

Guerouaz N, Hassam B. *Le nævus épidermique verruqueux inflammatoire linéaire.* Pan Afr Med J 2015;22:177.

Hammami Ghorbel H, Lacour JP, Passeron T. *Treatment of inflammatory linear verrucous epidermal nevus with 2940 nm erbium fractional laser.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(6):824-5.

Hofer T. *Does inflammatory linear verrucous epidermal nevus represent a segmental type 1/type 2 mosaic of psoriasis?* Dermatology 2006; 212(2):103-7.

Kawaguchi H, Takeuchi M, Ono H, *et al. Adult onset of inflammatory linear verrucous epidermal nevus.* J Dermatol 1999; 26(9):599-602.

Khachemoune A, Janjua SA, Guldbakke KK. *Inflammatory linear verrucous epidermal nevus: a case report and short review of the literature.* Cutis 2006; 78(4):261-7.

Meibodi NT, Nahidi Y, Javidi Z. *Epidermolytic hyperkeratosis in inflammatory linear verrucous epidermal nevus.* Indian J Dermatol 2011; 56(3):309-12.

Özdemir M, Balevi A, Esen H. *An inflammatory verrucous epidermal nevus concomitant with psoriasis: treatment with adalimumab.* Dermatol Online J 2012; 18(10):11.

Prakash SM, Gupta S, Kamarthi N, Goel S. *Inflammatory linear verrucous epidermal nevus and regional odontodysplasia: A rare sorority.* Indian J Dent 2015;6(4):203-6.

Renner R, Colsman A, Sticherling M. *ILVEN: Is it psoriasis? debate based on successful treatment with etanercept.* Acta Derm Venereol 2008; 88(6):631-2.

Rodríguez O. *Nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal.* Dermatología Rev Mex 1980; 24(2-3):173-189.

Sengupta S, Das JK, Gangopadhyay A. *Naevoid Psoriasis and ILVEN: Same Coin, Two Faces?* Indian J Dermatol 2012; 57(6): 489-91.

booksmedicos.org

Nevo sebáceo

CAPÍTULO 126

Sinonimia

Nevus organoide, nevo de Jadassohn.

Definición

Hamartoma benigno, derivado del aparato pilosebáceo, que puede aparecer desde la niñez. Se localiza sobre todo en piel cabelluda y cara; origina una placa alopécica, amarillenta, de superficie rugosa o vegetante. Tiene tres etapas, una de hiperplasia epidérmica, luego una puberal con desarrollo de glándulas sebáceas y una tardía con desarrollo de tumores benignos o malignos, en especial siringocistadenoma papilífero y tricoblastomas.

Datos epidemiológicos

Es raro; afecta a ambos sexos; se presenta en 0.3% de los nacidos vivos. En 75% es congénito; en el resto aparece durante los primeros años de vida, y a veces tras la pubertad.

Etiopatogenia

Corresponde a un hamartoma (del griego *hamartia*, que significa "defecto" o "error") que se origina en el brote epitelial primitivo; se ha relacionado con mutaciones en el gen PTCH. Es una neoplasia de anexos que crece por el agrandamiento de las glándulas apocrinas y las sebáceas que la forman; se conoce también como *nevus organoide* porque tiene todos los componentes de la piel. Después de la pubertad aumenta de tamaño con la estimulación hormonal. Rara vez es familiar. Se considera un factor de riesgo para carcinoma basocelular, pero de seguro algunos casos diagnosticados como este tumor en realidad son tricoblastomas.

Cuadro clínico

Predomina en cabeza (60%) y cuello; suele localizarse en piel cabelluda, pero también puede hacerlo en cara (33%), frente, región preauricular o retroauricular, nariz, mejillas o tronco; sigue las líneas de Blaschko (cap. 60). La *primera etapa* se caracteriza por una neoformación lineal u ovoide con alopecia, de color amarillento y superficie lisa, pero algo áspera al tacto. En la *segunda etapa*, que empieza durante la adolescencia, se torna polilobulada, de superficie rugosa o vegetante; puede haber comedones, quistes o tumores de los anexos (figs. 126-1 y 126-2); mide 0.5 a 15 cm de diámetro. En 90% se relaciona con otros tumores benignos, siringocistadenoma papilífero (20%) y tricoblastoma (5%), y en niños con verrugas vulgares (2-4%). En la *tercera etapa*, o tardía, después de los 27 años de edad, aparecen neoplasias malignas que se manifiestan por lesiones exofíticas o ulceración. En 0.8 a 6.7% de los pacientes muestra vínculo con carcinoma basocelular, rara vez carcinomas epidermoides, carcinoma de anexos, carcinoma sebáceo, cistadenoma apocrino y poroma ecrino; es probable que algunos casos sean tricoblastomas o sebaceomas desmoplásicos. Se puede relacionar coristoma ocular.

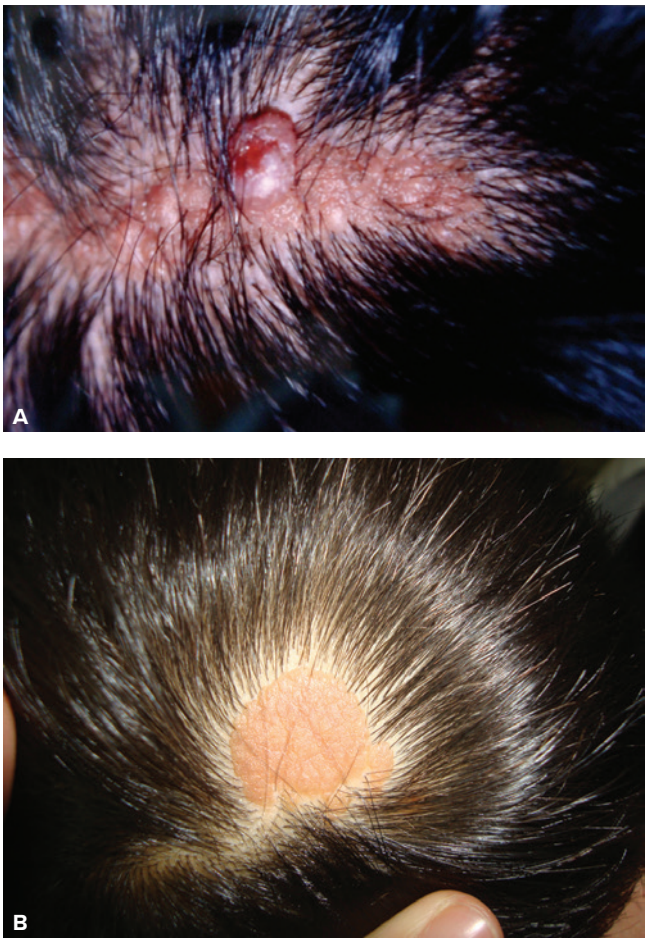


Figura 126-1. **A** y **B.** Nevo sebáceo.

booksmedicos.org

Figura 126-2. **A** y **B.** Nevo sebáceo.

Cuando se localiza en la línea media puede coincidir con manifestaciones neurológicas, como crisis convulsivas o retraso mental, y formar parte de un síndrome neurocutáneo, el síndrome del nevo sebáceo (de Schimmelpenning-Fevertein-Mims), en el cual, además del nevo, que por lo general es más extenso, se presentan trastornos vasculares, oculares, musculoesqueléticos y del sistema nervioso central que se manifiestan por retraso mental y convulsiones; puede haber hipofosfatemia resistente a vitamina D.

Principalmente antes de la adolescencia, la imagen histológica puede superponerse a la del nevo epidérmico, porque no hay hiperplasia de las glándulas sebáceas; algunos autores describen estas dos lesiones como *nevus organoide*. Se ha introducido el término *nevus organoide con facomatosis* para englobar las alteraciones sistémicas propias de los síndromes del nevo sebáceo y del nevo epidérmico (cap. 124). Cuando se vincula el nevo sebáceo con el nevo de Spillus (fig. 124-5), puede acompañarse de alteraciones neurológicas e hiperhidrosis, y se conoce como facomatosis pigmentoqueratósica o "didimosis pilosebácea".

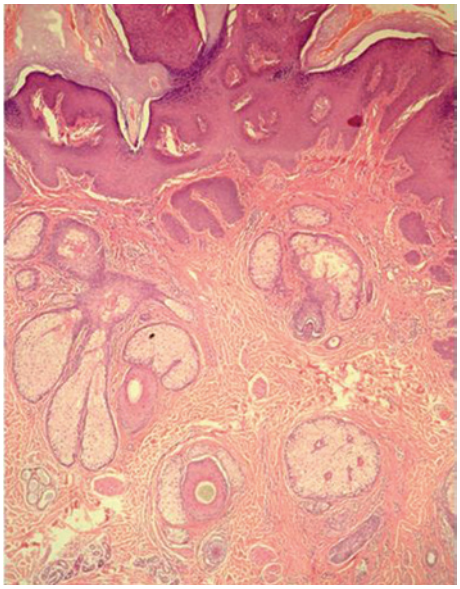


Figura 126-3. Nevo sebáceo (HE, 20×).

Datos histopatológicos

Durante la primera etapa, epidermis hiperplásica con hipergranulosis, hiperqueratosis, papilomatosis e hiperplasia seudoepiteliomatosa; lo más característico son glándulas sebáceas voluminosas arracimadas en la dermis superficial, presencia de glándulas sudoríparas apocrinas, y folículos hipoplásicos o falta de éstos; en la segunda etapa predominan los quistes, y en la tercera se observan carcinomas espinocelulares o de los anexos (en particular de glándulas sudoríparas), como poroma ecrino, siringocistadenoma papilífero, hidrocistoma apocrino y tricoblastomas, y rara vez carcinomas basocelulares; algunos se confunden con estos últimos (figs. 126-3 y 126-4).

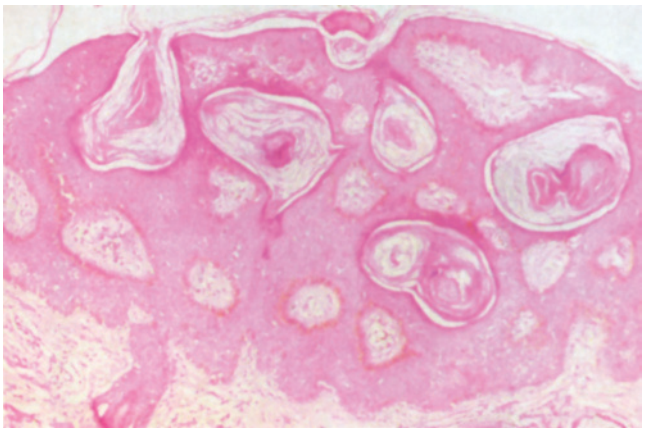


Figura 126-4. Nevo sebáceo con poroma ecrino (HE, 20×).

booksmedicos.org

Diagnóstico diferencial

Nevo verrugoso epidérmico (fig. 124-1); otros nevos.

Datos de laboratorio y gabinete

Se recomiendan estudios radiográficos cuando se observan síntomas, por ejemplo, dolor en las piernas como una manifestación de hipofosfatemia.

Tratamiento

Extirpación amplia y profunda, porque la incompleta culmina en recidiva. Si bien se ha sobrestimado la tendencia a transformación maligna, se recomienda la extirpación temprana, que logra mejores resultados estéticos. También se ha usado láser de CO_2, combinado con láser pulsado de anilinas o terapia fotodinámica.

Bibliografía

Alhumidi A. *Acantholytic squamous cell carcinoma arising in a nevus sebaceous: A case report.* Int J Health Sci (Qassim) 2013; 7(3):343-6.

Chuang HC, Kao PH, Huang YL, *et al. Desmoplastic sebaceoma arising from nevus sebaceus: a new variant.* J Cutan Pathol 2014; 41(6):509-12.

Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. *Tumors arising in nevus sebaceus: a study of 596 cases*. J Am Acad Dermatol 2000; 42:263-8.

Duncan A, Wilson N, Leonard N. *Squamous cell carcinoma developing in a naevus sebaceous of Jadassohn*. Am J Dermatopathol 2008; 30(3):269-70.

Eisen DB, Michael DJ. *Sebaceous lesions and their associated syndromes: part II*. J Am Acad Dermatol 2009; 61(4):56378.

El Ezzi O, de Buys Roessingh AS, Bigorre M, Captier G. Syndromic sebaceous nevus: current findings. Int J Dermatol 2018 Feb 16. doi: 10.1111/ijd.13942. [Epub ahead of print]

Gonzalez-Guemes M, Gonzalez-Hermosa R, Calderon-Gutierrez MJ, *et al. Development of multiple tumours arising in a nevus sebaceus of Jadassohn*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19(5):658-9.

Happle R. *The group of epidermal nevus syndromes. Part I. Well defined phenotypes*. J Am Acad Dermatol 2010; 63:122.

Jaqueti G, Requena L, Sánchez-Yus E. *Trichoblastoma is the most common neoplasm developed in nevus sebaceous of Jadassohn: a clinicopathologic study of a series of 155 cases*. Am J Dermatopathol 2000; 22:108-18.

Kovich O, Hale EK. *Nevus sebaceous*. Dermatol Online J 2005; 11(4):16.

Lee HE, Park SB, Lee JH, Im M. *Nevus sebaceous treated with fractional carbon dioxide laser followed by pulsed dye laser*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2014;80(5):478-80.

Moody MN, Landau JM, Goldberg LH. *Nevus sebaceous revisited*. Pediatr Dermatol 2012;29(1):15-23.

Nigam PK, Sudarshan V, Chandrakar AK, *et al. Intraocular choristoma, anterior staphyloma with ipsilateral nevus sebaceus, and congenital giant hairy nevus: a case report*. Cutis 2011; 87(2): 93-5.

Terenzi V, Indrizzi E, Buonaccorsi S, *et al. Nevus sebaceus of Jadassohn.* J Craniofac Surg 2006; 17(6):1234-9.

Turan E, Buyukgural B, Ilhan Celik O. *Simultaneous occurrence of two squamous cell carcinomas developing in a nevus sebaceous*. Arch Iran Med 2015;18(4):253-6.

Vega Memije ME, Onuma-Takane L, Carrasco Daza D. *Nevo sebáceo: asociaciones con tres diferentes neoplasias*. Dermatología Rev Mex 1992; 36(3):174-6.

Wang F, Wu Y, Zheng Z, Bai Y. *Syringocystadenoma papilliferum and trichoblastoma arising in the nevus sebaceous*. Indian J Pathol Microbiol 2018;61(1):106-108.

Wu ZW, Shi WM, *et al. Cutaneous spindle cell squamous cell carcinoma in nevus sebaceous*. Int J Dermatol 2010; 49 (12):1429-31.

Zanini M, Wulkan C, Paschoal LH. *Nevo organóide ou nevo sebáceo de Jadassohn: uma discussão*. Med Cután Iber Lat Am 2003; 31(2):121-2.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 127

Mancha mongólica

Sinonimia

Melanocitosis dérmica, nevo *cesius*.

Definición

Melanocitosis benigna y transitoria que predomina en razas asiáticas. Se presenta desde el nacimiento, sobre todo en la región sacrococcígea y las nalgas. Se caracteriza por una mancha azulada que desaparece con la edad. Ante lesiones múltiples o aberrantes sospechar asociación con errores congénitos del metabolismo o neurocristopatías.

Datos epidemiológicos

Afecta a cualquier raza y a ambos sexos, aunque predomina ligeramente en varones; es más frecuente en asiáticos, indio-americanos y sujetos de raza negra; al nacimiento las cifras varían de 11 a 37%, y de hasta 80% en asiáticos. Tiene incidencia alta en mestizos de Latinoamérica, y se observa en sólo 0.5 a 13% de los niños de raza blanca. Por lo general no es motivo de consulta.

Etiopatogenia

Tiene el mismo origen que los nevos azul, de Ota e Ito, y que la melanocitosis dérmica unilateral congénita, con los cuales comparte la imagen histopatológica y se conocen como melanocitosis dérmicas. Representa una falla, durante la vida fetal, en la migración de los melanocitos desde la cresta neural hacia su ubicación definitiva, que es la epidermis; dichas células quedan detenidas en la dermis. Se desconocen los factores que influyen sobre esta alteración, así como sobre su desaparición después del nacimiento. El color azul se debe al efecto de Tyndall en el paso de la luz a través de la piel, que genera dispersión luminosa. Cuando persiste se puede relacionar con mancha en vino de Oporto en pacientes con facomatosis pigmentovascular, esta última se explica por un fenómeno de manchas gemelas o didimosis.

Cuadro clínico

Dermatosis que se restringe a la región lumbosacra, nalgas, muslos o la parte superior de la espalda e incluso la cara; consiste en una (52%) o varias manchas asintomáticas, de color azul o gris, de tamaño variable y límites imprecisos (fig. 127-1); algunas miden centímetros o abarcan todo un segmento. El color se estabiliza durante la niñez y por lo general desaparece antes de los 3 a 4 años de edad (40%) o antes de la pubertad, aunque a veces persiste hasta la adultez (4%). La localización extrasacra es más persistente y de mayor tamaño, se considera aberrante. Si es muy extensa se denomina melanocitosis dérmica o hamartoma melanocítico dérmico; por lo general es unilateral. En japoneses se ha relacionado con labio leporino y paladar hendido, y con la presencia de la mancha en esos sitios.

La facomatosis *pigmentovascularis* es un mosaicismo que se expresa por la vinculación de una lesión vascular y una pigmentada congénita (nevo flámeo y una mancha mongólica); cuando se relaciona con manchas café con leche se ha propuesto el nombre de facomatosis *pigmentopigmentalis*.

El término se ha ampliado para la coexistencia de malformación vascular capilar con una lesión pigmentada cutánea congénita (nevo epidérmico, nevo *spilus* o melanocitosis dérmica) conformándose tres tipos: cesioflammea, spilorosea y cesiomarmorata, este último asocia cutis marmorata y hay un cuarto grupo para incluir alteraciones vasculares y pigmentarias no descritas.

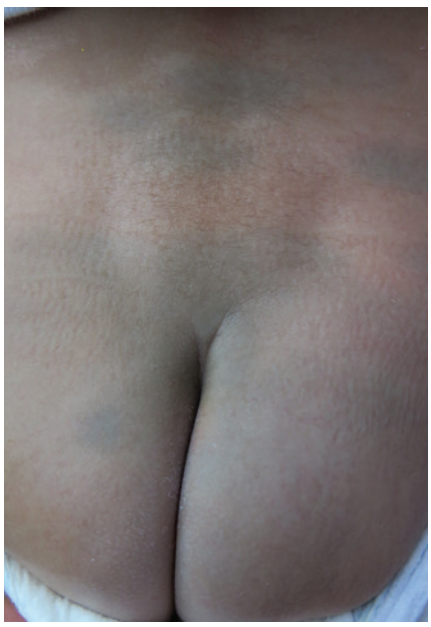


Figura 127-1. Mancha mongólica.

booksmedicos.org

Además de las asociaciones mencionadas, puede coexistir con manifestaciones sistémicas y errores congénitos del metabolismo como gangliosidosis, mucopolisacaridosis tipo I (enfermedad de Hurler) y tipo II (síndrome de Hunter), mucolipidosis, enfermedad de Niemann-Pick y manosidosis (cuadro 67-1).

Datos histopatológicos

Escasos melanocitos dendríticos fusiformes, diseminados en la dermis reticular y media (fig. 127-2).

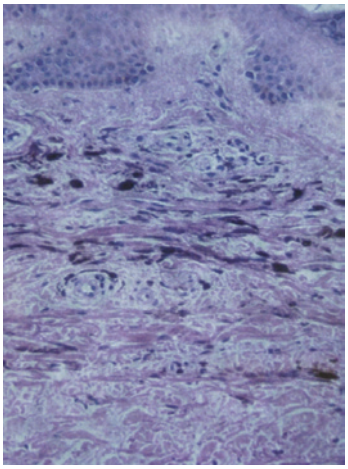


Figura 127-2. Mancha mongólica (HE, 20×).

Diagnóstico diferencial

Nevo de Ota (figs. 129-1 y 129-2), nevo azul (fig. 128-1), equimosis (fig. 1-5). Ante manchas azules superpuestas es necesario excluir abuso infantil.

Tratamiento

Ninguno. Desaparece por sí sola. Las manchas en región sacra son muy resistentes al láser de alexandrita de conmutación Q, y siempre se presenta hiperpigmentación posinflamatoria. En las formas aberrantes el láser rubí de conmutación Q (QSRL) da mejores resultados en las áreas expuestas que en las cubiertas. También existen posibilidades con el láser de Nd:YAG de conmutación Q (*Q-switched*) y la luz intensa pulsada (IPL).

Bibliografía

Alcalá-Pérez D, Valente IC. *Nevos melanocíticos y no melanocíticos. Revisión de la literatura*. Rev Cent Dermatol Pascua 2010; 19(2):49-58.

Dohil MA, Baugh WP, Eichenfield LF. *Vascular and pigmented birthmarks*. Pediatr Clin North Am 2000; 47(4):783-812.

Franceschini D, Dinulos JG. *Dermal melanocytosis and associated disorders*. Curr Opin Pediatr 2015;27(4):480-5. Gupta D, Thappa DM. *Mongolian spots –a prospective study.* Pediatr Dermatol 2013; 30(6):683-8.

Gupta D, Thappa DM. *Mongolian spots: How important are they?* World J Clin Cases 2013; 1(8):230-2.

Igawa HH, Ohura T, Sugihara T, *et al.* *Cleft lip mongolian spot: mongolian spot associated with cleft lip*. J Am Acad Dermatol 1994; 30:566-69.

Kagami S, Asahina A, Watanabe R, *et al.* *Laser treatment of 26 Japanese patients with Mongolian spots*. Dermatol Surg 2008; 34(12):1689-94.

Larralde M, Santos-Muñoz A, Rodríguez-Cáceres M, Ciardiullo A. *Phacomatosis pigmentovascularis type Va in a 3-monthold*. Pediatr Dermatol 2008; 25(2):198-200.

Lee S, Kim DH, Lee G, *et al.* *An unusual case of congenital dermal melanocytosis*. Ann Dermatol 2010; 22(4):460-2.

Leung AK, Robson WL. *Superimposed Mongolian spots*. Pediatr Dermatol 2008; 25(2):233-5.

Moutray T, Napier M, Shafiq A, *et al.* *Monozygotic twins discordant for phacomatosis pigmentovascularis: evidence for the concept of twin spotting*. Am J Med Genet A 2010; 152A (3):718-20.

Reza AM, Farahnaz GZ, Hamideh S, *et al.* *Incidence of Mongolian spots and its common sites at two university hospitals in Shirakawa M.* En: Ozawa T, Ohasi N, *et al. Comparison of regional efficacy and complications in the treatment of aberrant Mongolian spots with the Q-switched ruby laser*. J Cosmet Laser Ther 2010; 12(3):138-42.

Reza AM, Farahnaz GZ, Hamideh S, *et al.* *La incidencia de manchas mongólicas y sus lugares comunes a los dos hospitales universitarios en Teherán, Irán*. Pediatr. Dermatol 2010; 27(4):397-8.

Segatto MM, Schmitt EU, Hagemann LN, *et al.* *Phacomatosis pigmentovascularis type IIa –case report.* An Bras Dermatol 2013; 88(6 Suppl 1):85-8.

Shirakawa M, Ozawa T, Tateishi C, *et al.* *Intense pulsed light therapy for aberrant Mongolian spots.* Osaka City Med J 2012; 58(2):59-65.

Sonthalia S, Khurana R. *Hurler's Disease with Multiple Atypical Mongolian Spots*. Indian J Dermatol 2016;61(2):239.

Tanyasiri K, Kono T, Groff WF, *et al.* *Mongolian spots with involvement of mandibular area*. J Dermatol 2007; 34(6):381-4.

Viada Peláez MC, Stefano PC, Cirio A, Cervini AB. *Facomatosis pigmentovascular tipo cesioflammea: a propósito de un caso*. Arch Argent Pediatr 2018;116(1):e121-e124.

Wolf R, Wolf D, Davidovici B. *Phacomatosis pigmentopigmentalis: aberrant Mongolian spots and segmental café au lait macules*. Pediatr Dermatol 2009; 26(2):228-9.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 128

Nevo azul

Sinonimia

Nevo de Jadassohn-Tièche, melanocitoma dérmico, melanofibroma, melanoma mesenquimatoso benigno, neuronevo azul.

Definición

Hamartoma* benigno de melanocitos dérmicos, congénito o adquirido, que afecta por lo regular las extremidades y la región sacrococcígea, y se caracteriza por una mancha o neoformación de color azul-grisáceo, a menudo única y benigna.

Datos epidemiológicos

Puede ser congénito, pero con mayor frecuencia se manifiesta durante el tercer decenio de la vida. Se presenta 1 caso por cada 3 000 nacimientos y ocurre en 3% de los japoneses adultos. Predomina en mujeres, con una proporción de 2:1. Se han descrito 7 casos con satelitosis.

Etiopatogenia

Melanocitosis hamartomatosa dérmica, similar al nevo de Ota y a la mancha mongólica; las células permanecen en la dermis durante su migración embrionaria desde la cresta neural; el color se debe a un fenómeno de Tyndall por efecto óptico de la luz sobre los melanocitos dérmicos (cerulodermia). Se han determinado mutaciones en las subunidades α de las proteínas G clase Gαq, Gnaq y Gna11. Algunos autores sugieren un origen en células madre ya que algunas variedades expresan CD34; ya se ha abandonado la hipótesis de un origen en células de Schwann. En casos múltiples se debe considerar el complejo de Carney o síndrome LAMB.

Clasificación

Común o solitario, celular, compuesto, lineal, atípico y de grandes placas.

Cuadro clínico

Es congénito o aparece durante los primeros años de la vida; persiste sin cambios. El nevo azul común o dendrítico por lo general es adquirido, y predomina en el dorso de manos, y pies (50%), antebrazos y región sacrococcígea; se caracteriza por una mancha o neoformación de color azul grisáceo, firme y profunda; rara vez excede de 1 cm de diámetro, o adopta forma de placa (hamartoma neurocístico pilar); suele ser único (fig. 128-1), pero en ocasiones hay 2 o 3; es excepcional que sea múltiple o sistematizado (con distribución lineal en la trayectoria de los dermatomas o nervios periféricos); la forma gigante puede tener lesiones satélite. Rara vez afecta mucosa oral o genital.

Una variedad es el *nevo azul celular*, más frecuente en mujeres; predomina en nalgas y región sacrococcígea; produce una neoformación de color azul oscuro, de 1 a 3 cm de diámetro; puede estar rodeado por un halo despigmentado.

Cuando presenta degeneración maligna se manifiesta por bordes irregulares, ulceración y metástasis; es el melanoma relacionado al nevo que se conoce como *nevo azul*

Figura 128-1. Nevo azul.

*Del griego *hamartia*, que significa "defecto" o "error".

booksmedicos.org

maligno. El *nevo compuesto de Kamino* mide 3 a 6 mm; predomina en el tronco, y es similar al nevo azul, pero puede mostrar asimetría estructural y distribución no homogénea del pigmento. Si es subungueal es posible que haya discromía y uña seudohipocrática; si afecta piel cabelluda, puede haber alopecia. Se han descrito formas eruptivas.

En casos múltiples se denomina complejo de Carney o síndrome LAMB (*l*entigines [lentigos], mixoma *a*uricular, mixomas *m*ucocutáneos, nevo azul [*b*lue nevus]).

Datos histopatológicos

En la dermis media se presentan melanocitos fusiformes, melanina y melanófagos mezclados; el nevo azul celular, más profundo, puede alcanzar la hipodermis e incluir células névicas (figs. 128-2 y 128-3). En la variedad compuesta (combinado) se observa actividad de unión, y existe relación con un nevo melanocítico o incluso de Spitz. Se ha descrito una variedad dendrítica (nevo azul superficial con melanocitos dendríticos intraepiteliales prominentes). En la dermis profunda puede haber un nevo nevocítico de aspecto neuroide. También se han descrito cambios mixoides ocasionados por traumatismos, y puede haber reacción desmoplásica. En el estudio inmunohistoquímico reacciona con HMB-45, dada la presencia de una glucoproteína en los melanocitos inmaduros. Asimismo, se usan otras técnicas para detectar melanocitos, como S-100 y NK1C3, e hibridación *in situ* fluorescente.

Dermatoscopia

Pigmentación negra o gris-azulada, con patrón homogéneo, áreas amorfas o sin estructura con glóbulos o puntos. Las estrías radiales y lesiones satélite sugieren malignidad.

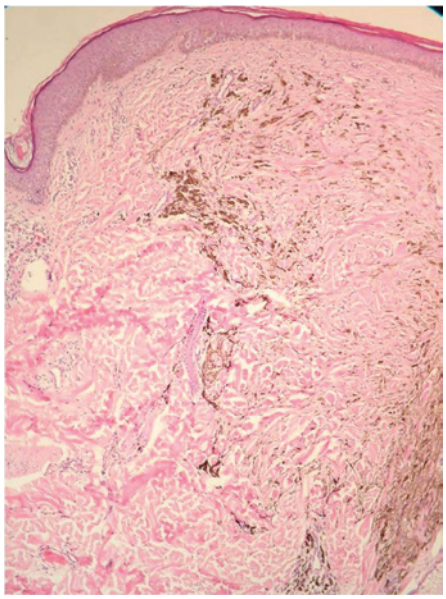


Figura 128-2. Nevo azul (HE, 20×).

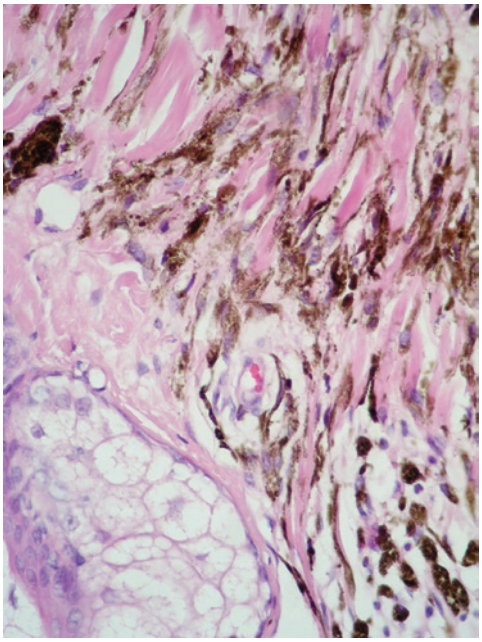


Figura 128-3. Melanocitos fusiformes, melanina y melanófagos (HE, 40×).

Diagnóstico diferencial

Nevo melanocítico (figs. 123-1 y 123-2), melanoma maligno (figs. 154-1 a 154-3), mancha mongólica (fig. 127-1), verruga vulgar (fig. 113-2), nevo de Spitz pigmentado (fig. 130-2), fibrohistiocitomas, granuloma piógeno (figs. 144-8 y 144-9), tatuajes, ocronosis (figs. 26-4 y 26-5) y tatuajes azules.

Dermoscopia

El patrón históricamente descrito con base en observaciones de dermatoscopia de luz no polarizada, es el patrón azul homogéneo. Con el advenimiento de los dermatoscopios de luz polarizada, el patrón se ve ligeramente modificado: es un patrón azul homogéneo o con diversas tonalidades, que da un aspecto parchado o moteado.

La observación con dermoscopio es útil para diferenciar entre esta lesión y otros tumores pigmentados, en especial melanoma. También se puede usar microscopia confocal o tomografía de coherencia óptica.

Tratamiento

No se requiere. La lesión puede tratarse con láser pulsado de anilinas de conmutación Q (*Q-switch*) (510 nm), el láser rubí de conmutación Q (694 nm), el de alexandrita de conmutación Q (755 nm) y el de Nd:YAG de conmutación Q (1 064 nm), pero nunca debe tratarse en ausencia de una adecuada comprobación dermoscópica e histopatológica; sólo han de extirparse los nevos muy grandes, los de aparición repentina, los que muestran crecimiento y los que tienen una localización sacra.

booksmedicos.org

Bibliografía

Alcalá-Pérez D, Valente IC. *Nevos melanocíticos y no melanocíticos. Revisión de la literatura*. Rev Cent Dermatol Pascua 2010; 19(2):49-58.

Almazán-Fernández FM, Fernández-Pugnaire MA, Hernández-Gil J, *et al*. *Homogeneous blue pattern: A rare presentation in an acral congenital melanocytic nevus*. Dermatol Online J 2010; 16(8):10.

Bukvić Mokos Z, Lipozenčić J, Ceović R, *et al*. *Laser therapy of pigmented lesions: pro and contra*. Acta Dermatovenereol Croat 2010; 18(3):185-9.

Fachal C, Pérez-Pérez LC, Allegue F, Calviño S. *Subungual Blue Nevus*. Actas Dermosifiliogr. 2018;109(1):88-90.

Gammon B, Beilfuss B, Guitart J, *et al*. *Fluorescence in situ hybridization for distinguishing cellular blue nevi from blue nevus-like melanoma*. J Cutan Pathol 2011; 38(4):335-41.

Gutiérrez Blanco A, Vega Memije ME. *Nevo azul: correlación clínico-patológica de 40 casos*. Dermatología Rev Mex 1998; 42(1):5-8.

Kamino H, Tam ST. *Compound blue nevus: a variant of blue nevus with an additional junctional dendritic component*. Arch Dermatol 1990; 120:1330-3.

Kauzman A, Rei N, Avon SL. *The blue nevus: a rare lesion of the oral cavity*. Gen Dent 2014; 62(5):e22-6.

Navas J, Moreno JC, Camacho F. *Nevus azul: revisión casuística de dos años*. Med Cut ILA 1991; 19:261-3.

Oliveira A, Arzberger E, Massone C, *et al*. *Melanoma and satellite blue papule*. Dermatol Pract Concept 2014; 4(3):63-6.

Oliveira AHK, Shiraishi AFMC, Kadunc BV, *et al*. *Blue nevus with satellitosis: case report and literature review*. An Bras Dermatol 2017;92(5 Suppl 1):30-33.

Polder KD, Landau JM, Vergilis-Kalner IJ, *et al*. *Laser eradication of pigmented lesions: a review*. Dermatol Surg 2011; 37(5):572-95.

Rongioletti F, Guadagno A, Campisi C, *et al*. *Atypical Spitz Tumor Arising on a Congenital Linear Plaque-Type Blue Nevus: A Case Report With a Review of the Literature on Plaque-Type Blue Nevus*. Am J Dermatopathol 2015;37(12):915–919.

Takeichi S, Kubo Y, Murao K, *et al*. *Coexistence of giant blue nevus of the scalp with hair loss and alopecia areata*. J Dermatol 2011; 38(4):377-81.

Tsunemi Y, Saeki H, Tamaki K. *Blue naevus with pigment network-like structure on dermoscopy*. Acta Derm Venereol 2008; 88(4):412-3.

Zembowicz A, Phadke PA. *Blue nevi and variants: an update*. Arch Pathol Lab Med 2011; 135(3):327-36.

booksmedicos.org

Nevo de Ota

CAPÍTULO 129

Sinonimia

Nevo fuscocerúleo oftalmomaxilar, melanosis oculodérmica, mancha mongólica aberrante y persistente.

Definición

Pigmentación melanocítica congénita que puede acentuarse tras la pubertad. Produce una mancha melánica, de color café (marrón) o azul oscuro que afecta con más frecuencia el territorio de las dos primeras ramas del nervio trigémino en la piel, esclerótica y conjuntiva de manera unilateral y a veces bilateral (5%).

Datos epidemiológicos

Afecta a todas las razas; es más común en japoneses y mestizos, menos en sujetos de raza negra o caucásicos. La frecuencia varía de 0.2 a 0.8% de la consulta dermatológica. Predomina en mujeres (80%).

Etiopatogenia

Hamartoma (del griego *hamartia*, que significa "defecto" o "error") melanocítico dérmico. Según algunos, las células del nevo de Ota se derivan del perineurio o el endoneurio de nervios periféricos; según otros, son melanocitos aberrantes que provienen de la cresta neural. El aumento de la pigmentación con la pubertad orienta hacia cierta influencia hormonal.

Con el nevo azul y la mancha mongólica (caps. 127 y 128) forma parte de las melanocitosis dérmicas y se considera que tienen el mismo origen; difiere en que el estudio histológico muestra vainas fibrosas alrededor de los melanosomas dérmicos, las cuales, al engrosarse con la edad, limitan la emigración de éstos. La pigmentación ocular puede indicar la posibilidad de glaucoma causado por la presencia de melanocitos en el cuerpo ciliar de la cámara anterior del ojo.

Clasificación

Tipo I. Orbitopalpebral y zigomático.
Tipo II. Afecta las regiones orbitaria, zigomática y nasal.
Tipo III. Afecta la región de la primera y segunda ramas del nervio trigémino.
Tipo IV. Es bilateral.

Cuadro clínico

Es congénito (50%) o puede aparecer tras la pubertad; afecta cara y piel cabelluda en la trayectoria de las ramas oftálmica o media del nervio trigémino; incluye la esclerótica, conjuntiva (66% de los pacientes), por lo general es unilateral (95%) y puede afectar la mucosa oral o la membrana timpánica. Hay una mancha de color café-azulado, moteada (fig. 129-1); el tipo I es de color café brillante; en el tipo II la pigmentación es moderada, en el III, más intensa y en el IV es bilateral (fig. 129-2) (esta variedad predomina en la frente en el varón, y con el paso del tiempo son más evidentes en la mujer). En ocasiones aparecen levantamientos tumorales semiesféricos, de milímetros o centímetros de diámetro.

Luego de su aparición, el nevo persiste de por vida; es asintomático. La fatiga, menstruación, insomnio y clima parecen influir sobre la intensidad de la pigmentación. Se puede relacionar con glaucoma o melanosis intracraneal. Son raros los casos de transformación maligna; si se presenta melanoma, es sobre todo de la úvea.

Figura 129-1. **A** y **B.** Nevo de Ota.

booksmedicos.org

Figura 129-2. Nevo de Ota bilateral.

Figura 129-3. Nevo de Ito.

El *nevo de Ota adquirido* (nevo de Hori) se presenta en mujeres de mediana edad de origen asiático, entre los 15 y 50 años de edad. En sus características clínicas es similar al nevo de Ota bilateral (tipo IV), pero predomina en mejillas, es menos pigmentado y no suele afectar las mucosas, salvo un caso en la India.

Si el nevo se ubica en la región supraclavicular y deltoidea se llama *nevo de Ito* (*nevus fuscoceruleus* acromiodeltoideo), y es posible que acompañe a la localización en la cara (fig. 129-3). Sigue la distribución del nervio supraclavicular y la rama cutánea lateral del nervio braquial. Con el tiempo, los nevos de Ota e Ito pueden aumentar de tamaño e intensidad; es excepcional que coexistan; rara vez muestran vínculo con nevo azul maligno y melanoma maligno.

La facomatosis pigmento vascular es un síndrome congénito, que se caracteriza por una combinación de anormalidades capilares y melanocitosis dérmica. Aproximadamente en 50% se asocia alguna de las siguientes comorbilidades: Sturge–Weber, nevo de Ota, Klippel–Trenaunay, glaucoma congénito, retardo mental, hidrocefalia, alopecia triangular congénita y anormalidades esqueléticas (cap. 67).

Datos histopatológicos

Se observan melanocitos fusiformes o dendríticos, con disposición paralela a la superficie cutánea; se observa un pigmento melánico abundante, con distribución irregular. Puede haber acumulaciones de melanocitos con alteraciones estructurales, compatibles con nevo azul o mancha mongólica (figs. 127-2 y 128-2). A veces se encuentran melanocitos en músculos y pericitos. La microscopia electrónica revela melanocitos dendríticos con núcleo elipsoide, y melanosomas de alta densidad, rodeados de su propia membrana. El nevo de Hori presenta melanocitos activos dispersos en la dermis papilar y media.

Diagnóstico diferencial

Nevo flámeo (fig. 144-4), nevo azul (fig. 128-1), melasma (fig. 26-1), mancha mongólica (fig. 127-1), lentigo maligno y solar (figs. 154-4 y 154-16), tatuajes (fig. 1-6); la variedad de Ito, con nevo despigmentoso.

Tratamiento

Ninguno; aunque puede cubrirse con cosméticos comerciales, como Cover Mark o Dermablend. También se han usado hielo seco, criocirugía, electrodesecación, exfoliación química (*peeling*), dermabrasión e injertos, que dejan cicatrices. Si existe transformación maligna se procede a extirpación completa. Para el tratamiento con láser se utiliza de preferencia el de neodimio:itrio-aluminio-granate (Nd:YAG) de conmutación Q (*Q-switched*) (1 064 nm), en pieles oscuras la mejoría es de 50%; asimismo se usa el de ruby de conmutación Q (*Q-switched ruby laser* [QSRL]), que emite luz roja de 694 nm; el de alexandrita de 755 nm, el de argón y láser pulsado de anilinas (510 nm) de conmutación Q. Se afirma que la ablación epidérmica con láser de CO_2 antes de aplicar los láseres específicos mencionados aumenta la eficacia terapéutica.

Bibliografía

Alcalá-Pérez D, Valente IC. *Nevos melanocíticos y no melanocíticos. Revisión de la literatura*. Rev Cent Dermatol Pascua 2010; 19(2):49-58.

Álvarez-Cuesta CC, Raya-Aguado C, Vázquez-López F. *Nevus of Ota associated with ipsilateral deafness*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:S257-9.

booksmedicos.org

Belkin DA, Jeon H, Weiss E, *et al. Successful and safe use of Q-switched lasers in the treatment of nevus of Ota in children with phototypes IV-VI*. Lasers Surg Med a2018;50(1):56-60.

Bhat RM, Pinto HP, Dandekeri S, Ambil SM. *Acquired Bilateral Nevus of ota-like Macules with Mucosal Involvement: A New Variant of Hori's Nevus*. Indian J Dermatol 2014; 59(3):293-6.

Bukvić Mokos Z, Lipozenčić J, Ceović R, *et al. Laser therapy of pigmented lesions: pro and contra*. Acta Dermatovenereol Croat 2010; 18(3):185-9.

Choi CW, Kim HJ, Lee HJ, *et al. Treatment of nevus of Ota using low fluence Q-switched Nd:YAG laser*. Int J Dermatol 2014;53(7): 861-5.

Gerami P, Pouryazdanparast P, Vemula S, Bastian BC. *Molecular analysis of a case of nevus of ota showing progressive evolution to melanoma with intermediate stages resembling cellular blue nevus*. Am J Dermatopathol 2010; 32(3):301-5.

Kar HK, Gupta L. *1064 nm Q switched Nd:YAG laser treatment of nevus of Ota: An Indian open label prospective study of 50 patients*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011; 77(5):565-70.

Landau JM, Vergilis-Kalner I, Goldberg LH, *et al. Treatment of Nevus of Ota in Fitzpatrick skin type VI with the 1064-nm QS Nd:YAG laser*. Lasers Surg Med 2011; 43(2):65-7.

Lee WJ, Lee GY, Won KH, *et al. Comparison of acquired bilateral nevus of Ota-like macules in men and women*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2014; 80(4):313-9.

Liu J, Ma YP, Ma XG, *et al. A Retrospective Study of Q-Switched Alexandrite Laser in Treating Nevus of Ota*. Dermatol Surg 2011; 37(10):1480-5.

Mukhopadhyay AK. *Nevus of ota associated with nevus of Ito*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2004; 70(2):112-3.

Patterson CR, Acland K, Khooshabeh R. *Cutaneous malignant melanoma arising in an acquired naevus of Ota*. Australas J Dermatol 2009; 50(4):294-6.

Saha A, Bandyopadhyay D. *Nevus of ota*. Indian Pediatr. 2014 Jun; 51(6):510.

Sekar S, Kuruvila M, Pai HS. *Nevus of Ota: a series of 15 cases.* Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74(2):125-7.

Sinha S, Cohen PJ, Schwartz RA. *Nevus of Ota in children*. Cutis 2008; 82(1):25-9.

Wang BQ, Shen ZY, Fei Y, *et al. A population-based study of acquired bilateral nevus-of-Ota-like macules in Shanghai, China*. J Invest Dermatol 2011; 131(2):358-62.

Wang HW, Liu YH, Zhang GK, Jin HZ, Zuo YG, Jiang GT, Wang JB. *Analysis of 602 Chinese cases of nevus of Ota and the treatment results treated by Q-switched alexandrite laser.* Dermatol Surg 2007; 33(4):455-60.

Wise SR, Capra G, Martin P, *et al. Malignant melanoma transformation within a nevus of Ito*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:869-74.

Woraphong-Manuskiatti W, Sivayathorn A, Leelaudomlipi P, *et al. Treatment of acquired bilateral nevus of Ota-like macules (Hori's nevus) using a combination of scanned carbon dioxide laser followed by Q-switched ruby laser*. J Am Acad Dermatol 2003; 48:584-91.

Yang Y, Guo X, Xu J, *et al. Phakomatosis Pigmentovascularis Associated With Sturge-Weber Syndrome, Ota Nevus, and Congenital Glaucoma*. Medicine 2015;94(26):e1025.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 130

Nevo de Spitz

Sinonimia

Nevo o tumor de células epitelioides y fusiformes, melanoma benigno juvenil, seudomelanoma.

Definición

Neoplasia melanocítica benigna, frecuente en niños. Por lo general es adquirida, única y se restringe a extremidades o cara. Se caracteriza por una neoformación semiesférica eritematosa, de color rosado o con pigmentación de color café (marrón), constituida por células epitelioides, fusiformes o de ambos tipos.

Datos epidemiológicos

Es poco frecuente; en Australia se observan 1.4 casos por 100 000 habitantes; es factible que afecte a cualquier raza, pero predomina en caucásicos. Puede observarse desde el nacimiento hasta el octavo decenio de la vida, casi siempre antes de los 20 años de edad. Constituye 1 a 10% de los nevos en niños; 15 a 65% se presenta en adolescentes y adultos; hay leve predominio en mujeres. La forma eruptiva se ha relacionado a quimioterapia, pubertad, embarazo e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Etiopatogenia

Nevo de origen melanocítico, con alteraciones epidérmicas reactivas. Los melanosomas son abundantes y se observa melanización incompleta con desintegración de liposomas. La variedad pigmentada se ha relacionado con mayor edad o con piel más pigmentada. Puede aparecer en piel sana, o en sitios de traumatismos, quemaduras, radiación, vacunación, o en nevos.

No existen anticuerpos circulantes ni factores genéticos; el antecedente de traumatismo es incierto. Es un nevo melanocítico benigno con una fuerte expresión nuclear y citoplásmica de p16, una proteína supresora tumoral codificada por el gen *CDKN2A*. Es controversial el involucramiento de los genes *BRAF* y *HRAS*.

Clasificación

Clásico (con variedad pigmentada), atípico y maligno.

Cuadro clínico

Se presenta como una lesión única que afecta las extremidades, cabeza o cuello, en especial la cara (56%) o el tronco (39%), es excepcional la localización oral; en adultos predomina en mujeres, en quienes afecta las piernas (45%). Se caracteriza por una neoformación semiesférica redondeada (57%) u ovalada, de varios milímetros de diámetro (1 mm a 3 cm), bien circunscrita, eritematosa o eritematoviolácea, con telangiectasias en superficie lisa y sin pelo (fig. 130-1); en ocasiones se observa un halo hipopigmentado. Hay una *forma pigmentada* o *variante de Reed,* que algunos consideran que es una entidad aparte, de color café (marrón) oscuro o negro, con límites uniformes, lisa y a veces plana; a veces es polipoide e irregular, pediculada, escamocostrosa, ulcerada o verrugosa (fig. 130-2). Puede haber formas múltiples, agrupadas (agminata) o diseminadas. La evolución es crónica; los pacientes por lo general acuden a consulta antes de los seis meses de evolución.

Existe una forma *eruptiva* diseminada que puede involucionar espontáneamente. La *forma clásica* es benigna; la *atípica* o *tumor de Spitz* tiene potencial de transformación maligna, y muestra características biológicas inciertas; la *maligna* es un melanoma, que sólo conserva algunos atributos de nevo (melanoma spitzoide), son de mayor tamaño, predominan en adultos varones; algunos consideran otra variedad al nevo pigmentado de células fusiformes que se observa en mujeres durante el tercer decenio de la vida. Dada la variabilidad morfológica ahora se consideran como

Figura 130-1. Nevo de Spitz.

booksmedicos.org

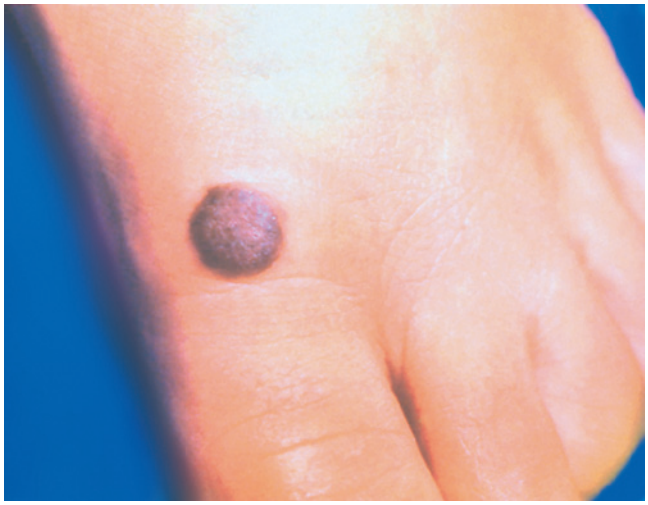


Figura 130-2. Nevo de Spitz pigmentado.

variantes las siguientes: desmoplásica, angiomatoide, verrucosa/polipoide, plexiforme, pagetoide, con halo, mixoide, granulomatosa y tubular.

Datos histopatológicos

Hiperplasia epidérmica reactiva con acantosis e hiperqueratosis. Presencia de células melanocíticas epitelioides o fusiformes o de ambos tipos, dispuestas en fascículos, con buena delimitación lateral y orientación vertical (figs. 130-3 y 130-4). En 50 a 60% de los enfermos hay globos eosinófilos (cuerpos de Kamino) que son positivos en la tinción con ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff* [PAS]) y resistentes a diastasa; a veces se encuentran infiltrado inflamatorio en banda, edema y telangiectasias.

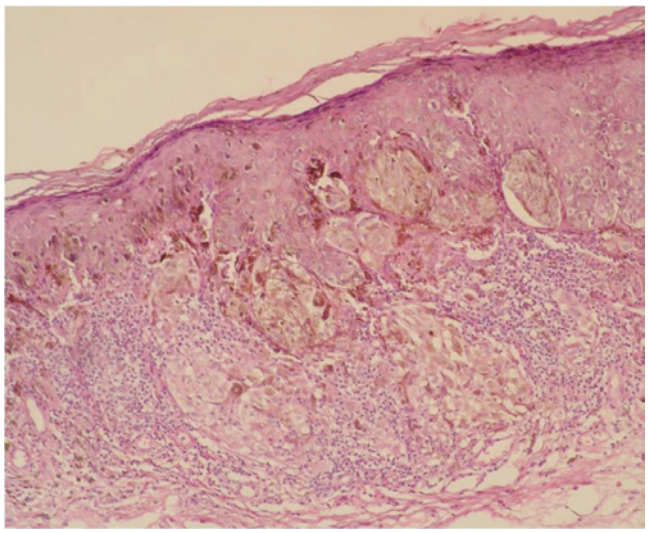


Figura 130-3. Estudio histopatológico de nevo de Spitz (HE, 40×).

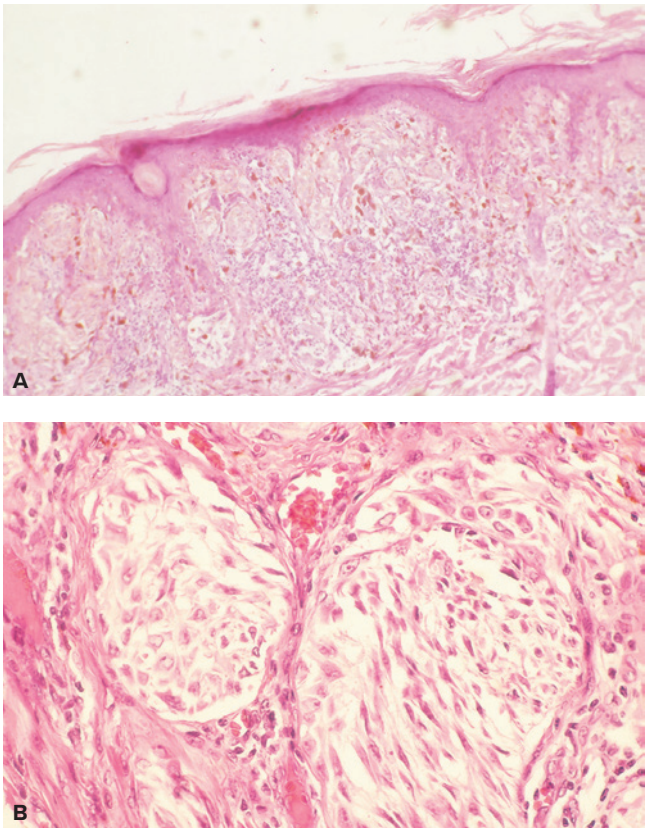


Figura 130-4. **A** y **B.** Células fusiformes en fascículos (HE, 20× y 40×).

Puede haber modelo de unión, sea intraepidérmico o compuesto; en 33% de los afectados hay células gigantes y "en renacuajo". Asimismo, se observan pigmentación y fibrosis. Existen nidos de melanocitos dentro de una epidermis que muestra elongación, y que está orientada de manera perpendicular a la superficie de la piel; la demarcación entre melanocitos y queratinocitos es evidente. Casi siempre se aprecian hendiduras; los nidos de células dérmicas tienden a ser pequeños. Rara vez se observan atipias y reacción desmoplásica o de fibrosis excesiva, con un estroma eosinófilo.

La citometría de flujo, las tinciones argénticas y los estudios inmunohistoquímicos no son métodos definitivos.

Tumores "spitzoides" con potencial maligno es un término provisional, por lo que para clasificar estas lesiones atípicas se debe emplear estudio inmunohistoquímico e hibridación genómica. El p16 es un marcador de inmunohistoquímica que se expresa en el nevo de Spitz; en cambio, los melanomas spitzoides tienden a no expresarlo.

Diagnóstico diferencial

Nevo melanocítico intradérmico (fig. 123-5), melanoma maligno (fig. 154-2), hemangiomas (fig. 144-2), granuloma piógeno (figs. 144-8 y 144-9), dermatofibroma (fig. 139-3), queloides (fig. 1-7).

booksmedicos.org

Dermatoscopia

La dermoscopia es un auxiliar en el diagnóstico de las lesiones spitzoides, las variantes pigmentadas tienen más características dermatoscópicas, haciendo su diagnóstico más simple. La variante pigmentada del nevo de Spitz (nevo de Reed) puede presentar diversos patrones (dependiendo del grado de evolución o involución) como el patrón en estallido de estrella (*starburst*), que se caracteriza por una pigmentación central homogénea con proyecciones digitiformes radiadas regularmente distribuidas (fase de crecimiento activo); después de un tiempo variable desaparecen las proyecciones regulares y queda sólo la lesión con patrón homogéneo o sin estructuras; por último puede haber desaparición gradual de pigmento. En una serie de casos reporta que 79.7% presenta este patrón en involución. El resto puede permanecer estable o incluso tiende a crecer.

Tratamiento

Si se observan características clínicas atípicas se debe hacer biopsia; si hay alteraciones histopatológicas que sugieran degeneración maligna, se debe extirpar, si la extirpación es insuficiente puede haber recidiva. En la forma pigmentada, dada una probable confusión con melanoma, es preferible la extirpación completa y vigilancia estrecha. Una recomendación muy práctica es extirpar lesiones spitzoides atípicas en la infancia y todas las lesiones spitzouides del adulto.

Bibliografía

Al Dhaybi R, Agoumi M, Gagné I, *et al. p16 expression: a marker of differentiation between childhood malignant melanomas and Spitz nevi*. J Am Acad Dermatol 2011; 65(2):357-63.

Alcalá-Pérez D, Valente IC. *Nevos melanocíticos y no melanocíticos. Revisión de la literatura*. Rev Cent Dermatol Pascua 2010; 19(2):49-58.

de Giorgi V, Sestini S, Massi D, *et al. Atypical Spitz tumour: a 'chameleon' lesion*. Clin Exp Dermatol 2008; 33(3):309-11.

Ferrara G, Gianotti R, Cavicchini S, *et al. Spitz nevus, Spitz tumor, and spitzoid melanoma: a comprehensive clinicopathologic overview*. Dermatol Clin 2013;31(4):589-98

Gantner S, Wiesner T, Cerroni L, *et al. Absence of BRAF and HRAS mutations in eruptive Spitz naevi.* Br J Dermatol 2011;164(4):873-7.

Gelbard SN, Tripp JM, Marghoob AA, *et al. Management of Spitz nevi: a survey of dermatologists in the United States*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:224-30.

Helm TN, Helm KE. *Classic and atypical Spitz nevi: review of the literature*. Cutis 2007; 80(3):183.

Hueso L, Hernández A, Torrelo A, *et al. Nevi de Spitz agminado en mácula hipopigmentada*. Actas Dermosifiliogr 2008; 99(1):69-72.

Jang YH, Lee JY, Kim MR, *et al. Acral pigmented spitz nevus that clinically mimicked acral lentiginous malignant melanoma*. Ann Dermatol 2011; 23(2):246-9.

Kamino H, Misheloff E, Ackerman AB, *et al. Eosinophilic globules in Spitz's nevi: new findings and a diagnostic sign*. Am J Dermatopathol 1979; 1:319-24.

Kopf AW, Andrade R. *Benign juvenile melanoma*. Year Book of Dermatology. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1966:7-52.

Li CC, Harrist TJ, Noonan VL, Woo SB. *Intraoral Spitz nevus: case report and literature review*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2014;117(4):e320-4.

Lott JP, Wititsuwannakul J, Lee JJ, *et al. Clinical characteristics associated with Spitz nevi and Spitzoid malignant melanomas: The Yale University Spitzoid Neoplasm Repository experience, 1991 to 2008*. J Am Acad Dermatol 2014; 71(6):1077-82.

Moreno A, Salvatella N, De Moragas JM. *Revisión de 50 nevus de Spitz: características clinicopatológicas*. Med Cután ILA 1984;12(5):371-7.

Moscarella E, Al Jalbout S, Piana S, Argenziano G, *et al. The stars within the melanocytic garden: Unusual variants of Spitz nevi.* Br J Dermatol 2014; en prensa.

Nino M, Brunetti B, Delfino S, *et al. Spitz nevus: follow-up study of 8 cases of childhood starburst type and proposal for management*. Dermatology 2009;218:48.

Pennacchia I, Gasbarra R, Manente L, *et al. Polypoid Spitz nevus: two cases evaluated with genetic technique, prolonged follow up, and sentinel lymph node biopsy*. J Cutan Pathol 2011; 38(9):747-52.

Piccolo D, Ferrari A, Peris K. *Sequential dermoscopic evolution of pigmented Spitz nevus in childhood*. J Am Acad Dermatol 2003; 49(3):556-8.

Requena C, Requena L, Sánchez-Yus E, *et al. Hypopigmented Reed nevus*. J Cutan Pathol 2008; 35 Suppl 1:87-9.

Ritter A, Tronnier M, Vaske B, Mitteldorf C. *Reevaluation of established and new criteria in differential diagnosis of Spitz nevus and melanoma*. Arch Dermatol Res. 2018 Feb 7. doi: 10.1007/s00403-018-1818-8

Sherrill AM, Crespo G, Prakash AV, Messina JL. *Desmoplastic nevus: An entity distinct from spitz nevus and blue nevus*. Am J Dermatopathol 2011; 33(1):35-9.

Silva A, Vega E. *Nevo de Spitz: estudio de un caso clásico y de diez formas pigmentadas*. Dermatología Rev Mex 1994; 38(1): 18-23.

Tom WL, Hsu JW, Eichenfield LE, *et al. Pediatric "STUMP" lesions: Evaluation and management of difficult atypical Spitzoid lesions in children*. J Am Acad Dermatol 2011; 64:559-72.

Webber SA, Siller G, Soyer HP. *Pigmented spindle cell naevus of Reed: a controversial diagnostic entity in Australia*. Australas J Dermatol 2011; 52(2):104-8.

booksmedicos.org

Nevo de Sutton

CAPÍTULO 131

Sinonimia

Leucodermia *acquicitum centrifugum*, nevo con halo, vitiligo perinévico, nevo de Grünewald, leucodermia perinevoide.

Definición

Nevo melanocítico con una zona de despigmentación periférica, que tiende a la involución espontánea probablemente por mecanismos inmunitarios.

Datos epidemiológicos

No muestra predilección por sexo; tiende a ser familiar. Predomina en niños y adolescentes de 6 a 15 años de edad. La frecuencia en la consulta dermatológica es de 0.1 a 0.9%; en niños europeos constituye 1.5%.

Etiopatogenia

El nevo puede ser adquirido o hereditario. Se ha detectado su aparición después de una exposición intensa al sol, en especial quemadura solar. Se ha relacionado con vitiligo, alopecia areata, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celiaca y dermatitis atópica. Se desconoce el origen de la involución espontánea, pero parece deberse a un mecanismo inmunitario celular y humoral, lo cual se ha sustentado por la presencia de infiltrados linfocíticos de células T (citotóxicas-supresoras), depósitos de IgM, y aumento de células de Langerhans epidérmicas. El nevo no muestra involución en ausencia de infiltrado inflamatorio. Ha mostrado vínculo con melanoma.

Se ha señalado producción de autoanticuerpos contra melanocitos en pacientes con nevo de Sutton, vitiligo y melanoma, por lo que se cree que la destrucción de melanocitos depende de mecanismos autoinmunitarios; esta interacción inmunitaria puede ser la causa de eccema perinévico (dermatitis en halo). También se postula que la regresión del tumor es por una vía alterna no citotóxica. La forma múltiple se asocia con historia familiar, vitiligo y enfermedad autoinmune.

Cuadro clínico

Es más frecuente en el tronco, principalmente en la espalda; aparece menos en manos, y es raro en cabeza. El *fenómeno halo* se instala en días o semanas. Se caracteriza por un área circular de hipomelanosis homogénea de 0.5 a 2 cm y hasta 5 cm de diámetro, alrededor de un nevo melanocítico adquirido de color marrón o rosado, rara vez puede ser congénito (figs. 131-1 y 131-2); en 50% es múltiple, se han informado hasta 90 lesiones. Los nevos tienden a aplanarse, y es posible que haya involución completa en meses. Con frecuencia persisten las zonas acrómicas; el nevo puede presentar repigmentación o permanecer del mismo tamaño. No existen datos clínicos de inflamación.

En 26% es posible que coincida con manchas acrómia distancia (vitiligo) y con poliosis (disminución o falta melanina en los cabellos, las cejas o las pestañas) (fig. 131-3). Los nevos con autodestrucción por lo general son compuestos, y en ocasiones, intradérmicos. El halo hipocrómico también

Figura 131-1. Nevo con halo en nevo melanocítico.

booksmedicos.org

Figura 131-2. **A** y **B.** Nevo con halo en nevo compuesto. **C.** Nevo de Sutton gigante infantil.

Figura 131-3. Manchas acrómicas a distancia en nevo de Sutton.

se ha observado ante nevo azul, nevo congénito, nevo de Spitz, neurofibromas y melanoma maligno; en este último tanto el tumor como el halo son irregulares y asimétricos.

Dermatoscopia

Se aprecia en la periferia un área blanquecina homogénea bien delimitada y en el centro el patrón característico del nevo melanocítico (reticulado, homogéneo o globular). Si se observan puntos azul-gris y/o áreas blanquecinas de aspecto seudocicatrizal sugieren regresión, por lo que en ese caso es recomendable extirpar la lesión.

Datos histopatológicos

En el halo acrómico no hay melanina epidérmica; se observan melanocitos amelánicos e infiltrados linfocíticos. En la unión dermoepidérmica (nevo de unión, 45%) y la dermis (nevo intradérmico, 42%) hay nichos de células névicas, y rara vez en ambos sitios (nevo compuesto). Se ha descrito un denso infiltrado inflamatorio con linfocitos CD4:CD8 en proporción 1:1 a 1:3 en los cuales los CD8+ no expresan marcadores citotóxicos.

En la etapa involutiva existe infiltrado inflamatorio agudo, y en etapas tardías desaparecen las células névicas e inflamatorias.

Diagnóstico diferencial

Vitiligo (fig. 21-1), nevo acrómico (fig. 21-6), melanoma maligno (fig. 154-2).

Tratamiento

Observación a intervalos regulares en tanto no desaparezca el nevo o vigilar cambios de malignidad o aparición de vitiligo; puede desaparecre el nevo y persistir el halo. No está claro si la extirpación del nevo favorece la repigmentación;

booksmedicos.org

sólo está indicada la extirpación del nevo si hay datos de degeneración maligna; en casos aislados se ha extirpado el nevo y se ha observado repigmentación del halo y lesiones vitiligoides. En la eventualidad de que el tumor central sea un melanoma, se aplica el tratamiento descrito en el capítulo 154, Melanoma maligno.

Bibliografía

Alcalá-Pérez D, Valente IC. *Nevos melanocíticos y no melanocíticos. Revisión de la literatura*. Rev Cent Dermatol Pascua 2010;19(2):49-58.

Bennet A, Bonafe JL. *Naevus de Sutton et achromie a distance: disparition de celle-ci apres exérese du naevus*. Ann Dermatol Venereol 1985;112(10):847-848.

Fernandez-Flores A, Saeb-Lima M. *The inflammatory infiltrate of melanocytic nevus.* Rom J Morphol Embryol 2014;55(4): 1277-85.

Halmai-Stupar O, Arosemena-Sarkissian R, Rondon-Lugo AJ. *Nevus melanocítico congénito con halo acrómico: reporte de un caso y revisión de la literatura*. Med Cut ILA 1991; 19:331-34.

Happle R. *Grünewald nevus*. Hautarzt 1994; 45(12):882-3.

Kamińska-Winciorek G, Szymszal J. *Dermoscopy of halo nevus in own observation.* Postepy Dermatol Alergol 2014; 31(3):152-8.

Pustisek N, Sikanić-Dugić N, Hirsl-Hećej V, Domljan ML. *"Halo nevi" and UV radiation*. Coll Antropol 2010; 34(Suppl 2):295-7.

Steffen C, Thomas D. *The man behind the eponyms: Richard L Sutton: periadenitis mucosa necrotica recurrens (Sutton's ulcer) and leukoderma acquisitum centrifugum-Sutton's (halo) nevus*. Am J Dermatopathol 2003;25(4):349-54.

Vignale RA, Paciel J, Bruno L, *et al. Halo nevo: estudio "in situ" con anticuerpos monoclonales*. Med Cut ILA 1986; XIV: 13-17.

Wang K, Wang Z, Huang W. *Resolution of vitiligo following excision of halo congenital melanocytic nevus: a rare case report.* Dermatol Ther 2016;29(3):145-7.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 132

Nevo lipomatoso cutáneo superficial

Sinonimia

Nevo de Hoffmann-Zurhelle, nevo lipomatoso superficial, lipofibroma pedunculado.

Definición

Hamartoma* circunscrito, idiopático, poco frecuente, caracterizado por tumoraciones lobuladas del color de la piel, únicas o múltiples, con cierta predilección por la cintura pélvica. El estudio histológico revela células adiposas en la dermis superficial y reticular, casi nunca en contacto con el tejido celular.

Datos epidemiológicos

La bibliografía dermatológica mundial registra menos de 200 casos. Afecta a cualquier raza y sexo, el clásico es predominante en niños y jóvenes y el solitario entre la tercera y sexta décadas.

Etiopatogenia

La histopatogenia se explica por una anomalía (hamartoma) del desarrollo embrionario. En un caso se describió una deleción en el cromosoma 2p24, pero las anormalidades genéticas no son concluyentes. Algunos autores consideran que los depósitos de grasa pueden deberse a metamorfosis del colágeno o a adipogénesis de origen vascular. También se postula su origen en lipoblastos, con migración y maduración posterior, o que los adipocitos maduros crecen de células mononucleares diferenciándose en lipoblastos en un área perivascular. Se estudia entre los nevos del tejido conjuntivo, pero no está clara su relación.

Es posible que su mayor frecuencia en la cintura pélvica se deba a la tendencia lipofílica en este sitio o a ciertas peculiaridades de tensión o presión durante la vida intrauterina.

Clasificación

Clásico o múltiple y solitario.

Cuadro clínico

Es congénito o se manifiesta en el transcurso de los primeros 20 años de vida, sobre todo en la infancia (nevo angiolipomatoso de Howel), aunque los solitarios suelen hacerlo en la adultez.

El sitio más frecuente es la cintura pélvica: las nalgas y la parte alta de los muslos, aunque se han observado casos en abdomen, tórax, piel cabelluda, párpados y vulva. Suele consistir en múltiples tumoraciones de tamaño variable, de 0.5 a 2 cm de diámetro, semiesféricas, lobuladas y en ocasiones cerebriformes o gigantes; se agrupan en placas, casi siempre de distribución lineal (fig. 132-1); puede haber comedones o hipertricosis. La lesión solitaria es rara, y se ve principalmente en cabeza, cuello y espalda.

Tales lesiones son del color de la piel o café (marrón) amarillentas, plegadas, de consistencia blanda, y se deprimen con facilidad, con la sensación de que el dedo se hunde en una cavidad. No hay síntomas y nunca sobreviene transformación maligna (fig. 132-2). Algunos consideran una variedad al *síndrome del niño de la piel plegada* (*o en neumático de Michelin*); estos pacientes dan la apariencia de tener neumáticos apilados, los niños presentan un hamartoma de músculo liso y las niñas un nevo lipomatoso. Se ha señalado coexistencia con manchas leucodérmicas, café con leche, lipomas, síndrome de Gardner, hemangioma ca-

Figura 132-1. Nevo lipomatoso cutáneo superficial en el glúteo.

*Del griego *hamartia*, que significa "defecto" o "error".

booksmedicos.org

Figura 132-2. Nevo lipomatoso en el tronco.

vernoso, alopecia lipedematosa y lipomatosis encefalocraneocutánea.

Datos histopatológicos

Se caracteriza por grupos de células grasas ectópicas en la dermis superior (10-15%), con distribución irregular, o que forman bandas, sobre todo alrededor de vasos y anexos. Están bien diferenciadas y en general carecen de conexión con la grasa subcutánea.

Se observa aumento del número de vasos, así como pequeños infiltrados de linfocitos, histiocitos y mastocitos; puede haber depósitos de mucina. Los anexos están reducidos en número, puede haber unidades pilosebáceas desorganizadas o anormales. Los cambios epidérmicos son secundarios: hiperqueratosis, tapones córneos o dilataciones quísticas, acantosis moderada y pigmentación de la basal. Para algunos autores la forma solitaria es un lipoma o fibrolipoma con un eje prominente de tejido adiposo.

Diagnóstico diferencial

Lipomas (fig. 142-10), neurofibromatosis segmentaria (fig. 54-1), acrocordones (fig. 139-1), polidisplasia con hipoplasia dérmica focal (fig. 68-1), nevos (figs. 123-1 a 123-3), alopecia lipedematosa.

Tratamiento

Es innecesario, pero puede extirparse o tratarse con láser de CO_2 ultrapulsado.

Bibliografía

Arenas R, Jiménez M. *Nevo lipomatoso cutáneo superficial (Hoffmann-Zurhelle): comunicación de un caso*. Dermatología Rev Mex 1973; 17(2-3):161-172.

Bancalari E, Martínez-Sánchez D, Tardío JC. *Nevus lipomatosus superficialis with a folliculo sebaceous component: report of 2 cases*. Patholog Res Int 2011; 1059-73.

Carbajosa J, Zambrano T, Navarrete G. *Nevo lipomatoso de Hoffmann y Zurhelle: comunicación de cinco casos*. Dermatología Rev Mex 1992; 38(4):250-2.

Carvalho GS, Cavalcanti SM, Herênio AS, *et al*. *Nevus lipomatosus cutaneous superficialis*. An Bras Dermatol 2016;91(5 suppl 1):114-115.

Eyre SP, Hebert AA, Rapini RP. *Rubbery zosteriform nodules on the back: nevus lipomatosus cutaneous superficialis (Hoffmann-Zurhelle)*. Arch Dermatol 1992; 128(10):1395-8.

Fatal S, Ellis R, Seukeran DC, Carmichael AJ. *Successful CO_2 laser treatment of naevus lipomatosus cutaneous superficialis*. Clin Exp Dermatol 2010; 35:559-60.

Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Jamadar NS. *Nevus lipomatosus cutaneous superficialis: An unusual presentation.* Dermatol Online J 2010; 16(7):12.

Leung AKC, Barankin B. *Nevus Lipomatosus Superficialis on the Left Proximal Arm*. Case Rep Dermatol Med 2017;2017:6908750. doi: 10.1155/2017/6908750.

Lima CDS, Issa MCA, Souza MB, *et al*. *Nevus lipomatosus cutaneous superficialis*. An Bras Dermatol 2017;92(5):711-713.

Machan S, Pielasinski U, Camacho D, *et al*. *Nevo lipomatoso cutáneo superficial*. En: Requena L. *Monografías de Dermatología. Proliferaciones adiposas*. 2011; 24(3):147-50.

Medell-Gago M, Guerra-Guerra T, González-Pérez O, *et al*. *Nevo lipomatoso cutáneo superficial. Comunicación de 4 casos incluyendo una presentación inusual asociada a lipoma gigante y lipomatosis difusa*. Rev Esp Patol 2018;51(1):37-43.

Patil SB, Narchal S, Paricharak M, More S. *Nevus lipomatosus cutaneous superficialis: a rare case report.* Iran J Med Sci 2014; 39(3):304-7.

Ruiz-Villaverde R, Blasco-Melguizo J, Martín MC, *et al*. *Nevo cutáneo lipomatoso superficial: coexistencia con lipoma*. Med Cután Iber Lat Am 2001; 30(1):35-7.

Sardana K, Bansal S, Garg VK, Khurana N. *Treatment of Nevus lipomatosus cutaneous superficialis with CO_2 laser*. J Cosmet Dermatol 2017;16(3):333-335.

Zinger FM, Weiss SW. *Soft Tissue Tumors*, 2nd ed. St Louis: Mosby, 1988:337.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN XVII

Enfermedades de los anexos (tricopatías y onicopatías)

Contenido

Capítulo 133. Alopecias
Capítulo 134. Alopecia areata
Capítulo 135. Piedras
Capítulo 136. Tricomicosis axilar
Capítulo 137. Onicopatías
Capítulo 138. Onicocriptosis

CAPÍTULO 133

Alopecias

Definición

Alteraciones del pelo y piel cabelluda, que se caracterizan por la pérdida congénita o adquirida del pelo; pueden ser cicatrizales o no cicatrizales, localizadas o difusas. Son una causa frecuente de consulta dermatológica.

Muchas enfermedades determinadas por mecanismos genéticos o inmunitarios afectan pelo, uñas y, en ocasiones, algunos órganos.

Clasificación

Cicatrizales y no cicatrizales. Pueden ser difusas o localizadas y congénitas o adquiridas (cuadro 133-1).

Las *alopecias cicatrizales* dependen de atrofia o destrucción del folículo piloso y dejan cicatriz. Las *no cicatrizales* son trastornos funcionales del folículo y en potencia reversibles.

Estudio de las alopecias

Debe realizarse un interrogatorio completo y orientado, el cual incluya antecedentes de endocrinopatías (tiroiditis, alteraciones hormonales); enfermedades autoinmunitarias (vitiligo); consumo de medicamentos (citostáticos, anticoagulantes, sales de litio, antitiroideos); uso de agentes físicos o químicos; tracción, cepillados o masajes del pelo.

Debe llevarse a cabo una cuidadosa exploración física, en particular de la piel cabelluda; exámenes de laboratorio que incluyan biometría hemática, química sanguínea, perfil de hierro, 25-hidroxi vitamina D, niveles de Zn, vitamina B_{12}, prolactina perfil tiroideo, perfil hormonal femenino, VDRL, anticuerpos antinucleares, así como biopsias longitudinal y transversal.

Cuadro 133-1. Clasificación clínica de las alopecias no cicatrizales.

Difusas
• **Rotura del tallo del pelo**
Displasias pilosas
Traumatismo físico o por sustancias químicas
• **Aumento de la pérdida del cabello**
Efluvios telógeno y anágeno
Síndrome del pelo en anágeno débil
Alopecia areata
• **Desarrollo folicular anormal**
Alopecia androgenética
Atriquia con lesiones papulares
Síndrome del anágeno corto
Localizadas
• **Rotura del tallo del pelo**
Displasias pilosas
Tiña de la cabeza
Causas externas: tricotilomanía, alopecia por tracción, traumatismos físicos o por sustancias químicas
• **Aumento de la pérdida del cabello**
Alopecia areata
Secundarismo sifilítico
• **Desarrollo anormal del folículo**
Alopecia triangular congénita

Modificado de Escobar CM, Ferrando J. Alopecia: del diagnóstico al tratamiento.
Dermatol CMQ 2005; 3(S1):168-87.

booksmedicos.org

Figura 133-1. *Monilethrix*: alopecia y pápulas foliculares durante la lactancia.

Alopecias no cicatrizales difusas

La **rotura del tallo del pelo** puede deberse a trastornos genéticos (alteración de queratinas básicas, del contenido de azufre o cobre) o adquiridos (traumatismos químicos, exposición a altas temperaturas o abuso de cosméticos). En las displasias se estudian el *monilethrix*, el *pili torti* y los síndromes de Menkes, Netherton y tricotiodistrofia.

Monilethrix

Es un trastorno autosómico dominante por alteración en los genes que codifican para queratina básica del pelo tipo II (*KHb1*, *KHb3* y *KHb6*) en el cromosoma 12q13. Se caracteriza por pelos con ensanchamientos y dilataciones, que se acompañan de hipotricosis difusa de predominio occipital (figs. 133-1 a 133-3, 135-4 y 135-5). El diagnóstico se confirma con la observación del pelo arrosariado en el microscopio o dermatoscopio (cap. 65).

Figura 133-2. *Monilethrix*: pelo arrosariado en un niño en edad escolar.

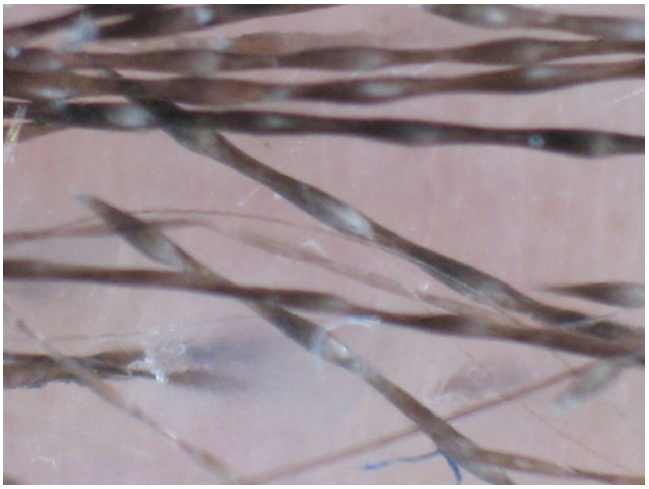


Figura 133-3. *Monilethrix*: observación con dermatoscopio.

Pili torti

Puede ser congénito con herencia autosómica dominante, y rara vez adquirido. Existen placas alopécicas y pelos cortos, y a veces otros trastornos ectodérmicos en uñas, dientes y ojos y retraso mental. La forma adquirida depende del uso de retinoides sistémicos, anorexia nerviosa y traumatismos del pelo o alopecias cicatrizales. El examen microscópico y dermoscópico muestra angulaciones y aspecto de pelo trenzado.

Síndrome de Menkes (*kinky hair*)

Es un trastorno recesivo ligado a X por mutación en el gen *MKN* o *ATP7A* del cromosoma Xq13. Afecta sólo a varones y se observa en los primeros meses de vida. Se debe a un trastorno genético del metabolismo del cobre. El tallo del pelo presenta cambios similares al *pili torti*; hay facies con aspecto de perdiz y complicaciones neurológicas, como convulsiones, retraso psicomotor, sordera y cuadriplejía.

Figura 133-4. *Trichorrexis invaginata*.

booksmedicos.org

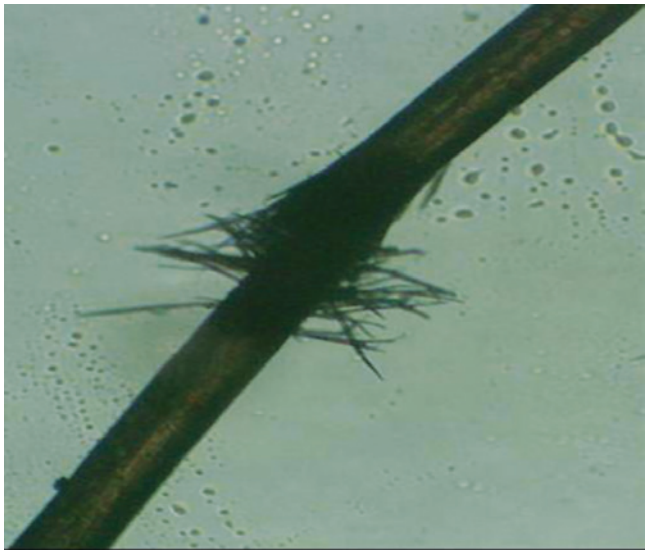


Figura 133-5. *Tricorrexis nodosa*.

Síndrome de Netherton

Se presenta con pelos cortos, quebradizos y finos; se acompaña de *trichorrexis invaginata* o pelos en forma de caña de bambú o de copa (fig. 133-4). Se debe a una alteración intermitente de la queratinización que permite la invaginación de la porción distal en la porción proximal del pelo; puede afectar las cejas. Se relaciona con ictiosis lineal circunfleja y atopia; se acentúa por traumatismos incluso menores.

Tricotiodistrofia

Trastorno autosómico recesivo por defectos en los genes *ERCC2* y *ERCC3* del cromosoma 19q13. Es un trastorno neuroectodérmico por deficiencia de aminoácidos azufrados, que se caracteriza por alopecia difusa, cabello reseco y corto, y afección de cejas y pestañas. Muestra vínculo con retraso mental, estatura corta, ictiosis, onicodistrofia, cataratas, alteraciones dentales, fotosensibilidad, neutropenia, otosclerosis, autismo, malformaciones urológicas e hipercalciuria. El examen al microscopio muestra fracturas transversales del pelo en zigzag (tricosquisis); en el microanálisis de rayos X se demuestra bajo contenido de azufre, y con el microscopio de luz polarizada se aprecia mejor el pelo con modelo en cola de tigre.

Tricorrexis nodosa

Se caracteriza por ensanchamientos con deshilachamiento de la parte intermedia del pelo, por pérdida local de células de la cutícula (pelo en escobillón) (fig. 133-5); la forma distal se llama tricoptilosis. Se origina por factores físicos, como el cepillado excesivo o la tracción del pelo, exposición a fuentes de calor y a la luz ultravioleta, así como por factores químicos, como el uso excesivo de champú, alisadores, permanentes, secadoras o exposición al agua de mar; se puede asociar a genodermatosis.

Figura 133-6. **A.** Efluvio anágeno por talio. **B.** Efluvio telógeno. **C.** Efluvio telógeno en recuperación.

Efluvio anágeno agudo

Es una pérdida masiva del cabello de la piel cabelluda (80%). Se debe a la interrupción del ritmo mitótico de las células de la matriz, y la consecuente detención del ciclo folicular en anágeno. La tracción produce pérdida de cabello en anágeno (fig. 133-6). Las causas más comunes son endocrinopatías, trastornos carenciales, deficiencias vitamínicas múltiples por dietas, antimitóticos (quimioterapia), hipervitaminosis A, tratamiento con interferón, consumo de complementos vitamínicos sin equilibrio adecuado entre hierro y zinc, así como exposición a metales pesados como talio, arsénico, plomo y mercurio, o a radiación ionizante.

booksmedicos.org

Síndrome del anágeno débil o suelto

Es la adherencia insuficiente del tallo a sus vainas. Se presenta en niñas de corta edad y cabello rubio, pero se ha observado en mestizos; el tallo se desprende con facilidad y sin dolor con la tracción leve (fig. 133-7); puede relacionarse con otras alteraciones congénitas. Mejora de manera espontánea con la edad. En el tricograma se observa de 3 a 10 pelos con plegamiento de las capas de la cutícula del pelo y del bulbo con un ángulo que semeja una "cola de ratón". En el fenómeno de anágeno débil sólo se observa en pelos en forma aislada.

Efluvio telógeno agudo

Es la principal causa de alopecia difusa en mujeres, y se caracteriza por pérdida constante de cabello (>20% pelos en telógeno). Inicia alrededor de dos meses después de la causa desencadenante y dura aproximadamente unos seis meses: alteraciones hormonales (alteraciones de la tiroides, sustitución estrogénica, embarazo o consumo de anticonceptivos orales); dietas hipocalóricas, deficiencias de hierro o cinc; estrés; ingestión de medicamentos como alopurinol, danazol, captopril, enalapril, hipolipemiantes, anticoagulantes, antiepilépticos (carbamazepina, ácido valproico), antifúngicos (ketoconazol, fluconazol), citostáticos (metotrexato, colchicina), antitiroideos, benzoimidazoles (albendazol, mebendazol, omeprazol), β-bloqueadores, psicotrópicos (fluoxetina, imipramina, anfetaminas), litio, retinoides, vitamina A e inhibidores de proteasa. Puede mostrar vínculo con alopecia androgenética y adelgazamiento del pelo.

La tracción del pelo resulta positiva, con caída de hasta 20 cabellos, la mayor parte en telógeno y con bulbo blanquecino (en mazo); durante la fase tardía puede ser negativa. El cuadro siempre remite en menos de un año (promedio seis meses); se debe eliminar el factor desencadenante.

Figura 133-7. Síndrome de anágeno débil.

Efluvio telógeno crónico

La etiología es desconocida; existe aumento de folículos en telógeno, por acortamiento de la fase anágena o paso prematuro de folículos en anágeno a telógeno. Es muy similar a la alopecia androgenética, pero en esta última se observa miniaturización de los folículos. Afecta a mujeres de 30 a 60 años de edad; es raro en varones. Se manifiesta por pérdida crónica y difusa del pelo, que varía de seis meses a seis años. Se inicia de manera aguda, se pierden hasta 400 cabellos al día y se ha señalado tricodinia (hipersensibilidad del pelo); es difusa, evoluciona por brotes y cura de manera espontánea en algunos casos.

Alopecia areata

Alopecia no cicatrizal autoinmunitaria. Se manifiesta como una o varias placas alopécicas con piel lisa, de aspecto normal y da la sensación de acolchonado. En la periferia se presentan cabellos en signo de admiración (peládicos); son cabellos cortos (2-6 mm) y corresponden a folículos pilosos con detención del ciclo folicular (cap. 134, figs. 134-1 a 134-6).

Alopecias por desarrollo folicular anormal

Las principales causas de alopecia difusa no cicatrizal ocasionada por una alteración en la producción del tallo pilar son: alopecia androgenética, atriquia con lesiones papulares y el síndrome de anágeno corto.

Alopecia androgenética (calvicie común)

Es la forma más frecuente de pérdida del cabello, es consecuencia de factores hormonales y de la predisposición genética; tienen una influencia crucial la herencia (poligénica dominante con penetrancia variable) y los andrógenos, en especial, la dihidrotestosterona (DHT), aunque la concentración en la sangre es normal. Hay disminución de la actividad folicular y miniaturización gradual de los folículos del pelo marcados genéticamente, con adelgazamiento progresivo en regiones andrógeno-dependientes, así como disminución del anágeno, con relativo incremento de pelos en telógeno.

Hay dos tipos de enzimas 5 α-reductasa: la I se expresa en piel y piel cabelluda, y la II en folículos del pelo y próstata. Los varones con alopecia con patrón masculino presentan en la piel cabelluda concentraciones aumentadas de DHT, no así los que tienen deficiencia genética de la enzima 5 α-reductasa tipo II (que convierte testosterona en DHT). Los varones menores de 20 años de edad con alopecia parecen tener mayor riesgo de hiperplasia prostática, cáncer de próstata y síndrome metabólico.

Es cuatro veces más frecuente en la raza blanca. Se presenta a partir de la pubertad, pero principalmente después

booksmedicos.org

Figura 133-8. Alopecia androgenética: modelo masculino.

Figura 133-9. A y **B.** Alopecia androgenética: modelo femenino.

de los 25 años de edad. Afecta a 50% de los varones hacia los 50 años, al 80% a los 70 años y a 10 a 50% de las mujeres hacia los 60 años. La vinculación con enfermedad cardiovascular parece deberse más a los factores de riesgo relacionados con el síndrome metabólico que se asocia en algunos casos.

En el varón se presenta recesión frontoparietal del cabello, y pelo ralo en el vértex (modelo masculino) (fig. 133-8); en la mujer enralecimiento parietal difuso (modelo femenino), con una banda frontal respetada (fig. 133-9), con patrón en árbol de navidad; no obstante, en el varón puede presentarse el modelo femenino, y viceversa. Hay una clasificación propuesta para el varón por Hamilton: en el I y el II es muy leve; en el III y el IV se observa recesión frontoparietal; en el V y el VI pérdida del pelo en las líneas de implantación mesofrontal, temporoparietal y coronal, y en el VII y el VIII alopecia en herradura. Norwood propuso siete tipos, Ebling cinco y Ludwig ha propuesto para la mujer tres tipos: leve, moderado y grave. El aspecto clásico en el varón consiste en entradas y alopecia de la coronilla. Como se altera la imagen corporal, en muchas personas se ve afectada la calidad de vida. Mediante dermatoscopia se observa miniaturización folicular progresiva >20%, halo marrón perifolicular, zonas de atriquia (mujeres posmenopáusicas) y unidades foliculares únicas.

El tratamiento en el varón consiste en minoxidil por vía tópica, o finasterida por vía oral; en la mujer, minoxidil tópico, o acetato de ciproterona por vía oral (si se corrobora hiperandrogenismo); pueden ayudar el ácido retinoico por vía tópica, la espironolactona, los estrógenos y la flutamida. El minoxidil se aplica localmente en loción 2 o 5% dos veces al día. Actualmente se utiliza minoxidil oral a dosis bajas 0.25 mg al día para evitar efectos adversos como hipotensión y taquicardia. La finasterida es un inhibidor de la 5 α-reductasa de tipo II que disminuye las cifras de DHA en el suero y la piel cabelluda. Está indicada en la calvicie con distribución masculina porque incrementa el número de pelos en anágeno y su grosor; la dosis es de 1 mg/día por vía oral durante un mínimo de tres meses, pero el uso debe ser continuo; debe emplearse con precaución en los ancianos, porque disminuye el valor real del antígeno prostático. En mujeres posmenopáusicas se puede usar finasterida oral 2.5-5 mg/día.

Como efectos secundarios, en 1-5% de quienes lo emplean se han informado decremento de la libido y del volumen de eyaculación, y disfunción eréctil. La dutasterida es un inhibidor de 5 α-reductasa I y II y, por tanto, inhibe la conversión de testosterona en DHA, y disminuye la calvicie y la hiperplasia prostática; se recomiendan 0.5 mg/día o en forma local como mesoterapia. También se recomiendan un complejo de oxiéster de glicerol y silicona orgánica, ciclometicona, aminexil, alfatradiol y sustancias antiseborreicas como el ketoconazol, que tiene efecto antiandrogénico, así como *Sabal serrulata* (*Serenoa repens*), vitaminas y mine-

booksmedicos.org

rales. En casos seleccionados se puede recurrir al autotrasplante de pelo, para el cual se prefiere la técnica de pelo por pelo o de colgajos por desplazamiento.

Atriquia con lesiones papulares

Alopecia autosómica recesiva rara; el pelo es normal en el momento del nacimiento, pero en el transcurso de los primeros meses comienza a perderse y nunca vuelve a crecer; a los dos años aparecen las pápulas foliculares. No existe alteración de otras estructuras y se requiere biopsia y estudio genético para confirmar el diagnóstico. Se puede confundir con alopecia areata universal.

Alopecia no cicatrizal localizada

Fractura del tallo piloso

Es ocasionada por trastornos genéticos, micóticos o causas externas, como tricotilomanía, tracción, o agentes físicos o químicos (caps. 53 y 94).

Alopecia por tracción

El tallo es sometido a gran tensión, lo que da como resultado su fractura. Es común en el área biparietal, frontal y predomina en afroamericanos (fig. 133-10); se preserva la región del fleco que no se tracciona (signo del fleco). Se deben buscar pelos vellosos, para diferenciarla de alopecia frontal fibrosante. Se relaciona con traumatismos por el peinado o por cosméticos, alaciado repetido con hidróxido de sodio, secadoras muy calientes, sombreros apretados o periodos de compresión isquémica (intervenciones quirúrgicas en la misma posición). En casos muy crónicos se convierte en alopecia cicatricial.

Aumento de la pérdida del cabello

Se debe a alopecia areata, y secundarismo sifilítico (caps. 51 y 134).

Figura 133-10. Alopecia por tracción.

Desarrollo folicular anormal

La *alopecia triangular temporal* o *congénita* (nevus de Brauer) es una hipoplasia folicular congénita debida a un trastorno del desarrollo del cabello. Es poco frecuente y afecta a ambos sexos. Se caracteriza por una placa de alopecia permanente, unilateral o muy rara vez bilateral que se hace evidente a los 3 o 6 años de edad; se puede tratar con autotrasplante de cabello (cap. 62, fig. 62-4). Por tricoscopia se observan sólo pelos vellosos.

Alopecias cicatrizales

Son congénitas o síndromes hereditarios; pueden ser localizadas y difusas. Las adquiridas pueden ser primarias o de causas físicas, infecciosas, tumorales y por dermatosis inflamatorias crónicas.

Alopecias cicatrizales congénitas

Se relacionan con síndromes hereditarios, como enfermedad de Darier, ictiosis ligada a X, epidermólisis ampollar distrófica, *incontinentia pigmenti*, displasia fibrosa poliostótica y síndrome de Conradi-Hünermann (caps. 56, 58, 59 y 60).

Las formas localizadas dependen de traumatismos obstétricos, aplasia cutis, hipoplasia dérmica focal y nevo sebáceo o epidérmico (caps. 62, 68, 124 y 126). Las formas difusas más frecuentes son la tricodisplasia hereditaria, la queratosis folicular cicatrizal y el hamartoma generalizado del folículo piloso.

Alopecias cicatrizales adquiridas

Se dividen en primarias y secundarias.

Las formas primarias se clasifican de acuerdo al tipo de infiltrado inflamatorio: linfocítico, neutrofílico y mixto. Las linfocíticas incluyen lupus discoide (fig. 31-12), liquen plano pilar (fig. 49-12) y alopecia frontal fibrosante, alopecia mucinosa, y seudopelada de Brocq, alopecia central centrífuga cicatricial y queratosis folicular espinulosa decalvante. Las neutrofílicas son las foliculitis decalvante (figs 73-5 y 73-6) y la celulitis disecante (fig. 73-7). Las mixtas, el acné queloideo de la nuca (fig-73-6), el acné necrótico y la dermatosis pustular erosiva.

Las secundarias se deben a la acción de agentes físicos o infecciosos, tumores y enfermedades cutáneas inflamatorias. Las causas físicas incluyen traumatismos, radiaciones ionizantes, quemaduras o implantes de cabello artificial. Entre los cuadros infecciosos se encuentra la tiña de la cabeza, que da lugar a una alopecia no cicatrizal, pero el querión y *favus* pueden producir alopecia cicatrizal (figs. 94-3 a 94-8); también enfermedades granulomatosas como la lepra (figs. 82-4 a 82-6), las micobacteriosis atípicas y la sífilis tardía (figs. 51-14 y 51-15); el herpes zóster puede causar alopecia irreversible con distribución dermatómica (fig. 107-7); asimismo, la sarcoidosis, necrobiosis lipoídica, porfiria cutánea *tarda*, penfigoide cicatrizal, morfea (figs. 35-5 y 35-6). La alopecia cicatrizal puede ser causada, además, por cualquier tipo de

booksmedicos.org

tumor de la piel cabelluda: cilindromas, carcinomas basocelular y espinocelular, linfomas cutáneos de células T, melanomas, siringomas y metástasis cutáneas.

La **alopecia frontal fibrosante,** se considera una variante del liquen plano pilar. Es una alopecia cicatrizal linfocítica, que afecta sobre todo a mujeres a partir de los 50 años en la zona frontal y temporales, cejas y vello corporal. No se conoce la causa, se describe una epidemia casi mundial y se ha relacionado con casusas hormonales y el uso de protectores solares.

Examen de la piel cabelluda

Se practican las siguientes maniobras de exploración: tracción del pelo o pilotracción, maniobra de Jacquet o prueba de la ventana, tricoscopia, examen con microscopio óptico, tricograma y estudio del tallo pilar, microscopia electrónica y microanálisis de rayos X (imprescindibles en el diagnóstico de algunas displasias pilosas), y biopsia.

Pilotracción o signo de Sabouraud

Sirve para determinar si la pérdida es activa, y consiste en fijar un mechón de cabellos entre los dedos, y en seguida tirar con firmeza; se repite la maniobra en varias partes de la cabeza. De esta manera se obtienen por lo normal 1 o 2 cabellos; si esta cifra es superior a 5 o 6 pelos debe considerarse patológica. En efluvio telógeno agudo, el número de cabellos desprendidos es 3 a 4 veces mayor; en cambio, en el efluvio telógeno crónico el número de pelos desprendidos no es tan alto. En el efluvio anágeno, es muy positiva. En la alopecia areata aguda o en el síndrome de anágeno débil, los cabellos se desprenden en anágeno.

Maniobra de Jacquet o signo del pellizco del cabello

Se intenta pellizcar la piel cabelluda; si se logra, implica una alopecia cicatrizal irreversible o alopecia areata y, en caso contrario, una reversible.

Prueba de la ventana

Se afeita un centímetro cuadrado de piel cabelluda y se evalúa al mes, se pone en evidencia el crecimiento del cabello de 1 cm/mes; es útil para demostrar el crecimiento normal.

Tricoscopia

Es un método que no requiere instrumentos complicados; hoy día la mayoría de los dermatólogos tiene un dermoscopio o dermatoscopio. Esta técnica es muy útil en la evaluación de trastornos del pelo, no es invasiva y es bien aceptada por los pacientes. Su uso sistemático puede mejorar la atención en alteraciones del pelo o de la piel cabelluda, y disminuye la necesidad de procedimientos como la biopsia. Sus principales usos son: el diagnóstico rápido en trastornos del pelo o la vaina del mismo, diferenciación inmediata entre alopecia cicatrizal y no cicatrizal (presencia o ausencia de aberturas foliculares), diagnóstico y pronóstico a corto tiempo en alopecia areata, diferenciación entre efluvio telógeno y alopecia androgenética, y confirmación instantánea de tiña de la cabeza al observar pelos en coma o sacacorchos (esquema 133-1).

Microscopio óptico

Este instrumento es útil para observar el tallo piloso (alteraciones de la forma y estructura), el extremo distal (tricorrexis nodosa), la raíz (tricograma) y el material peripilar (moldes de queratina, piedras y parásitos).

Tricograma

Es el cálculo del porcentaje de raíces en anágeno, catágeno y telógeno; 85% debe estar en anágeno y 15% en las otras fases. Tiene valor en el efluvio telógeno, efluvio anágeno, síndrome de anágeno débil. Para realizarse no se debe lavar el pelo en 3 a 5 días, ni tomar cabellos de menos de 2 cm de largo o miniaturizados. Con una pinza cubierta con goma en un extremo, se sujeta un mechón de 50 pelos a 1-2 cm de la piel cabelluda; se arranca con una tracción rápida y los pelos se colocan juntos sobre un portaobjetos, se cubre con una gota de cianoacrilato y un cubreobjetos o cinta adhesiva transparente y se ven al microscopio. Los cabellos en anágeno tienen forma de palos de golf, con una vaina epitelial interna que cubre la región papilar, la queratógena y el tallo (fig. 133-11); se encuentran en el síndrome de anágeno débil y en efluvio anágeno en fase aguda. Los cabellos en telógeno presentan una punta redondeada blanquecina (en mazo), con ausencia de zona queratógena, pigmento termi-

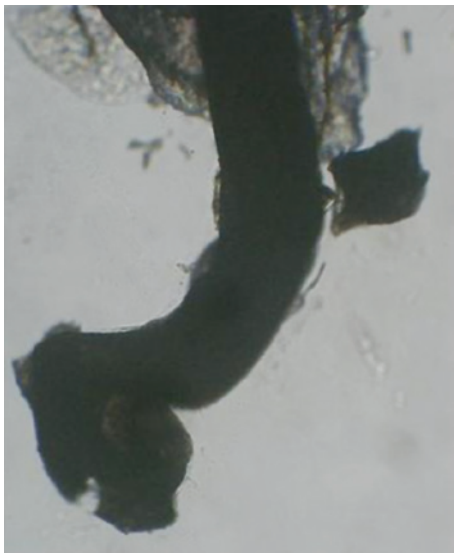
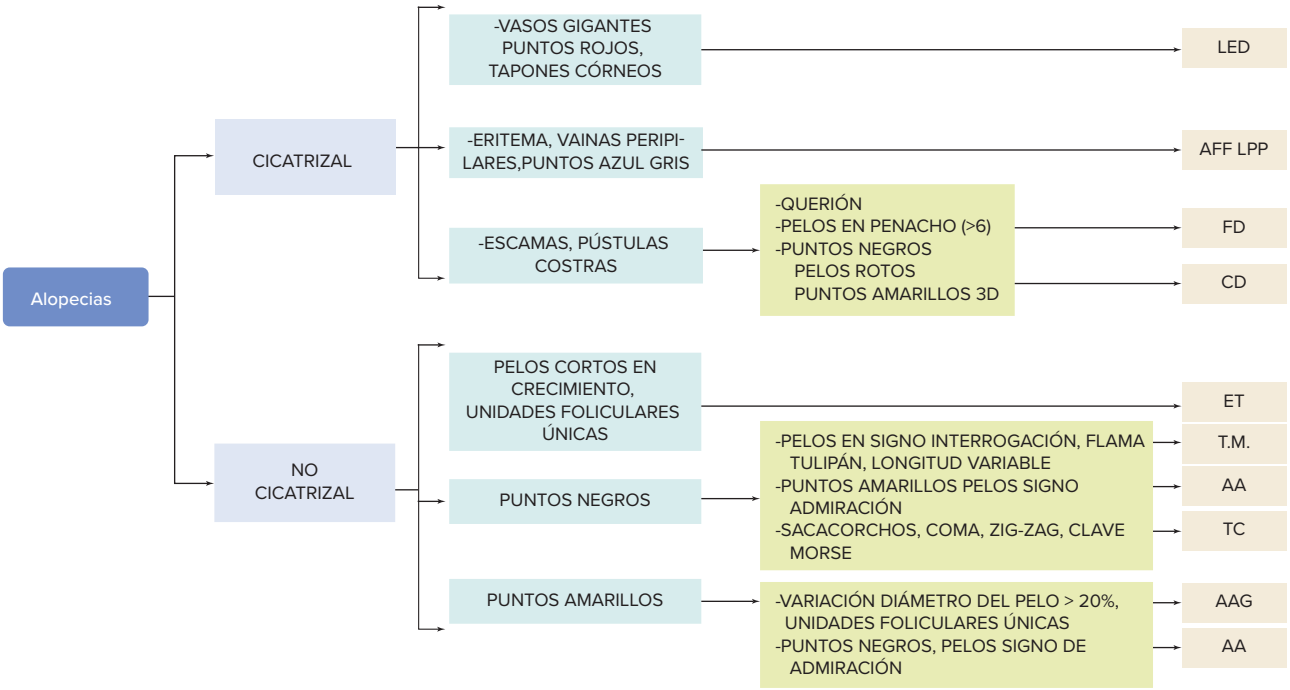


Figura 133-11. Pelo en anágeno: observación con dermatoscopio.

booksmedicos.org



LED: LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE
LPP: LIQUEN PLANO PILAR,
CD: CELULITIS DISECANTE
TTM: TRICOTILOMANÍA
TC: *TINEA CAPITIS*
AFF: ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE
FD FOLICULITIS DECAVANTE
ET: EFLUVIO TELÓGENO
AA: ALOPECIA AREATA
AAG: ALOPECIA ANDROGENÉTICA

Esquema 133-1. Algoritmo de diagnóstico tricoscópico (modificado de: Int J Trichology 2013; 5(4):170-8).

nal y vaina epitelial interna y externa (fig. 133-12); se encuentran en la alopecia androgenética o el efluvio telógeno crónico (fig. 133-13). En anágeno displásico los cabellos se caracterizan por un bulbo delgado, con o sin vainas, y por lo general son consecuencia de una mala tracción.

Microanálisis de rayos X

Es útil en determinadas enfermedades como tricotiodistrofia, cabello verde por aumento de las concentraciones de cobre e intoxicaciones por plomo y arsénico.

Biopsia

Determina si la alopecia es cicatrizal o no; la primera se caracteriza por cambios fibrosos perifoliculares, involución folicular, infiltrados liquenoides y atrofia, dependiendo de la enfermedad que la origina como lupus eritematoso, liquen plano, foliculitis decalvante y queloidal de la nuca (fig. 49-26). Pueden resultar útiles las tinciones con PAS, de Gomori-Grocott o con mucopolisacáridos, y las técnicas de inmunofluorescencia y de anticuerpos monoclonales (fig. 94-29).

Figura 133-12. Pelo en telógeno: observación con dermoscopio.

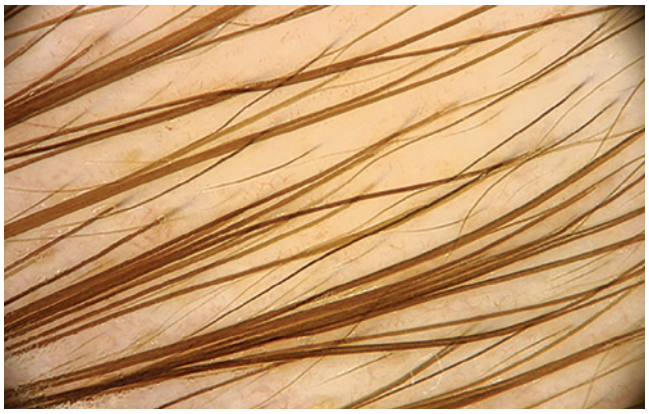


Figura 133-13. Dermatoscopia del efluvio telógeno.

booksmedicos.org

Bibliografía

Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, *et al. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study.* J Am Acad Dermatol 2011; 63:420-9.

Arif T, Dorjay K, Adil M, Sami M. *Dutasteride in Androgenetic Alopecia: An Update*. Curr Clin Pharmacol 2017;12(1):31-35.

Barrón-Hernández YL, Tosti A. *Bimatoprost for the treatment of eyelash, eyebrow and scalp alopecia*. Expert Opin Investig Drugs 2017;26(4):515-522.

Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. *Primary cicatricial alopecia: Lymphocytic primary cicatricial alopecias, including chronic cutaneous lupus erythematosus, lichen planopilaris, frontal fibrosing alopecia, and Graham-Little syndrome*. J Am Acad Dermatol 2016;75(6):1081-1099.

Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. *Primary cicatricial alopecia: Other lymphocytic primary cicatricial alopecias and neutrophilic and mixed primary cicatricial alopecias*. J Am Acad Dermatol 2016;75(6):1101-1117.

Camacho F, Montagna W. *Tricología: Enfermedades del folículo pilosebáceo.* Grupo Aula Médica, Madrid, 1996.

Camacho FM, García-Hernández MJ. *Psychological features of androgenetic alopecia.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16:476-480.

Chartier MB, Hoss DM, Grant-Kels JM. *Approach to the adult female patient with diffuse nonscarring alopecia*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:809-818.

Ellis CN, Brown MF, Voorhees JJ. *Sulfasalazine for alopecia areata*. J Am Acad Dermatol 2002; 46:541-544.

Escobar CM, Ferrando J. *Alopecia: del diagnóstico al tratamiento*. Dermatol CMQ 2005; 3(S1):168-87.

Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, *et al. Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: A randomized double-blind, placebo-controlled, phase III study*. J Am Acad Dermatol 2011; 63:252-8.

Ferrando J, Grimalt R, Hausmann G, *et al. Alopecias: Guía de diagnóstico y tratamiento*. 2a ed. Aula Médica. Barcelona, 2007.

Haneke E, Baran R. *Enfermedades del pelo y de las uñas. Relación entre pelo y uñas*. Dermatol CMQ 2004; 2(3):150-6.

Ho CH, Hughes J. *Alopecia, Androgenetic. StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-Dermatol Online J. 2017 Sep 22;23(9). pii: 13030/qt8zv852d8.

Hughes R, Chiaverini C, Bahadoran P, Lacour JP. *Corkscrew hair: a new dermoscopic sign for diagnosis of tinea capitis in black children*. Arch Dermatol 2011; 147(3):355-6.

Jain N, Doshi B, Khopkar U. *Trichoscopy in alopecias: diagnosis simplified.* Int J Trichology 2013; 5(4):170-8.

Nikam VV, Mehta HH. *A nonrandomized study of trichoscopy patterns using nonpolarized (contact) and polarized (noncontact) dermatoscopy in hair and shaft disorders.* Int J Trichology 2014; 6(2):54-62.

Price VH, Menefee E, Sánchez M, *et al. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride, 1 mg, daily.* J Am Acad Dermatol 2002; 46: 517-23.

Price VH, Meneffe E, Strauss PC. *Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment.* J Am Acad Dermatol 1999; 41:703-709.

Printz C. *Hair loss at 20 associated with prostate cancer risk later in life*. Cancer 2011; 117(18):4105.

Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A. *Atlas of Trichoscopy.*

Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Zlotogorski A. *Janus kinase inhibitors in dermatology*: A systematic review. J Am Acad Dermatol2017;76(4):745-753.

Spitz JL. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005: 246-49,280.

Thai KE, Sinclair RD. *Chronic telogen effluvium in a man*. J Am Acad Dermatol 2002;47:605-607.

Tosti A, Piraccini MB. *Loose Anagen Hair Syndrome and Loose Anagen Hair*. Arch Dermatol 2002; 138:521-522.

Tosti A. *Trichoscopy in Clinical Care*. Arch Dermatol 2011; 147(3):356.

Trüeb RM, Dias MFRG. *Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management*. Clin Rev Allergy Immunol 2018;54(1):68-87.

Vañó-Galván S, Camacho F. *New Treatments for Hair Loss*. Actas Dermosifiliogr 2017;108(3):221-228.

Villablanca S, Fischer C, García-García SC, *et al. Primary Scarring Alopecia: Clinical-Pathological Review of 72 Cases and Review of the Literature*. Skin Appendage Disord 2017;3(3):132-143.

Whiting DA. *Male pattern hair loss: current understanding.* Int J Dermatol 1998; 37(8):561-6.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 134

Alopecia areata

Sinonimia

Alopecia en áreas, pelada.

Definición

Alopecia autoinmune, no cicatrizal, que se caracteriza por pérdida repentina de pelo, por lo general sectorial, que deja áreas alopécicas lisas principalmente en la piel cabelluda; o es múltiple, total o universal. Puede aparecer en cejas, barba o en cualquier otro sitio piloso, o afectar uñas; es reversible en la mitad de los pacientes.

Datos epidemiológicos

Afecta a cualquier raza y a ambos sexos por igual. Se desconoce la prevalencia; en Estados Unidos es de 0.1 a 0.2% en la población general; en México se estima 1 caso por 1 000 habitantes. Sobreviene a cualquier edad; predomina entre los 20 y 40 años de edad, con una media de 30; en 89% ocurre antes de los 50, y en 20% en niños.

La frecuencia en la consulta dermatológica suele ser de 0.7 a 3.8%.

Etiopatogenia

En 10 a 40% hay un antecedente familiar. Se ha relacionado con el HLA clase II: HLA-DR4, HLA-DR5 y HLA-DQ3 y en población italiana el alelo DQB1*03(DQ7). Es una enfermedad autoinmune, por linfocitos citotóxicos que actúan contra el folículo piloso. Hay una disfunción en el ciclo del pelo que da lugar a folículos distróficos en anágeno y aumento del telógeno. En la patogénesis, se implican en las vías de señalización el efecto Janus cinasa (JAK) y genes relacionados con apoptosis; se cree que puede haber autoantígenos derivados del folículo piloso, ya que los pelos pigmentados son los afectados y en el recrecimiento son blancos. En AA se pierde el sitio de privilegio inmunológico del folículo en anágeno. Los folículos afectados muestran infiltración por linfocitos T CD4+ y se observa decremento del número y la actividad de linfocitos CD8+; en la canicie súbita hay un aumento repentino de linfocitos CD8+ que causa la caída de cabellos pigmentados. En la repoblación capilar, paradójica (véase más adelante), se especula sobre una regulación cruzada de citocinas. Hay también factores epigenéticos y se acepta que la susceptibilidad puede ser modificada por factores ambientales como la dieta, estrés agudo y otros trastornos psicológicos; la enfermedad extensa es devastadora en el aspecto emocional.

Se ha considerado un grupo heterogéneo de enfermedades, más que un proceso único. Se ha confirmado relación con enfermedades autoinmunitarias como vitiligo, tiroiditis (19%), anemia perniciosa, miastenia grave, uveítis, artritis reumatoide, diabetes tipo 1 y colagenopatías. Hay riesgo elevado de dermatitis atópica, rinitis, asma y pérdida de la audición; son comunes las deficiencias de hierro y vitamina D.

Clasificación

Morfológica

Formas típicas: alopecia clásica única o en placas múltiples; ofiasis de Celso; decalvante; alopecia total y universal.

Formas atípicas: tipo sisaifo, reticular, difusa, canicie súbita, tipo alopecia androgenética, incógnita, perinevoide.

Cuadro clínico

Afecta preferentemente la piel cabelluda (90%) (figs. 134-1 y 134-2), pero puede presentarse en cejas, pestañas, barba y bigote (figs. 134-3 y 134-4), vello axilar, vello púbico o cualquier área pilosa de la superficie corporal; se manifiesta por una placa alopécica, redondeada u oval, de 1 a 3 cm o más de diámetro; se presentan una o varias placas aisladas o confluentes; la piel es lisa, brillante y da la impresión de estar acolchonada (figs. 134-1 y 134-2). Los pelos no afectados son normales, pero en la periferia de los sectores se encuentran los llamados pelos peládicos que miden de 0.5 a 1.5 cm y se desprenden con facilidad (prueba de tracción positiva, "*pull test*", cap. 133); son afilados en la parte proximal, con ensanchamiento leve en su extremo distal y puntiforme en la raíz (en signo de admiración); a veces se presentan pelos blancos o hipopigmentados luego del tratamiento o en casos crónicos.

La evolución es crónica y asintomática, variable e impredecible; en general hay recuperación espontánea en 2 a 6 meses (8-68%, promedio 50%), pero el promedio es de 1 a 2 años (80%); en algunos pacientes se observa prurito o sensación de quemadura antes de la caída del pelo. Puede haber recidiva, y en 10 a 30% de los enfermos no hay recuperación.

Según el aspecto morfológico se distinguen varias formas clínicas: *clásica* de placa única o de placas múltiples

booksmedicos.org

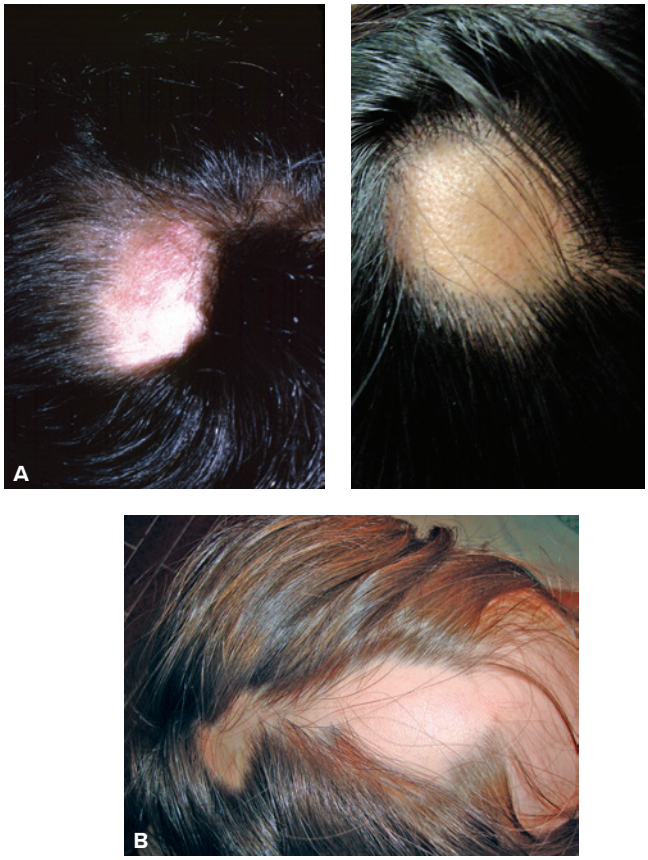


Figura 134-1. **A** y **B.** Alopecia areata de piel cabelluda.

(figs. 134-1 y 134-2), *ofiasis de Celso* o *pelada en corona de la niñez*, que afecta el borde de la piel cabelluda y tiene aspecto de serpiente (fig. 134-5). *Pelada decalvante*, que se inicia en sectores, se extiende con rapidez y sólo respeta pequeños mechones. La *alopecia difusa* es rara. La *alopecia total* abarca toda la piel cabelluda, y en la *universal* se pierde todo el pelo del cuerpo (fig. 134-6). Estas dos últimas categorías son relativas y pueden imbricarse; un 5% de los casos comunes evoluciona a éstas.

Figura 134-3. Alopecia areata de la barba.

Las formas atípicas comprenden la forma *sisaifo* (término acuñado por Camacho), que es una ofiasis inversa que respeta el margen inferior occipital; la forma *reticular*, con múltiples placas alopécicas con bandas de pelo preservado, y la forma *difusa*, con pérdida aguda del pelo en mujeres jóvenes, que simula un efluvio y puede evolucionar hacia formas graves: La *alopecia incógnita* es también aguda y difusa en áreas de alopecia androgenética en mujeres jóvenes, se requiere de tricoscopia y/o histopatología para diferenciarlas. La *canicie súbita* es una pérdida difusa y brusca de pelos oscuros y rubios, respetando el pelo cano y los grises en la línea de implantación; da la impresión que el pelo se puso blanco de la noche a la mañana. Según afecte mujeres o varones se conoce como *síndrome de María Antonieta* o *de Santo Tomás Moro*, porque ambos tuvieron un blanqueamiento repentino antes de ser decapitados. En la forma *androgenética*, la alopecia tiene patrón masculino. La alopecia *perinevoide* ocurre alrededor de nevos melanocíticos.

En 10-20% de los enfermos se observan *cambios ungueales*, con puntilleo en latón martillado o traquioniquia (fig. 134-7), engrosamiento o adelgazamiento, líneas de Beau,

Figura 134-2. Alopecia areata, placas múltiples.

Figura 134-4. Alopecia areata de cejas y pestañas.

booksmedicos.org

Figura 134-5. **A** y **B.** Ofiasis de Celso.

onicorrexis, onicomadesis, coiloniquia, leuconiquia, opacidad y onicólisis (cap. 137). Se ha informado relación con alteraciones oculares (como opacidad del cristalino y catarata subcapsular), tiroiditis y vitiligo; el vínculo observado con otras enfermedades parece ser fortuito.

Dermatoscopia

Puede ser útil si se encuentra alguno de los siguientes signos: pelos cadavéricos (puntos negros), pelos en signos de admiración (!) (pelos en huso o afilados), pelos distróficos o rotos, pelos cortos y delgados en crecimiento y puntos amarillos (fig. 134-8). En la forma difusa se observan los datos

Figura 134-6. Alopecia universal.

clásicos de AA, mientras que en la incógnita múltiples puntos amarillos (más de 80%) y datos de miniaturización folicular. En casos de duda se recomienda tomar biopsia guiada por dermatoscopia.

Datos histopatológicos

En la fase activa hay infiltrados inflamatorios por linfocitos (CD4+ y CD8+) con disposición peribulbar e intrabulbar, cambios degenerativos de la matriz del pelo, disminución de pelos terminales en anágeno y aumento del número de pelos en catágeno y telógeno, así como la estela folicular y miniaturización. En la fase crónica, la mayoría de los pelos están miniaturizados, en catágeno o telógeno, y la inflamación peribulbar es mínima.

La biopsia transversal de piel cabelluda ayuda en el diagnóstico, ya que cuanto mayor es el tiempo de evolución la densidad de unidades foliculares por milímetro cuadrado disminuye y se presenta aumento de los folículos en catáge-

Figura 134-7. Traquioniquia.

booksmedicos.org

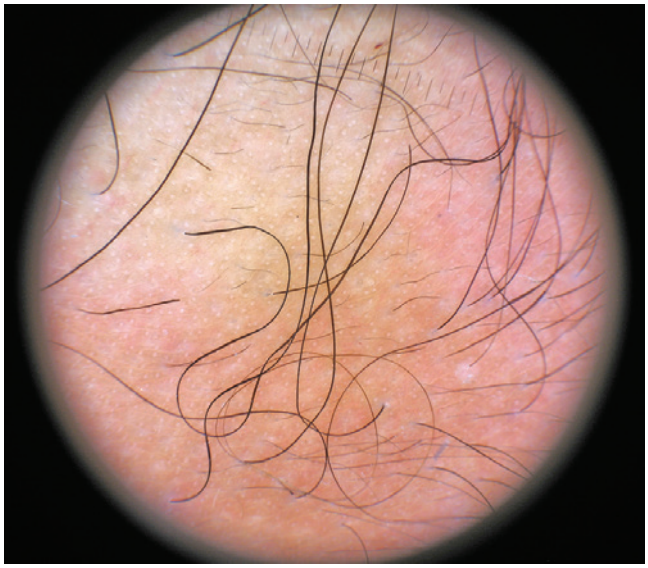


Figura 134-8. Alopecia areata bajo dermoscopio.

no y en telógeno, al mismo tiempo que se invierte la relación anágeno-telógeno y de pelos terminales-vellos.

Diagnóstico diferencial

Tricotilomanía (fig. 50-7), tiña de la cabeza (figs. 94-3 a 94-5), secundarismo sifilítico (figs. 51-14 y 51-15), lupus eritematoso (fig. 31-2), efluvio telógeno, alopecia androgenética (figs. 133-8, 133-9), alopecia frontal fibrosante, alopecia triangular temporal (fig. 62B), por tracción o neoplásica (fig. 133-10), u otras alopecias cicatrizales. En la alopecia universal, efluvio anágeno por intoxicación por talio.

Tratamiento

Ninguno es ideal, depende la forma clínica, extensión, edad e impacto psicológico del paciente. Son factores de mal pronóstico placas alopécicas persistentes por más de un año, inicio o exacerbación después de la pubertad, historia familiar, patrón ofiásico, recurrencias, cambios ungueales, atopia y síndrome de Down. No es necesaria la biopsia, pero cuando la imagen histopatológica es de cronicidad, es difícil que haya respuesta a cualquier tratamiento. Hay un índice de evaluación para investigación (SALT, *Severity of Alopecia Tool*) y escalas para medir el impacto en la calidad de vida, pues en casos extensos, son comunes la ansiedad, depresión e incluso se informan suicidios. En casos extensos educar en el uso de extensiones de pelo, pelucas, camuflaje o tatuaje de cejas.

Se han empleado de modo empírico y con buenos resultados toques irritantes con ácido acético glacial al 2 a 3% en éter sulfúrico. Glucocorticoides de mediana potencia por vía tópica (véase cap. 169) como acetónido de fluocinolona 0.2% o mometasona, en especial en menores de 10 años con menos de 1 año de evolución, en adultos se prefieren aplicaciones más cosméticas como las espumas o lociones de clobetasol o betametasona. Se llega a utilizar elimiquimod en crema al 5%, análogos de la vitamina D (véase cap. 169) y retinoides (véase cap. 169). En jóvenes con placas localizadas, de evolución corta y datos de inflamación, se usa triamcinolona por vía intralesional, 2.5 a 5 mg/mL; se infiltran como máximo 3 mL por sesión; se inyecta 0.1 mL en cada punción intradérmica, dejando 1 cm de distancia entre cada una, cada 4 a 6 semanas; existe riesgo de atrofia. Se debe suspender en ausencia de respuesta a los seis meses y si se infiltra en cejas hay riesgo de aumento de presión intraocular, glaucoma y catarata. El ungüento de antralina al 0.4% se aplica por vía tópica; se deja actuar durante 30 min y se aumenta de manera gradual el tiempo de exposición de acuerdo con la tolerancia. Se recomienda brindar apoyo psicológico, sin perder de vista que algunos casos requerirán tratamiento especializado; a veces se necesitan sedantes.

En la *forma universal* o *de las cejas* puede usarse corticoterapia por vía tópica, intralesional o sistémica, prednisona 0.8 mg/kg, durante seis semanas, o incluso pulsos mensuales de metilprednisolona, dexametasona o acetónido de triamcinolona. En pacientes con alopecia total se puede usar la isoprinosina (metisoprinol), 3 g/día durante 15 días, y luego 1 g/día durante varios meses, pero puede haber recidiva al suspenderla; también se usa la sulfasalazina, 500 mg dos veces al día, para aumentar hasta 1 a 3 g/día. Como coadyuvante se puede usar la solución de minoxidil al 5%, muestra un ligero beneficio, que con sus efectos secundarios puede ocasionar irritación, hipertricosis facial y de antebrazos, cefalea y taquicardia. El interferón-α por vía intralesional y la ciclosporina A por vía oral son alternativas ante el fracaso de las medidas convencionales (véase cap. 169). La inmunoterapia tópica se hace sensibilizando con dibutiléster del ácido esquárico (SADBE) o difenilciclopropenona (DPCP); los efectos secundarios son eccema y linfadenopatía cervical y occipital; tiene interés histórico el dinitroclorobenceno. El tratamiento con PUVA, o una modificación de éste llamada PUVA en turbante, en la que se aplica en cada sesión una toalla empapada con solución de 8-metoxipsoraleno (8-MOP) al 0.0001% (1 mg/L) a 37 °C durante 20 min. Se utilizan láser excimer, luz infrarroja, terapia fotodinámica y fototermólisis fraccionada. No existe suficiente evidencia del beneficio de los derivados biológicos como el etanercept, efalizumab, adalimumab, ustekinumab y el infliximab (véase cap. 169), incluso podrían empeorar. En niños y adultos también se utilizan metotrexato 15-25 mg/semana (véase cap. 169), azatioprina (véase cap. 169), capsaicina y bexaroteno en gel al 1%. Con tratamiento o inflamación puede haber repoblación capilar paradójica, en zonas opuestas al sitio tratado (fenómeno Castling), en placas de psoriasis (fenómeno Renbök) o ante inmunoterapia o corticosteroides, repoblación concéntrica en diana que alterna con áreas de alopecia.

En pestañas se recomiendan análogos de prostaglandinas, como las soluciones de latanoprost al 0.005% o de bimatoprost al 0.03% aplicadas en el borde libre de los párpados todas las noches hasta un año; como efecto secundario pue-

booksmedicos.org

de haber conjuntivitis, pigmentación periocular y cambios de color del iris. En ausencia de respuesta, queda aún el recurso de la micropigmentación o la reposición quirúrgica.

Se estudian los liposomas, citocinas inmunosupresoras como factor de crecimiento transformante-β (TGF-β) e interleucina 10 (IL-10), inhibidores de mediadores de la apoptosis por el sistema de Fas-Fas, inhibición del receptor de linfocitos CD44v10, inducción de tolerancia y terapia génica. Por vía oral tienen buenos resultados los inhibidores de Janus cinasa (JAK) como tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib, pero hay recaída al suspenderse y tienen efectos secundarios, está en estudio su administración tópica. Son útiles las estatinas por sus propiedades antiinflamatorias, se ha usado la simbastatina/ezetimib 40/10 mg por 6 meses. Está en estudio el apremilast y la fosfodiestersa 4, inhibidor de crisaborol. En los países desarrollados se presentan fundaciones de apoyo, como la *National Alopecia Areata Foundation* de Estados Unidos.

Bibliografía

Alkhalifah A, Alsanthali A, Wang E, *et al*. *Alopecia areata update. Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:177-88.

Alkhalifah A, Alsanthali A, Wang E, *et al*. *Alopecia areata update. Part II. Treatment*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:191-202.

Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. *National Alopecia Areata Registry. History of atopy of autoimmunity increases risk of Alopecia areata*. J Am Acad Dermatol 2009; 61:581-91.

Brzezińska-Wcisło L, Bergler-Czop B, Wcisło-Dziadecka D, *et al*. *New aspects of the treatment of alopecia areata.* Postepy Dermatol Alergol 2014; 31(4):262-5.

Camacho FM. *Alopecia areata. Tratamientos basados en la evidencia*. Monogr Dermatol 2011; 24:39-47.

Camacho FM, García-Hernández J. *Alopecia areata como síndrome heterogéneo. Formas clínicas de presentación no habituales*. Monogr Dermatol 2011; 24:3-11.

Camacho FM, Serrano C. *Asociaciones de la alopecia areata*. Monogr Dermatol 2011; 24:13-22.

Chiang K, Atanaskova Mesinkovska N, *et al*. *Clinical efficacy of diphenylcyclopropenone in alopecia areata: retrospective data analysis of 50 patients.* J Am Acad Dermatol 2014; 71(3):595-7.

Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, *et al*. *Guidelines of care for alopecia areata*. J Am Acad Dermatol 1992; 26(1):247-50.

García-Hernández MJ, Iglesias JN, Ríos JJ. *Alopecia areata y tratamiento biológico.* Monogr Dermatol 2011; 24:64-68.

García Hernández MJ, Ruiz-Doblado S, Rodríguez-Pichardo A, *et al*. *Alopecia areata, stress and psychiatric disorders: a review*. J Dermatol 1999; 26(10):625-32.

Garg G, Thami GP. *Micropigmentation: tattooing for medical purposes*. Dermatol Surg 2005; 31(8 Pt 1):928-31.

Hammerschmidt M, Mulinari Brenner F. *Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata.* An Bras Dermatol 2014; 89(5):729-34.

Hawit F, Silverberg NB. *Alopecia areata in children*. Cutis 2008; 82(2):104-10.

Inui S, Nakajima T, Itami S. *Significance of dermoscopy in acute diffuse and total alopecia of the female scalp: review of twenty cases*. Dermatology 2008; 217(4):333-6.

Jameel K, Ejaz A, Sohail M, *et al*. *Value of transverse section scalp biopsy in alopecia areata: a clinicopathological correlation*. J Coll Physicians Surg Pak 2008; 18(6):338-41.

Kassira S, Korta DZ, Chapman LW, Dann F. *Review of treatment for alopecia totalis and alopecia universalis*. Int J Dermatol 2017;56(8):801-810.

Korta DZ, Christiano AM, Bergfeld W, *et al*. *Alopecia areata is a medical disease*. J Am Acad Dermatol 2018;78(4):832-834.

Li J, Sinclair R. *Clinical observations in alopecia areata: Implications and hypotheses.* Australas J Dermatol. 2014 en prensa.

Lis-Święty A. *New aspects of the treatment of alopecia areata.* Postepy Dermatol Alergol 2014; 31(4):262-5.

Madani S, Shapiro J. *Alopecia areata update*. J Am Acad Dermatol 2000; 42(4):549-66.

Megiorni F, Pizzuti A, Mora B, *et al*. *Genetic association of HLA-DQB1 and HLA-DRB1 polymorphisms with alopecia areata in the Italian population*. Br J Dermatol 2011; 165(4):823-827.

Ojeda T, Camacho FM. *Tratamiento de alopecia areata de pestañas*. Monogr Dermatol 2011; 24:53-55.

Papadopoulos AJ, Schwartz RA, Janniger CK. *Alopecia areata. Pathogenesis, diagnosis, and therapy*. Am J Clin Dermatol 2000; 1(2):101-5.

Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, *et al*. *Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies*. J Am Acad Dermatol 2018;78(1):15-24.

Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, *et al*. *Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis*. J Am Acad Dermatol 2018;78(1):1-12.

Wasserman D, Guzmán-Sánchez DA, Scott K, *et al*. *Association of HLA-DQA1 and DQB1 alleles with alopecia areata in Chinese Hans.* Arch Dermatol Res 2005; 297(5):201-9.

booksmedicos.org

Piedras

CAPÍTULO 135

Sinonimia

Enfermedad de Beigel, *tinea* nudosa, tricosporonosis genitocrural, tricosporia nudosa.

Definición

Padecimientos del pelo, causados por hongos, que se caracterizan por "nódulos" blandos, adheridos a los pelos; hay una variedad blanca y otra negra, originadas por *Trichosporum* spp., en especial *T. asahii* (*T. cutaneum*, *T. beigelii*), *T. mucoides*, y *T. inkin*, y por *Piedraia hortae*, respectivamente.

Datos epidemiológicos

La distribución es cosmopolita; se encuentran en Europa, este de Asia (en particular Japón y Rusia), Latinoamérica, y, menos a menudo, en Estados Unidos. Suelen presentarse en adultos jóvenes, con ligero predominio en varones; puede haber epidemias familiares, pero son poco contagiosas. Parecen intervenir en la transmisión fómites como peines, brochas cosméticas, recipientes para lavarse el pelo y cosméticos. La diabetes, la humedad y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) favorecen la aparición de piedra blanca y de piedra negra y los lavados con agua y la sudoración excesiva. Se ha informado un caso de coexistencia de ambas piedras.

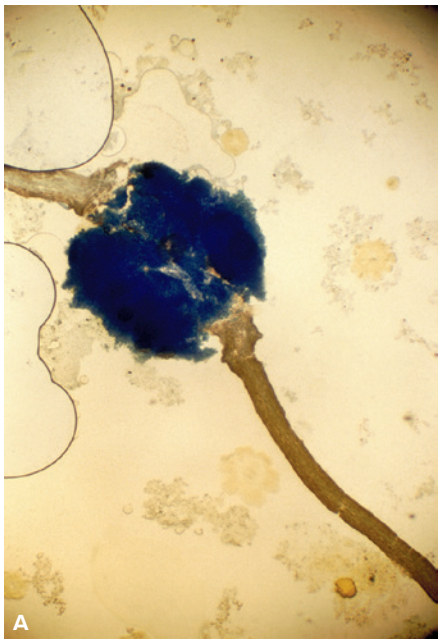
Etiopatogenia

La *piedra blanca* se produce por *T. asahii* (*T. cutaneum*, *T. beigelii*), levadura filamentosa con artrosporas que afecta las células de la cutícula del pelo, pero no penetra en este último. Pertenecen al género *Trichosporon*: *T. ovoides*, *T. inkin*, *T. asahii*, *T. asteroides*, *T. cutaneum* y *T. mucoides*. Las levaduras del género *Trichosporum* pueden encontrarse en humanos por cuatro situaciones: colonización, infecciones superficiales (piedra, onicomicosis y otomicosis), neumonía por hipersensibilidad e infecciones diseminadas cutáneas o extracutáneas, o fungemia, especialmente en personas con alteraciones inmunitarias.

La *piedra negra* es causada por *Piedraia hortae*, que atraviesa la cutícula sin afectar la corteza del pelo. Este hongo sólo ocasiona piedra negra, es el único que produce colonización macroscópica y que cumple su ciclo completo en el humano, incluso la producción de ascosporas en pelos vivos. En diferentes mamíferos de África central se ha encontrado un padecimiento similar causado por otras especies de *Piedraia*.

Cuadro clínico

La piedra blanca (fig. 135-1) sobreviene en pelos de la piel cabelluda, con menor frecuencia de barba, bigote, pubis y



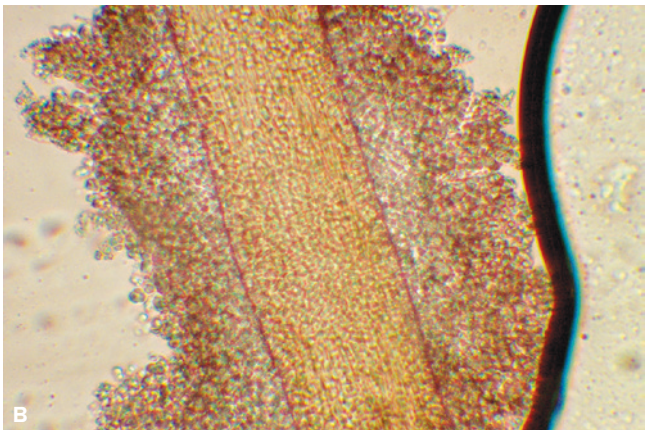


Figura 135-1. **A** y **B.** Piedra blanca con tinta Parker azul (10×).

booksmedicos.org

periné, y rara vez de cejas y pestañas; aparecen "nódulos" fusiformes bien adheridos, de 1 a 1.5 mm de longitud; a veces se forman manguitos irregulares de color blancoamarillento o café (marrón)-rojizo, translúcidos y blandos. La piedra negra sólo se localiza en el tercio distal de los pelos de la piel cabelluda; los "nódulos" son de color café oscuro, fusiformes o cónicos, y duros; al pasar el peine dan la sensación de arena (fig. 135-2). En la región genital puede relacionarse con lesiones inguinocrurales, con eritema y descamación con prurito leve, y semejan candidosis (fig. 96-5).

Algunos autores llaman "tricosporosis" a las infecciones localizadas y "tricosporonosis" a las diseminadas, pero siguiendo la terminología actual y cuando no se trata de piedra, es mejor llamarlas infecciones por *Trichosporon* spp.

Datos histopatológicos

No se requiere biopsia. La tinción de los pelos con ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff* [PAS]) facilita la demostración de los elementos micóticos, que captan el colorante.

Datos de laboratorio

No existe fluorescencia con luz de Wood; puede ser algo verdosa en la piedra blanca. En el examen directo al microscopio, la piedra blanca muestra, entre las células de la cutícula, filamentos de 2 a 4 µm de diámetro, tabicados, con artrosporas rectangulares, ovoides o redondeadas (*ectothrix*). La observación se facilita con tinta Parker azul (fig. 135-1) o con métodos histopatológicos y tinciones de PAS y Gomori-Grocott. El cultivo se inhibe con cicloheximida; en medio de Sabouraud las colonias crecen en 2 o 3 días; adquieren un color crema o amarillentas (fig. 135-3); después se tornan rugosas y cerebriformes. Al microscopio óptico se observan blastosporas, hifas tabicadas y artrosporas rectangulares. En *T. asahii* se incluyen ahora *T. cutaneum* y *T. beigelii*. *T. inkin* es el agente causal más frecuente de piedra blanca genital, y junto con *T. asahii* y *T. mucoides* causan alteraciones sistémicas, mucocutáneas y piedra blanca. Las diferentes especies se identifican por pruebas bioquímicas o de preferencia por técnicas moleculares.

En la piedra negra, el examen directo revela filamentos fragmentados, que adoptan el aspecto de células poliédricas; es posible observar ascas aisladas o agrupadas, con ocho ascosporas. Las colonias crecen en 2 a 3 semanas; tienen aspecto cerebriforme, de color café o gris-negruzco, y son muy adherentes al medio. Al microscopio se encuentran filamentos pigmentados, ramificados y tabicados; en ocasiones se observan las ascas y ascosporas.

La dermatoscopia es útil, pero es más sensible el estudio microscópico. La identificación molecular se hace por secuenciación de la región ITS y también puede identificarse el género *Trichosporon* mediante espectrometría con MALDI-TOF.

Figura 135-2. Piedra negra (10×).

Figura 135-3. *Trichosporum beigelii*: cultivo en medio de Sabouraud.

booksmedicos.org

Diagnóstico diferencial

Pediculosis (figs. 87-1 y 87-2), tricomicosis (fig. 136-1), dermatitis seborreica tubular (moldes de queratina), *monilethrix* (figs. 133-1 a 133-3), tricorrexis nudosa (fig. 133-5), tiña de la cabeza (figs. 94-3 a 94-5), foliculitis (fig. 73-1).

Tratamiento

Lo más sencillo es el afeitado o corte de pelo. Son útiles los toques de yodo al 1%, soluciones con ácido salicílico al 50%, o cualesquiera de los derivados imidazólicos; asimismo, se puede emplear sulfuro de selenio al 2%, azufre precipitado al 6% en petrolato, solución de clorhexidina, tintura de Castellani, piritione de zinc, anfotericina B por vía tópica o ciclopiroxolamina.

En piedra blanca se ha usado itraconazol o fluconazol por vía oral (VO), 100 mg/día durante ocho semanas, y en piedra negra, terbinafina, 250 mg/día en un lapso de seis semanas. En el caso de infecciones profundas en aquellas personas con alteraciones inmunitarias se recomienda la anfotericina B.

Bibliografía

Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 4a ed. México. McGraw-Hill Interamericana 2014:113-19.

Berker D, Dawber RP. *Monilethrix: clinical and microscopic findings in 21 cases*. Br J Dermatol 1991; 125(suppl 38):24.

Berker D, Dawber RP. *Variations in the beading configuration in monilethrix*. Pediatr Dermatol 1992; 9(1):19-21.

Bonifaz A, Gómez-Daza F, Paredes V, Ponce RM. *Tinea versicolor, tinea nigra, white piedra and black piedra*. Clin Dermatol 2010; 28(2):140-5.

Castañeda-Yépiz R, Simón-Díaz P, Olvera-Rojas A, *et al. Monilethrix: A case report imaged by trichoscopy, reflectance confocal microscopy and histopathology*. Australas J Dermatol 2018 Feb 5. doi: 10.1111/ajd.12786. [Epub ahead of print]

Chagas-Neto TC, Chaves GM, Colombo AL. *Mycopathologia. Update on the genus Trichosporon* 2008; 166(3):121-32.

De Cruz R, Horev L, Green J, *et al. A novel monilethrix mutation in coil 2A of KRT86 causing autosomal dominant monilethrix with incomplete penetrance.* Br J Dermatol 2012; 166 Suppl 2:20-6.

Estrada Chávez GE, Arenas R. *Piedra blanca atípica relacionada con cosméticos capilares: comunicación de tres casos*. Dermatología Rev Mex 2002; 46(5):224-6.

Fischman O, Bezerra FC, Francisco EC, *et al. Trichosporon inkin: an uncommon agent of scalp white piedra. Report of four cases in Brazilian children*. Mycopathologia 2014; 178(1-2):85-9.

Herbrecht R, Koenig H, Waller J, *et al. Trichosporon infections: clinical manifestations and treatment*. J Mycol Med 1993; 3: 129-36.

Juárez L, Moreno-Collado C. *Moniletrix: comunicación de un caso y revisión de la literatura*. Dermatología Rev Mex 1992; 36(6):393-6.

Kanitakis J, Persat E, Piens MA, *et al. Black piedra: Report of a French case associated with Trichosporon ashaii.* Int J Dermatol 2006; 45:1258-1260.

Karincaoglu Y, Coskun BK, Seyhan ME, Bayram N. *Monilethrix: improvement with acitretin*. Am J Clin Dermatol 2005; 6(6):407-10.

Khandpur S, Sivanagi-Reddy B. *Itraconazole therapy for white piedra affecting scalp hair.* J Am Acad Dermatol 2002; 47:415-8.

Khatu SS, Poojary SA, Nagpur NG. *Nodules on the hair: a rare case of mixed piedra.* Int J Trichology 2013; 5(4):220-3.

Lencastre A, Tosti A. *Monilethrix.* J Pediatr 2012; 161:1176.

Liu CI, Hsu CH. *Rapid diagnosis of monilethrix using dermoscopy*. Br J Dermatol 2008; 159(3):741-3.

Miranda MFR, Brito A, Salgado V, *et al. Tricosporonose genitocrural: estudo de quarenta casos*. An Bras Dermatol 1994; 69(5):377-82.

Rakowska A, Slowinska M, Czuwara J, *et al.* Dermoscopy as a tool for rapid diagnosis of monilethrix. J Drugs Dermatol 2007;6(2):222-4.

Roselino AM, Seixas AB, Thomazini JA, *et al. An outbreak of scalp white piedra in a Brazilian children day care*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2008; 50(5):307-9.

Shimomura Y, Sakamoto F, Kariya N, *et al. Mutations in the desmoglein 4 gene are associated with monilethrix like congenital hypotrichosis*. J Invest Dermatol 2006; 126(6):12815.

Sinclair R. *Treatment of monilethrix with oral minoxidil*. JAAD Case Rep 2016;2(3):212-5.

Spitz JL. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005:246-49, 280.

Takashio M, de Vroey Ch. *Piedra noire chez des chimpanzés du Zaïre*. Sabouraudia 1975; 13:58.

Tambe SA, Dhurat SR, Kumar CA, *et al. Two cases of scalp white piedra caused by Trichosporon ovoides*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009; 75(3):293-295.

Tendolkar U, Shinde A, Baveja S, *et al. Trichosporon inkin and Trichosporon mucoides as unusual causes of white piedra of scalp hair.* Indian J Dermatol Venereol Leprol 2014; 80(4):324-7.

Vora RV, Anjaneyan G, Mehta MJ. *Monilethrix, a rare inherited hair shaft disorder in siblings.* Indian Dermatol Online J 2014; 5(3):339-40.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 136

Tricomicosis axilar

Sinonimia

Tricomicosis nudosa, tricobacteriosis.

Definición

Seudomicosis por *Corynebacterium flavescens* (*C. tenuis*), que afecta los pelos de axilas, y rara vez de genitales, caracterizada por formación de una vaina blanquecina y blanda que envuelve el pelo; es de evolución crónica, asintomática, y favorecida por la sudoración y mala higiene.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita, se observa con relativa frecuencia en la consulta dermatológica, pero existen pocos informes publicados. Predomina en climas calurosos y es más frecuente en varones jóvenes (95%) con edad promedio de 32 años de edad. Es excepcional en niños; hay casos familiares, pero es poco contagiosa.

Etiopatogenia

Es causada por *Corynebacterium flavescens* (antes *C. tenuis*), o por otras corinebacterias, que son bacilos difteroides que penetran por una erosión del pelo y forman debajo de la cutícula una colonia que se desarrolla hacia su extremo distal; las bacterias producen un material mucoide lípido que actúa como pegamento (similar a glucanos) y genera mal olor; otros autores consideran que la desecación de sudor apocrino espeso produce un cemento insoluble, con colonización secundaria por *Corynebacterium*. Es favorecida por la sudoración y mala higiene.

Cuadro clínico

Afecta de manera preferente los pelos de las axilas (92%), en ocasiones los de genitales y, rara vez, cabellos; alrededor del pelo se forma una vaina o manguito blando, blanquecino e irregular; a veces adopta aspecto nodular. Puede ser amarillenta (98%), roja o café (marrón) negruzca, lo que da lugar a las variedades *flava*, *rubra* y *nigra*, respectivamente (fig. 136-1). No deteriora el folículo. No se observan síntomas, hay hiperhidrosis (87%) y el sudor puede cambiar de color (bromhidrosis o cromhidrosis). La evolución es crónica, con recidivas frecuentes; se acompaña de mal olor y ocasiona decoloración de la ropa; los pelos pierden su brillo y son más frágiles. Puede presentarse junto con otras corinebacteriosis.

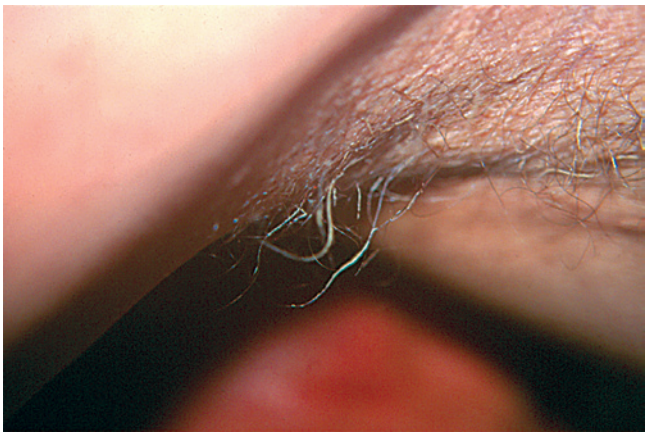


Figura 136-1. Tricomicosis axilar.

Datos de laboratorio

Se observan las vainas mucoides en manguito con luz de Wood y en dermatoscopia tienen un aspecto arrosariado. En el examen directo se encuentra una vaina de aspecto granular, constituida por cocos y filamentos bacterianos grampositivos que no atraviesan el pelo, dispuestos en aba-

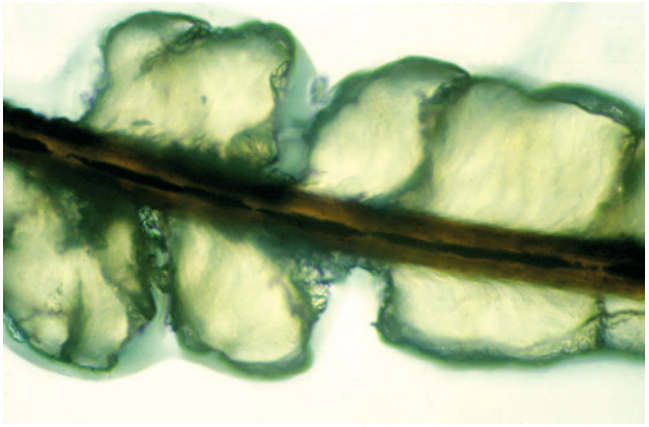


Figura 136-2. Tricomicosis axilar: aspecto microscópico del pelo.

booksmedicos.org

nico o como masa homogénea y mucilaginosa (fig. 136-2). El cultivo de *Corynebacterium flavescens* es difícil; se efectúa en gelosa-sangre de borrego a 37 °C. Las colonias son blanco-grisáceas; fermentan dextrosa; el estudio al microscopio revela que están formadas por filamentos grampositivos ramificados en T, V o Y, y por formas bacilares. En un caso se ha informado *Corynebacterium propinquum.*

Diagnóstico diferencial

Pediculosis del pubis (fig. 87-8), piedras blanca y negra (figs. 135-1 y 135-2), *monilethrix* (figs. 133-1 a 133-3), tricorrexis nudosa (fig. 133-5), moldes de queratina por dermatitis seborreica.

Tratamiento

Lo más sencillo es el rasurado y una higiene adecuada, de preferencia con jabones antisépticos o antibacterianos. Se emplean loción alcohólica con formol al 1 o 2%, loción salicilada al 3%, tintura de yodo al 1%, champú o crema con disulfuro de selenio al 2.5%, soluciones tópicas de clindamicina y eritromicina, crema de naftifina, o polvos de derivados azólicos, todos en dos aplicaciones diarias.

Bibliografía

Almazán-Fernández FM, Fernández-Crehuet Serrano P. *Trichomycosis axillaris dermoscopy*. Dermatol Online J. 2017 Jun 15;23(6). pii: 13030/qt5hp5x1kz.

Arce M, Villarreal I. *¿Pseudomicosis superficiales o corinebacteriosis cutáneas?* Dermatología Rev Mex 1999; 43(Supl):S10-7.

Bonifaz A, Ramírez-Ricarte I, Rodríguez-Leviz A, et al. *Trichomycosis (trichobacteriosis) capitis in an infant: Microbiological, dermoscopic and ultrastructural features*. Rev Chil Pediatr 2017;88(2):258-262.

Bonifaz A, Váquez-González D, Fierro L, et al. *Trichomycosis (trichobacteriosis): clinical and microbiological experience with 56 cases*. Int J Trichology 2013; 5(1):12-6.

De Almeida H Jr, Götze F, Heckler G, et al. *Trichomycosis capitis: first report of this localization and ultrastructural aspects*. Eur J Dermatol 2011. En prensa.

Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D. *Traité de micologie medicale*. Paris. Doin 1984:421-3.

Kimura Y, Nakagawa K, Imanishi H, et al. *Case of trichomycosis axillaris caused by Corynebacterium propinquum*. J Dermatol 2014; 41(5):467-9.

Levit F. *Trichomycosis axillaris: a different view*. J Am Acad Dermatol 1988; 18:788-9.

Rho NK, Kim BJ. *A corynebacterial triad: Prevalence of erythrasma and trichomycosis axillaris in soldiers with pitted keratolysis*. J Am Acad Dermatol 2008; 58(2 Suppl): S57-8.

Rosen T, Krawczynska AM, McBride ME, Ellner K. *Naftifine treatment of trichomycosis pubis*. Int J Dermatol 1991; 30(9): 557-69.

Silva-Lizama E, Logemann H. *Tricomicosis infantil*. Med Cut Iber Lat Am 2008; 36(2):91-3.

Takci Z, Karadağ AS. *An unusual presentation: trichomycosis (trichobacteriosis) capitis in an infant*. Turk J Pediatr 2014; 56(6):677-9.

Zawar V. *Photoletter to the editor: Trichomycosis (trichobacteriosis) axillaris*. J Dermatol Case Rep 2011; 5(2):36-7.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 137

Onicopatías

Alteraciones más frecuentes en las uñas

Definición

Las onicopatías o alteraciones ungueales pueden ser congénitas o adquiridas, primarias o secundarias, y relacionarse con enfermedades sistémicas o dermatológicas, o con consumo de fármacos; muchas se estudian en los capítulos correspondientes de esta obra.

Datos generales

Constituyen 5 a 10% de las enfermedades dermatológicas, y 40 a 50% son onicomicosis. El poco conocimiento de las enfermedades de las uñas parece deberse a escasa expresividad, morfología similar, nomenclatura compleja, vocabulario confuso, falta de experiencia clínica, así como a la reticencia a la obtención de biopsia, por parte tanto del médico como del paciente, ya que puede ser un procedimiento invasivo, incómodo y con la posibilidad de dejar deformidad permanente.

Para un adecuado estudio de las uñas basta una inspección ocular con luz natural, pero es indispensable eliminar esmaltes, conocer la frecuencia del corte para estimar la rapidez de crecimiento (seis meses para las uñas de las manos y un año para las de los pies) y, como estudios complementarios, realizar transiluminación, dermoscopia, estudios micológicos y bacteriológicos, biopsia, y en ocasiones radiografías, o estudios menos sencillos como el ultrasonido, capilaroscopia, microscopia confocal y otros.

Deben explorarse las 20 uñas, el pelo y las mucosas; la topografía de la afección ungueal incluye lámina, lúnula (matriz), lecho y partes blandas (cap. 1); se valora la simetría o asimetría de las lesiones, y puede ejercerse presión leve sobre la lámina, lo que permite apreciar mejor el color del lecho, así como su vascularización y la presencia de dolor.

I. Alteraciones de la forma

Anoniquia. Falta de uñas, es congénita o adquirida, como en el síndrome de uña-rótula.

Macroniquia. Uñas grandes, en el gigantismo y el síndrome de Proteus (cap. 124).

Microniquia. Uñas pequeñas, puede ser congénita o adquirida (traumática).

Doliconiquia. Uñas largas, el eje longitudinal es mayor que el transverso, se ven en síndromes de Ehlers-Danlos, Marfan, hipopituitarismo y displasia ectodérmica anhidrótica (fig. 64-1).

Braquioniquia. Uñas cortas o en raqueta, el eje transversal es mayor que el longitudinal, puede presentarse de manera aislada o relacionarse con falange corta, ser congénita (autosómica dominante) o adquirida y predomina en el pulgar.

Onicomadesis. Alteración de la matriz que produce separación proximal de la lámina ungueal; puede ser adquirida, como en el liquen plano erosivo, la paroniquia crónica, enfermedades sistémicas, reacciones a fármacos, dermatosis ampollares, radioterapia y traumatismos, o tal vez determinada por mecanismos genéticos, como en la caída periódica de las uñas (fig. 49-18).

Coiloniquia o uñas en cuchara. Predomina en manos; las uñas pierden su convexidad normal; los pliegues distal y laterales muestran eversión, y se acompaña de hapaloniquia (uñas delgadas); la alteración por lo general es asimétrica; puede ser fisiológica, como en los recién nacidos; ocupacional, o relacionarse con deficiencia de hierro (fig. 137-1).

Onicólisis. Trastorno del lecho que provoca separación distal o lateral de la lámina ungueal; la aguda se relaciona con traumatismos, sustancias químicas o fármacos, y la crónica, en general con micosis (*Cándida*), psoriasis, fármacos

Figura 137-1. Coiloniquia.

booksmedicos.org

Figura 137-2. Paquioniquia congénita.

o cosméticos, o enfermedades sistémicas, o ser idiopática; en los pies puede tener causas profesionales, por traumatismos menores, como en bailarinas o deportistas, o ser autoinfligida (fig. 96-7).

Hiperqueratosis subungueal. Hiperplasia epidérmica por debajo del borde subungueal distal o lateral; se observa en la onicomicosis dermatofítica, ante todo en el primer dedo del pie (ortejo); puede presentarse en psoriasis y eccema, entre otras (fig. 94-23).

Paquioniquia. Engrosamiento o hipertrofia de la lámina; predomina en ancianos; la sobrecurvatura longitudinal exagerada se llama "uña en garra" u onicogrifosis (fig. 137-2). Puede ser congénita (paquioniquia congénita), o adquirida, como en onicomicosis y después de extracciones ungueales. La sobrecurvatura longitudinal se denomina uña en "pico de loro", y la transversal, "uña en teja o tenaza" (fig. 137-3).

La "mala alineación congénita de la uña del primer ortejo", es un trastorno multifactorial que afecta la orientación anatómica del aparato ungueal, en el cual su eje longitudinal no es concordante con el de la falange distal, por lo

Figura 137-3. Uña en teja y granuloma piógeno.

Figura 137-4. Uñas en vidrio de reloj, dedos hipocráticos.

que se aprecia con desviación hacia el plano lateral. Se identifica al nacimiento y puede tener resolución espontánea en los primeros años de vida, de no ser así, se requiere intervención quirúrgica por el riesgo de generar onicogrifosis o alteraciones en la deambulación.

Hipocratismo digital, dedos en palillo de tambor o en vidrio de reloj. Depende de sobrecurvatura transversal y longitudinal de la uña (fig. 137-4). Las uñas hipocráticas pueden ser congénitas o fisiológicas, y muchas veces acompañan a enfermedades cardiopulmonares, o también gastrointestinales, endocrinas, hemáticas o a candidosis mucocutánea crónica. Puede mostrar vínculo con osteoartropatía hipertrófica. Cuando son primarias se relacionan con piel gruesa y eso se denomina paquidermoperiostosis, las secundarias muestran vínculo con infecciones y neoplasias pulmonares. El ángulo de Lovibond es de más de 180°; este ángulo es el que se observa al colocar el dedo de perfil, y se forma entre el pliegue ungueal proximal y la lámina ungueal; por lo normal es de 160° o menos.

II. Alteraciones de la superficie

Fosillas ungueales (*"pits"*). Depresiones puntiformes u hoyuelos por daño de la matriz proximal que constituyen el "signo del dedal" en la psoriasis (fig. 48-17). Pueden verse también en individuos sanos, o ante eccema, traumatismo ocupacional, secundarismo sifilítico, pitiriasis rosada y síndrome de Reiter. Cuando son más pequeñas y superficiales dan el aspecto de lija, y la alteración se conoce como *traquioniquia* (fig. 134-7) que puede ser idiopática o presentarse en la alopecia areata, el liquen plano y el síndrome de las 20 uñas.

Fisuras y surcos. Depresiones horizontales; cuando son muy profundas se llaman surcos o líneas de Beau (fig. 137-5);

booksmedicos.org

indican periodos de reducción del crecimiento en la matriz ungueal. En los recién nacidos son fisiológicas, en los adultos se presentan ante fiebre, eccema, perionixis, manicura inadecuada, tratamiento con citostáticos, y tics, que dan lugar a retracción de la cutícula; si se afectan las cutículas de ambos pulgares, da lugar a un defecto longitudinal o distrofia ungueal media. Esta última es muy parecida a la *distrofia ungueal media canaliforme de Heller*, con imagen en pino invertido; es de causa desconocida, poco frecuente, relacionada con traumatismo repetido y con cierta tendencia familiar que puede responder al tratamiento con esteroides.

Hendiduras o estrías. Depresiones longitudinales. Si es única se relaciona con una neoplasia de la matriz ungueal (fig. 55-6), y si son múltiples, constituyen la *onicorrexis*, que puede ser fisiológica en ancianos o presentarse en la enfermedad de Darier, la insuficiencia vascular periférica, el liquen plano y la radiodermitis.

Onicosquisis. Desprendimiento laminar, se observa ante exposición constante a humedad, uso de detergentes y enfermedad de Darier.

Figura 137-5. **A.** Líneas de Beau. **B.** Onicólisis dermatofítica. **C.** Onicólisis por *Candida* spp.

III. Alteraciones de la consistencia

Hapaloniquia y uñas frágiles. Las primeras son las uñas blandas y las segundas son quebradizas, por exceso de hidratación; ambas se observan en ancianos y ante enfermedades sistémicas como artritis y caquexia, o por solventes, esmaltes e infecciones.

IV. Alteraciones periungueales

***Pterygium* dorsal.** Falta de lámina por destrucción de la matriz ungueal; ello permite que el eponiquio avance sobre el lecho y deje un defecto triangular; es característico del liquen plano, y se presenta también ante trastornos circulatorios, onicotilomanía, radiodermitis, enfermedades ampollares y farmacodermias (fig. 49-6).

***Pterygium* ventral.** Es un defecto autosómico dominante. Se observa en el borde subungueal distal y casi siempre afecta a madre e hija; también puede relacionarse con enfermedades del tejido conjuntivo, como enfermedad de Raynaud y esclerosis sistémica.

Paroniquia o perionixis. Inflamación o separación de la cutícula; puede ser aguda o crónica, y depender de traumatismos repetidos, como el hábito de chuparse el dedo, morderse las uñas o la queratinofagia, onicotilomanía, así como tratamientos cosméticos y exposición a químicos solventes, esmaltes, acrílicos y otros (cap. 50). Las infecciones bacterianas pueden originar cuadros con evolución severa incluso con formación de abscesos periungueales; también se relaciona con infecciones por *Candida* spp. o dermatitis por contacto (fig. 96-9); esta última por lo general es ocupacional.

Onicocriptosis. Uñas encarnadas (cap. 138, fig. 138-1).

V. Discromía ungueal

Alteraciones del color que reciben el nombre según este último: leuconiquia, melanoniquia, xantoniquia, cloroniquia, eritroniquia, entre otras (figs. 53-12, 53-19 y 94-24). Cuando la pigmentación es exógena sigue la línea de la cutícula, y si es endógena, la lúnula. Las causas son muy variadas: traumatismos, sustancias químicas, agentes físicos, fármacos, hongos, bacterias, nevos y neoplasias, entre las más frecuentes.

Leuconiquia. Puede ser congénita o adquirida (onicomicosis) (fig. 53-12), verdadera o aparente, y total o parcial (traumatismo). Las verdaderas se desplazan con el crecimiento de la uña y no desaparecen a la digitopresión. Tradicionalmente se han utilizado diferentes epónimos para su descripción; entre las aparentes se encuentran las uñas de Terry donde toda la lámina se observa blanca excepto su tercio distal, que es rojo; se producen principalmente por

booksmedicos.org

hepatopatías; en las "uñas mitad y mitad" el 50% de la lámina proximal es blanca y la distal es roja, muestran vínculo con insuficiencia renal; las de Muehrcke con bandas blancas transversales, paralelas a la lúnula, relacionadas con hipoalbuminemia; las de Mee dependen de intoxicación por metales pesados, son semejantes en clínica, pero son leuconiquias verdaderas en que la lámina ungueal se blanquea, a diferencia de la *seudoleuconiquia* en que la coloración blanquecina se observa por trastornos en el lecho y la translucidez de la lámina.

Melanoniquia. Puede ser longitudinal, como en nevos o melanoma; estriada, causada por fármacos o enfermedades sistémicas, o bien, racial o friccional provocada por traumatismo repetido, relacionado por lo general a mala arquitectura podálica.

La argiria origina color azul (fig. 29-1).

Enfermedades más frecuentes del aparato ungueal

Las onicopatías pueden ser de origen vascular, pigmentario, tumoral, inflamatorio e infeccioso; algunas cabalgan entre esta clasificación, por ejemplo, el melanoma es pigmentario y tumoral, las verrugas son infecciosas y tumorales. Las muy frecuentes, como la onicomicosis, el liquen plano o la onicocriptosis, se tratan en los capítulos correspondientes (caps. 49, 94, 96 y 138).

Tumor glómico

Es un tumor que se caracteriza por dolor pulsátil intenso espontáneo o provocado por pequeños traumatismos y cambios de temperatura. Se ve a través de la lámina como una mancha milimétrica de color rojo-azulado; la mitad de éstos causa deformidad de la uña. Es un tumor bien diferenciado, que se debe a la proliferación de células glómicas que son células cúbicas con núcleo hipercromático y citoplasma pálido; el dolor depende de la presencia de nervios mielinizados y no mielinizados (cap. 143, fig. 143-1).

Melanoniquia

Tiene una pigmentación difusa o una línea de color café (marrón) o negra en la lámina ungueal (estriada), y se produce por incremento del depósito de melanina (fig. 137-6), o por un mayor número de melanocitos. Se origina en el lecho ungueal; es muy frecuente en personas de piel oscura (melanoniquia racial); se relaciona con enfermedades sistémicas, como la enfermedad de Addison (fig. 28-2) o con consumo de fármacos como azidotimidina (AZT) (fig. 53-19).

Nevo de unión

Puede causar melanoniquia estriada. Se encuentran nidos de melanocitos normales en las crestas interpapilares con melanina en cantidad variable (cap. 123).

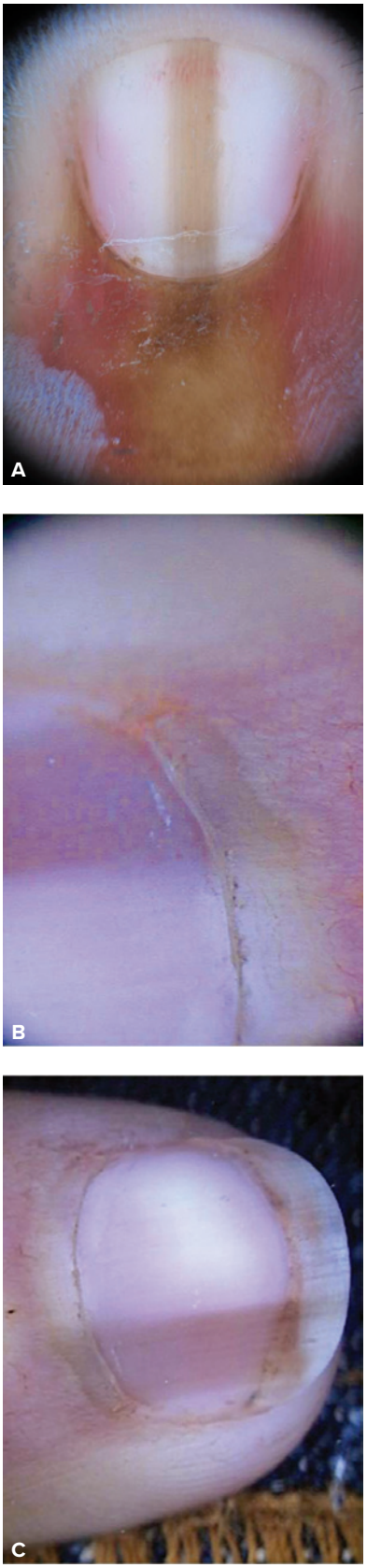


Figura 137-6. **A.** Melanoniquia estriada. **B.** Melanoniquia estriada bajo dermatoscopio. **C.** Melanoniquia con distribución homogénea del pigmento, sugestiva de benignidad.

booksmedicos.org

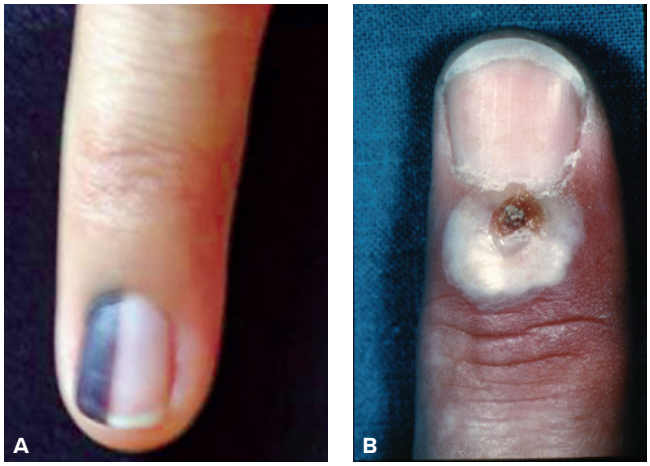


Figura 137-7. **A.** Melanoniquia longitudinal; hiperplasia de melanocitos. **B.** Granuloma piógeno.

Hiperplasia de melanocitos

Es una mácula pigmentada en la matriz ungueal debida al aumento de la actividad, o el número, o ambos, de melanocitos. Puede haber melanocitos hiperplásicos, pleomórficos, poligonales o dendríticos (fig. 137-7). Algunos autores la llaman hiperplasia de melanocitos atípicos, otros la consideran melanoma *in situ.* Deben vigilarse de cerca o de preferencia tratar como un melanoma maligno (cap. 154), principalmente si la banda es demasiado oscura y mide más de 4 mm.

Melanoma maligno

Por lo general se localiza en pulgar o primer dedo del pie, algunas veces se origina en un nevo o hiperplasia de melanocitos. Es asintomático, aunque puede haber dolor, ulceración o hemorragia. La distribución del pigmento hacia los pliegues laterales o proximal se llama signo de Hutchinson, y es indicador de melanoma subungueal (fig. 154-10). Es una forma de melanoma acral lentiginoso; el estudio histológico revela un modelo lentiginoso con pleomorfismo, con melanocitos atípicos, dendríticos, individuales o en nidos, basales y suprabasales (cap. 154, fig. 154-15). Ante la sospecha de este diagnóstico, es indispensable considerar la posibilidad de llevar a cabo una biopsia a nivel de la matriz, ya que esto determina la gravedad del proceso, la conducta terapéutica a seguir y el pronóstico del paciente.

Psoriasis

Hay afección de las uñas en 50% de los pacientes; la dermatosis puede estar restringida a las uñas. Las lesiones son, en orden de frecuencia: hoyuelos, onicólisis, distrofia, discromías con una característica coloración parda dando el aspecto de una "mancha de aceite", hiperqueratosis subungueal, anormalidades de la lámina ungueal y hemorragias en astilla. Los hoyuelos son raros en las uñas de los pies. En la matriz y en el lecho ungueal se aprecian acantosis psoriasiforme con exocitosis de células mononucleares, capa granular escasa y focal, papilomatosis y necrosis, así como microabscesos de neutrófilos intraepiteliales (de Kogoj) y entre la queratina de la lámina ungueal (de Munro) (cap. 48).

Liquen plano

Hay afección de las uñas en 15% de los enfermos; las alteraciones más frecuentes son *pterigyum* dorsal, onicomadesis, traquioniquia, estrías, surcos transversales, hiperqueratosis subungueal y atrofia (cap. 49, figs. 49-6 y 49-18).

Verrugas virales

Tienen localización periungueal o subungueal; son causadas por el virus del papiloma humano (VPH), y son de difícil tratamiento (fig. 113-4). En la biopsia se encuentran paraqueratosis en columnas, hipergranulosis con grandes gránulos de queratohialina y algunos queratinocitos con un halo perinuclear (coilocitos) (fig. 137-8); acantosis irregular, papilomatosis y crestas interpapilares dirigidas hacia el centro. El tratamiento debe instalarse con queratolíticos o crioterapia, su recurrencia es alta.

Carcinoma epidermoide

Es uno de los tumores malignos más frecuentes en la unidad ungueal, puede ser invasivo o *in situ* (enfermedad de Bowen) (fig. 137-9). Puede relacionarse con una infección previa por VPH, en especial de los tipos 16, 34 y 35. Predomina entre los 50 y 69 años de edad. En el estudio histológico se encuentran células escamosas pleomórficas y con atipia (fig. 153-6).

Fibroqueratomas

Pueden ser hereditarios o adquiridos. Se originan en el tejido conjuntivo dérmico o en el pliegue proximal, son secun-

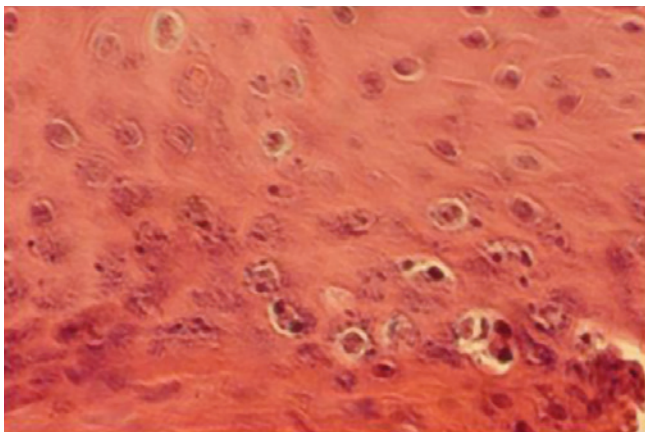


Figura 137-8. Verruga viral: coilocitos (HE, 40×).

booksmedicos.org

Figura 137-9. **A.** Carcinoma epidermoide. **B.** Carcinoma Bowen.

darios a traumatismos o aparecen de manera espontánea y están localizados en los dedos. Se manifiestan por una lesión exofítica, pediculada o sésil, con áreas de hiperqueratosis, epidermis aplanada, y haces de colágeno desordenados en toda la dermis, con incremento del número de fibroblastos, así como de la cantidad de vasos sanguíneos, los que se encuentran dilatados.

Tumor de Koënen

De estirpe benigna, angioqueratomas filiformes o pedunculados que aparecen en los pliegues proximal o laterales, se relacionan a la esclerosis tuberosa y aparecen hasta en el 50% de los pacientes con este diagnóstico (fig. 55-6). El tratamiento es quirúrgico con posibilidad de recidiva.

Neurofibroma

Es un tumor doloroso que cuando se ubica en el pliegue proximal puede producir una depresión longitudinal; si la localización es subungueal causa distrofia. La biopsia revela que está constituido por células fusiformes laxas con núcleo ondulado, presencia de algunos mastocitos y estroma pálido mixoide.

Figura 137-10. Encondroma de la falange distal.

Exostosis subungueal

Es un sobrecrecimiento óseo o cartílago calcificado, muy frecuente en jóvenes y localizado en el primer dedo del pie. Es de origen fibrocartilaginoso, con hueso trabecular maduro. Se presenta poca calcificación u osificación (figs. 138-3 y 138-4). El estudio radiológico puede ser una herramienta útil para corroborar la impresión diagnóstica. En la dermatoscopia se ha observado ectasia vascular, hiperqueratosis, onicólisis y ulceración.

Encondroma

Es un tumor doloroso que puede afectar una uña de la mano, ocasiona deformidad de la lámina y cambios de color (fig. 137-10), predomina en mujeres de 30 a 50 años de edad. La imagen clínica es de un surco longitudinal, paroniquia o dedo hipocrático. Es causa de fracturas patológicas y en la radiografía es un defecto radiolúcido bien definido (fig. 137-11); en la biopsia se encuentra cartílago hialino, dispuesto en un modelo nodular en la base o parte media de la falange distal (fig. 137-12). Se trata con raspado (curetaje) e injerto óseo, pues puede degenerar en un condrosarcoma.

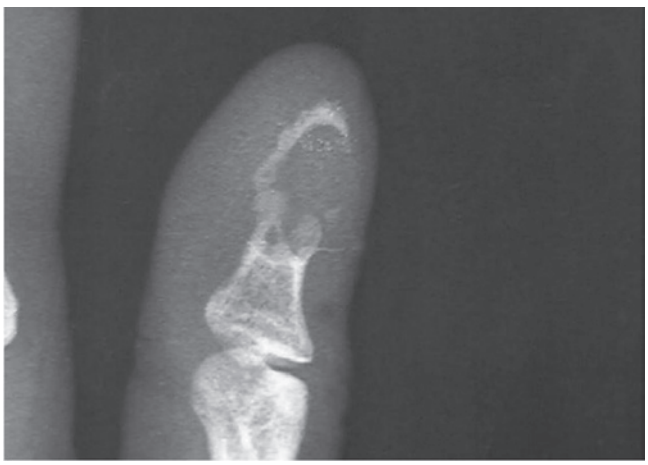


Figura 137-11. Encondroma: imagen radiolúcida.

booksmedicos.org

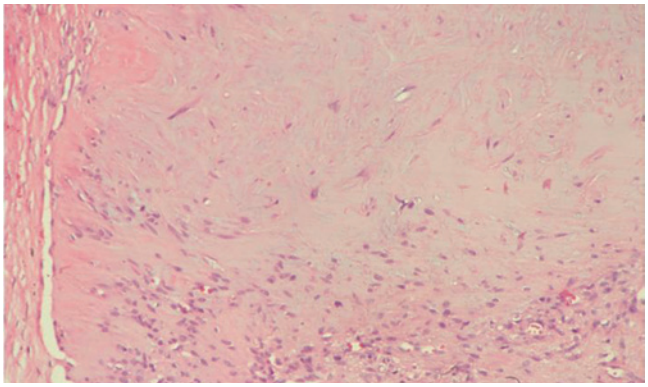


Figura 137-12. Encondroma: cartílago hialino nodular.

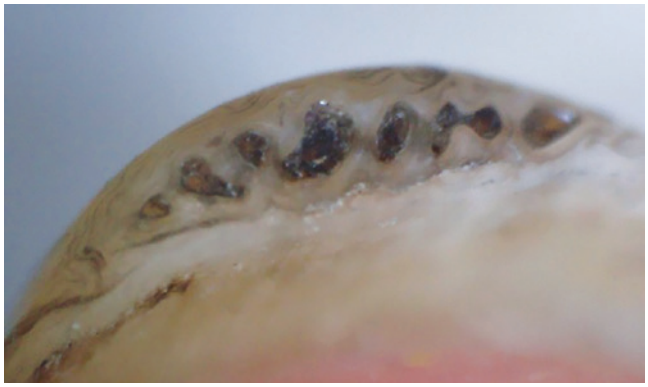


Figura 137-14. Onicopapiloma.

Onicomatricoma

Tumor fibroepitelial benigno de matriz que penetra la lámina y afecta a mujeres de alrededor de los 50 años de edad, predomina en dedos de las manos y la lesión es única o múltiple. Se han informado alrededor de 80 casos. Se caracteriza por una tétrada compuesta por: uña amarilla, hiperqueratosis, hemorragias en astilla y sobrecurvatura transversal y longitudinal. A la dermatoscopia se observa una hemorragia estriada, bandas blancas longitudinales y perforaciones distales de uña que son los canales creados por el tumor e hipercapilaridad (fig. 137-12 y fig. 137-13).

Onicopapiloma

Es una lesión queratósica subungueal distal que depende de matriz y lecho. Se han descrito alrededor de 80 casos. Puede deberse a hiperplasia del epitelio del lecho, hiperplasia reactiva por irritación crónica o trauma o enfermedad inflamatoria como liquen plano. Se manifiesta por eritroniquia longitudinal, leuconiquia o melanoniquia y la dermatoscopia del borde libre muestra una masa queratósica subungueal con una fisura; hay dolor a la palpación (figs. 137-14 y 137-15), acantosis del lecho y metaplasia de la matriz.

Tratamiento

Corrección de la enfermedad fundamental o de los factores subyacentes; puesto que depende de éstos. En los capítulos correspondientes se presenta mayor información.

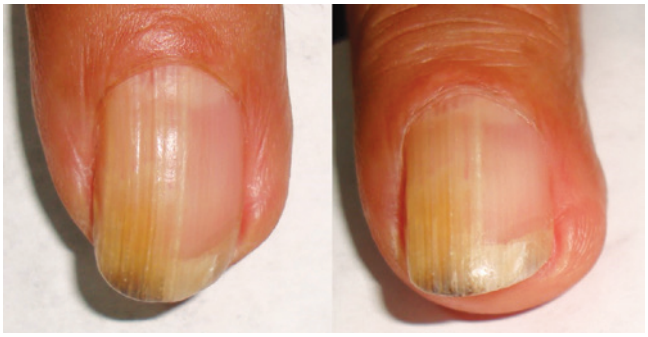


Figura 137-13. Onicomatricoma.

Figura 137-15. Onicopapiloma.

Bibliografía

Arenas R. *Onicopatías. Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y manejo*. McGraw-Hill. México 2012.

Baran R, Dawber RPR, de Berker DAR, *et al. Diseases of the nails and their management.* 23rd ed. London. Blackwell 2001:120-6, 585.

booksmedicos.org

Cohen PR, Scher RK. *Nail disease and dermatology*. J Am Acad Dermatol 1989; 21:1020-2.

Domínguez-Cherit J, Roldán-Marin R, Pichardo-Velázquez P, *et al*. *Melanonychia, melanocytic hyperplasia and nail melanoma in a Hispanic population*. J Am Acad Dermatol 2008; 59(5): 785-91.

Fierro-Arias L, Alcántara-Ramírez V, Bonifaz A, Ponce-Olivera RM. *Distrofia ungueal media canaliforme de Heller.* Dermatol Rev Mex 2013; 57:267-270.

Frikh R, Alioua Z, Harket A, *et al*. *Glomus tumors: Anatomoclinical study of 14 cases with literature review*. Ann Chir Plast Esthet 2008.

Halteh P, Magro C, Scher RK, *et al*. *Onychopapilloma Presenting as Leukonychia: Case Report and Review of the Literature*. Skin Appendage Disord 2017;2(3-4):89-91.

Kallis P, Tosti A. *Onychomycosis and Onychomatricoma*. Skin Appendage Disord 2016;1(4):209-12.

Piccolo V, Argenziano G, Alessandrini AM, *et al*. *Dermoscopy of Subungual Exostosis: A Retrospective Study of 10 Patients*. Dermatology. 2017;233(1):80-85.

Requena-Caballero L, López-Correcher B, García-Pérez A. *Patología ungueal*. Piel 1988; 3:165-82.

Rushing CJ, Ivankiv R, Bullock NM, *et al*. *Onychomatricoma: A Rare and Potentially Underreported Tumor of the Nail Matrix*. J Foot Ankle Surg 2017;56(5):1095-1098.

Tosti A, Schneider SL, Ramirez-Quizon MN, *et al*. *Clinical, dermoscopic, and pathologic features of onychopapilloma: A review of 47 cases*. J Am Acad Dermatol 2016;74(3):521-6.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 138

Onicocriptosis

Sinonimia

Uña encarnada, uña enterrada, *unguis incarnatus*, uñero, uña oculta, onixis lateral.

Definición

Es una onicopatía mecánica dolorosa y multifactorial, causada por la penetración de los bordes laterales de la lámina ungueal en las partes blandas del dedo (por lo general en el primer ortejo del pie); suele agregarse infección bacteriana e inflamación, y puede ser incapacitante.

Datos epidemiológicos

Es una de las onicopatías más frecuentes después de la onicomicosis; ocurre en ambos sexos y a todas las edades. Se presentan formas infantiles, pero predomina durante el segundo y tercer decenio de vida.

Etiopatogenia

Onicopatía mecánica de origen traumático, súbito o por percusión repetida, por alteraciones anatómicas, en especial hay un factor constitucional debido a la mayor anchura de la uña en relación con el lecho o sobrecurvatura de la lámina ungueal (uña en pinza, en omega o en corneta) y puede ser congénita o presentarse en lactantes. Los factores predisponentes son: piel blanca y sudorosa, hiperhidrosis, pliegues laterales exuberantes (hipertróficos) ya sea por la configuración anatómica propia del individuo o por dermatopatías aledañas, bordes laterales de la uña cortantes y delgados, corte en ángulo agudo y otro tipo de manipulación con fines cosméticos, compresión por calzado de horma inadecuada, y presión continua sobre el suelo por alteración estática postural, como en el pie plano, así como actividades deportivas o artísticas como la danza, pueden ser factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad. La uña encriptada produce un efecto de tipo cuerpo extraño que desencadena una reacción granulomatosa; puede sobrevenir una infección agregada. La retroniquia, onicocriptosis o encajamiento proximal se deben a un traumatismo distal que hace perder la continuidad entre la matriz y la lámina ungueal, e impide la progresión distal de la uña nueva.

Cuadro clínico

Es mucho más frecuente en el primer dedo del pie; puede ser unilateral o bilateral; la lámina ungueal se introduce en las partes blandas vecinas, y causa levantamiento del tejido periungueal. Existe una etapa inicial con edema, una etapa intermedia con infección y secreción y una etapa tardía que se acompaña de hipertrofia del pliegue lateral y tejido de granulación. Las uñas pueden estar deformadas, engrosadas y tener color amarillento (figs. 138-1 y 138-2). Algunos autores consideran los siguientes tipos: uñas normales, con grifos o espolones por corte inadecuado; uñas deformadas y curvas; uñas normales con labios hipertróficos, uña encarnada anterior y brote carnoso. Sin embargo, de acuerdo

Figura 138-1. **A.** Onicocriptosis. **B.** Onicocriptosis por uña en pinza.

booksmedicos.org

Figura 138-2. **A** y **B.** Onicocriptosis bilateral.

con Baran los tipos mayores son: sobrecurvatura de la lámina ungueal o verdadera onicocriptosis (uñas en pinza), encarnamiento subcutáneo de la uña, e hipertrofia de los pliegues laterales. Recientemente se describió la uña encarnada proximal o retroniquia, que causa paroniquia proximal persistente.

Si la infección agregada es grave, causa deformación de la región periungueal, y se acompaña de inflamación intensa con dolor "exquisito", secreción purulenta y formación de abscesos. En casos muy crónicos, el aspecto es tumoral por tejido de granulación. Este trastorno en el primer dedo del pie causa disfunción de extremidades inferiores y cambios en la postura, que pueden favorecer caídas y alteraciones ortopédicas a largo plazo.

Diagnóstico diferencial

Onicomicosis (figs. 96-7 y 94-23), exostosis subungueal (fig. 138-3), granuloma piógeno (fig. 144-8), uña en pinza, otros tumores subungueales y procesos inflamatorios de los pliegues periungueales (paroniquia o perionixis).

Evitar eventos traumáticos, la manipulación empírica o inadecuada, favorecer el uso de calzado adecuado, corte de las uñas en ángulo recto, dejándolas más largas. Antisépticos locales, como sulfato de cobre al 1 x 1 000 o solución de súperoxidación.

Los casos leves pueden tratarse mediante introducción de filamentos de algodón con nitrato de plata al 10% en el surco de la uña; se repite la aplicación hasta que el borde de esta última quede libre; o se fija con una férula de cianoacrilato; también se ha usado diatermia bipolar o colocación de canales de plástico en los canales ungueales laterales. Pueden aplicarse técnicas del pedicuro o podólogo, con aditamentos metálicos en abrazadera (ortonixia), que permitan obtener un crecimiento más recto de la uña, o calzado ortopédico si se observan trastornos posturales. Se puede colocar una lámina de resina (Transpore®, Nescare®) que se adhiere al borde lateral del dedo afectado, a manera de un vendaje que se puede dejar colocado hasta nueve meses; disminuye el dolor y la deformidad. Otra opción es usar queratolíticos de baja potencia en crema o ungüento, con concentraciones de urea al 30 o 40% y masaje periungueal, para favorecer el crecimiento libre de los pliegues reblandeciendo la lámina.

Las técnicas quirúrgicas son procedimientos ocasionalmente resolutivos. Se produce isquemia transitoria con una liga de caucho en la parte proximal del ortejo, y se reseca la parte encarnada, se retira la espícula con destrucción de la matriz ungueal, exponiéndola o no, correspondiente a esa zona (técnica de Hanecke), con aplicación durante un minuto de fenol al 70-80%, hidróxido de sodio al 10%, o legrado más electrodesecación (existe controversia de cuál deja más inflamación y dolor); el fenol se debe remover con alcohol solo o mezclado con clorhexidina para evitar lisis del tejido circundante; está contraindicada su aplicación en aquellos pacientes con enfermedad vascular periférica, embarazo, y en menores de seis años de edad. En formas bilaterales se aconseja la resección en media luna de las partes blandas (técnica de Dubois). También existe la matricectomía quirúrgica y en "súper U" que implica la resección de los ángulos de la matriz en conjunto con el tejido redundante periungueal en un solo tiempo. Hay reportes sobre el uso de láser para ocasionar quemadura de la matriz por medio físico, de ellos se prefiere el de dióxido de carbono fraccionado (CO_2), el mecanismo es similar al que se ejerce con la electrofulguración; sin embargo, debe realizarse por personal capacitado e implica altos costos. Aunque es una práctica recurrente en nuestro medio, la avulsión de la lámina o extracción total de la misma no es una técnica recomendada por el riesgo de distrofia o infección y las altas tasas de recidiva del cuadro.

Algunos usan antiséptico como la polihexanida al 0.1% para evitar la infección posterior a la avulsión o antibióticos tópicos como mupirocina, ácido fusídico, retapamulina, nadifloxacina y otros.

La retroniquia también se debe manejar con antiinflamatorios e intervención quirúrgica. Las posibilidades de recurrencia son inminentes si no se instruye de manera precisa al paciente y se retiran obligadamente los factores desencadenantes del proceso.

booksmedicos.org

138a Exostosis subungueal

Sinonimia

Exostosis de Dupuytren.

Definición

Crecimiento óseo y fibrocartilaginoso reactivo benigno, a menudo causado por traumatismos, que se presenta en una falange distal (habitualmente por debajo del lecho ungueal), en especial del primer dedo del pie, y que levanta la lámina ungueal (onicólisis) y la deforma. El diagnóstico se basa en la tríada de: *dolor*, *deformación ungueal* y *alteraciones radiográficas*.

Datos epidemiológicos

Aparece por igual en ambos sexos. Aparece por igual en ambos géneros entre el tercer y cuarto decenio de vida; en un estudio reciente se ha observado en menores de 18 años de edad (55%). Las lesiones aparecen en los dedos de los pies casi a los 20 años, y en los de las manos hacia los 40; en este último sitio se han informado sólo 42 casos. Se considera rara, pero sin duda no todos los casos se reportan; hasta hace 10 años se habían informado 400 casos.

Etiopatogenia

Tal vez represente una forma osificante de metaplasia cartilaginosa que surge en respuesta a un estímulo crónico de naturaleza variable, principalmente traumática, por lo que se considera una hiperplasia inflamatoria. No se presenta un modelo de tiempo entre el traumatismo y la formación de la exostosis; también puede depender de microtraumatismos repetidos (en bailarines, futbolistas, ciclistas, etcétera). Algunos autores sostienen que existe proliferación clonal, por lo que puede ser más de tipo neoplásico que reactivo; incluso la han considerado una variante del osteocondroma que es un tumor verdadero.

Clasificación

Hereditaria y adquirida.

Cuadro clínico

A menudo es una tumoración firme, unilateral, solitaria, sésil o pedunculada, rara vez de más de 0.5 cm de diámetro, de crecimiento lento y dolorosa; desplaza la piel que recubre (frecuentemente el lecho) y/o levanta la placa ungueal, o causa distrofia. En general se presenta bajo la uña del dedo gordo del pie (80%); en ocasiones en otros, incluso en los de las manos (fig. 138-3). Cuando la uña se desprende puede infectarse secundariamente y dar lugar a un levantamiento erosionado. La evolución es lenta y altera en forma progresiva la correcta mecánica para la deambulación. Pueden presentarse pequeñas exostosis de falanges en el síndrome de exostosis múltiples. La forma hereditaria se presenta en los primeros tres decenios de la vida, y la adquirida después.

Figura 138-3. Exostosis subungueal.

Datos histopatológicos

En la epidermis se observan acantosis e hiperqueratosis ortoqueratósica; existe una capa fibrocartilaginosa en proliferación que se une a un hueso trabecular maduro (calcificación). La microscopia electrónica revela tanto osteoblastos como osteocitos.

Datos de gabinete

En los estudios de imagen se observa excrecencia de hueso trabecular en la cara dorsomedial de la falange, que puede ser pedunculada, sésil o madura y calcificada; la punta de la excrecencia es plana o cóncava, y rara vez convexa; la lesión está cubierta de tejido fibroso o fibrocartilaginoso. No hay cambios destructivos de la falange ni reacción perióstica. El diagnóstico definitivo se hace por histopatología, pero es muy sugestivo el estudio con radiografías en proyecciones dorsoplantar, oblicua, lateral y de ampliación del ortejo afectado (fig. 138-4). La dermatoscopia puede sugerir el diagnóstico, se ha observado ectasia vascular, hiperqueratosis, onicólisis y ulceración.

También puede usarse la resonancia magnética pero es un estudio costoso, de difícil acceso y en el que se requieren transductores especiales de alta resolución por la complejidad anatómica de la región afectada.

Diagnóstico diferencial

Fibroqueratoma digital adquirido (fig. 139-4), granuloma piógeno (fig. 144-8), verruga subungueal (fig. 113-4), onicocriptosis (figs. 138-1 y 1382), tumores de Köenen (fig. 55-6), encondroma (fig. 137-12), tumor glómico (fig. 1431), melanoma maligno (fig. 154-10), carcinoma espinocelular (fig. 137-7), quistes mucoides digitales (fig. 142-7), mixomas sub-

booksmedicos.org

Figura 138-4. Exostosis subungueal, demostración radiográfica.

ungueales, espícula ósea, dedos supranumerarios, condromas, osteocondroma (fig. 137-8), encondroma, osteosarcoma y condrosarcoma. Este último predomina en varones, genera los mismos síntomas, existe antecedente de traumatismo, crecimiento lento, y ocasiona distrofia ungueal. La diferencia básica es que la saliente ósea es yuxtaepifisaria (a nivel de la metáfisis), con una cápsula de cartílago hialino y no fibrocartilaginoso. En la biopsia podría confundirse con condrosarcoma.

Tratamiento

Extirpación quirúrgica, con legrado (curetaje) del lecho tumoral y avulsión parcial de la uña; debe llevarse a cabo por un experto para evitar una distrofia ungueal permanente. Se utilizan técnicas abierta (translecho), o cerrada sin remoción de la lámina, incidiendo la piel circundante (en boca de pescado) para acceder al plano profundo. Las recidivas son habituales sobre todo cuando existe una remoción incompleta de la tumoración.

Bibliografía

Balsa RE, Bosnic JC. *Utilidad e inferencia de una pequeña intervención quirúrgica*. Arch Argent Dermat 1986; 36(1):23-30.

Baran R, Dawber RPR, de Berker DAR, *et al. Diseases of the nails and their management*. 3rd ed. London. Blackwell 2001: 580-5.

Başar H, Inanmaz ME, Başar B, *et al. Protruded and nonprotruded subungual exostosis: Differences in surgical approach.* Indian J Orthop 2014; 48(1):49-52.

Bulycheva IV, Semenova LA, Makhson AN, *et al. Osteocartilaginous exostoses (osteochondromas).* Arch Patol 2008; 70(1):58-61.

Carbajosa J. *Onicocriptosis: estudio clínico y tratamiento quirúrgico de 108 casos*. Piel 1992; 7(9):438-40.

Chiheb S, Richert B, Belyamani S, Benchikhi H. *Ingrown nail: A new cause of chronic perionyxis*. Ann Dermatol Venereol 2010; 137(10):645-7.

Cordoba-Diaz D, Becerro de Bengoa Vallejo R, Losa Iglesias ME, Cordoba-Diaz M. *Effectiveness of standard lavage with supplemental chlorhexidine in patients undergoing chemical matricectomy for ingrown toenails: a clinical trial.* J Am Acad Dermatol 2014; 70(6):1092-5.

DaCambra MP, Gupta SK, Ferri-de-Barros F. *Subungual exostosis of the toes: a systematic review.* Clin Orthop Relat Res 2014; 472(4):1251-9.

de Berker DA, Richert B, Duhard E, *et al. Retronychia: proximal ingrowing of the nail plate.* J Am Acad Dermatol 2008;58(6): 978-83.

Farrelly PJ, Minford J, Jones MO. *Simple operative management of ingrown toenail using bipolar diathermy*. Eur J Pediatr Surg 2009; 19(5):304-6.

Fernández-Arista G, Enríquez-Merino J. *Onicocriptosis: estudio comparativo del periodo posoperatorio de una matricectomía parcial lateral con el de una matricectomía parcial lateral con fenolización.* Dermatología Rev Mex 2006; 59-87-93.

Higuchi K, Oiso N, Yoshida M, Kawada A. *Preoperative Assessment Using Magnetic Resonance Imaging for Subungueal Exostosis beneath the Proximal Region of the Nail Plate.* Case Rep Dermatol 2011; 3(2):155-7.

Imai A, Takayama K, Satoh T, *et al. Ingrown nails and pachyonychia of the great toes inpair lower limb functions: improvement of limb dysfunction by medical foot care*. Int J Dermatol 2011; 50(2):215-20.

Kim M, Song IG, Kim HJ. *Partial Removal of Nail Matrix in the Treatment of Ingrown Nails: Prospective Randomized Control Study Between Curettage and Electrocauterization.* Int J Low Extrem Wounds 2014 en prensa.

Matsumoto K, Hashimoto I, Nakanishi H, *et al. Resin splint as a new conservative treatment for ingrown toenails*. J Med Invest. 2010; 57(3-4):321-5.

Naranjo R, Dulanto R, Herrera E, Armijo M. *Exostosis subungueales: 11 observaciones.* Actas Dermosifiliogr 1980; 71(7-8):261-66.

Ozan F, Doğar F, Altay T, *et al. Partial Matricectomy With Curettage and Electrocautery: A Comparison of Two Surgical Methods in the Treatment of Ingrown Toenails.* Dermatol Surg 2014; 40(10):1132-1139.

Ozdemir E, Bostanci S, Ekmecki P, Gurgey E. *Chemical matricectomy with 10% sodium hydroxide for the treatment of ingrowing toenails*. Dermatol Surg 2004; 30(1):26-31.

booksmedicos.org

Pérez-Bernal AM, Sánchez Pedreño GP, Moreno-Giménez JC, Camacho Martínez F. *Cirugía correctora de la onicocriptosis: experiencia de 5 años —valoración de resultados.* Actas Dermosifiliogr 1989; 80:157-60.

Piccolo V, Argenziano G, Alessandrini AM, *et al. Dermoscopy of Subungual Exostosis: A Retrospective Study of 10 Patients*. Dermatology. 2017; 233(1):80-85.

Requena-Caballero L, López-Correcher B, García-Pérez A. *Patología ungueal*. Piel 1988; 3:165-82.

Romero-Pérez D, Betlloch-Mas I, Encabo-Durán B. *Onychocryptosis: a long-term retrospective and comparative follow-up study of surgical and phenol chemical matricectomy in 520 procedures*. Int J Dermatol ;56(2):221-224.

Russell JD, Nance K, Nunley JR, Maher IA. *Subungual exostosis*. Cutis 2016;98(2):128-9.

Tatlican S, Eren C, Yamangokturk B, *et al. Chemical matricectomy with 10% sodium hydroxide for the treatment of ingrown toenails in people with diabetes*. Dermatol Surg 2010; 36(2): 219-22.

Vaccari S, Dike E, Balestri R, *et al. Partial excision of matrix and phenolic ablation for the treatment of ingrowing toenail: a 36-month follow-up of 197 treated patients*. Dermatol Surg 2010; 36(8):1288-93.

Yang G, Yanchar NL, Lo AY, Jones SA. *Treatment of ingrown toenails in the pediatric population*. J Pediatr Surg 2008; 43(5):931-5.

booksmedicos.org

SECCIÓN XVIII

Tumores cutáneos benignos

Contenido

Capítulo 139. Fibromas
Capítulo 140. Pilomatrixoma
Capítulo 141. Queratosis seborreica
Capítulo 142. Quistes epiteliales
Capítulo 143. *Glomus*
Capítulo 144. Hemangioma infantil
Capítulo 145. Xantogranuloma
Capítulo 146. Siringomas
Capítulo 147. Tricoepitelioma
Capítulo 148. Queratoacantoma
Capítulo 149. Poroma ecrino
Capítulo 150. Sarcoma de Kaposi

CAPÍTULO 139

Fibromas

Sinonimia

Histiocitoma solitario, fibroma en pastilla.

Definición

Neoplasias benignas derivadas del tejido fibroso; pueden generar lesiones blandas o duras. Predominan en extremidades y tronco.

Datos epidemiológicos

Son bastante frecuentes, pero muchos enfermos no acuden al médico. Afectan a ambos sexos. Predominan en mujeres jóvenes y adultas; persisten de por vida. Los fibromas blandos son más frecuentes en personas obesas, o con acantosis *nigricans* y los dermatofibromas en mujeres de 20 a 30 años de edad.

Etiopatogenia

Proliferación reaccional benigna de tejido fibroso, de origen desconocido. Es probable que en la génesis intervengan los factores del crecimiento epidérmico y de fibroblastos; se señalan como inductores a traumatismos, picaduras o mordeduras de insectos o enfermedades virales. En la patogénesis se han involucrado receptores de andrógenos y estrógenos en los sitios afectados. Crecen durante el embarazo, se relacionan con obesidad y en las personas de mayor edad se ha señalado vínculo con diabetes tipo 2, resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

Clasificación

I. Fibromas blandos.
   a) Verrugas filiformes o acrocordones.
   b) Fibroma o molusco péndulo.
II. Fibromas duros.
   a) Dermatofibroma o histiocitoma.
   b) Fibroqueratoma digital adquirido.
   c) Angiofibromas: pápula fibrosa, pápulas perladas del pene, angiofibromas faciales y fibroma periungueal.

Cuadro clínico

Los fibromas blandos, cuando son pequeños y múltiples, se denominan *verrugas filiformes* (acrocordones); son lesiones pediculadas del color de la piel o hiperpigmentadas, que se ubican por lo regular en cuello, axilas, ingles, pliegues inframamarios y párpados. Los únicos son de gran tamaño (molusco o fibroma péndulo); miden hasta 5 cm o más, predominan en tronco y pliegues, y a veces muestran inflamación y necrosis después de traumatismo y torsión (figs. 139-1 y 139-2).

booksmedicos.org

Figura 139-1. **A** y **B.** Acrocordones. **C.** Fibroma péndulo.

Los *fibromas duros* son el dermatofibroma y el fibroma digital (figs. 139-3 y 139-4). El *fibroma en pastilla*, mal llamado dermatofibroma, causa lesiones únicas o múltiples en cualquier parte del cuerpo; predomina en extremidades inferiores y tórax; consta de lesiones poco elevadas, pequeñas, de color amarillo-café (marrón) o rojizo, superficie lisa o rugosa, consistencia firme o dura, y no están unidas a planos profundos. Al comprimir una lesión entre los dedos se forma una depresión, denominada signo del hoyuelo (fig. 139-3). Son únicos y asintomáticos; si son múltiples y eruptivos podrían relacionarse con inmunodepresión. En el tronco y las extremidades se puede presentar una variante profunda que mide 1 a 2 cm de diámetro.

El *fibroqueratoma digital adquirido* es una neoplasia de forma cónica y localización acral, principalmente en los dedos (fig. 139-4). Otras variantes son el dermatofibroma múltiple, así como las formas familiar, atípica polipoide, atrófica y gigante.

El término *angiofibroma* cutáneo es descriptivo e incluye un grupo de lesiones con distintas presentaciones clínicas y datos histopatológicos similares. La *pápula fibrosa* es solitaria, del color de la piel y predomina en el dorso de la nariz. Las *pápulas perladas* del pene son pequeñas, múltiples, y adoptan una disposición lineal en la corona del glande. El *fibroma periungueal* y los *angiofibromas faciales* se presentan en pacientes con esclerosis tuberosa (cap. 55).

Figura 139-2. Fibroma péndulo gigante.

Datos histopatológicos

En las lesiones tempranas predominan las alteraciones vasculares, y en las tardías, la fibrosis. Hay gran proliferación benigna de tejido conjuntivo y epitelial; se observan células fusiformes o estrelladas en la dermis media, con infiltrados

Figura 139-3. Dermatofibroma.

booksmedicos.org

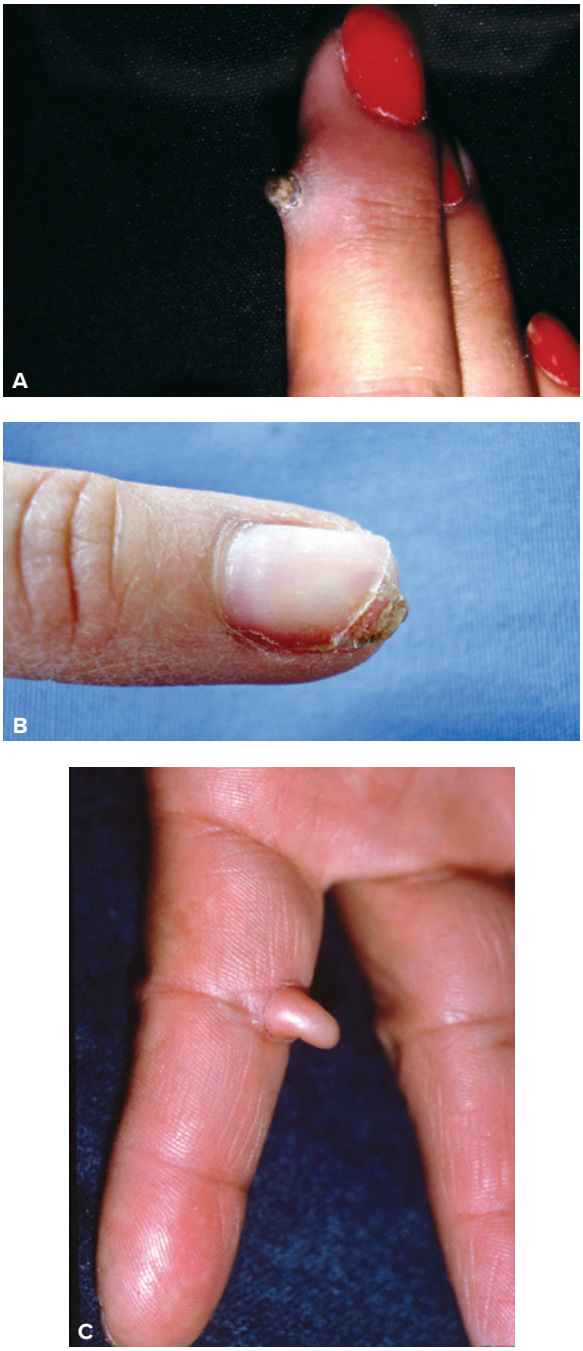


Figura 139-4. **A.** Fibroma digital adquirido. **B**. Fibroma subungueal. **C.** Fibroma digital.

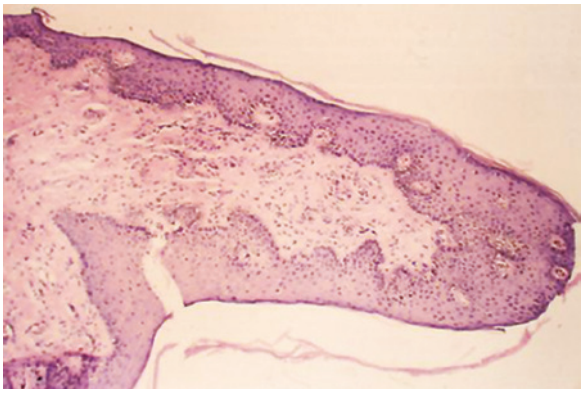


Figura 139-5. Fibroma digital (HE, 20×).

perivasculares (fig. 139-5); en los dermatofibromas existen fibroblastos, miofibroblastos y las fibras de colágeno adoptan una disposición arremolinada o estoriforme; en la periferia los fascículos de colágeno son gruesos y están hialinizados. Se presentan depósitos de hemosiderina y neoformación de fibras elásticas. La periferia de la neoplasia se desvanece en la dermis normal.

Las alteraciones epidérmicas son secundarias, se encuentra hiperplasia epidérmica e hiperpigmentación de la capa basal (signo del dedo sucio). Pueden distinguirse dos variedades: fibrosa (dermatofibroma) y celular (histiocitoma), así como las subvariedades que se mencionan enseguida: histiocitoma fibroso, variedad fibrocolagenosa, hemangioma esclerosante, histiocitoma epitelioide, con modelo estoriforme, de células atípicas, atrófico en empalizada, profundo, osificante, de células claras, xantomatoso y de células granulares.

Diagnóstico diferencial

Xantomas (figs. 122-1 a 122-3), verruga vulgar (fig. 113-1), xantogranuloma (fig. 145-1), cicatriz queloide (fig. 1-7), melanoma maligno (fig. 154-2), neurofibromatosis (fig. 54-1), carcinomas basocelulares o espinocelulares (figs. 152-1 y 153-1), queratosis seborreicas (figs. 141-1 a 141-3), molusco contagioso (fig. 108-1). La dermoscopia en el dermatofibroma muestra una zona central blanquecina rodeada de fino retículo pigmentado de color marrón. La microscopia confocal no es definitiva, se encuentra patrón en "panal de abejas o empedrado".

139a • Queloides

Definición

Cicatriz exuberante, persistente y antiestética, secundaria a proliferación anormal de tejido conjuntivo; se extiende en forma de garra hacia las partes vecinas, y produce cierto grado de prurito o ardor.

Datos epidemiológicos

La incidencia es de 4.5 a 16%; se presenta en cualquier raza, edad o sexo; es más común en sujetos de raza negra (3.5 a 15:1), asiáticos y en mujeres. Predomina entre los 20 y 30 años de edad. La incidencia aumenta con la pubertad y el embarazo.

booksmedicos.org

Etiopatogenia

Se desconoce la causa. Una cicatriz es la reparación de una solución de continuidad con tejido conjuntivo, y puede ser normotrófica, atrófica, hipertrófica o queloide. Las dos últimas se consideraban parte de un espectro; ahora se tiende a creer que son entidades diferentes. En los queloides se observa una clara influencia genética, aparecen en el sitio de un traumatismo, como erosiones, quemaduras, vacunación, tatuajes, absceso, picaduras de insectos y perforaciones corporales (*piercing*) entre otros; dependen de producción descontrolada de colágeno, y depósito excesivo por falla de su desintegración. Se relacionan con tensión cutánea elevada y predominan en lugares de concentración alta de melanocitos. Se relacionan con hormonas hipofisarias (MSH), grupo sanguíneo A e hipoxia celular. El grado de fibroplasia, metabolismo celular y la cantidad de sustancia intercelular son variables. En los fibroblastos hay aumento de la producción de fibronectina, y su actividad continúa meses o años. Los factores del crecimiento y las interleucinas también participan en la estructura final de una cicatriz. Se ha demostrado reducción de la producción de interferón (IFN) por células mononucleares de sangre periférica.

Cuadro clínico

Predominan en los pabellones auriculares, región deltoidea, región esternal, nuca, dorso y las piernas. Se relacionan con heridas en zonas de más tensión, o foliculitis en la nuca (figs. 73-5 y 73-6). Las lesiones son exuberantes, persistentes, lisas, firmes, duras al tacto, no distensibles, del color de la piel o un poco pigmentadas o eritematosas, y con telangiectasias en la superficie (fig. 139-6). Se extienden en forma de garra hacia las partes vecinas, causan prurito o ardor, y rara vez son asintomáticas (fig. 1-7).

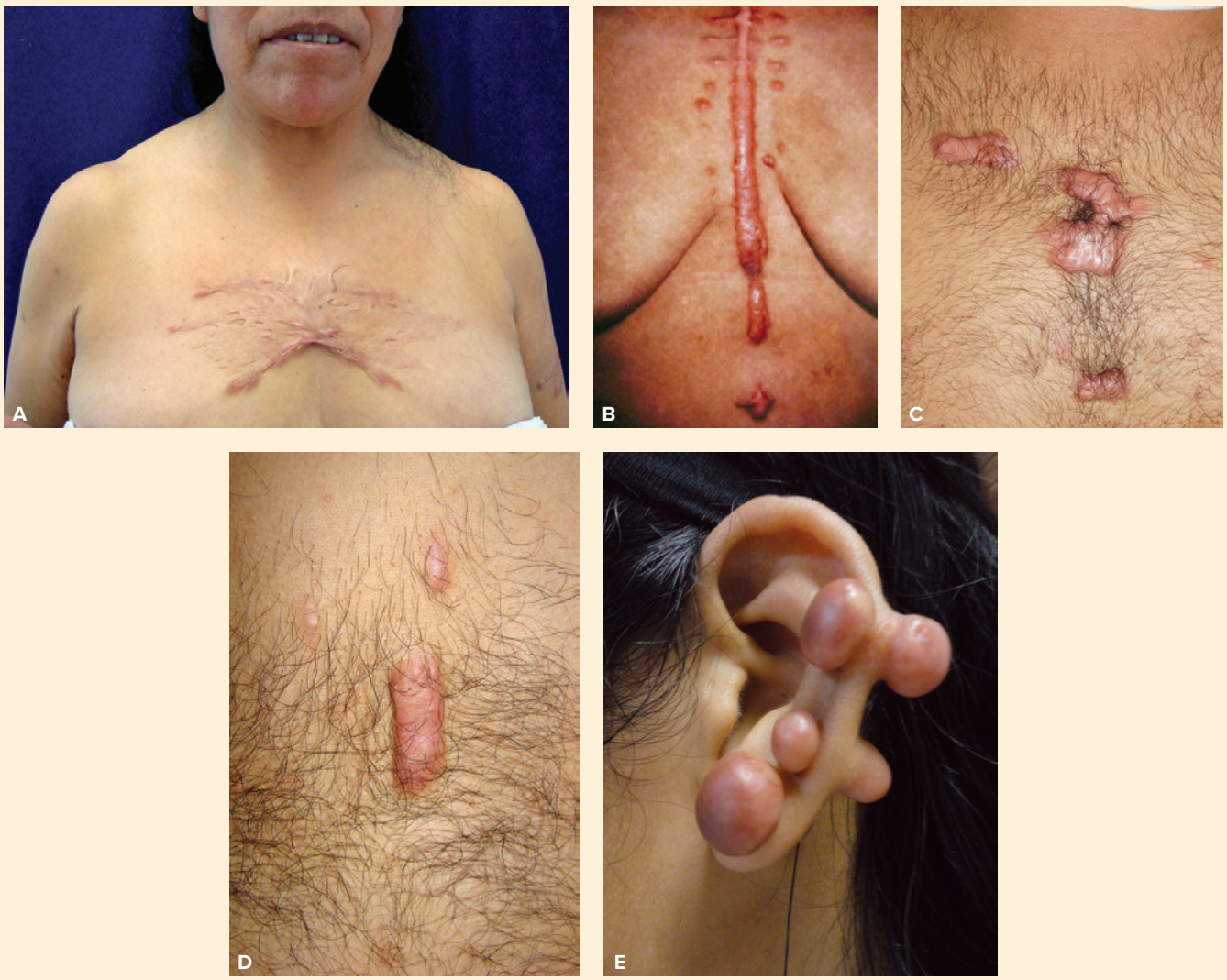


Figura 139-6. **A**. Cicatriz queloide. **B.** Queloide posquirúrgico. **C.** Queloide posacné. **D.** Queloide pectoral. **E.** Queloide por perforación auricular.

booksmedicos.org

La cicatriz hipertrófica se restringe al sitio de la lesión original; es menos exofítica y sintomática. Tiende a disminuir con el tiempo (seis meses), o se aplana y suaviza. La diferenciación clínica y microscópica puede ser sutil.

Datos histopatológicos

No es recomendable la biopsia, para evitar el estímulo. En los queloides la epidermis está aplanada; las fibras de colágeno muestran engrosamiento y hialinización, son compactas, anchas e irregulares, y forman remolinos y nódulos (fig. 139-7). Hay aumento de la inflamación y del proceso proliferativo y decremento de la remodelación que causa un depósito excesivo de la matriz extracelular (ECM). La periostina es una proteína secretada por ECM que permanece elevada en cicatrices hipertróficas y queloides. Por otra parte, la hipoxia induce un estado profibrótico en los fibroblastos dérmicos vía el factor TGF-β1/SMAD3; se ha encontrado una desregulación en MicroARNs (miARNs) y la expresión de níveles de β-catenina del mARN y proteínas son más altos. Existen fibroblastos, sustancia fundamental y, en la dermis superficial, vasos dilatados. En las cicatrices hipertróficas el tejido fibroso es joven y está dispuesto en cúmulos, y los fibroblastos muestran disposición aleatoria; hay poca o nula sustancia fundamental mucinosa; son frecuentes la reacción a cuerpo extraño y la persistencia de fibroblastos. La diferenciación en ocasiones sólo es posible con técnicas de inmunohistoquímica y microscopia electrónica, que pueden mostrar el incremento de prolina hidroxilasa y de colagenasa.

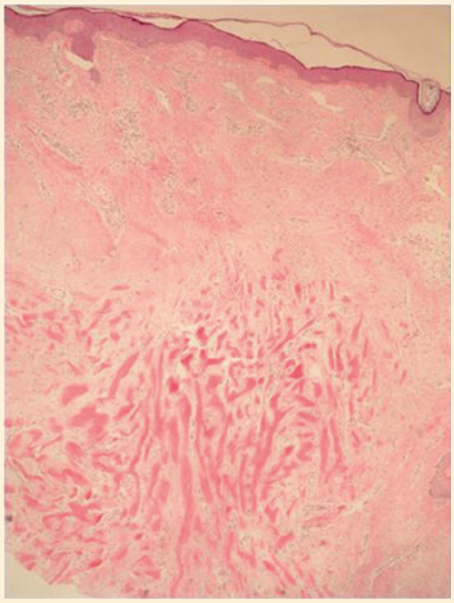


Figura 139-7. Queloide: estudio histopatológico (HE, 10×).

Tratamiento

Ninguno es por completo eficaz. La terapia de compresión, masaje, uso de emolientes y evitar la exposición al Sol son medidas generales de prevención. Ha mostrado resultados aceptables la compresión mecánica, que se puede realizar con vendajes y prendas elásticas de diseño especial para las áreas afectadas; más recientemente, en cicatrices hipertróficas y queloides, se han usado con buenos resultados apósitos o geles de silicona (polidimetilsiloxano) o de presión; algunos añaden vitamina E; son de tipo oclusivo, no se requiere presión positiva; se colocan por lo menos 12 horas al día; la mejoría se inicia después del primer mes, y al parecer no se observan efectos secundarios importantes. Se desconoce su mecanismo de acción, pero es probable que inhiban la angiogénesis, tengan efecto directo sobre los fibroblastos, y generen hiperhidratación de la hipodermis.

La escisión y criocirugía tienen riesgo de recurrencia de 100%; se ha propuesto criocirugía intralesional, fenol al 40%. Se han usado, con resultados variables, extirpación y aplicación inmediata de glucocorticoides por vía tópica o intralesional (triamcinolona), o mezclados con dimetilsulfóxido para aplicación tópica; colchicina por vía oral, 1 a 2 mg/ día; radioterapia, 1 200 rad en promedio, durante 1 a 12 días, la dosis media acumulativa que tiene eficacia biológica es de 28 Gy. También se han empleado el 5-fluorouracilo, el tacrolimus, los retinoides, láseres (CO_2), la aplicación intralesional de verapamilo o etanercept, e incluso combinación con triamcinolona/5-fluorouracilo por vía intralesional con láser pulsado de anilinas y diodo, o la escisión y aplicación intralesional de interferón-α2b (IFN-α2b) y crema de imiquimod al 5%, pero hay recidivas en 30%. La eficacia de cualquier tratamiento debe valorarse a intervalos de más de dos años.

Se postula la utilidad de células madre mesenquimales (MSCs) con efecto inmunomodulador y antifibrótico, lipotransferencia de grasa autóloga, mientras el interferón es una citoquina con efecto antifibrótico; también se considera por efecto antiqueloide la isoformas de TGF-β (TGF-β1,2,3).

Tratamiento

Es de naturaleza estética, pero si están relacionados con acantosis *nigricans* y obesidad se debe investigar resistencia a la insulina. Lo más conveniente es la extirpación quirúrgica, que debe ser amplia y completa; puede haber recidivas o formación de queloides. Los pequeños fibromas blandos pueden eliminarse con tijeras de punta fina, y casi nunca se necesita anestésico local.

En el tratamiento también se utiliza electrodesecación, criocirugía, aplicación local de ácido tricloroacético, o aplicación de láser de CO_2.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bakry OA, Samaka RM, Shoeib MA, Maher A. *Immunolocalization of androgen receptor and estrogen receptors in skin tags.* Ultrastruct Pathol 2014; 38(5):344-57.

Berman B, Kaufman J. *Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:S200-11.

Chen ZY, Yu XF, Huang JQ, Li DL. *The mechanisms of β-catenin on keloid fibroblast cells proliferation and apoptosis*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018;22(4):888-895.

Crisan D, Gheuca Solovastru L, Crisan M, Badea R. *Cutaneous histiocytoma-histological and imaging correlations. A case report*. Med Ultrason 2014; 16(3):268-70.

Datubo-Brown DD. *Keloids: a review of the literature*. Br J Plast Surg 1990; 43:70-7.

Katz TM, Glaich AS, Goldberg LH, Friedman PM. *595-nm long pulsed dye laser and 1450-nm diode laser in combination with intralesional triamcinolone/5-fluorouracil for hypertrophic scarring following a phenol peel*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:1045-9.

Lee HJ, Jang YJ. *Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids*. Int J Mol Sci. 2018 Mar 2;19(3). pii: E711. doi: 10.3390/ijms19030711.

León-Tapia S, Ortega-Soto A, Ramírez-Vargas R, *et al. Efecto preventivo de la colquicina en la formación de cicatriz queloide en pacientes postoperados*. Dermatología CMQ 2003; 1(2): 79-88.

Lipoff JB, Chatterjee K. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.2017 Oct 9.

Macri A, Tanner LS. *Angiofibroma, Cutaneous*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Feb 14.

Margaret Shanthi FX, Ernest K, Dhanraj P. *Comparison of intralesional verapamil with intralesional triamcinolone in the treatment of hypertrophic scars and keloids*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74(4):343-8.

Moncada B, Andrade S, Quevedo M, *et al. Acrocordones: ¿marcadores cutáneos de obesidad y/o diabetes mellitus?* Dermatología Rev Mex 1995; 39(5):27-9.

Monstrey S, Middelkoop E, Vranckx JJ, *et al. Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures.* J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014; 67(8):1017-25.

Sahl W Jr, Clever H. *Cutaneous scars: Part I*. Int J Dermatol 1994; 33(10):681-91.

Sahl W Jr, Clever H. *Cutaneous scars: Part II*. Int J Dermatol 1994; 33(11):763-9.

Sánchez VP, González S. *Dermatofibroma*. Monogr Dermatol 2010; 24:113-4.

Sardana K, Garg VK. *Multiple dermatofibromas on face treated with carbon dioxide laser: the importance of laser parameters*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74(2):170.

Schilling WH, Crook MA. *Cutaneous stigmata associated with insulin resistance and increased cardiovascular risk.* Int J Dermatol 2014; 53(9):1062-9.

Shah R, Jindal A, Patel N. *Acrochordons as a cutaneous sign of metabolic syndrome: a case-control study.* Ann Med Health Sci Res 2014; 4(2):202-5.

Valdés Rodríguez R, Moncada González B, Rivera Rodríguez SP, *et al. Acrocordones y acantosis nigricans: correlación con resistencia a la insulina y sobrepeso en niños mexicanos*. Gac Med Mex 2011; 147(4):297-302.

Xavier MH, Sathler Pires A, Passos Simões J, *et al. A pedunculated lesion on the foot: acquired fibrokeratoma*. Dermatol Online J 2017 Sep 15;23(9). pii: 13030/qt1q19p8vx.

Zaccaria E, Rebora A, Rongioletti F. *Multiple eruptive dermatofibromas and immunosuppression: report of two cases and review of the literature*. Int J Dermatol 2008; 47(7):7237.

booksmedicos.org

Pilomatrixoma

CAPÍTULO 140

Sinonimia

Pilomatricoma, epitelioma calcificado de Malherbe, tricomatricoma.

Definición

Neoplasia benigna lobulada que se localiza en cara, cuello o extremidades; se deriva de la matriz del folículo piloso, y en el estudio histológico se caracteriza por células basófilas, transicionales y fantasma o sombra (momificadas), así como calcificaciones en la dermis profunda e hipodermis.

Datos epidemiológicos

Es bastante raro, pero se trata de una de las neoplasias más frecuentes de los anexos antes de los 20 años de edad (60 a 75%) y antes de los 10 años (40%); puede aparecer entre los cinco meses y los 85 años de edad; la incidencia es de 1 por cada 800 a 1 000 tumores cutáneos, y representa el 1% de las neoplasias benignas; en la bibliografía dermatológica se registran más de 600 casos. Afecta a ambos sexos, con predominio en mujeres, con una proporción de 3:1; en niños se observa predominantemente en varones; ante un tumor inespecífico de cara y cuello en niños se debe sospechar este tumor. Las formas múltiples pueden ser familiares y de la forma maligna se han descrito 17 casos.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa, se ha relacionado con virus Polioma; rara vez es familiar. Al igual que en tumores del folículo piloso, se han demostrado mutaciones en el gen β-catenina (CTNNB1) y es mediador en la señal de la vía de transducción Wnt.

El proceso se origina en las células primitivas de la matriz del folículo piloso; sobreviene por queratinización incompleta, y puede haber calcificación y osificación del estroma. La diferenciación y queratinización son similares a las de la corteza del pelo, y si bien se considera supramatricial, puede mostrar evolución hacia otras partes del folículo del pelo, incluso componentes sebáceos e infundibulares, por lo que puede considerarse un tumor panfolicular.

Estudios de inmunohistoquímica y microscopia electrónica permiten confirmar la presencia de queratinas K5/K14, K6/K16, K17 y K19, y en las células fantasma, queratinas del pelo. Asimismo, se ha sugerido que la producción de queratinas del pelo y la inducción de apoptosis pueden coexistir, con expresión irregular de β-catenina y Lef-1 que da como resultado la formación de material amorfo y quístico.

Cuadro clínico

Predomina en cara y cuello (70%), extremidades superiores (24%), y menos en las inferiores (13%) y el tronco; es frecuente en mejillas, región parotídea y en los párpados. Se caracteriza por neoformaciones únicas de 0.5 hasta 3 a 5 cm de diámetro, de forma esférica, ovoide o polilobulada, del color de la piel o rojo-violáceas, indoloras, firmes y bien delimitadas (fig. 140-1). Sólo genera dolor cuando se ulcera (2 a 7%). Las formas múltiples se presentan en 2 a 6%; se ha relacionado con síndrome de Gardner; también se asocia con distrofia muscular miotónica tipo 1, síndrome de Turner, disostosis craneal, sarcoidosis y síndrome de Rubinstein Taybi.

Se han descrito las variantes que siguen: la *nodular subcutánea*, que es la más común; la *angioide* que semeja un hemangioma; la *ulcerada* o *ulceronecrótica*; la *seudoampollar* o *anetodérmica*, y formas exofíticas.

La evolución es crónica y estacionaria; el crecimiento es lento, en el transcurso de hasta 30 años. Excepcionalmente se ha informado transformación maligna, pero existen formas atípicas más agresivas; también se ha descrito el carcinoma pilomatricial, que es recurrente y de bajo potencial metastásico.

Datos histopatológicos

En la dermis profunda y la hipodermis se encuentra una masa tumoral por lo general encapsulada por tejido conjuntivo fibroso. En la tumoración se observan masas de tres tipos de células: epitelioides, basófilas o matriciales (50 a 75%) dispuestas en bandas irregulares, transicionales con un núcleo picnótico, y otras de aspecto momificado y color rosa pálido (células fantasma). El estroma de la neoplasia es un tejido hialino, fibroso y denso (fig. 140-2). Hay focos de calcificación de color violáceo en la lesión o fuera de ella; es posible encontrar zonas de metaplasia ósea. El infiltrado es linfoplasmocítico de tipo crónico; puede haber reacción granulomatosa. La biopsia por aspiración permite hacer el diagnóstico si se encuentran células fantasma (fig. 140-3), las cuales en etapas tempranas están rodeadas por células basaloides; en etapas tardías predomina la calcificación u osificación (15-20%).

booksmedicos.org

Figura 140-1. **A.** Pilomatrixoma pequeño. **B.** Pilomatrixoma seudoampollar. **C.** Pilomatrixoma facial. **D.** Pilomatrixoma en el cuello.

Se ha señalado que una muestra suficiente de una biopsia por aspiración con aguja fina puede mostrar células fantasma, células basaloides y células de la capa espinosa en combinación con células gigantes y depósitos de calcio.

Datos de laboratorio y gabinete

Mediante dermatoscopia se ven líneas y formaciones blanco-amarillentas irregulares (70-80%), lo que correlaciona

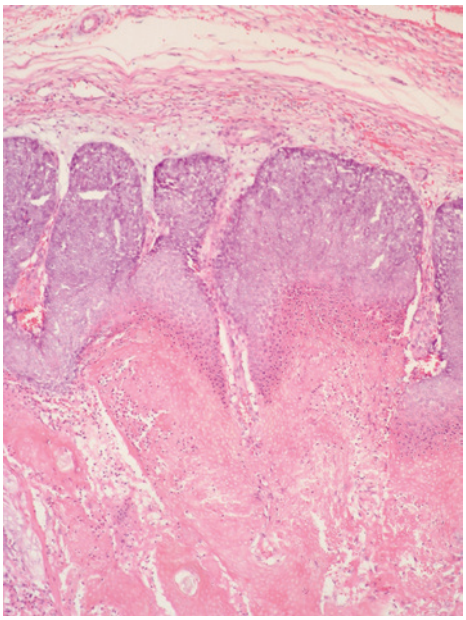


Figura 140-2. Pilomatrixoma: células basófilas, transicionales y fantasma (HE, 10×).

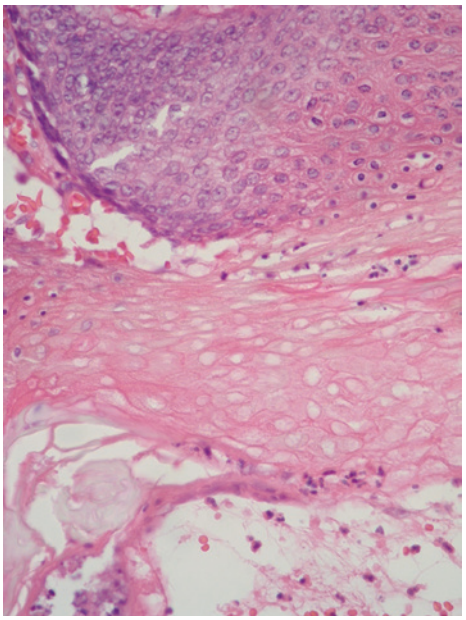


Figura 140-3. Pilomatrixoma: células basófilas y fantasma (HE, 40×).

booksmedicos.org

con calcificación y material cornificado, zonas rojizas homogéneas (90%), vasos en herradura, lineales y puntiformes (70%). Las radiografías con técnica para partes blandas pueden poner de manifiesto las calcificaciones; también se puede emplear la resonancia magnética (MR). La ecografía muestra un nódulo calcificado o un nódulo hiperecoico; si hay un foco de calcificación el Doppler de color permite diferenciarlo de tumores vasculares. Se ha comunicado que con transiluminación usando un otoscopio fibróptico se observa como una masa negra en la piel.

Diagnóstico diferencial

Lipomas, nevo verrugoso (fig. 124-1), granuloma a cuerpo extraño, quistes (figs. 142-1 a 142-4), carcinoma basocelular (fig. 152-1), calcinosis cutánea, granuloma piógeno (figs. 144-8 y 144-9), osteoma cutáneo.

Tratamiento

Extirpación completa; hay probabilidades de recidiva (2 a 5%).

Bibliografía

Allaoui M, Hubert E, Michels JJ. *Malignant pilomatricoma: two new observations and review of the relevant literature.* Turk Patoloji Derg 2014; 30(1):66-8.

Ayhan E, Ertugay O, Gundogdu R. *Three different dermoscopic view of three new cases with pilomatrixoma.* Int J Trichology 2014; 6(1):21-2.

Bansal C, Handa U, Mohan H. *Fine needle aspiration cytology of pilomatrixoma*. J Cytol 2011; 28(1):1-6.

Galadari I, Helmy MM, Abdul GM. *Pilomatricoma: a clinical, histopathologic and histochemical study of 22 patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol 1994; 3:276-7.

Graβ SK, Deichmüller CM, Brandis A, Welkoborsky HJ. *Pilomatrixoma-An Important Differential Diagnosis of Facial Masses.* Laryngorhinootologie 2014; 94(1): 29-33.

Guinot-Moya R, Valmaseda-Castellon E, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. *Pilomatrixoma. Review of 205 cases*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011; 16(4):e552-5.

Ishige T, Kikuchi K, Miyazaki Y, *et al. Differentiation and apoptosis in pilomatrixoma*. Am J Dermatopathol 2011; 33(1):60-4.

Karpuzoglu T, Elpek GO, Alpsoy E, *et al. Multiple familial pilomatrixomas.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17(3): 358-9.

Kose D, Ciftci I, Harmankaya I, *et al. Pilomatrixoma in childhood*. J Cancer Res Ther 2014; 10(3):549-51.

Kwon D, Grekov K, Krishnan M, *et al. Characteristics of pilomatrixoma in children: a review of 137 patients*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014; 78(8):1337-41.

Lan MY, Lan MC, Ho CY, *et al. Pilomatricoma of the head and neck: a retrospective review of 179 cases*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129(12):1327-30.

Latapí F, Rodríguez O. *Pilomatrixoma: breve revisión del tema y comunicación de un caso con lesiones múltiples*. Dermatología Rev Mex 1978; XXII(3):232-48.

Levy J, Ilsar M, Deckel Y, *et al. Eyelid pilomatrixoma: a description of 16 cases and a review of the literature*. Surv Ophthalmol 2008; 53(5):526-35.

Otero MN, Trujillo CP, Parra-Medina R, *et al. Metastatic Malignant Pilomatrixoma in an 8-Year-Old Girl Misdiagnosed as a Recurrent Pilomatrixoma*. Am J Dermatopathol 2017; 39(3):e41-e43. doi: 10.1097/DAD.0000000000000736.

Pirouzmanesh A, Reinisch JF, González Gómez I, *et al. Pilomatrixoma: a review of 346 cases*. Plast Reconstr Surg 2003; 112(7):1784-9.

Popescu E, Trandafir V, Trandafir D, Ferariu D. *Malherbe's calcifying epithelioma–comment on two clinical cases*. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2011; 115(2):579-83.

Schwarz Y, Pitaro J, Waissbluth S, *et al. Review of pediatric head and neck pilomatrixoma*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 85:148-53.

Sherrod QJ, Chiu MW, Gutierrez M. *Multiple pilomatricomas: cutaneous marker for myotonic dystrophy*. Dermatol Online J 2008; 14(7):22.

Simi CM, Rajalakshmi T, Correa M. *Pilomatricoma: a tumor with hidden depths*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010; 76(5):543-6.

Solivetti FM, Elia F, Drusco A, *et al. Epithelioma of Malherbe: new ultrasound patterns*. J Exp Clin Cancer Res 2010; 29:42.

Zamanian A, Farshchian M. *Clinical and histopathologic study of pilomatricoma in Iran between 1992 and 2005*. Pediatr Dermatol 2008; 25(2):268-9.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 141

Queratosis seborreica

Sinonimia

Verruga senil, verruga seborreica.

Definición

Es el tumor benigno epidérmico más frecuente en adultos y ancianos; se localiza en cara y tórax. Se caracteriza por neoformaciones queratósicas pigmentadas o un poco verrugosas, bien limitadas, cubiertas de una escama grasosa que se desprende con facilidad.

Datos epidemiológicos

Es la neoplasia benigna epidérmica más frecuente. Afecta a 85 millones de personas de ambos sexos en América; predomina en mayores de 40 años y aumenta con la edad.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa, pero no está relacionada con glándulas sebáceas. Ha mostrado vínculo con exposición a la luz solar, infecciones virales y factores genéticos; sin alteraciones en los genes supresores de tumor; puede ser de naturaleza clonal y podría relacionarse con mosaicismo. Se presentan irregularidades de la expresión de los marcadores de apoptosis p53 y Bcl2 y mutaciones en los genes FGFR3, PIK3CA, RAS, AKT1, y EGFR. Se debe a proliferación de células epidérmicas basaloides. Excepcionalmente estas lesiones son paraneoplásicas. En la localización vulvar la relación con VPH es incidental.

Cuadro clínico

Las lesiones predominan en cara y tórax, pero pueden verse en cualquier sitio, incluso en los genitales, con excepción de las palmas de las manos y plantas de los pies (fig. 141-1); se les caracteriza por una o varias neoformaciones de 1 a 2 mm a 2 a 4 cm de diámetro, de superficie rugosa o aterciopelada o francamente verrugosa y queratósica (hiperqueratósicas), de color café (marrón) amarillento u oscuro, con pigmentación uniforme y bordes bien definidos, en cuya superficie existen orificios foliculares con aspecto de comedones o quistes de milia (71 y 66%), escamas grasosas que se desprenden con facilidad (fig. 141-2); en ocasiones son planas y pigmentadas (reticuladas) (fig. 141-3); rara vez

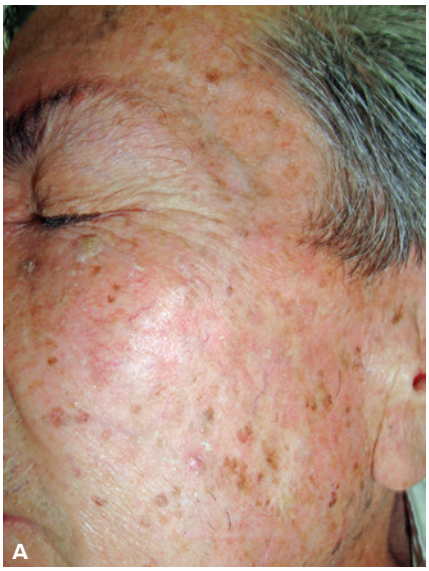


Figura 141-1. **A.** Verrugas seborreicas. **B.** Queratosis seborreicas pigmentadas.

son semiesféricas, lisas y pigmentadas (nodulares) (fig. 141-4); en las piernas pueden tener aspecto digitiforme o verrugoso y ser amarillentas (estucoqueratosis); pueden mostrar inflamación espontánea o por traumatismos (irritación); las pediculadas (papilomatosas) predominan en el cuello y párpados, y cuando están en pliegues son húmedas (fig. 141-5); las pigmentadas predominan en ancianos en cabeza, tronco y cuello (melanoacantoma), y en personas

booksmedicos.org

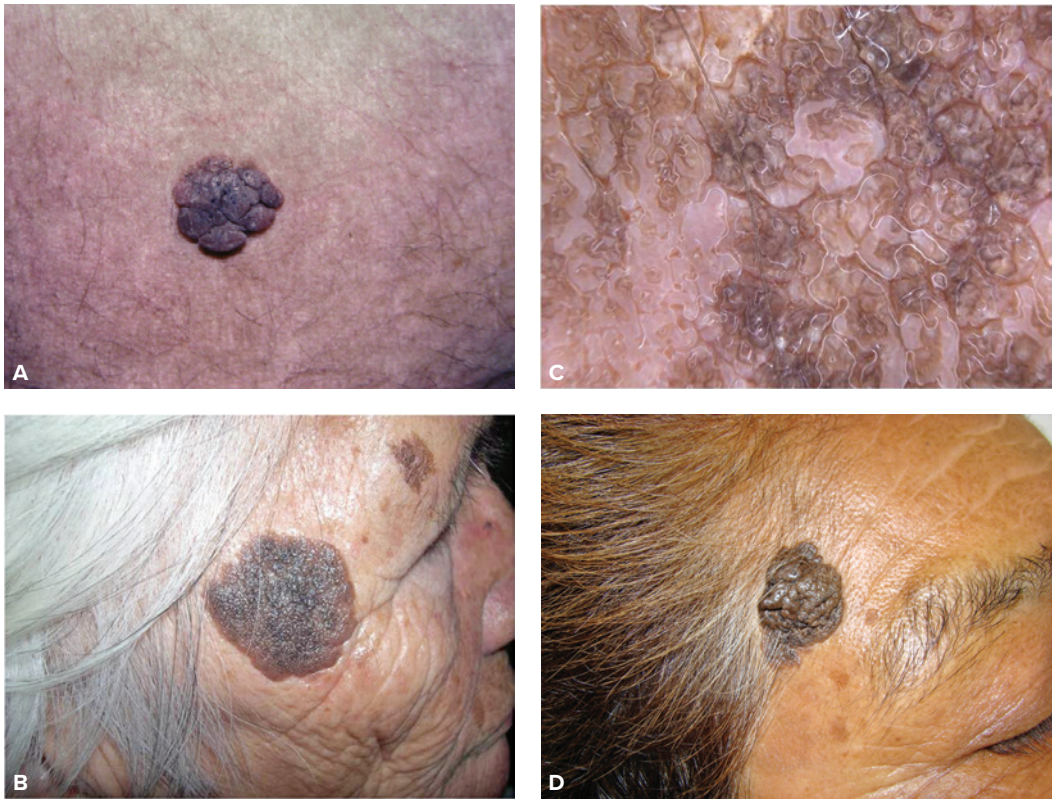


Figura 141-2. **A.** Verruga seborreica queratósica. **B.** Queratosis seborreica con patrón cerebriforme. **C.** Dermatoscopia: las fisuras y crestas semejan la superficie cerebral. **D.** Queratosis seborreica verrugosa.

con fototipo IV (Fitzpatrick) son pequeñas y oscuras y afectan la cara (dermatosis papulosa *nigra*).

Pueden coexistir con carcinomas espinocelulares o con otras neoplasias propias de la edad avanzada. La evolución natural es el aumento de tamaño, engrosamiento y pigmentación. La aparición súbita de muchas verrugas seborreicas pruriginosas, acompañadas de neoplasias internas (adenocarcinoma de estómago, pulmón o colon), se llama signo de Leser-Trélat. El epitelioma intraepidérmico de Borst-Jadassohn corresponde a una verruga seborreica clonal.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis, con formación de seudoquistes córneos; proliferan dos tipos celulares, un tipo de morfología escamosa y otro basaloide. Se han informado seis tipos histológicos: acantósico (con predominio de aspecto basaloide); hiperqueratósico (papilomatosis e hiperqueratosis en torres de iglesia); adenoideo (células basaloides en imagen reticulada); clonal (nidos de células escamosas); irritado (remolinos de células escamosas), y melanoacanto-

Figura 141-3. **A, B** y **C.** Verruga seborreica plana.

booksmedicos.org

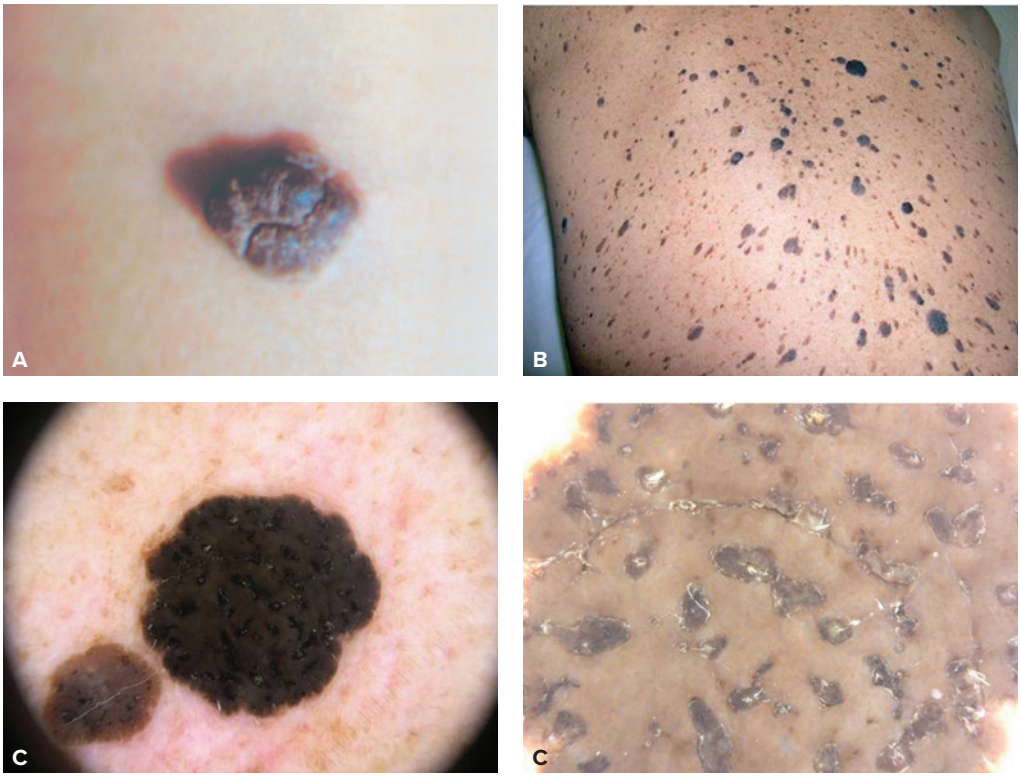


Figura 141-4. **A.** Verruga seborreica pigmentada. **B.** Queratosis seborreicas pigmentadas múltiples. **C.** Verruga seborreica pigmentada: gran acercamiento. **D.** Dermatoscopia: se aprecian las seudoaberturas foliculares de color marrón oscuro, con el típico aspecto de poro o comedón, y de diferente forma.

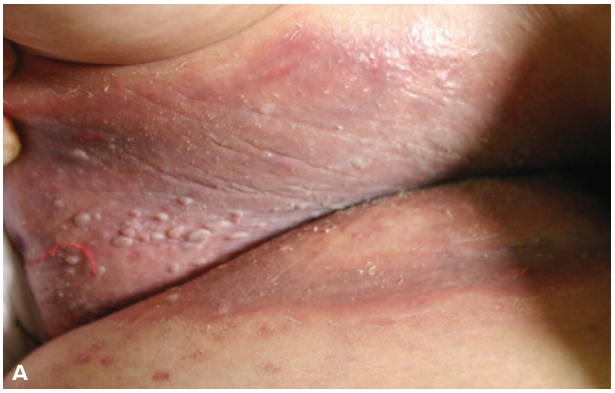


Figura 141-5. **A** y **B.** Verrugas seborreicas en pliegues.

ma; cualquiera de ellas puede ser pigmentada (fig. 141-6). En lesiones pigmentadas o cuando se sospecha un tumor adyacente es conveniente la biopsia (tumores de colisión). Cuando se irrita se puede confundir con un tumor maligno. La transformación bowenoide es muy rara.

Diagnóstico diferencial

Nevos intradérmicos (fig. 123-5), melanoma maligno (figs. 154-1 y 154-2), carcinoma basocelular (fig. 152-1), lentigo

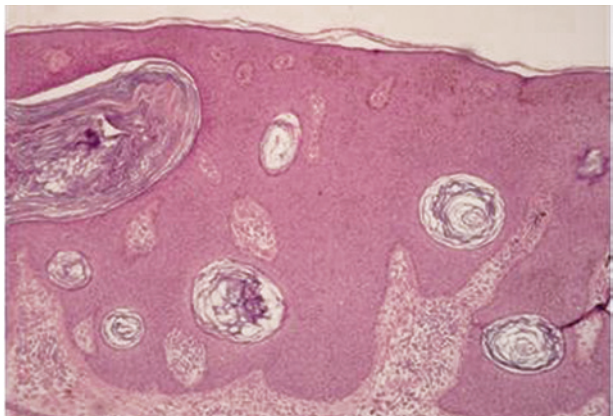


Figura 141-6. Verruga seborreica (HE, 10×).

booksmedicos.org

senil y maligno (fig. 154-4), queratosis actínica (fig. 151-1), fibromas (fig. 139-3).

Dermatoscopia

Se encuentran quistes tipo *milium* (altamente específicos de queratosis seborreica) los cuales se observan brillantes a la dermoscopia de luz no polarizada, lo cual da una imagen de "cielo estrellado", tapones foliculares (seudocomedones), estructuras en huella digital (principalmente en la periferia de las lesiones), o fisuras y crestas que dan un aspecto cerebriforme, además de ausencia de red pigmentaria y otros criterios de lesión melanocítica.

En las queratosis seborreicas no pigmentadas pueden observarse vasos en horquilla, que pueden o no encontrarse rodeados por un halo blanquecino; estos vasos pueden ser muy prominentes en queratosis seborreicas faciales o irritadas, o en ambas.

141a Hiperplasia sebácea

Sinonimia

Hiperplasia de glándulas sebáceas.

Definición

Son pequeñas neoformaciones benignas que aparecen en personas de piel blanca de mediana edad o de edad avanzada; existe una forma familiar en adultos jóvenes. Se localizan especialmente en la frente y las regiones temporomalares (sienes). Son glándulas sebáceas prominentes, con aspecto de pápulas de 1 a 3 mm de diámetro, que a veces confluyen; son de color amarillo o rosado, sobreelevadas y ligeramente umbilicadas; pueden presentar telangiectasias (figs. 141-7 y 141-8); la forma difusa o presenil es de localización perioral. Son muy numerosas en casos familiares, en inmunodeprimidos y en pacientes con síndrome de Muir-Torre, Cowden y paquidermoperiostosis.

En la dermoscopia se observan en el centro estructuras globulares y en la periferia vasos en corona. En el estudio histopatológico se presentan glándulas sebáceas lobuladas y aumentadas de tamaño que se conectan con un infundíbulo folicular ensanchado.

También la hiperplasia de glándulas sebáceas es un efecto fisiológico en recién nacidos, y refleja la influencia de andrógenos maternos; se manifiesta en el dorso de la nariz, mejillas, frente, labio superior, tronco y genitales, como pequeñas pápulas amarillentas, uniformes y abundantes. En 40% se relaciona con quistes epidérmicos (*milia*).

La hiperplasia sebácea y los quistes epidérmicos forman parte de la pubertad en miniatura (cap. 1) y desaparecen solos.

No se requiere tratamiento, pero pueden eliminarse por razones estéticas con electrofulguración y legrado (curetaje), criocirugía, aplicación de ácido tricloroacético, terapia fotodinámica, láser de CO_2, e incluso retinoides orales (isotretinoina) a dosis bajas y por largos periodos.

Figura 141-7. Hiperplasia sebácea.

Figura 141-8. **A** y **B.** Hiperplasia sebácea.

booksmedicos.org

Tratamiento

Es innecesario, pero por su aspecto antiestético son de consulta frecuente y es recomendable su eliminación; lo mejor es el legrado y la electrodesecación; otras opciones son la criocirugía con nitrógeno líquido o el ácido tricloroacético; si son pedunculadas se recurre a escisión; las formas planas responden bien al láser de CO_2 o de neodimio:itrio-aluminio-granate (Nd-YAG) de conmutación Q, o láser de picosegundos 755 nm Alexandrita. Cuando existe duda respecto al diagnóstico puede realizarse biopsia por rasurado.

Bibliografía

Alegre-Sanchez A, Jiménez-Gómez N, Moreno-Arrones ÓM, *et al. Treatment of flat and elevated pigmented disorders with a 755-nm alexandrite picosecond laser: clinical and histological evaluation*. Lasers Med Sci 2018 Feb 9. doi: 10.1007/s10103-018-2459-z.

Babilas P, Szeimies RM. *The use of photodynamic therapy in dermatology*. G Ital Dermatol Venereol 2010; 145(5):613-30.

Botelho LF, Michalany NS, Enokihara MM, Hirata SH. *Dysplastic nevus associated with seborrheic keratosis*. An Bras Dermatol 2014; 89(1):160-2.

Fontaine J, Dalle S, Thomas L. *Seborrheic keratosis*. Ann Dermatol Venereol 2008; 135(8-9):618-9.

Gittler J, Penn L, Terushkin V, Brinster N. *Diffuse sebaceousgland hyperplasia*. Dermatol Online J 2016 Dec 15;22(12). pii: 13030/qt5b05n8tf.

Hafner C, Hafner H, Groesser L. *Genetic basis of seborrheic keratosis and epidermal nevi*. Pathologe. 2014; 35(5):41323.

Jackson JM, Alexis A, Berman B, et al. *Current Understanding of Seborrheic Keratosis: Prevalence, Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management*. J Drugs Dermatol 2015; 14(10):1119-25.

Karadag AS, Parish LC. *The status of the seborrheic keratosis*. Clin Dermatol 2018;36(2):275-277.

Mabuchi T, Akasaka E, Kondoh A, et al. *Seborrheic keratosis that follows Blaschko's lines*. J Dermatol 2008; 35(5):301-3.

Noh S, Shin JU, Jung JY, Lee JH. *A case of sebaceous hyperplasia maintained on low-dose isotretinoin after carbon dioxide laser treatment*. Int J Dermatol 2014; 53(2):e151-3.

Noiles K, Vender R. *Are all seborrheic keratoses benign? Review of the typical lesion and its variants*. J Cutan Med Surg 2008; 12(5):203-10.

Reutter JC, Geisinger KR, Laudadio J. *Vulvar seborrheic keratosis: is there a relationship to human papillomavirus?* J Low Genit Tract Dis 2014; 18(2):190-4.

Salerni G, Lovato L, Puig S, et al. *Hiperplasia sebácea*. Monografías de dermatología 2011; 24(2):118-19.

Sánchez V, González S. *Queratosis seborreica*. Monografías de dermatología 2011; 24(2):96-98.

Tagliolatto S, Santos Neto Ode O, Alchorne MM, Enokihara MY. *Sebaceous hyperplasia: systemic treatment with isotretinoin*. An Bras Dermatol 2015; 90(2):211-5.

Wieland CN, Kumar N. *Sign of Leser-Trélat. Int J* Dermatol 2008; 47(6):643-4.

Wu YH, Hsiao PF, Chen CK. *Seborrheic keratosis with bowenoid transformation: the immunohistochemical features and its association with human papillomavirus infection*. Am J Dermatopathol 2015; 37(6):462-8.

Yu C, Shahsavari M, Stevens G, Liskanich R, Horowitz D. *Isotretinoin as monotherapy for sebaceous hyperplasia*. J Drugs Dermatol 2010; 9(6):699-701.

booksmedicos.org

Quistes epiteliales

CAPÍTULO 142

Sinonimia

Lobanillos.

Definición

Tumores benignos que se ubican en cabeza, cara, cuello y tórax; son semiesféricos, de 1 a 5 cm de diámetro, y de consistencia firme. Según su origen son infundibulares (epidérmicos) o triquilémicos (pilares); la terapéutica es quirúrgica.

Datos epidemiológicos

Están entre los tumores benignos más comunes; se observan con mayor frecuencia en personas de mediana edad. Los infundibulares o epidermoides constituyen 80 a 90% y afectan a ambos sexos por igual, y los triquilémicos, 10 a 20% y predominan en mujeres.

Etiopatogenia

Se originan a partir del folículo piloso. Casi todos se producen por obstrucción debida a hiperqueratosis en el infundíbulo (epidérmicos) o el istmo (pilares). Cuando se derivan del infundíbulo, se caracterizan por pared con un estrato granuloso, y contenido de queratina laminar; pueden formarse por implantación traumática de células epidérmicas, y localizarse en las palmas de las manos, plantas de los pies o nalgas. Los triquilémicos se producen en la cubierta externa del folículo o triquilema; carecen de estrato granuloso y muestran queratina compacta.

La presencia de lípidos en el quiste forma parte del proceso de queratinización. Los quistes de *milium* son congénitos o se relacionan con epidermólisis ampollar, porfiria cutánea *tarda*, quemaduras, o tratamientos con glucocorticoides y láseres.

Clasificación

I. Quistes epidérmicos, epidermoides o infundibulares.
II. Quistes triquilémicos (tricolémicos), pilares o sebáceos.

Cuadro clínico

Es difícil distinguir ambas variedades en clínica; se diferencian principalmente por su ubicación (figs. 142-1 y 142-2).

Los *quistes infundibulares* o *epidermoides* predominan en tórax, cara y cuello, y se ven menos en las extremidades (figs. 142-1 y 142-3); son lesiones superficiales, asintomáticas, bien limitadas, semiesféricas, de 1 a 5 cm de diámetro, de consistencia renitente, del color de la piel o rosado-blanquecino; es raro que aparezcan en la piel cabelluda, o que sean pigmentadas. Se desplazan sobre los planos profundos; en algunos se puede apreciar el orificio queratinizado del folículo pilosebáceo (punto o poro central); cuando se inflaman y abren, dejan salir un material espeso y fétido; son únicos o múltiples. La rotura de la pared da lugar a una reacción inflamatoria. Los *quistes de milium* son quistes epidérmicos pequeños (1 a 2 mm) de la zona subepidérmica, en niños predominan en cara, y en adultos en mejillas y párpados (fig. 142-2).

Si se encuentran en el paladar de los recién nacidos se llaman nódulos de Bohn y si afectan márgenes de las encías, perlas de Epstein. La *milia en placa* es una variante caracterizada por múltiples lesiones con aspecto de *milia* sobre una placa eritematosa alrededor de las orejas, en párpados, canto interno, región supraclavicular y aun en extremidades; las alteraciones histológicas son similares. Los quistes escrotales pueden tener calcificación distrófica.

Los *quistes triquilémicos* predominan en la piel cabelluda (hasta 90%), cabeza y cuello; son lesiones únicas o múltiples (estos últimos casi siempre son familiares), superficiales, de 1 a 5 cm de diámetro, de consistencia firme, sin poro central.

La evolución es crónica, y el crecimiento lento. En ocasiones sobrevienen inflamación o fístulas; la resorción es

Figura 142-1. Quiste epidermoide.

booksmedicos.org

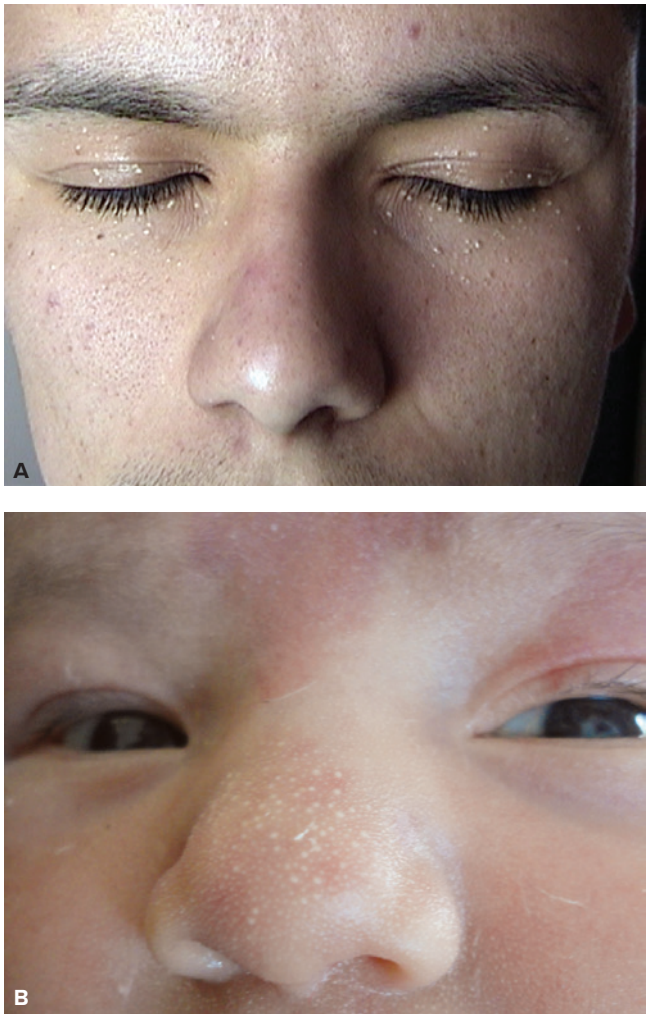


Figura 142-2. **A** y **B.** Quiste de *milium*.

excepcional; el riesgo de transformación maligna es prácticamente nulo. En ciertos quistes triquilémicos existe un tipo de proliferación que da a este tipo de tumor el nombre de *quistes epidermoides proliferantes*, *tumor triquilemal proliferante* o *tricoclamidocarcinomas*, que tienen crecimiento local agresivo y no emiten metástasis.

Datos histopatológicos

Los quistes infundibulares (epidermoides) se localizan en la dermis media; pueden ser múltiples; tienen una pared similar a epidermis; es posible que haya estrato granuloso y queratinización laminar.

Un porcentaje alto está conectado con estructuras foliculares (fig. 142-4); contienen restos de material eosinófilo queratinizado, y si se rompen dan una reacción a cuerpo extraño. El quiste triquilémico es un tumor solitario situado en la dermis media; nunca se encuentra la conexión con el exterior. La pared está queratinizada, carece de granulosa y muestra queratina laminar de tipo denso; puede haber calcificación (fig. 142-5).

Figura 142-3. **A** y **B.** Quiste epidermoide inflamado. **C.** Quiste triquilémico.

Diagnóstico diferencial

Verrugas vulgares (fig. 113-2), fibromas (fig. 139-3), carcinoma basocelular (fig. 152-1), nevos (fig. 123-3), lipomas (fig. 142-10). Ante tumores de aspecto quístico en la línea media, es conveniente un estudio de imagen, en especial una resonancia magnética.

booksmedicos.org

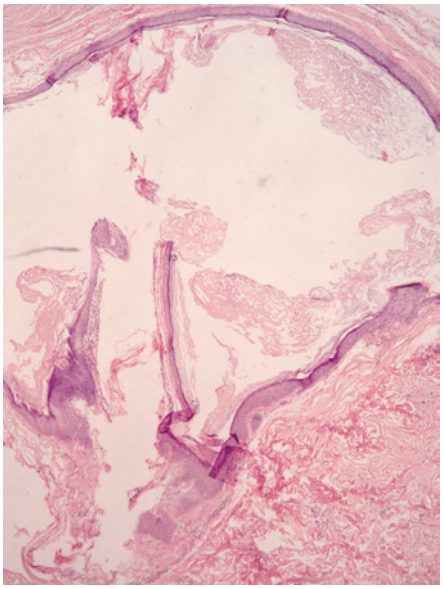


Figura 142-4. Quiste epidérmico (HE, 10×).

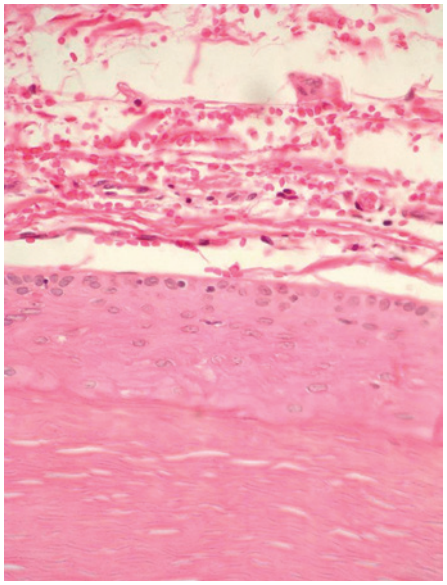


Figura 142-5. Quiste triquilémico (HE, 40×).

142a Quiste dermoide

Tumor raro que se forma durante la vida embrionaria por secuestro o atrapamiento de tejido epitelial en las líneas de fusión embrionaria. Es congénito o se manifiesta durante la niñez; afecta a ambos sexos. Por lo general se presenta en el tercio externo de una ceja (fig. 142-6); a veces afecta nariz, piel cabelluda o cuello. Es un tumor profundo subcutáneo, liso, de consistencia firme, de 1 a 5 cm de diámetro; crece con lentitud, y puede adherirse al periostio; en ocasiones se infecta y produce dolor. En el párpado superior puede obstaculizar la visión y presionar el globo ocular; en la nariz puede originar fístulas, y dar salida a un material caseoso con pelos.

En el estudio histológico se encuentra un quiste conectado a la epidermis, que contiene anexos maduros como folículos y glándulas sebáceas y sudoríparas. Ante un tumor de esta naturaleza son útiles la tomografía computarizada, politomografía de la base del cráneo y resonancia magnética. El tratamiento consiste en extirpación quirúrgica, con la participación del neurocirujano, otorrinolaringólogo y cirujano plástico.

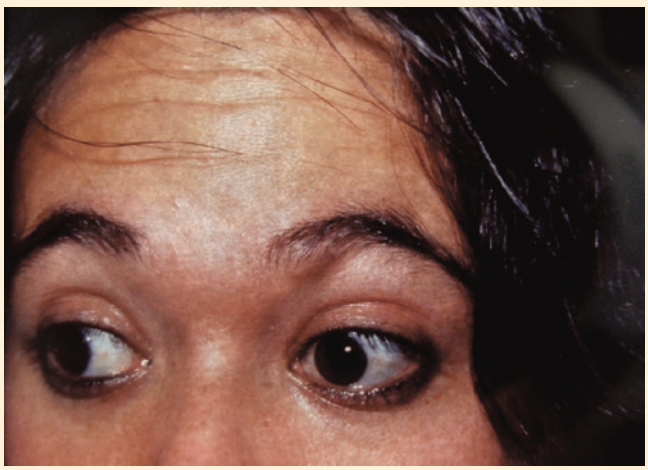


Figura 142-6. Quiste dermoide.

142b Seudoquiste mixoide

Sinonimia

Quiste mucoso, sinovial, quiste mixoide, ganglión.

Definición

No es un verdadero quiste, por ausencia de pared; es benigno, pequeño, de superficie lisa y brillante, y translúcida, pero en ocasiones es hemorrágico y se torna de color negro; se localiza entre la articulación interfalángica distal y la base de la uña en la superficie dorsal o lateral de un dedo (fig. 142-7); en ocasiones se reduce de tamaño a causa de salida de material viscoso. Se debe a un cambio degenerativo mucoide del colágeno y no está conectado con la articulación.

Como se sitúa sobre la matriz ungueal, da lugar a un surco longitudinal de 1 a 2 mm de ancho en la superficie de la uña. Por otra parte, pese a que muchos lo consideran un sinónimo, *el ganglión* o *quiste sinovial* verdadero es un quiste que se puede confundir en clínica, pero que sí se deriva de la articulación; se desconoce su causa, se asocia a trauma repetitivo. Este es el tumor benigno más frecuente en la mano; se ubica sobre todo en el dorso de la articulación escafosemilunar.

El tratamiento consta de disección de la lesión, electrodesecación o criocirugía; también se puede aspirar el conte-

booksmedicos.org

Figura 142-7. Seudoquiste mixoide.

nido e inyectar acetónido de triamcinolona, o usar tratamiento esclerosante por vía intralesional. En el ganglión es indispensable la escisión de la conexión articular; se puede realizar resección artroscópica.

142c Quiste mucoso

Sinonimia

Mucocele, quiste de retención.

Definición

Es uno de los tumores más frecuentes de las glándulas salivales; predomina en varones jóvenes. Es un espacio quístico lleno de material mucinoso que se debe a rotura traumática de los conductos de las glándulas salivales menores, con salida de secreción salival hacia la lámina propia y los tejidos circunvecinos. La lesión tiene forma de cúpula de 3 mm a 2 cm de diámetro y aspecto papulonodular; es translúcida, de contenido azulado, fluctuante y asintomática (fig. 142-8). La localización más frecuente es la parte interna del labio inferior y el piso de la boca (ránula); cuando es superficial, da el aspecto de ampollas, y se llena de contenido salival, o se presenta drenaje periódico de este último; los más crónicos son profundos, no están bien delimitados y pueden tener líquido o no; en ocasiones existe inflamación. Se puede localizar al seno frontal o etmoidal, extenderse a órbita y tejido celular subcutáneo e incluso erosionar hueso; a veces diseca el músculo milohioideo y se extiende al cuello. Se han informado menos de 200 casos en pene, aparecen desde el nacimiento, se manifiestan en la adolescencia y rara vez interfieren en la función sexual.

En la biopsia se encuentra una cavidad con tejido conjuntivo, y material mucoide rodeado por una cápsula de tejido de granulación (fig. 142-9). Hay infiltrado de polimorfonucleares y macrófagos espumosos. El tratamiento puede ser quirúrgico o con criocirugía.

Figura 142-8. **A** y **B.** Quiste mucoso.

142d Lipomas

Son los tumores benignos más frecuentes del tejido conjuntivo. Predominan en mujeres, después de los 40 años de edad, y en obesos. Se localizan en tronco, cuello o extremi-

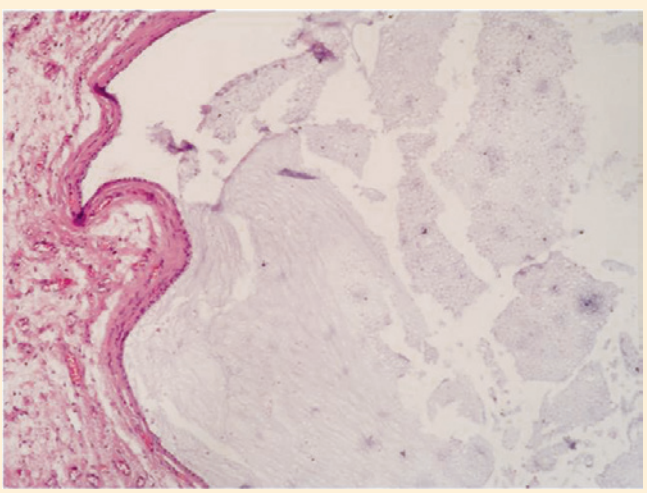


Figura 142-9. Quiste mucoso (HE, 10×).

booksmedicos.org

dades y se caracterizan por lesiones subcutáneas únicas o múltiples (5%) esféricas u ovoides, bien circunscritas, asintomáticas, de consistencia firme o elástica, móviles y no adheridas a planos profundos; son ligeramente dolorosos a la palpación; cuando se forma en el músculo o la vaina tendinosa se denomina variedad infiltrante.

En el estudio histopatológico son tumores mal delimitados, lobulados, con adipocitos maduros y septos. Se observan formas relacionadas: angiolipoma, fibrolipoma y angiofibrolipoma. No requieren tratamiento; se puede realizar escisión quirúrgica (fig. 142-10). Existen varias formas de lipomatosis múltiples: la familiar múltiple, la enfermedad de Madelung que predomina en varones y se relaciona con alcoholismo, y el síndrome de Dercum o lipomatosis dolorosa, que es más frecuente en mujeres.

142e Quiste o seno pilonidal

Predomina en varones caucásicos. Se considera parte de la tétrada folicular junto con el acné *conglobata*, hidradenitis supurativa y perifoliculitis *capitis*. Si son congénitos se consideran de tipo quiste dermoide o si son adquiridos, tipo cuerpo extraño. Se caracterizan por una tumefacción inflamada y dolorosa de la región sacrococcígea. En el estudio histopatológico se encuentra un quiste inflamado revestido de tejido de granulación, y presencia de pelos y restos de queratina.

El tratamiento es quirúrgico con cierre directo o colgajo romboidal o mediante láser de neodimio:itrio-aluminio-granate (Nd-YAG); dada la profundidad de la lesión debe dejarse en manos de un médico experto.

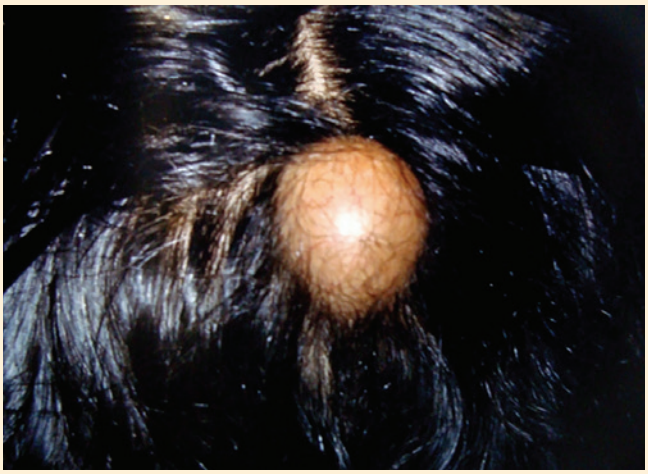


Figura 142-10. Lipoma.

Tratamiento

Extirpación quirúrgica, que incluya toda la cápsula queratínica. En algunos casos son convenientes el drenaje y la administración de antiinflamatorios; en quistes pequeños se recurre a aplicación de glucocorticoides por vía intralesional (véase cap. 169). Los quistes de *milium* se eliminan con una aguja. El mucocele puede eliminarse con criocirugía y electrocoagulación.

Bibliografía

Bohler-Sommeregger K. *Cryosurgical management of myxoid cysts*. J Dermatol Surg Oncol 1988; 14:1405-8.

Demircay E, Ofluoglu D, Ozel O, Oztop P. *Simultaneous bilateral ganglion cysts of the anterior cruciate ligaments.* Singapore Med J 2015;56(4):e59-61.

Fujita H, Iguchi M, Kenmochi Y, *et al. Milia en plaque on the forehead*. J Dermatol 2008; 35(1):39-41.

Leonforte JL. *Quistes queratinosos: revisión de la literatura y aporte de 290 casos propios*. Rev Arg Derm 1985; 66(3):1737.

Malhotra MK, Singh KB, Garg P, *et al. Mucoid cyst of the penis: a case report.* J Clin Diagn Res 2015 Feb;9(2): PD01-2. doi: 10.7860/JCDR/2015/11252.5544.

Orozco-Covarrubias L, Lara-Carpio R, Saez-De-Ocariz M, *et al. Dermoid cysts: a report of 75 pediatric patients.* Pediatr Dermatol 2013;30(6):706-11.

Rashidian N, Vahedian-Ardakani J, Baghai-Wadji M, *et al. How to repair the surgical defect after excision of sacrococcygeal pilonidal sinus: a dilemma.* J Wound Care 2014; 23(12):630-3.

Rezende KM, Moraes Pde C, Oliveira LB, *et al. Cryosurgery as an effective alternative for treatment of oral lesions in children.* Braz Dent J 2014; 25(4):352-6.

Ruiz-Maldonado R, Pinkus H. *Lobanillos. Quistes triquilémicos y quistes infundibulares*. Dermatología Rev Mex 1968; 12(3): 274-98.

Salasche SJ. *Mucoid cysts of the proximal fold: a surgical approach*. J Dermatol Surg Oncol 1984; 10:35.

Soll C, Dindo D, Steinemann D, *et al. Sinusectomy for primary pilonidal sinus: Less is more*. Surgery 2011; 150(5):9961001.

Stefanidou MP, Panayotides JG, Tosca AD. *Milia en plaque: a case report and review of the literature*. Dermatol Surg 2002; 28(3):291-5.

Thomas VD, Snavely NR, Lee KK, Swanson NA. *Benign Epithelial Tumors, Hamartomas and Hyperplasias*. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. Vol 2. New York. McGraw-Hill 2012; 1319-62.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 143

Glomus

Sinonimia

Tumor glómico, glomangioma múltiple, glomo.

Definición

Tumor solitario acral, con frecuencia subungueal y relacionado con el segmento arterioral del *glomus* cutáneo; es un tumor pequeño que varía de 2 a 6 mm, de color azul-violáceo, de consistencia elástica.

Datos epidemiológicos

Afecta a ambos sexos; predomina entre los 20 y 40 años de edad; constituye 1% de los tumores de la mano y 1.6% de los de partes blandas. La forma solitaria es más frecuente en adultos y la múltiple en niños. La forma extraungueal (61%) se observa a mayor edad y predomina en varones.

Etiopatogenia

Es un hamartoma benigno que se origina en células de músculo liso modificadas o neuromioarteriales (cuerpos glómicos) alrededor de anastomosis arteriovenosas cutáneas que regulan la temperatura. Se ha relacionado con el segmento arteriolar de este *glomus* cutáneo (conducto de Suquet-Hoyer). En casos múltiples se ha informado herencia autosómica dominante. Los paragangliomas que se derivan del cuerpo carotídeo, vagal o del *glomus* yugular, llamados también tumores glómicos, tienen herencia autosómica dominante, con un defecto genético ubicado en el cromosoma 11q23; se han descrito mutaciones en el gen de la glomulina. Por otra parte, los paragangliomas cutáneos no tienen vínculo con el cromosoma 11. Esto sugiere que el término *tumor glómico* no debe aplicarse a paragangliomas ni glomangiomas, dadas esas diferencias en origen genético e histológico. El dolor se relaciona con vasodilatación, presión y degranulación de mastocitos.

Clasificación

Forma solitaria o *glomus*, y forma múltiple o glomangioma. Pueden ser esporádicos o familiares.

Cuadro clínico

La forma solitaria suele ser acral, a menudo subungueal (45%); el extradigital afecta más las extremidades superiores; es un tumor pequeño que varía de 2 a 6 mm, de color azul-violáceo, de consistencia elástica. Se caracteriza por una tríada de dolor paroxístico y focal intenso, sensación punzante al tacto y sensibilidad al frío (tríada de Carroll); la aplicación de frío puede tener utilidad diagnóstica; puede afectar una región corporal o ser diseminado (fig. 143-1).

En la localización subungueal se manifiesta por una lesión nodular, deformación de la uña o una mancha muy pequeña y un dolor muy intenso que se irradia hacia la extremidad. La tonalidad azul persiste aun con la vitropresión. En ocasiones se manifiesta por una banda de eritroniquia. La forma múltiple es menos frecuente y no dolorosa, con tumores de mayor tamaño; puede relacionarse con neurofibromatosis tipo I.

Se consideran métodos diagnósticos sensibles y específicos la prueba de Hildreth: la reducción del dolor y la sensibilidad al producir isquemia de la parte afectada mediante un torniquete, y la prueba de sensibilidad al alfiler, de Love: la delimitación de la zona dolorosa con la cabeza de un alfiler. La prueba de sensibilidad al frío se hace sumergiendo la zona afectada en agua con hielo. Otra prueba

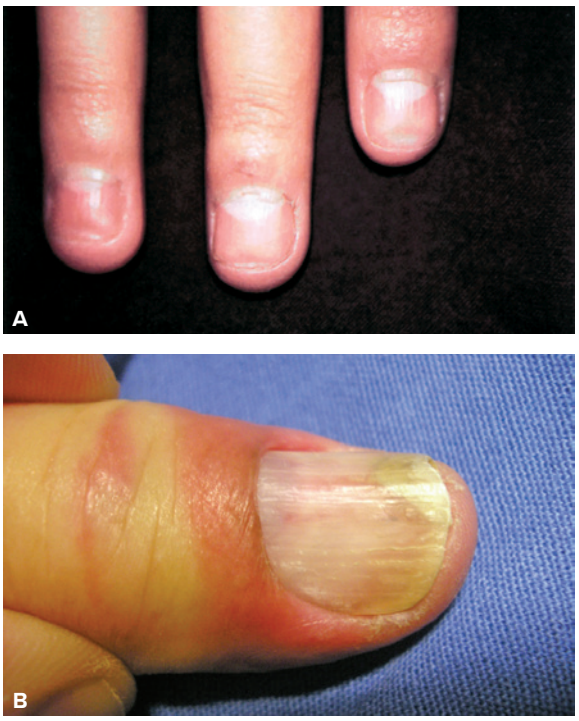


Figura 143-1. **A.** *Glomus*. **B.** *Glomus* subungueal.

booksmedicos.org

diagnóstica es la resolución del dolor después de la extirpación quirúrgica de la lámina ungueal. Los tumores glómicos malignos son muy raros.

Datos histopatológicos

El tumor glómico solitario por lo general se encuentra en la dermis, está bien delimitado y no es encapsulado. Consta de cúmulos de células glómicas que pueden estar rodeando un vaso en ocasiones no perceptible. Las células glómicas son regulares, redondas o cúbicas, con citoplasma eosinófilo rodeado de estroma fibroso o mixoide. Los glomangiomas están poco circunscritos y se observan como formaciones vasculares de luz amplia, llenas de eritrocitos, revestidas de una capa de células endoteliales separadas por tabiques de tejido conjuntivo. En algunas paredes se ven células glómicas aisladas o agrupadas en 1 o 3 capas (fig. 143-2). En el estudio inmunohistoquímico expresan actina, sustancia P y TRPV1. Es negative S-100.

Diagnóstico diferencial

Nevo azul (fig. 128-1), hemangiomas (figs. 144-1 y 144-2), exostosis subungueal (fig. 138-3), dermatofibroma (fig. 139-3).

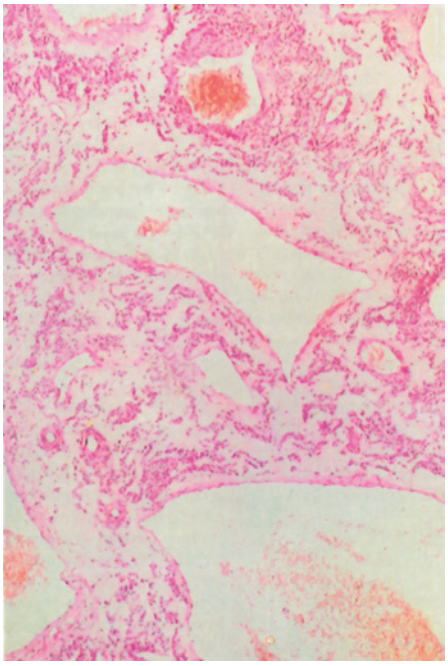


Figura 143-2. Glomangioma: estudio histopatológico (HE, 10×).

143a • Diagnóstico diferencial de tumores dolorosos

Se facilita con la fórmula nemotécnica "Glendaten":

*G*lomus
Leiomioma
Espiradenoma ecrino
Neurilemoma
Dermatofibroma
Angiolipoma
Tumor de células granulosas
Endometriosis
Neuroma

El leiomioma da lugar a neoformaciones únicas o múltiples, nodulares, lisas, de color rosado a café (marrón) purpurino; el frío local produce contracción y dolor. El espiradenoma ecrino genera tumores subcutáneos muchas veces en región escapular, de menos de 1 cm, de color azul, y con dolor paroxístico. El neurilemoma o schwannoma produce tumores de color rosado que afectan un nervio periférico. El dermatofibroma predomina en las mujeres; ocurre preferentemente en las piernas.

El angiolipoma es una variedad vascular de lipoma; guarda semejanza clínica con este último, y sobreviene después de la pubertad. En el tumor de células granulosas se presentan nódulos subcutáneos que afectan la piel o la lengua. La endometriosis depende de implantación de células endometriales fuera del útero; se localiza en el ombligo, abdomen o debajo de una cicatriz quirúrgica.

Existe poco dolor y el tumor sangra durante la menstruación. Existe una variedad traumática de neuroma, que se presenta en el sitio de amputación de dedos supernumerarios.

Dermatoscopia

Presencia de anillos concéntricos color marrón. En la lámina ungueal estructuras vasculares lineales discretas; el procedimiento facilita determinar los márgenes quirúrgicos.

Estudios de imagen

Por ecografía Doppler de los tumores extraungueales, son hipoecoicos, hipervasculares y puede haber erosión ósea, se puede delimitar el flujo arterial e identificar el signo del "tallo o tronco vascular" (67%), esto permite confirmar el diagnóstico clínico y la ubicación exacta. La resonancia magnética es especialmente útil en la localización digital.

Tratamiento

La extirpación quirúrgica de los tumores dolorosos es el mejor tratamiento recomendable; al extirpar *glomus* es necesario incluir al menos 3 mm de margen. Recientemente se ha propuesto el láser de colorante pulsado y el de neodimio:itrio-aluminio-granate (Nd:YAG) de pulso largo en formas extraungueales.

booksmedicos.org

Bibliografía

Blume-Peytavi U, Adler YD, Geilen ChC, *et al. Multiple familial cutaneous glomangioma: a pedigree of 4 generations and critical analysis of histologic and genetic differences of glomus tumors*. J Am Acad Dermatol 2000; 42(4)633-9.

Chiang YP, Hsu CY, Lien WC, Chang YJ. *Ultrasonographic appearance of subungual glomus tumors.* J Clin Ultrasound 2014; 42(6):336-40.

Cohen PR. *Longitudinal erythronychia: individual or multiple linear red bands of the nail plate: a review of clinical features and associated conditions*. Am J Clin Dermatol 2011; 12(4):217-31.

De la Barreda F, Vega ME, Domínguez L, *et al. Espiradenoma ecrino: análisis de 13 casos*. Dermatología Rev Mex 1995; 39(3):142-5.

Frikh R, Alioua Z, Harket A, Ghfir M, Sedrati O. *Glomus tumors: Anatomoclinical study of 14 cases with literature review*. Ann Chir Plast Esthet 2009; 54(1):51-6.

Gómez-Sánchez ME, Alfageme-Roldán F, Roustán-Gullón G, Segurado-Rodríguez MA. *The Usefulness of Ultrasound Imaging in Digital and Extradigital Glomus Tumors.* Actas Dermosifiliogr 2014; 105(7):e45-e49.

Hughes R, Lacour JP, Chiaverini C, *et al. Nd:YAG laser treatment for multiple cutaneous glomangiomas: report of 3 cases*. Arch Dermatol 2011; 147(2):255-6.

Kuwabara H, Hara M, Yuki M, Shibayama Y. *Subungual glomus tumors of the finger in a patient with type 1 neurofibromatosis.* Indian J Dermatol Venereol Leprol 2013; 79(3):424-5.

Lee DW, Yang JH, Chang S, *et al. Clinical and pathological characteristics of extradigital and digital glomus tumours: a retrospective comparative study*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25(12):1392-7.

Maehara Lde S, Ohe EM, Enokihara MY, *et al. Diagnosis of glomus tumor by nail bed and matrix dermoscopy*. An Bras Dermatol 2010; 85(2):236-8.

Marchadier A, Cohen M, Legre R. *Subungual glomus tumors of the fingers: ultrasound diagnosis.* Chir Main 2006; 25(1):1621.

Morohashi A, Shingyouchi Y, Hattori H. *Multiple subungual glomus tumours associated with neurofibromatosis type 1.* J Hand Surg Eur. 2015; 40(2): 212-13.

Murthy PS, Rajagopal R, Kar PK, Grover S. *Two cases of subungual glomus tumor*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006; 72(1):47-9.

Naversen DN, Trask DM, Watson FH, Burket JM. *Painful tumors of the skin: "LEND AN EGG"*. J Am Acad Dermatol 1993; 28(pt 2):298-300.

Nguyen TV, Becker EM, Miller WA, Browning JC. *Plaque-type glomuvenous malformations successfully treated using combined pulsed dye laser and neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser.* Dermatol Surg 2014; 40(1):89-92.

Park HJ, Jeon YH, Kim SS, *et al. Gray-scale and color Doppler sonographic appearances of nonsubungual soft-tissue glomus tumors*. J Clin Ultrasound 2011; 39(6):305-9.

Pilný J, Švarc A, Vodová H, *et al. Has a glomus tumor always a quick diagnosis?*. Acta Chir Plast 2017; 59(2):82-84.

Sanchez IM, Ilkovitch D. *A case of a glomus tumor presenting as an atypical hyperkeratotic papule of the hypothenar palm*. JAAD Case Rep 2017; 4(1):38-40.

booksmedicos.org

Hemangiomas infantiles y otras lesiones vasculares

CAPÍTULO 144

Sinonimia

Angiomas, angiomas en cereza.

Definición

El hemangioma infantil (HI) es un tumor vascular. Las anormalidades vasculares pueden ser divididas en dos categorías principales de acuerdo con sus características biológicas: **tumores** (neoformaciones) o **malformaciones** (errores en la morfogénesis). Tienen distintas características clínicas, radiográficas, histopatológicas y hemodinámicas, y predominan en niños.

Datos epidemiológicos

Los HI figuran entre las neoplasias más frecuentes en la niñez; predominan en la raza blanca. Se ven en 1.5 al 5% de los recién nacidos y entre 5 a 10% de los lactantes llevados a consulta por problemas cutáneos; las malformaciones ocurren en 0.3% de la población mundial. La proporción entre mujer y varón varía de 2:1 a 5:1 en el caso del HI, y es de 1:1 en malformaciones. Los lactantes con HI tienden a ser prematuros, producto de gestaciones múltiples, ser hijos de madres mayores de 30 años de edad o de bajo peso al nacimiento. Los hemangiomas constituyen 92% y las malformaciones 7%. La incidencia de las malformaciones capilares conocidas como *mancha salmón* es de 30 a 44%, y la del *nevo flámeo*, de 0.3 a 1%; constituyen 90% de las alteraciones vasculares.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa exacta de los HI, los hemangiomas múltiples se han relacionado con HLA-B40.Algunos autores han sugerido que el HI tiene un origen placentario ya sea por células embolizadas o por angioblastos invasores que tienen diferenciación hacia un fenotipo placentario. Sin embargo, es poco probable que sean de origen placentario dado que carecen de arquitectura vellosa y no expresan marcadores trofoblásticos; al tiempo que se ha demostrado que las células endoteliales del HI son de origen fetal y no materno. Sin embargo, hay muchas similitudes entre los transcritos genéticos de las células endoteliales del HI y de la placenta y pueden surgir ante condiciones fisiológicas semejantes, lo que sugiere un vínculo común.

Las células endoteliales del HI tienen características de células mesenquimatosas inmaduras y expresan CD133 y otros mediadores de vasculogénesis *de novo* en la piel y otros sitios que pueden ser inducidos por hipoxia y estrógenos. Son mediadores importantes los factores del crecimiento fibroblástico, dado que en circunstancias normales estimulan la proliferación de células endoteliales y su migración, así como la producción de varias proteinasas. Se ha sugerido que los mastocitos inician la fibroplasia, que la heparina liberada por ellos puede inducir la proliferación de endotelios, y que la involución espontánea que aparece a la postre se relaciona con inhibidores de la angiogénesis o con autoinvolución apoptósica. En las formas infantiles se ha identificado un marcador específico: el transportador de glucosa 1 (*glucose transporter 1* [GLUT1]); también se expresan CD31, CD34, CD133, así como el marcador linfático LYVE-1. La expresión del gen del tumor de Wilms (WT1), señala moléculas en tumores endoteliales, es positivo en proliferaciones vasculares, y negativo en malformaciones.

Las malformaciones vasculares son errores morfogenéticos congénitos que ocurren entre la cuarta y décima semanas de vida intrauterina, no son proliferativas, crecen con lentitud por factores hemodinámicos (presión arterial) y no desaparecen solas. Su etiología parece ser un mosaicismo genético por distintos genes recientemente descritos, dependiendo del tipo: capilar, venoso, linfático y/o arterial. Las malformaciones capilares (mancha en vino de Oporto) se relacionan estrechamente con defectos del control neurológico de la función vascular.

Clasificación

Mulliken y Glowacki propusieron un sistema de clasificación basado en las características biológicas de las anomalías vasculares el cual fue modificado y aceptado por la *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares), la última actualización en 2018. Así, se dividen en *a)* tumores (lesiones proliferativas o neoformaciones), y *b)* malformaciones vasculares (anomalías estructurales que representan errores morfogenéticos de vasos sanguíneos y linfáticos en desarrollo). Esta clasificación ayuda a un diagnóstico más preciso, un pronóstico más predecible y una decisión terapéutica racional en la mayoría de los casos.

Tumores o neoformaciones (antes hemangiomas inmaduros): HI, angioma en penacho, hemangioendotelioma kaposiforme, hemangioma congénito (ya sea rápidamente

booksmedicos.org

Figura 144-1. Hemangioma o neoformación vascular.

involutivo, no involutivo, parcialmente involutivo), granuloma piógeno, y otros.

Malformaciones (antes hemangiomas maduros): se subclasifican de acuerdo con su flujo sanguíneo.

a) De alto flujo: malformaciones arteriales, fístulas arteriovenosas, malformaciones arterio-venosas, malformaciones capilares-malformaciones arterio-venosas.
b) De bajo flujo: malformaciones venosas, malformaciones linfáticas y malformaciones capilares. Las malformaciones pueden ser localizadas o extensas o sindrómicas.

Cuadro clínico

Los HI (figs. 144-1 y 144-2) tienen una fase proliferativa y luego una de involución, por lo general aparecen poco después del nacimiento (88%) y rara vez son congénitos. Pueden afectar cualquier parte de la superficie cutánea, pero predominan en la cabeza. Entre 30 y 50% se presentan al nacimiento con una lesión precursora y el resto se hacen evidentes durante el primer mes de vida.

Las lesiones precursoras pueden ser máculas hipocrómicas, eritematosas o telangiectásicas, áreas equimóticas o incluso ser confundidas con manchas en vino de Oporto en etapas iniciales. Las lesiones precursoras son seguidas por crecimiento progresivo en semanas o meses; casi nunca re-

Figura 144-2. **A.** Malformación vascular o hemangioma cavernoso. **B.** Hemangioma, gran aumento. **C.** Hemangioma: en el acercamiento se observan lagunas rojas bien limitadas y homogéneas en cuyo interior no se aprecian vasos. **D.** Hemangioma infantil. **E.** Hemangioma traumatizado.

booksmedicos.org

basan los 10 cm de diámetro; en ocasiones se presenta blanqueamiento de la superficie, o se ulceran (26%), lo que origina dolor a veces incapacitante, en especial si la lesión está en los labios o los genitales, después de lo cual muestran involución; casi nunca ocurre hemorragia ni transformación maligna.

Los HI superficiales evolucionan durante la fase proliferativa a lesiones elevadas, de color rojo brillante de consistencia elástica. Los HI profundos durante la fase proliferativa son del color de la piel o azulosos, más compresibles y pueden tener vasos telangiectásicos en la superficie así como vasos nutricios y venas de drenaje. Algunos, los mixtos, tienen componente tanto superficial como profundo. Algunos HI alcanzan gran tamaño y llegan a obstruir la boca, las vías respiratorias o los ojos. Por las características topográficas pueden ser localizados, segmentarios, indeterminados y, muy rara vez, múltiples (1%). Cuando los HI se observan completamente proliferados al momento del nacimiento reciben el nombre de *hemangiomas congénitos* y pueden ser de involución rápida (*rapidly involuting congenital hemangioma* [RICH]), no involutivos (*non-involuting congenital hemangioma* [NICH]), o de involución parcial (*partially-involuting congenital hemangioma* [PICH).

Los hemangiomas dejan de crecer alrededor de los 6 a 12 meses de edad, se tornan de color rojo oscuro, y empiezan a disminuir de tamaño de manera espontánea, sobre todo si se ulceran; la mayor parte desaparece antes de los tres años de edad, y casi la totalidad antes de los 5 a 7 años, pero pueden durar hasta los 10 años; los pequeños desaparecen más rápido y no dejan huella, los mayores dejan atrofia, telangiectasias o cicatrices (69%).

La *hemangiomatosis neonatal benigna* se presenta en recién nacidos, se manifiesta por hemangiomas pequeños y múltiples, son de evolución benigna, pero se debe buscar afección visceral, especialmente hepática que puede condicionar falla cardiaca por flujo alto. En el síndrome neurocutáneo PHACES existe un tumor de la fosa posterior, hemangioma cérvico-facial segmentario, alteraciones arteriales, coartación de aorta, alteraciones oculares y defectos del esternón.

El *síndrome de Kasabach-Merritt* se caracteriza por hemangioma gigante (hemangioendotelioma kaposiforme o angioma en penacho-angioblastoma de Nakagawa), púrpura, trombocitopenia y disminución de los factores de la coagulación; secuestran muchas plaquetas y causan coagulopatía por consumo. Una variedad rara es el angioqueratoma (fig. 144-3), fácilmente hemorrágico y cubierto de una superficie verrugosa y queratósica; son formas de éste el *circunscrito*, de Mibelli y el *difuso corporal*, de Fabry.

Entre las malformaciones vasculares, las más frecuentes son las constituidas por la ectasia de los vasos capilares de la dermis superficial y aparecen como manchas de tono rosado. La *mancha salmón* ("picotazo de cigüeña" o "beso de ángel") es congénita, predomina en frente, párpados y nuca, no hace relieve y es de color rosado; la de los párpados y la frente tiende a desaparecer, pero se hace evidente con las alteraciones emocionales o con esfuerzos físicos

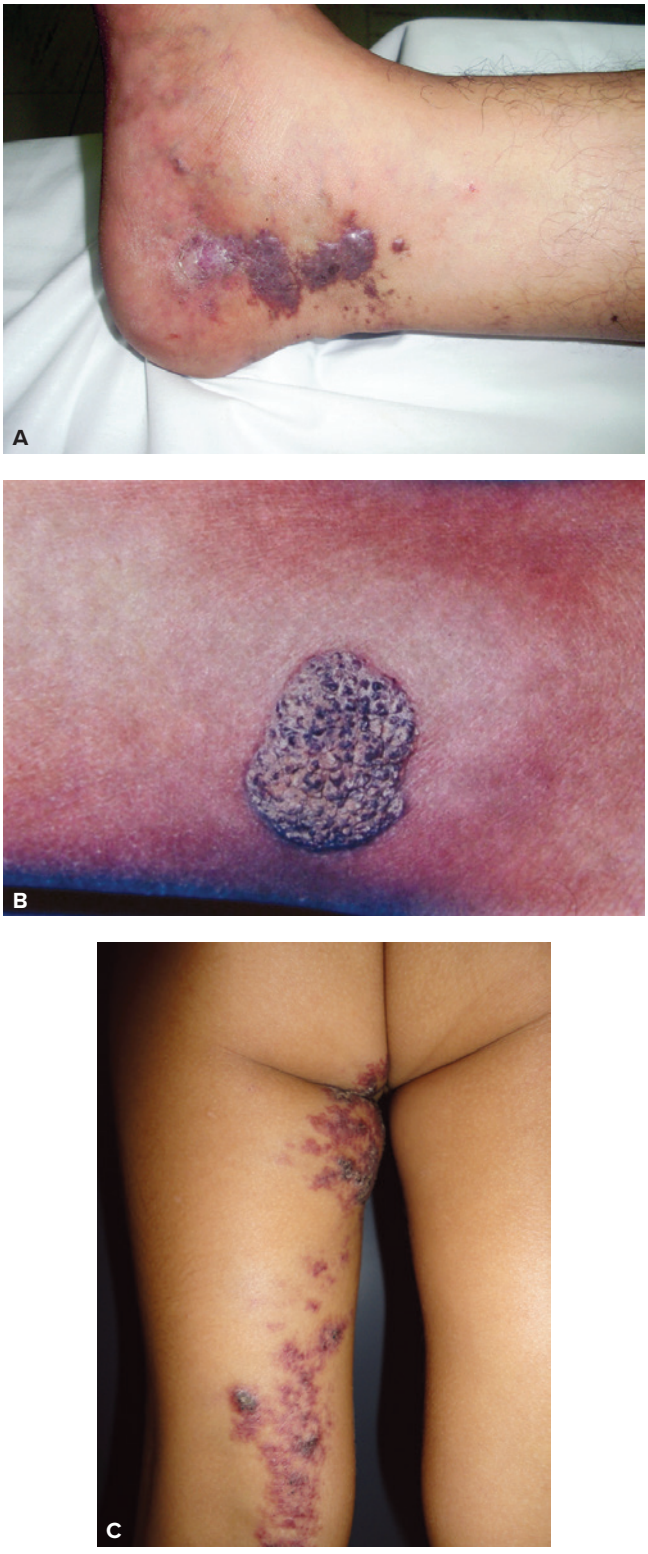


Figura 144-3. A, B y C. Angioqueratoma.

que producen vasodilatación; la de la nuca persiste de por vida. La *mancha en vino de Oporto*, o *nevo flámeo*, es una malformación capilar congénita, casi siempre unilateral y se restringe al territorio facial del trigémino (frente, mejilla,

booksmedicos.org

paladar o conjuntiva) (fig. 144-4); rara vez es bilateral o afecta otro sitio; es de color rojo oscuro; a veces muestra salientes hemorrágicas o granuloma piógeno; no tiende a crecer ni a desaparecer. Constituye el síndrome de Sturge-Weber (o angiomatosis encefalotrigeminal) cuando se acompaña de glaucoma, hemangiomatosis meníngea ipsilateral, crisis convulsivas, calcificaciones intracraneales y retraso mental (fig. 67-1). En el síndrome de Klippel-Trenaunay la mancha capilar es más extensa, abarca el tronco y extremidades, y se acompaña de hipertrofia ósea, malformaciones linfáticas y/o venosas (varicosidades) subyacentes y (fig. 144-5). En la facomatosis pigmentovascular se relaciona con las alteraciones pigmentarias mancha mongólica y nevo de Ota (cap. 67).

Datos histopatológicos

Se obtiene biopsia en sacabocado de 2 a 3 mm, con precauciones (fig. 144-6). La fase proliferativa del HI está caracterizada por agregados sinciciales de células endoteliales edematosas y pericitos, algunos formando luces y otros en masas sólidas. Conforme van involucionando las células endoteliales se aplanan y los canales vasculares son más ectásicos produciendo vasos de paredes delgadas. El tejido graso y fibroso va remplazando las células tumorales dándole una arquitectura lobular.

El HI completamente involucionado tiene pocos vasos capilares en un estroma fibro-conectivo. La malformación vascular capilar es una lesión de tipo ectásico, sólo con dilataciones capilares del plexo vascular superficial de la dermis papilar. Las malformaciones linfáticas, venosas y arteriales mostrarán abundantes vasos anormales del tipo específico para cada una, que pueden diferenciarse por las características del endotelio y las paredes musculares.

Figura 144-4. **A.** Mancha en vino de Oporto. **B.** Malformación vascular en vino de Oporto.

Figura 144-5. Síndrome de Klippel-Trenaunay.

Datos de laboratorio y gabinete

En los HI segmentarios en cabeza, cuello e incluso tórax es importante descartar síndrome PHACES mediante resonancia magnética, ecocardiograma y exploración oftalmológica. En pacientes con malformacion capilar segmentaria en cara, exploración oftalmológica y angiorresonancia. En pacientes con más de 6 HI, es necesario descartar hemangiomas viscerales, particularmente hepáticos, mediante ultrasonido. Ante hemangioendotelioma kaposiforme/angioma en penacho, debe descartarse síndrome de Kasabach-Merritt haciendo un recuento plaquetario y pruebas hematológicas para buscar trombocitopenia, anemia hemolítica y

booksmedicos.org

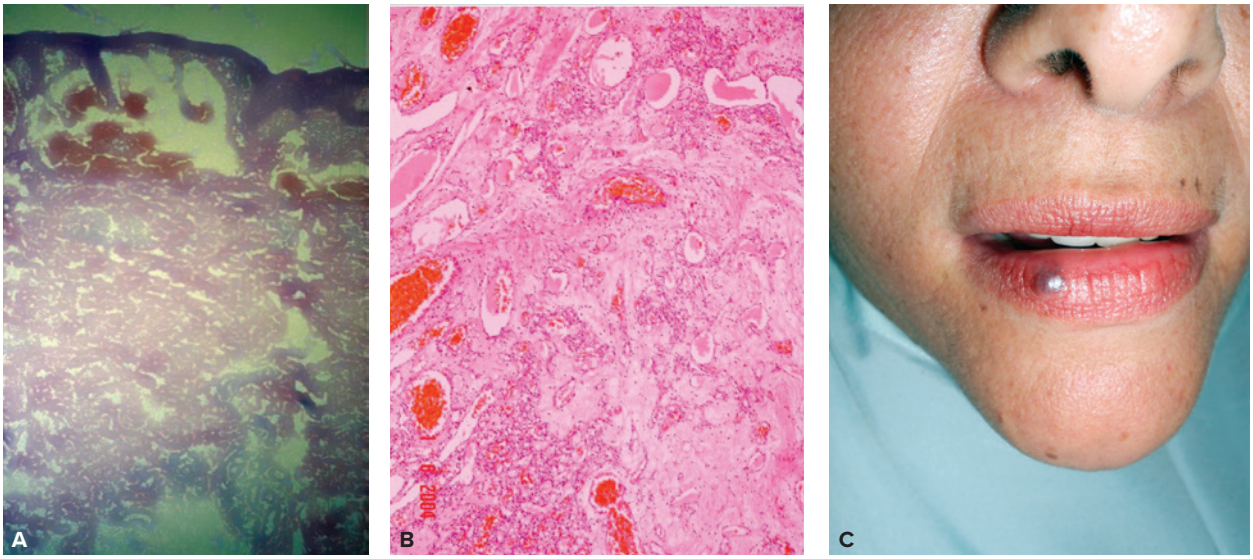


Figura 144-6. **A** y **B.** Estudio histológico del hemangioma (HE, 20×). **C.** Lago venoso.

coagulación intravascular diseminada. Las malformaciones linfáticas, venosas y arteriales pueden detectarse mediante US Doppler para valorar el tipo de flujo y en caso necesario agregar arteriografía, venografía, tomografía computarizada y/o lesionografía percutánea con contraste.

Diagnóstico diferencial

Flebectasias, granuloma piógeno (figs. 144-8 y 144-9), Bartonella, sarcoma de Kaposi (figs. 53-1, 53-6, 150-1 y 150-2).

Tratamiento

En el HI hasta hace poco tiempo se recomendaba una conducta a la expectativa, por su tendencia a la involución; acompañada de una explicación amplia a los progenitores que podía incluir el mostrar fotografías de otros casos para demostrar la involución sin tratamiento. Sin embargo, la posibilidad de que queden cicatrices, y los nuevos tratamientos, han cambiado este concepto y ahora la mayoría de los médicos prefiere tratarlos.

144a • Lago venoso

Malformación vascular, de aspecto nodular y color violáceo, blanda o renitente, que afecta el labio o pabellón auricular; es más frecuente en varones ancianos. Se produce por dilatación de una vénula y es susceptible de tratamiento quirúrgico.

144b • Malformaciones linfáticas (linfangiomas)

Las malformaciones linfáticas surgen del desarrollo anormal del sistema linfático durante las fases tempranas de la angiogénesis y pueden ser difusas, con frecuencia descritas como linfedema o localizadas, por lo regular se describen como linfangiomas, término que debe evitarse. Tales malformaciones están formadas por conductos linfáticos dilatados y endotelio normal, en ocasiones con cavidades quísticas (fig. 144-7). Casi todas presentes al momento del nacimiento (congénitos), aunque algunos se hacen evidentes con el desarrollo (precoces) o aparecen durante la edad adulta (tardíos). Pueden afectar cualquier parte del cuerpo, aunque existe propensión por cabeza y cuello. También pueden observarse en la parte proximal de las extremidades o en los genitales, y afectan la piel y la hipodermis, en ocasiones

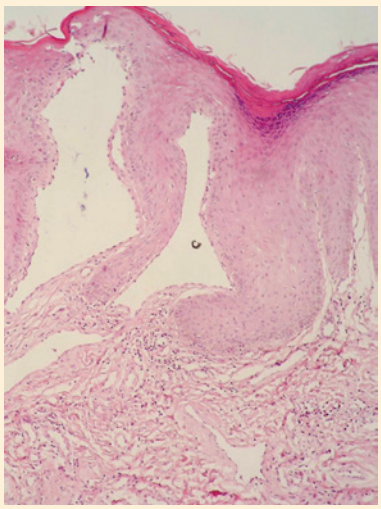


Figura 144-7. Linfangioma (HE, 20×).

booksmedicos.org

acompañadas de atrofia e hipertrofia epidérmicas, y de infecciones agregadas. En su mayoría son lesiones esporádicas, pero pueden ocurrir como parte de síndromes como Proteus o de las uñas amarillas, o con enfermedad de Milroy.

Entre las malformaciones linfáticas se distinguen las macroquísticas que constan de espacios quísticos mayores de 2 cm de diámetro, las microquísticas con espacios menores de 2 cm de diámetro o combinaciones de ambas, que pueden dar lugar a expresiones clínicas diversas como las ya citadas: linfangiectasias; el antes llamado linfangioma simple, circunscrito o difuso; o higroma quístico, y linfangiomatosis generalizada. Las malformaciones linfáticas únicas son la presentación más frecuente; predomina en la cavidad oral, lengua, axilas, periné e ingles. Se observa una forma superficial (epidérmica), una profunda (subcutánea) y una mixta. La superficial da la impresión de vesículas cristalinas con líquido viscoso, y los traumatismos leves producen hemorragia dentro de las vesículas. La profunda consta de neoplasias subcutáneas firmes, cubiertas de piel sana. Pueden acompañarse de un componente hemangiomatoso (antes hemangiolinfangiomas). En algunos enfermos la punción confirma el diagnóstico al obtener linfa.

Si existen lesiones pequeñas lo adecuado es el tratamiento quirúrgico; en las grandes, la recidiva es habitual, y por ello la escleroterapia es considerada la principal forma para el tratamiento de las malformaciones macroquísticas. Puede recurrirse a vendajes, compresión neumática intermitente, aplicación de láser y, si es necesario, a antibióticos en caso de infección.

144c • Granuloma piógeno

Sinonimia

Granuloma telangiectásico, botriomicoma, hemangioma capilar lobular.

Definición

Pertenece a los tumores vasculares, adquirido, de origen reactivo; se manifiesta por un tumor benigno, con aspecto de tejido de granulación de color rojo-violáceo, sésil o pedunculado, de crecimiento rápido, que sangra con facilidad; el mejor tratamiento es la intervención quirúrgica, electrofulguración o raspado (curetaje).

Datos epidemiológicos

Aparece a cualquier edad y en ambos sexos; se hallan casos entre los 3 y 85 años. Predomina en escolares, adultos jóvenes y embarazadas. Un sitio de afección común es la mucosa oral.

Etiopatogenia

Proliferación vascular reactiva adquirida; durante mucho tiempo se citó una influencia bacteriana de origen estafilocócico, y el antecedente de un traumatismo menor; ahora se relaciona con producción local excesiva de factores angiógenos tumorales y con el consumo de isotretinoína y algunos medicamentos antirretrovirales. Existe una fase de crecimiento activo, y luego reducción de tamaño por fibrosis.

Cuadro clínico

Se localiza en cualquier parte de la piel, con más frecuencia en dedos, regiones periungueales de manos y pies, piel cabelluda, cara, labios, encías y lengua (figs. 144-8 y 144-9). Se caracteriza por una neoformación habitualmente única, semiesférica sésil, o esférica pedunculada (50%), de color ro-

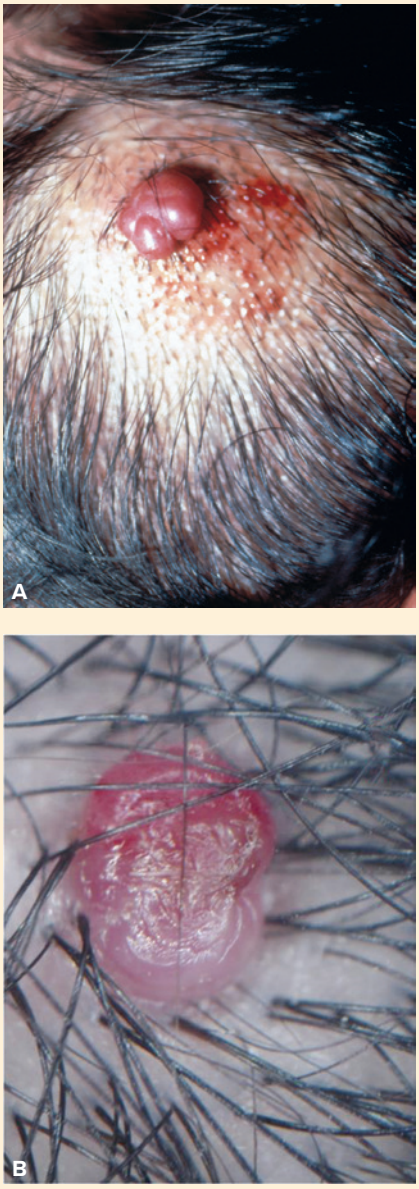


Figura 144-8. **A** y **B.** Granuloma piógeno de la piel cabelluda.

booksmedicos.org

Figura 144-9. **A.** Granuloma piógeno ungueal. **B.** Granuloma piógeno nasal. **C, D** y **E.** Granuloma piógeno digital.

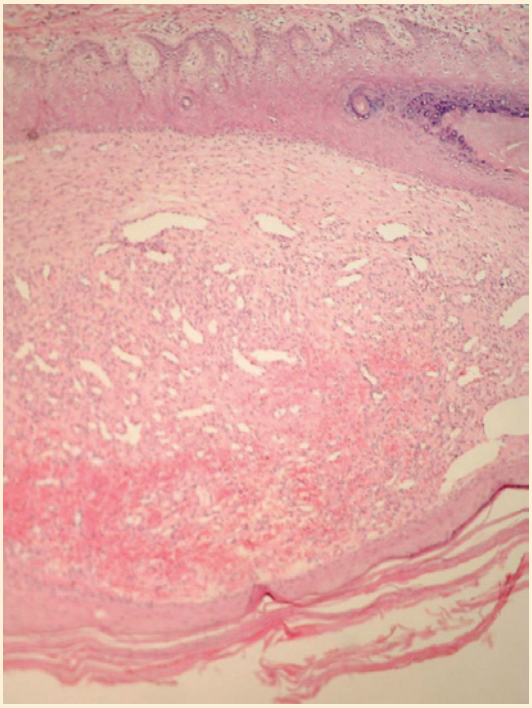


Figura 144-10. Granuloma piógeno: proliferación de capilares y collarete epidérmico (HE, 10×)

jo-violáceo o negruzco, blanda o firme, de tamaño variable, por lo general de 0.5 a 1 cm de diámetro; es de crecimiento rápido y con aspecto de tejido de granulación, sangra con facilidad ante traumatismos (60%), por lo que suele estar cubierta de costras melicéricas o melicérico-sanguíneas. En las uñas produce levantamiento y distrofia. La extirpación incompleta puede predisponer a recidiva, o a la aparición de satelitosis, es decir, presencia de pequeñas lesiones periféricas, sésiles y múltiples.

La evolución es crónica y asintomática; crece con rapidez en semanas o meses, y se agranda durante el embarazo.

Datos histopatológicos

Proliferación de vasos capilares, delimitados por un collarete epidérmico (fig. 144-10); las células endoteliales son prominentes. A menudo se presenta infiltrado inflamatorio de neutrófilos y mononucleares, con proliferación de fibroblastos, edema y un estroma rico en mucina.

Diagnóstico diferencial

Hemangiomas infantiles (figs. 144-1 a 144-4), carcinoma espino-celular (fig. 153-1), melanoma maligno amelánico (fig. 154-11), sarcoma de Kaposi (figs. 53-6, 150-1 y 150-2), tumor glómico (fig. 143-1), quistes mucosos, nevo de Spitz

booksmedicos.org

(fig. 130-1), exostosis subungueal (fig. 138-3), angiomas rubí, angiomatosis bacilar (fig. 53-1).

Tratamiento

Electrofulguración y legrado (curetaje), criocirugía, o escisión y cierre primario; hay recidiva en 6%. En casos muy crónicos o ulcerados es aconsejable dar antibioticoterapia por vía sistémica varios días antes del tratamiento quirúrgico. Algunos médicos los tratan ligando la base, con sustancias esclerosantes, o con láser de anilinas o Nd:YAG, sobre todo en etapas muy tempranas; se ha ensayado crema de imiquimod al 5%, dos veces al día por tres semanas, o bajo oclusión.

Cuando hay hemorragia, se utiliza presión o vendaje, así como aplicación de hemostáticos como Gelfoam y Oxicel, y ante ulceración, apósitos hidrocoloides o de hidrogel; si hay infección agregada, son útiles el aseo, pomadas con clioquinol (Vioformo®) o antibióticos tópicos o sistémicos. También se usan sustancias esclerosantes, que sólo están indicadas en malformaciones de bajo flujo. Otras opciones que tardan unos tres meses en surtir efecto son los corticosteroides por vía intralesional o sistémica, que tienen eficacia de alrededor de 60%. El interferón-α y la vincristina se han abandonado por los efectos colaterales, en especial diplejía espástica con el primero.

Hoy día el uso de propranolol es el tratamiento de primera línea para HI, un beta-bloqueador antihipertensor, 1 a 3 mg/kg en dos dosis diarias; es eficaz (90%) y se tolera bien; la mejoría se observa en semanas y la resolución ocurre en dos años. Se aconseja una exploración cardiológica completa con ecocardiografía; vigilar la presión arterial y la frecuencia cardiaca de forma basal y, al inicio y con cada incremento semanal de dosis del medicamento. Como efectos colaterales se han descrito broncoespasmo e hipoglucemia, por lo que se debe alimentar al lactante cada 4 horas; también puede haber hipotensión, bradicardia y somnolencia; aunque el efecto reportado más a menudo por los padres de niños en los estudios a 10 años de su uso son las alteraciones del sueño y pesadillas. En casos menores, para acelerar la ulceración y la involución se sugiere imiquimod en crema al 5%, dos veces por semana, corticosteroides por vía intralesional (fundamentalmente restringidos a los HI oculares antes del propranolol) o criocirugía. En hemangiomas pequeños y superficiales no cercanos al ojo o a otras mucosas son útiles las gotas oftálmicas de timolol al 0.5% aplicada 2 veces al día por vía tópica durante 2 a 3 meses. Recientemente se ha comercializado una crema con timolol. No se recomienda el uso de timolol en HI profundos; no será eficaz y existe el riesgo de absorción sistémica.

La conducta puede ser diferente ante hemorragia, ulceración u obstrucción de estructuras importantes, como boca u ojos; dado que la falta de estímulo luminoso puede originar atrofia óptica y ceguera, por lo que es indispensable tratar rápidamente para mejorar la visibilidad. En las vías respiratorias puede ser necesaria una traqueostomía. El tratamiento de elección ante estos HI fue por mucho tiempo con esteroides sistémicos, con una respuesta entre 30 y 50%; sin embargo, en la actualidad también se utiliza el propranolol que se acompaña de un inicio de acción más rápido y menos efectos secundarios.

En hemangiomas infantiles no se procederá a intervención quirúrgica, escleroterapia, embolización arterial, instilación de magnesio ni a radioterapia, dado que no plantean ventajas sobre el tratamiento médico o la involución espontánea; la radioterapia está contraindicada completamente porque puede producir, además, atrofia y radiodermitis, y aumentar la frecuencia de neoplasias. En los angioqueratomas la terapéutica es quirúrgica, aunque recientemente se ha usado con éxito el sirolimus tópico.

En el síndrome de Kassabach-Merrit se usa prednisona, 1 a 2 mg/kg y/o vincristina, y transfusiones de concentrados plaquetarios, eritrocitos aglomerados (concentrados eritrocitarios) o plasma fresco. En casos recalcitrantes se recurre a quimioterapia con vincristina con excelentes resultados (véase cap. 169).

Las malformaciones vasculares capilares, como la mancha salmón, no necesitan tratamiento. En el nevo flámeo, si se presenta hipertrofia de labios, se procede a tratamiento quirúrgico o se usan cosméticos como Cover-Mark, tatuajes o láser. De este último el más apropiado, sólo en lesiones superficiales, pequeñas y tempranas, es el de anilinas (*Flashlamp-Pumped Pulsed Laser*), que destruye de modo selectivo vasos sanguíneos cutáneos, debido a que la oxihemoglobina es el cromóforo más importante, y tiene una banda de absorción del orden de 577 nm. Penetra 1 a 6 mm y produce mejoría en 60%; es más adecuado en personas de piel blanca, en quienes basta con 1 o 2 sesiones. Es fácil de usar, y genera pocas complicaciones. Para su aplicación se recomienda un anestésico local o crema EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales [lidocaína y prilocaína]) o betacaína por vía tópica; a veces se requiere anestesia general. También se han usado láser de rubí, de vapores de cobre, de argón (que es inespecífico y penetra 1 a 2 mm), de CO_2, y el de neodimio:itrio-aluminio-granate (Nd:YAG, que penetra 5 mm); pueden dejar cicatrices.

Para las malformaciones venosas y linfáticas el tratamiento de elección es escleroterapia con alcohol, bleomicina o polidocanol.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bruckner AL, Frieden IJ. *Hemangiomas of Infancy*. J Am Acad Dermatol 2003; 48:477-93.

Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, *et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management*. Pediatrics 2008; 122(2):360-7.

Dhaybi RA, Powell J, McCuaig C, Kokta V. *Differentiation of vascular tumors from vascular malformations by expression of Wilms tumor 1 gene: Evaluation of 126 cases*. J Am Acad Dermatol 2010; 63:1052-7.

Dinehart SM, Parker RK, Herzberg AJ, Pappas AJ. *Acquired port-wine stains*. Int J Dermatol 1995; 34(1):48-52.

Dohil MA, Baugh WP, Eichenfield LF. *Vascular and pigmented birthmarks*. Pediatr Clin North Am 2000; 47(4):783-812.

Enjolras O, Soupre V, Picard A. Classification of superficial vascular anomalies. Presse Med 2010; 39:457-64.

Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzi E, Tsambaos D. *Pyogenic granuloma: complete remission under occlusive imiquimod 5% cream*. Clin Exp Dermatol 2008; 33(4):454-6.

Hagen R, Ghareeb E, Jalali O, Zinn Z. *Infantile hemangiomas: what have we learned from propranolol?*. Curr Opin Pediatr. 2018 Aug;30(4):499-504

Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, *et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment*. Pediatrics 2006; 118(3):882.

Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, *et al. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development*. Pediatrics 2006; 117(3):698-703.

Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, *et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics*. J Pediatr 2007; 150(3):291-4.

Hermans DJJ, van Beynum M, Schultze-Kool LJ, *et al. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: A study of 20 cases with matched historical controls*. J Am Acad Dermatol 2011; 64:833-38.

Khandpur S, Sharma VK. *Successful treatment of multiple gingival pyogenic granulomas with pulsed-dye laser*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74(3):275-7.

Le Sage S, David M, Dubois J, Powell J, McCuaig CC, Théorêt Y, Kleiber N. *Efficacy and absorption of topical sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children: A case series*. Pediatr Dermatol. 2018 Jul;35(4):472-477.

Mulliken JB. *Classification of vascular birthmarks*. En Mulliken JB, Young AE. *Vascular birthmarks, hemangiomas and vascular malformations*. Philadelphia: Saunders, 1988:24.

Mulliken JB, Enjolras O. *Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links*. J Am Acad Dermatol 2004; 50(6): 875-82.

Nosher JL, Murillo PG, Liszewski M, *et al. Vascular anomalies: A pictorial review of nomenclature, diagnosis and treatment*. World J Radiol 2014; 6(9):677-92.

Rodríguez AMM, Ancer JRJ, Welsh O, González J. *Granuloma piógeno: correlación clinicopatológica*. Dermatología Rev Méx 1982; 26(1):28-43.

Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, *et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas*. J Am Acad Dermatol 2011; 64:827-32.

Spitz JL. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005: 122-25.

Taghinia AH, Upton J. *Vascular Anomalies*. J Hand Surg Am. 2018

Tamayo L, Ortiz DM, Orozco Covarrubias L, *et al. Therapeutic efficacy of interferon alpha-2b in infants with life threatening giant hemangiomas*. Arch Dermatol 1997; 1331:56771.

Tamayo-Sánchez L. *Hemangiomas infantiles y malformaciones vasculares cutáneas*. En: Ruiz-Maldonado R, Tamayo-Sánchez L, Durán-McKinster C, Orozco-Covarrubias ML. *Dermatología en la consulta pediátrica. Diagnóstico y tratamiento*. México. Editores de Textos Mexicanos 2008:11525.

Teixeira F, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L. *Granuloma piógeno. Estudio comparativo del manejo quirúrgico vs. electrofulguración*. Dermatología Rev Mex 1995; 39(1):26.

Turel A, Ozturkcan S, Sahin MT, Turkdogan P. *A rare sideeffect of systemic isotretinoin treatment: pyogenic granuloma*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17(5):609-11.

Wojcicki P, Wojcicka K. *Epidemiology, diagnostics and treatment of vascular tumours and malformations*. Adv Clin Exp Med 2014; 23:475-484.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 145

Xantogranuloma

Sinonimia

Xantogranuloma juvenil, nevoxantoendotelioma.

Definición

Síndrome histiocítico benigno de células mononucleares. Ocurre durante los primeros meses de vida o en adultos. Se caracteriza por una o varias neoformaciones pequeñas, de color rosado-amarillento que aparecen por brotes e involucionan solas. No se relaciona con anormalidades metabólicas. En la biopsia se encuentran histiocitos espumosos y células gigantes.

Datos epidemiológicos

Enfermedad rara de distribución mundial; se han registrado más de 300 casos en la bibliografía; es la más frecuente de las histiocitosis no Langerhans (anteriormente conocidas como no X).

No tiene predilección por raza o sexo; inicia en el primer año de vida (80%); predomina en lactantes varones (2 a 4:1), y es más rara en adultos (30 casos) y adolescentes, en quienes se observa entre los 20 y 40 años de edad.

Etiopatogenia

Síndrome histiocítico de clase II, o de células mononucleares benignas (histiocitosis no Langerhans). Es un proceso tumoral reaccional, granulomatoso, benigno y fibrohistiocítico, con proliferación de histiocitos sin gránulos de Langerhans, y negatividad para la proteína S-100 y OKT; comparte CD34 positivo con las otras histiocitosis de las células de Langerhans.

Clasificación

Clásico (juvenil) y solitario (del adulto).

Cuadro clínico

En 66% el xantogranuloma aparece antes de los seis meses de edad y en 20% es congénito. Predomina en cara, particularmente en párpados, tronco y parte proximal de las extremidades. Está constituido por una (75%) o muchas neoformaciones de aspecto *papular* o *nodular* de 1 a 2 mm de diámetro (forma micronodular) hasta 1 a 2 cm (forma macronodular o *gigante*), de color rosado-amarillento o café (marrón) rojizo, de consistencia firme; ocurre por brotes (fig. 145-1); puede haber formas *mixtas*, liquenoide, se ve coalescencia en *placas*, una forma desfigurante facial (tipo Cirano) y una subcutánea profunda. En adultos las lesiones son solitarias (75 a 80%), y predominan en un párpado.

También son formas del adulto el xantogranuloma necrobiótico y la xantogranulomatosis subcutánea. Son muy raras las formas sistémicas que tienen evolución agresiva y mal pronóstico; se presenta en pacientes con lesiones múltiples; puede haber complicaciones oculares (glaucoma, sangrado, ceguera), hepáticas, pulmonares, óseas, endocrinas y de sistema nervioso central. Se ha informado vinculación

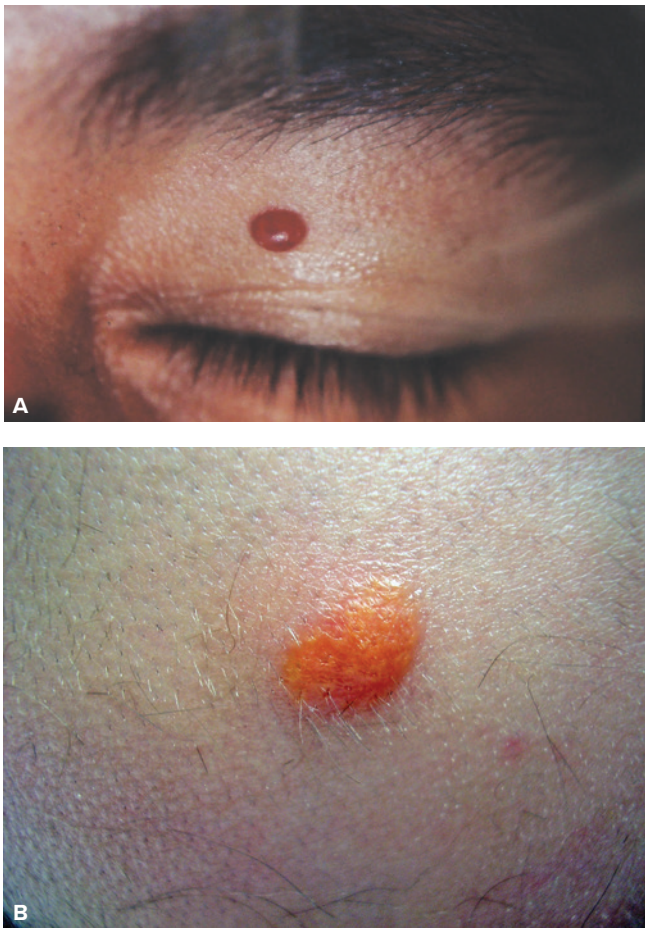


Figura 145-1. **A** y **B.** Xantogranuloma.

booksmedicos.org

con neurofibromatosis tipo I, leucemia mielomonocítica, enfermedad de Niemann Pick, urticaria pigmentosa y citomegalovirus.

Casi siempre involuciona por sí solo en 6 a 12 meses; es raro que persista 3 a 4 años; no deja cicatriz.

No existen anormalidades metabólicas, pero la presencia de xantogranulomas múltiples se ha relacionado con lesiones oculares (hemorragia y glaucoma) y viscerales antes del año de edad. Se ha informado vínculo con enfermedades mieloproliferativas, leucemia y neurofibromatosis (NF1), no se ha esclarecido la relación causal.

Datos histopatológicos

Epidermis irregular y acantósica. En dermis e hipodermis se presentan histiocitos con citoplasma claro y espumoso, rodeados de células de tipo xantoma o de Touton (gigantes, espumosas, con una zona central no espumosa rodeada de varios núcleos), que aumentan con la cronicidad (fig. 145-2); puede haber una variedad sin estas células. Es posible que se observen mastocitos, linfocitos y eosinófilos escasos. Hay vasodilatación y engrosamiento de las paredes vasculares. En los casos de una larga evolución existe fibrosis. Con técnica de tinción para grasas se aprecian los histiocitos vacuolados. La microscopia electrónica no revela gránulos de Birbeck, sino células con núcleo pleomorfo, y cuerpos densos irregulares y alargados. El estudio con inmunoperoxidasa permite confirmar la naturaleza histiocítica del infiltrado al usar marcadores específicos de macrófagos: anti-MAC 387 y anti-CD-68/Ki-M1P y factor XIIa; también resultan positivos OKM1, OKM5, LeuM1, Leu3 y HAM-56; son negativos para proteína S-100 y CD1a.

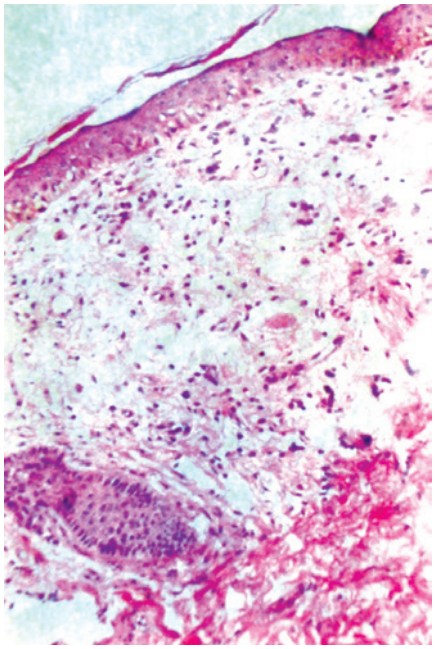


Figura 145-2. Xantogranuloma de células espumosas y de Touton (HE, 40×).

Datos de laboratorio

El perfil de lípidos resulta normal. En la mayoría de los casos puede ser útil la biopsia por aspiración con aguja fina. La dermoscopia muestra nubes con depósitos pálidos amarillentos, con bordes eritematosos, red de pigmento sutil, estrías blanquecinas y telangiectasias.

145a Síndromes histiocíticos

Constituyen un grupo variado de enfermedades que se caracterizan por infiltración y cúmulos de células de la línea de monocitos-macrófagos. Las histiocitosis de células de Langerhans (antes llamadas histiocitosis X) son trastornos caracterizados por proliferación clonal de histiocitos positivos para la proteína S-100 y CD1a, y que muestran gránulos de Birbeck. En 30% de los casos afectan la piel y su presentación es muy variada, desde cuadros localizados e inocuos hasta generalizados y potencialmente letales.

La actual clasificación las divide en 3 grupos dependiendo del número de lesiones y la localización afección: multisistémica de alto riesgo con presentación frecuente de un cuadro similar a dermatitis seborréica recalcitrante con lesiones purpúricas (antes Letterer-Siwe), multisistémica de bajo riesgo (Hand-SchüllerChristian) o afección de un sólo órgano o sistema (Hashimoto-Pritzker en piel y granuloma eosinófilo en hueso). Las histiocitosis de células no Langerhans, como el xantogranuloma y la histiocitosis cefálica benigna (fig. 145-3), son de células mononucleares benignas, afectan a niños y adultos, y curan solos; las enfermedades histiocíticas malignas son raras y propias del adulto.

Figura 145-3. Histiocitosis cefálica benigna.

booksmedicos.org

Diagnóstico diferencial

Xantomas (figs. 122-1 a 122-3), nevos (fig. 123-3), angiomas (fig. 144-3), mastocitosis (fig. 61-2), linfocitomas (fig. 157-7), dermatofibromas (fig. 155-1), granuloma piógeno (figs. 144-8 y 144-9), molusco contagioso (fig. 108-1), histiocitosis cefálica benigna (fig-145-3), síndromes histiocíticos.

Tratamiento

El tratamiento para el xantogranuloma es innecesario; desaparece solo. Puede requerirse radiación, glucocorticoides (véase cap. 169) o escisión; en casos de afección sistémica se administra quimioterapia.

Bibliografía

Aparicio G, Mollet J, Bartralot R, *et al*. *Eruptive juvenile xanthogranuloma associated with relapsing acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Dermatol 2008; 25(4):487-8.

Bains A, Parham DM. *Langerhans Cell Histiocytosis Preceding the Development of Juvenile Xanthogranuloma: A Case and Review of Recent Developments*. Pediatr Dev Pathol 2011; 14(6):480-4.

Caputo R, Marzano AV, Passoni E, Berti E. *Unusual variants of non-Langerhans cell histiocytoses*. J Am Acad Dermatol 2007; 57(6):1031-45.

Elie J, Watters AK. *"Juvenile" xanthogranuloma in a 77 year old man*. Int J Dermatol 1994; 33(6):438-41.

Fan R, Sun J. *Neonatal systemic juvenile xanthogranuloma with an ominous presentation and successful treatment*. Clin Med Insights Oncol 2011; 5:157-61.

Fassina A, Olivotto A, Cappellesso R, *etal*. *Fine-needle cytology of cutaneous juvenile xanthogranuloma and Langerhans cell histiocytosis*. Cancer Cytopathol 2011; 119(2):134-40.

Iglesias-Díez L, Guerra-Tapia A, Ortiz-Romero PL. *Tratado de Dermatología*. 2a ed. Madrid. McGraw-Hill Interamericana 2004:689-92.

Morán-Villaseñor E, Durán McKinster C, Orozco-Covarrubias L, *et al*. *Histiocitosis de células de Langerhans: nuevos conceptos moleculares y clínicos*. DCMQ 2018;16(1).

Shoo BA, Shinkai K, McCalmont TH, Fox LP. *Xanthogranulomas associated with hematologic malignancy in adulthood*. J Am Acad Dermatol 2008; 59(3):488-93.

Song M, Kim SH, Jung DS, *et al*. *Structural correlations between dermoscopic and histopathological features of juvenile xanthogranuloma*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25(3):259-63.

Szczerkowska-Dobosz A, Kozicka D, Purzycka-Bohdan D, *et al*. *Juvenile xanthogranuloma: a rare benign histiocytic disorder.* Postepy Dermatol Alergol 2014; 31(3):197-200.

Torok E, Daroczy J. *Juvenile xanthogranuloma: an analysis of 45 cases by clinical follow-up. Light and electron microscopy*. Acta Derm Venereol 1985; 65:167-9.

Vener C, Soligo D, Berti E, *et al*. *Indeterminate cell histiocytosis in association with later occurrence of acute myeloblastic leukaemia*. Br J Dermatol 2007; 156(6):1357-61.

Winkelmann RK. *Cutaneous syndromes of non-X histiocytosis: a review of the macrophage histiocyte diseases of the skin*. Arch Dermatol 1981; 117(10):667-72.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 146

Siringomas

Sinonimia

Siringomas eruptivos, hidradenoma eruptivo de Jacquet y Darier.

Definición

Tumores benignos pequeños que se producen a partir de los conductos excretores de las glándulas sudoríparas ecrinas. Pueden localizarse en párpados, aparecer de manera eruptiva en tronco, cuello y raíces de las extremidades, o ser generalizados.

Datos epidemiológicos

Son cosmopolitas y afectan a cualquier raza y sexo; la incidencia es más alta en asiáticos y afroamericanos. Predominan en mujeres jóvenes; pueden ser familiares; se han relacionado con síndrome de Down (20%).

Etiopatogenia

Hay controversia en cuanto al origen hereditario; desde el punto de vista histológico se derivan del conducto excretor de las glándulas sudoríparas ecrinas; algunos creen que para desarrollarse requieren un tejido conjuntivo laxo. En estudios de histoquímica y microscopia electrónica representan un adenoma de la porción intraepidérmica del conducto sudoríparo (acrosiringio). La prueba con anticuerpo monoclonal EKH6, que tiñe estructuras ductales ecrinas, resulta positiva. El inicio en la pubertad y la positividad para receptores de progesterona orientan hacia una influencia hormonal; también pueden ser desencadenados por medicamentos (antiepilépticos).

Clasificación

Formas palpebral, circunscrita, eruptiva, generalizada, atípicas y asociada a síndrome de Down.

Cuadro clínico

La *forma palpebral* (clásica) es la más frecuente; se inicia después de la pubertad, y continúa durante la adultez; se localiza en los párpados y la parte alta de las mejillas (fig. 146-1); origina lesiones del tamaño de la cabeza de un alfiler (1 a 3 mm), que son del color de la piel o ligeramente blanco-amarillentas. La *forma circunscrita* se observa en mejillas, vulva, pene, dorso de dedos y piel cabelluda; puede ser unilateral y lineal. La *forma eruptiva* predomina en jóvenes, aparece en la cara anterior del cuello, tronco, abdomen y porción proximal de las extremidades inferiores; también afecta nalgas y genitales, incluso el pene; se caracteriza por muchas neoformaciones pequeñas de 2 a 3 mm, del color de la piel o amarillentas, semiesféricas y aplanadas; algunas lesiones son persistentes; otras aparecen por brotes (fig. 146-2). La *forma generalizada* se presenta con lesiones profusas, aisladas o confluentes que predominan en tórax y región lumbar. Hay formas atípicas como liquen plano, milia y en placa. Se señala que los eruptivos se asocian al síndrome de Down, los palpebrales a los síndromes de Marfan y Ehlers-

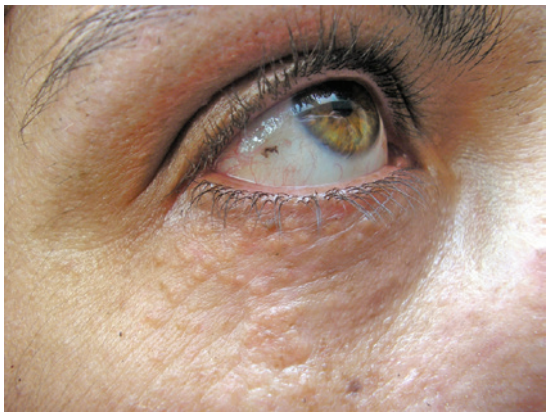


Figura 146-1. Siringomas palpebrales.

Figura 146-2 Siringomas eruptivos en cuello y tronco.

booksmedicos.org

Danlos y los miliares con atrofodermia vermiculada al síndrome de Nicolau Balus.

Ninguna de las formas causa síntomas; pueden presentarse de manera aislada o acompañar a síndromes que evolucionan con alteraciones del tejido conjuntivo; se han observado (al menos en el estudio histológico) en las alopecias areata, androgénica y cicatrizal.

Datos histopatológicos

En las dermis superficial y media aparecen muchos conductos quísticos, tapizados por dos hileras de células epiteliales planas, y cordones epiteliales sólidos (en forma de coma o renacuajo); es raro que se conecten con la epidermis y con estructuras ecrinas normales (fig. 146-3); dichos conductos están rodeados de estroma fibroso y llenos de una sustancia coloide o queratina (positiva en la tinción con ácido peryódico de Schiff [*periodic acid-Schiff*, PAS]) o de un material eosinófilo resistente a diastasa. Cuando existe rotura puede sobrevenir reacción a cuerpo extraño. Los siringomas suelen resultar positivos para los marcadores antígeno carcinoembrionario y EKH6. Hay una variante de células claras, con alto contenido de glucógeno y dispuestas en forma de estructuras glandulares, que se ha relacionado con diabetes mellitus.

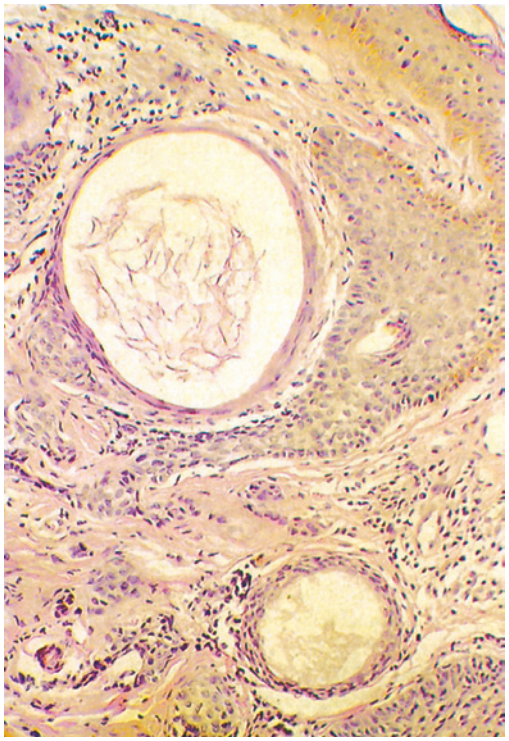


Figura 146-3. Siringoma (HE, 20×).

Diagnóstico diferencial

Tricoepitelioma (fig. 147-1), liquen plano (fig. 49-8), seudoxantoma elástico, xantelasma (fig. 122-1), xantomas eruptivos (fig. 122-2), verrugas planas (fig. 113-7), molusco contagioso (fig. 108-1), quistes eruptivos vellosos, secundarismo sifilítico (figs. 51-5 y 51-6), hidrocistomas ecrino y apocrino (fig. 146-4) e hidradenoma.

146a • Hidrocistoma ecrino

Es una lesión única (tipo Smith), que se presenta en cara, sobre todo en mejillas y párpados; es pequeña, quística y de superficie semitransparente o azulada (fig. 146-4); en ocasiones aumenta de tamaño durante el verano y mejora en invierno. Cuando es múltiple (tipo Robinson) predomina en cara, y se relaciona con clima caliente, hiperhidrosis y enfermedad de Graves. En la biopsia es un quiste rodeado de dos capas de células cúbicas; el contenido es eosinófilo, a veces se conecta con un conducto ecrino.

146b • Hidradenoma ecrino

Sinonimia

Acrospiroma ecrino, hidradenoma nodular o quístico.

Definición

Es una lesión de 2 cm de diámetro, quística, cubierta de piel normal o de color rojo-azulado y sin características topográficas peculiares; predomina en la piel cabelluda, cara, tronco y abdomen. En el estudio histológico es un tumor polilobulado con dos tipos de células: poligonales (con núcleo redondo o fusiforme y citoplasma basófilo) y redondas

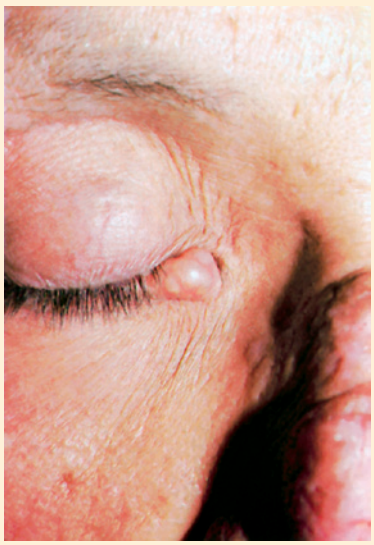


Figura 146-4. Hidrocistoma en un párpado..

booksmedicos.org

(con citoplasma eosinófilo pálido); puede tener áreas sólidas y quísticas llenas de mucina.

146c • Hidrocistoma apocrino o cistadenoma

Aparece principalmente en cara, casi siempre cerca de los ojos. Es un tumor solitario quístico de unos milímetros a 1.5 cm, translúcido o azulado (fig. 146-4). Puede haber lesiones múltiples o relacionarse con el nevo sebáceo. El estudio histológico revela espacios quísticos con prolongaciones papilares; la superficie interna muestra células secretoras con secreción "por decapitación"; en ocasiones se observan células mioepiteliales periféricas; el color puede deberse a lipofuscina, melanina o hemosiderina.

Dermatoscopia

En la dermatoscopia toda la lesión es homogénea con vasos arborizantes.

Tratamiento

Ninguno es realmente eficaz. Empero, se trata de un problema estético, que en general no lo requiere. No está clara la utilidad de la aplicación diaria local de atropina al 1% ni de retinoides por vía tópica como tretinoína al 0.5 a 0.1% o por vía sistémica (véase cap. 169). Pueden utilizarse 1 o 2 pases con ácido tricloroacético al 35%, que al parecer sólo brinda mejoría transitoria. También se han usado láser de CO_2 fraccionado (fototermólisis fraccional), criocirugía, dermabrasión o electrofulguración. La mejor opción son técnicas microquirúrgicas; puede aplicarse la de Maloney (corte con tijeras muy pequeñas o de Castroviejo), aguja con aislante, conectada al electrocauterio y aplicación de radiofrecuencia ablativa intralesional durante 1 segundo cada 2 o 3 semanas, o una variante de esta, la de Moreno-González, en que se corta horizontalmente con hoja de bisturí del número 11, empleando como gancho una aguja hipodérmica fina; se deja cerrar por segunda intención. La hemorragia se controla con presión o con cloruro de aluminio al 20%. Se extirpan 4 a 6 lesiones de menos de 2 mm cada 2 a 3 semanas. En los hidrocistomas apocrinos también se usa la triamcinolona por vía intralesional.

Bibliografía

Akita H, Takasu E, Washimi Y, *et al. Syringoma of the face treated with fractional photothermolysis*. J Cosmet laser Ther 2009; 11(4):216-9.

Anandasabapathy N, Soldano AC. *Multiple apocrine hidrocystomas*. Dermatol Online J 2008; 14(5):12.

Berke A, Grant-Kels JM. *Eccrine sweat glands disorders: Part I-Neoplasms*. Int J Dermatol 1994; 33(2):79-85.

Cho SB, Kim HJ, Noh S, *et al. Treatment of syringoma using an ablative 10,600-nm carbon dioxide fractional laser: a prospective analysis of 35 patients*. Dermatol Surg 2011; 37(4):433-8.

Fernández S, Vega E, Arenas R. *Hidrocistomas ecrinos múltiples. Reporte de nueve casos faciales*. Dermatología Rev Mex 2002; 46(2): 75-77.

Gálvez MV, Mendiola M, Sánchez P, *et al. Siringomas eruptivos de distribución en bañador*. Med Cután Iber Lat Am 2001; 29(5):280-3.

Hong SK, Lee HJ, Cho SH, *et al. Syringomas Treated by Intralesional Insulated Needles without Epidermal Damage*. Ann Dermatol 2010;22(3):367-9.

Huang LP, Zhang L, Wang XL, *et al. A technique for periorbital syringomas: intralesional radiofrequency ablation.* Int J Ophthalmol 2012; 5(2):181-5.

Jackson ML, Newman E, Nelson F, *et al. Syringomas on the buttocks: case report*. Cutis 2010; 86(5):259-60.

Lee SJ, Goo B, Choi MJ, *et al. Treatment of periorbital syringoma by the pinhole method using a carbon dioxide laser in 29 Asian patients*. J Cosmet Laser Ther 2015;17(5):273-6.

Martínez G, Mercadillo P, Peniche J, *et al. Siringomas: estudio clínico-patológico de 46 casos. Dermatología Rev Mex* 2002;46(1): 10-4.

Moreno González J, Ríos Arizpe S. *A modified technique for excision of syringomas*. J Dermatol Surg Oncol 1989; 15: 796-8.

Moreno-Collado CA, Sánchez V, Flores A, Benito RE. *Siringoma eruptivo. Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico efectuado en cuatro pacientes adultos*. Dermatología Rev Mex 2001;45(5):227-39.

Oztürk F, Ermertcan AT, Bilaç C, Temiz P. *A case report of postpubertal eruptive syringoma triggered with antiepileptic drugs*. J Drugs Dermatol 2010; 9(6):707-10.

Resende C, Araújo C, Santos R, *et al. Late-onset of eruptive syringomas: a diagnostic challenge*. An Bras DermatoL 2015;90(3 Suppl 1):239-41.

Rungananchai C, Triwongwaranat D. *Plaque-Type Syringoma: A Case Report*. Case Rep Dermatol. 2017 Oct 4;9(3):190-193. doi: 10.1159/000481193. eCollection 2017 Sep-Dec.

Zaballos P, Bañuls J, Medina C, *et al. Dermoscopy of apocrine hidrocystomas: a morphological study*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28(3):378-81.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 147

Tricoepitelioma

Sinonimia

Epitelioma adenoide quístico, tumor de Brooke.

Definición

Genodermatosis autosómica dominante, originada en el complejo pilosebáceo; aparece durante la niñez, y se caracteriza por pequeñas neoplasias perladas centrofaciales; en adultos puede ser único.

Datos epidemiológicos

Es raro. Se ve en ambos sexos; predomina en mujeres; aparece durante la niñez o tras la pubertad; el solitario es propio de adultos.

Etiopatogenia

No se han establecido las bases moleculares, si bien se considera que participa un gen supresor tumoral. En la forma múltiple, la herencia es autosómica dominante; se trata de un síndrome familiar relacionado con células germinativas no diferenciadas de la unidad folículo-sebácea-apocrina; tiene origen común con el cilindroma en las células de la matriz del pelo, y es más profundo que el tricofoliculoma. Se ha considerado una variante del tricoblastoma. El tricoepitelioma desmoplásico tiene diferenciación folicular, pero también se han mencionado líneas de glándulas sudoríparas o sebáceas.

Clasificación

Múltiple, solitario y desmoplásico.

Cuadro clínico

La *forma múltiple* se presenta desde la niñez o luego de la pubertad. Se caracteriza por muchas neoformaciones pequeñas, de 2 a 8 mm de diámetro, redondeadas, firmes, de color blanquecino o translúcidas, de aspecto perlado y a veces de color rosa pálido, situadas en la parte central de la cara, y pocas veces en el cuello y en el extremo proximal de las extremidades, o en el tronco (fig. 147-1). Casos muy extensos dan una facies leonina.

Figura 147-1. Tricoepiteliomas.

Evolucionan por brotes; por lo general persisten de por vida; algunas muestran involución o se ulceran. Se relacionan con cilindromas en el síndrome de Brooke-Spiegler o epitelioma adenoide quístico (espiradenoma, *milia* y cilindroma multifocal); existe controversia en torno a cualquier transformación con el tiempo en carcinoma basocelular, o su confusión histológica con este tumor. La *forma solitaria* casi siempre genera una lesión gigante, de aspecto nodular, de 5 a 8 mm de diámetro, con telangiectasias, y se localiza en cara, tronco o región perianal. La variedad *desmoplásica* se presenta en mujeres jóvenes en la cara, por lo general tiene aspecto papular o es una placa anular de menos de 2 cm de diámetro y de crecimiento rápido.

Datos histopatológicos

Ocurre queratinización repentina, en la que se observan quistes de queratina rodeados de un estroma fibroso; la periferia muestra células basales en empalizada que pueden confundirse con carcinoma basocelular (fig. 147-2). Puede haber una zona central de material eosinófilo amorfo, material graso, calcificaciones y reacción granulomatosa. En la variedad desmoplásica se observan cordones de células basaloides dispuestos entre gruesos y excesivos fascículos de colágeno (desmoplasia) y quistes de queratina; ha mostrado vínculo con nevos compuestos y osificación. La forma soli-

booksmedicos.org

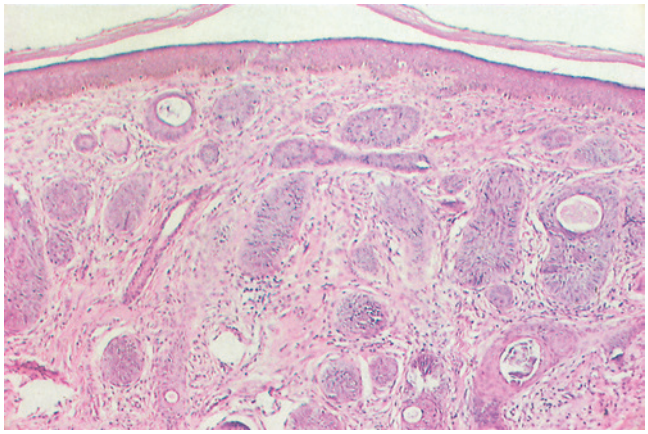


Figura 147-2. Tricoepitelioma (HE, 20×).

taria es más profunda y se relaciona con un estroma mixoide. Al evaluar por medio de estudio inmunohistoquímico la expresión de p27kip1, se ha encontrado expresión más baja en carcinomas basocelulares.

Diagnóstico diferencial

Angiofibromas de la enfermedad de Pringle (figs. 55-1 a 55-3), nevos (fig. 123-3), molusco contagioso (fig. 108-1), siringomas (fig. 146-1), carcinoma basocelular (figs. 152-1 y 152-2) y su variedad morfeiforme, quistes de *milium* (fig. 142-2), hiperplasia sebácea (fig. 141-7) y esclerodermia (fig. 35-3).

Dermatoscopia

Se observa una coloración de fondo blanco-marfil con telangiectasias arborizantes, pero no se aprecian estructuras en hoja ni nidos ovoides como en el carcinoma basocelular.

Datos de laboratorio

En la microscopia confocal es muy difícil distinguirlo del carcinoma basocelular.

Tratamiento

Es innecesario, la forma solitaria puede removerse quirúrgicamente. Con fines estéticos puede realizarse legrado (curetaje) y electrodesecación, dermabrasión, criocirugía o tratamiento con láser de CO_2. No se ha valorado lo suficiente la radioterapia y se ensaya el sirolimus tópico al 1%. En la forma desmoplásica se puede usar imiquimod como adyuvante o intervención quirúrgica micrográfica de Mohs. Es muy frecuente la recidiva.

Bibliografía

Arits AH, Parren LJ, van Marion AM, *et al. Basal cell carcinoma and trichoepithelioma: a possible matter of confusion*. Int J Dermatol 2008; 47 Suppl 1:13-7.

Aygun C, Blum JE. *Trichoepithelioma 100 years later: a case report supporting the use of radiotherapy*. Dermatology 1993; 187(3): 209-12.

Clarke J, Ioffreda M, Helm KF. *Multiple familial trichoepitheliomas: a folliculosebaceous-apocrine genodermatosis*. Am J Dermatopathol 2002; 24(5):402-5.

Karikal A, Shetty P, Karikal A, Shetty SR. *Multiple trichoepitheliomas: A rare occurrence.* South Asian J Cancer 2013; 2(2):54.

Kazakov DV. *Brooke-Spiegler. Syndrome and Phenotypic Variants: An Update*. Head Neck Pathol 2016; 10(2):125-30.

Lee KH, Kim JE, Cho BK, *et al. Malignant transformation of multiple familial trichoepithelioma: case report and literature review*. Acta Derm Venereol 2008; 88(1):43-6.

Long SA, Hurt MA, Santa Cruz DJ. *Immature trichoepithelioma: report of six cases.* J Cutan Pathol 1988; 15:353-8.

Mamelak AJ, Goldberg LH, Katz TM, *et al. Desmoplastic trichoepitelioma*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:102-6.

Mapar MA, Ranjbari N, Afshar N, *et al. Severely disfiguring multiple familial trichoepitheliomas with basal cell carcinoma.* Indian J Dermatol Venereol Leprol 2014; 80(4):34952.

Parren LJ, Bauer B, Hamm H, Frank J. *Brooke-Spiegler syndrome complicated by unilateral hearing loss*. Int J Dermatol 2008; 47 Suppl 1:56-9.

Sánchez V, González S. *Tricoepitelioma*. Monogr Dermatol 2011; 24:115-17.

Seo SH, Kim GW, Sung HW. *Imiquimod as an adjuvant treatment measure for desmoplastic trichoepithelioma*. Ann Dermatol 2011; 23(2):229-31.

Shehan JM, Huerter CJ. *Desmoplastic trichoepithelioma: report of a case illustrating its natural history*. Cutis 2008; 81(3):236-8.

Singh S, Sondhi P, Yadav D, *et al. Multiple Familial Trichoepitheliomas Presenting as Leonine Facies*. Indian Dermatol Online J 2017; 8(5):358-360.

Tu JH, Teng JM. *Use of topical sirolimus in the management of multiple familial trichoepitheliomas.* Dermatol Ther. 2017 Mar;30(2). doi: 10.1111/dth.12458. Epub 2017 Jan 30.

Wang Q, Ghimire D, Wang J, *et al. Desmoplastic trichoepithelioma: A clinicopathological study of three cases and a review of the literature*. Oncol Lett 2015; 10(4):2468-2476.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 148

Queratoacantoma

Sinonimia

Úlcera crateriforme de la cara, molusco sebáceo.

Definición

Neoformación cutánea queratinocítica benigna derivada del folículo piloso, que crece con rapidez a expensas del epitelio y produce un aspecto histológico maligno de carcinoma espinocelular; para algunos se trata de una variante de éste por su destrucción local y posibilidad de metastatizar. Tiende a mostrar involución espontánea, pero dada su confusión histopatológica con un carcinoma, el mejor tratamiento es la extirpación quirúrgica.

Datos epidemiológicos

Es relativamente raro, pero dos veces más frecuente que el carcinoma espinocelular. Suele observarse en personas de piel blanca entre el quinto y séptimo decenios de la vida (80%). Predomina en varones, con una proporción de 3:1. El tipo familiar múltiple se presenta en adolescentes.

Etiopatogenia

Es el prototipo del seudocáncer, dado el aspecto histológico maligno y comportamiento biológico benigno en muchos casos. Parecen ser factores de riesgo importantes la exposición a rayos ultravioleta y a ciertas sustancias químicas carcinogénicas (tabaquismo), así como la inmunosupresión, el traumatismo local, y factores genéticos. Se presenta en el síndrome de Muir-Torre de seguro por un factor genético, lo mismo en los múltiples que se observan en familias escocesas. Se origina en el infundíbulo del folículo piloso. En formas solitarias se han detectado virus del papiloma humano (VPH)-25 (50%), VPH-19 y VPH-48.

El espacio intercelular es menos amplio que en el carcinoma espinocelular, y la proliferación celular es mayor. En estudios de DNA se encuentra aneuploidía, lo que orienta más hacia neoplasia que hacia una reacción de hiperplasia. La regresión del queratoacantoma no parece estar mediada por mecanismos inmunitarios, sino que sigue más bien la regresión natural del folículo piloso y es el resultado de algunos mecanismos de apoptosis.

En la mucosa oral depende de glándulas sebáceas ectópicas. De manera paradójica, la podofilina y el imiquimod usados en el tratamiento del queratoacantoma, pueden inducir este último; por igual se ha señalado que vemurafenid parece colaborar con la infección del VPH en el desarrollo de tumores.

Clasificación

Es solitario (típico o localizado) y múltiple (tipo Ferguson-Smith). Las variedades son: gigante, multinodular, subungueal, verrugoso, persistente múltiple, eruptivo generalizado (Grzybowski), centrífugo marginal, seudorrecidivas, reactivo, inducido químicamente, en inmunodeprimidos, de mucosas, disqueratósico, y vinculado con otras dermatosis, como xeroderma pigmentoso, nevo sebáceo y síndrome de Muir-Torre.

Cuadro clínico

Suele afectar partes expuestas a la luz solar (74%) en cara y extremidades superiores, principalmente en antebrazos y manos (17%). Hay cuatro etapas de evolución rápida hasta la desaparición espontánea. La etapa inicial o proliferativa pasa inadvertida; es un pequeño levantamiento hemisférico del color de la piel que se desarrolla en días. La etapa de maduración culmina en 3 a 4 semanas; es un tumor en forma de domo, de uno o pocos centímetros, firme, no doloroso, bien delimitado, móvil, con un cráter central lleno de queratina y un borde eritematoso con telangiectasias (figs. 148-1 a 148-4). La etapa de involución aparece en 6 a 8 semanas; se observan disminución de tamaño y pérdida de la consistencia previa. La *etapa de cicatrización* ocurre en 2 a 3 meses; queda una cicatriz deprimida.

Figura 147-1. Queratoacantoma en etapa inicial..

booksmedicos.org

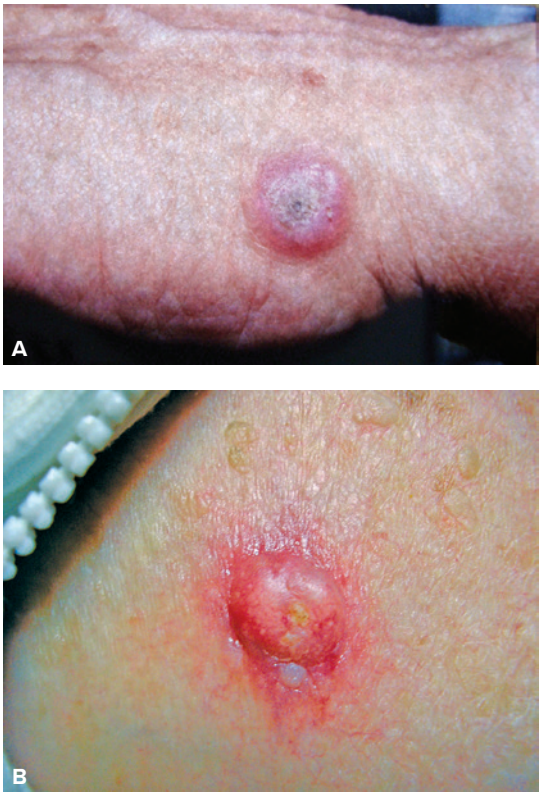


Figura 147-2. A y B. Queratoacantoma: etapa de maduración.

Figura 147-3. Queratoacantoma típico.

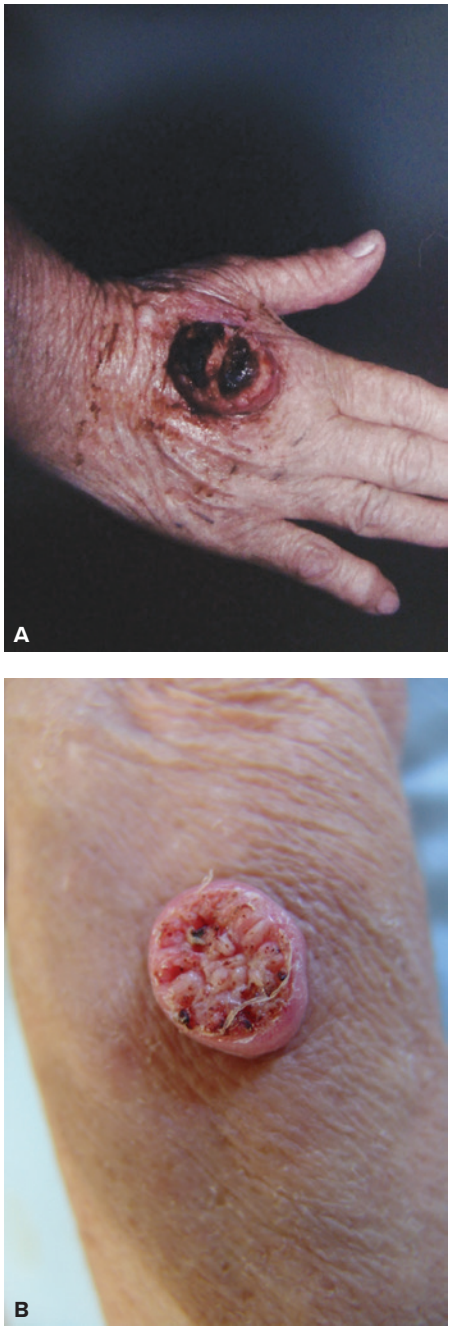


Figura 147-4. A. Carcinoma espinocelular con imagen de queratoacantoma. **B.** Queratoacantoma con imagen de carcinoma espinocelular.

Las recidivas son excepcionales; su persistencia sugiere carcinoma espinocelular. Si mide más de 2 a 3 cm se considera gigante. La variedad marginal centrífuga se caracteriza por crecimiento periférico progresivo y curación central. Se relaciona con el síndrome de Muir-Torre, que consta de tumores sebáceos cutáneos, cáncer visceral (adenocarcinoma gastrointestinal, pulmonar o genitourinario) y pólipos del colon. Excepcionalmente se manifiesta como cuerno cutáneo.

booksmedicos.org

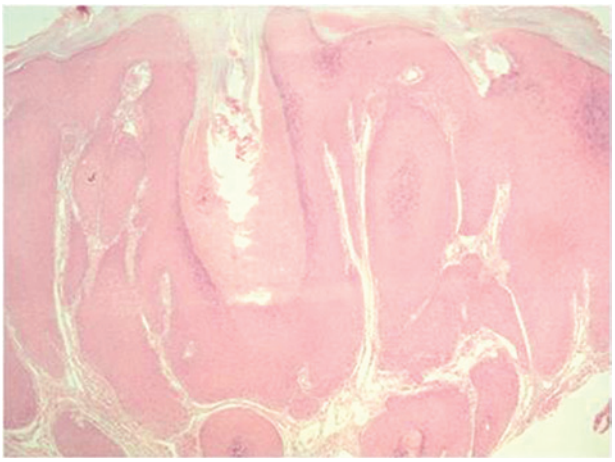


Figura 148-5. Queratoacantoma (HE, 10×).

Datos histopatológicos

Lo ideal es que la biopsia sea fusiforme, y que incluya piel sana y parte del cráter, de ser posible translesional, y hasta tejido celular subcutáneo. Para algunos es un carcinoma epidermoide *in situ*. En la etapa proliferativa existe una invaginación epidérmica con cordones epiteliales que sobresalen en la dermis y dan la impresión de labios o pilares; en las capas superficiales se presentan abundantes mitosis normales, pero también pueden ser atípicas y extenderse hacia planos profundos (fig. 148-5). La parte central muestra un cráter grande e irregular, lleno de material córneo, y se aplana en etapas involutivas. En la dermis hay abundantes infiltrados inflamatorios.

La presencia de infiltración perivascular (CD34) y perineural indica un potencial agresivo del tumor (S-100). Se nota supervivencia de fibras elásticas en las masas epiteliales. Puede haber células multinucleadas de tipo cuerpo extraño, o reacción liquenoide.

El estudio inmunohistoquímico muestra Ki67 disminuido y syndecan 1 aumentado en queratoacantoma y a la inversa en el carcinoma epidermoide, pero expresión de cifras altas del factor nuclear kappa B p50.

Diagnóstico diferencial

Carcinomas espinocelular (fig. 153-2) y basocelular (fig. 152-1), molusco contagioso (fig. 108-1), condiloma acuminado gigante (fig. 114-2), verruga vulgar (fig. 113-1), queratosis actínica hipertrófica (fig. 151-1B), disqueratoma verrugoso, cromoblastomicosis (fig. 101-2), blastomicosis norteamericana. En la etapa de maduración la biopsia resulta casi idéntica al carcinoma espinocelular. Por la dermatoscopia se ven más vasos arborizantes y de mayor calibre que en carcinoma epidermoide.

Tratamiento

Rara vez desaparece solo; se ha señalado involución más rápida tras la biopsia. Si persiste la lesión se debe tratar como carcinoma epidermoide. Se usa imiquimod en crema al 5% cinco veces por semana durante tres meses. La infiltración prequirúrgica de metotrexato permite una operación menos agresiva (véase cap. 169).

En formas gigantes está indicada la intervención quirúrgica micrográfica de Mohs. En manos expertas podría utilizarse electrodesecación y raspado (curetaje), criocirugía, dosis pequeñas de rayos X (100 a 600 rad), 5-fluorouracilo por vía local e intralesional, metotrexato (véase cap. 169), bleomicina o interferón-α2, triamcinolona y podofilina por vía intralesional, factor de transferencia, acitretina o terapia fotodinámica.

Bibliografía

Cribier B. *Keratoacanthoma? Better to say "squamous cell carcinoma, keratoacanthoma type*. Ann Dermatol Venereol 2008; 135(8-9):541-6.

Foxton G, Delaney T. *Eruptive keratoacanthoma and squamous cell carcinoma complicating imiquimod therapy: response to oral acitretin*. Australas J *Dermatol* 2011;52(1):66-9.

Fujii M, Honma M, Takahashi H *et al. The nuclear factor kappa B p50 subunit and cortactin as markers to distinguish between keratoacanthoma and well-differentiated squamous cell carcinoma*. 2011;36:788-792.

García-Zuazaga J, Ke M, Lee P. *Giant keratoacanthoma of the upper extremity treated with mohs micrographic surgery: a case report and review of current treatment modalities*. J Clin Aesthet Dermatol 2009;2(8):22-5.

Holderfi eld M, Lorenzana E, Weisburd B, *et al. Vemurafenib cooperates with HPV to promote initiation of cutaneous tumors*. Cancer Res 2014; 74(8):2238-45.

Iglesias-Díez L, Guerra-Tapia A, Ortiz-Romero PL. *Tratado de Dermatología*. 2a ed. Madrid. *Interamericana McGraw-Hill* 2004:622-4.

Jeon HC, Choi M, Paik SH, *et al. Treatment of keratoacanthoma with 5% imiquimod cream and review of the previous report*. Ann Dermatol 2011; 23(3):357-61.

Khaled A, Kourda M, Fazaa B *et al. Multiple keratoacanthoma centrifugum marginatum*. Dermatol Online 2010; 16(10):16.

Kwiek B, Schwartz RA. *Keratoacanthoma (KA): An update and review*. J Am Acad Dermatol 2016 Jun;74(6):1220-33.

Lachiewicz AM, Wilkinson TM, Groben P, *et al. Muir-Torre syndrome*. Am J Clin Dermatol 2007;8(5):315-9.

Lammoglia-Ordiales L, Toussaint-Caire S, Contreras-Barrera M, *et al. Assessment of syndecan-1 (CD138) and Ki-67 expression for differentiating keratoacanthoma and squamous cell carcinoma*. J Drugs Dermatol 2013;12(3):e53-8.

booksmedicos.org

Martorell-Calatayud A, Requena C, Nagore E, *et al. Intralesional Infusion of Methotrexate as Neoadjuvant Therapy Improves the Cosmetic and Functional Results of Surgery to Treat Keratoacanthoma: Results of a Randomized Trial*. Actas Dermosifi liogr 2011;37(11):1709.

Pinkus H, Mehregan AH. *Premalignant skin lesions*. Clin Plast Surg 1980; 7(3):289-300.

Pyne JH, Windrum G, Sapkota D, Wong JC. *Keratoacanthoma versus invasive squamous cell carcinoma: a comparison of dermatoscopic vascular features in 510 cases*. Dermatol Pract Concept 2014 31;4(3):37-41.

Schwartz RA. *Keratoacanthoma*. J Am Acad Dermatol 1994; 30(1): 1-19.

Schwartz RA. *Keratoacanthoma: a clinic-pathologic enigma*. Dermatol Surg 2004;30(2 Pt 2):326.

Scola N, Segert HM, Stücker M, *et al. Ki-67 may be useful in differentiating between keratoacanthoma and cutaneous squamous cell carcinoma*. Clin Exp Dermatol 2014;39(2):216-8.

Takai T. *Advances in histopathological diagnosis of keratoacanthoma*. J Dermatol 2017 Mar;44(3):304-314.

Vergilis-Kalner IJ, Kriseman Y, Goldberg LH. *Keratoacanthomas: overview and comparison between Houston and Minneapolis experiences*. J Drugs Dermatol 2010 Feb;9(2):117-21.

Yang JH, Kim DH, Lee JS, *et al. A case of cutaneous horn originating from keratoacanthoma.* Ann Dermatol 2011;23(1): 89-91.

Zargaran M, Baghaei F. *A clinical, histopathological and immunohistochemical approach to the bewildering diagnosis of keratoacanthoma*. J Dent (Shiraz) 2014; 15(3):91-7.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 149

Poroma ecrino

Definición

Proliferación benigna de la porción intraepidérmica del conducto excretor sudoral ecrino (acrosiringio); se caracteriza por una neoformación única, blanda, de color rosado y asintomática, que aparece por lo regular en las plantas de los pies, palmas de las manos o piernas. Cuando es múltiple recibe el nombre de poromatosis ecrina.

Datos epidemiológicos

Es raro, afecta a ambos sexos, es más frecuente en mujeres después de los 40 años de edad. En México la prevalencia es baja (0.005 a 0.018), se han publicado 219 casos, 52% del sexo femenino, de 10 a 95 años de edad, en 60% son no pigmentados, y más frecuentes en miembros inferiores (42%).

Etiopatogenia

Parece derivarse de células pluripotenciales o poroides de la zona transicional entre los segmentos dérmico e intraepidérmico del conducto excretor ecrino (acrosiringio); las queratinas K5/K14, que predominan en células basales, se expresan en todas las células poroides (cap. 1). En sus formas pigmentadas se ha atribuido a secreción de un factor de crecimiento de melanocitos a partir de células tumorales. Se ha relacionado con traumatismos, embarazo, daño actínico, inmunosupresión, radioterapia, quimioterapia, terapia con electrones para micosis fungoide y se ha asociado con nevo sebáceo. Se han descrito 20 casos de poromatosis ecrina, con 2 a más de 100 lesiones, en 11 había antecedente de quimioterapia, radiación o trasplante de médula ósea debido a neoplasias malignas.

Cuadro clínico

Se localiza en las plantas de los pies (60%) y las piernas, y con menor frecuencia en las palmas de las manos y otros sitios, como cara, cuello, tórax y rara vez periungueal. Se caracteriza por una tumoración habitualmente única y pequeña, de 1 a 3 cm de diámetro, de color rosado y consistencia blanda, que semeja tejido de granulación; es de crecimiento lento, asintomática y de evolución benigna (figs. 149-1 y 149-2); puede ser sésil o ligeramente pediculado y, rara vez, pigmentado; en ocasiones es verrugoso o ulcerado, cuando

Figura 149-1. **A** y **B.** Poroma ecrino.

son múltiples se llama poromatosis ecrina y da origen a porocarcinoma (18%); este predomina en las extremidades inferiores entre los 60 y 70 años de edad, es mayor de 2 cm, exofítico, sangrante, recurrente y suele ser metastásico.

Datos histopatológicos

Se ubica en la epidermis y dermis. Hay cordones de células basaloides pequeñas y uniformes, con núcleo oval, puentes intercelulares, glucógeno abundante y en ocasiones melanina. Se origina en la epidermis y prolifera de manera endofítica y radiada (figs. 149-3 y 149-4). Existen formaciones

booksmedicos.org

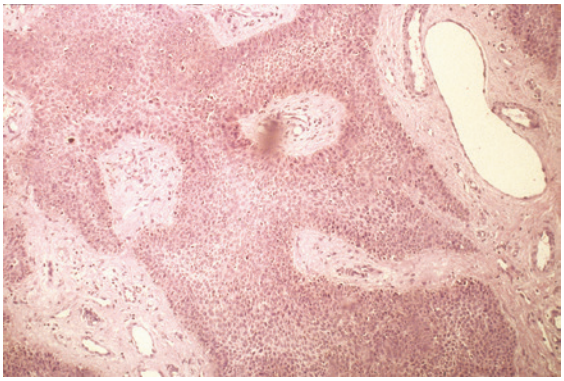


Figura 149-2. Poroma ecrino.

ductales, con células luminales positivas al ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff* [PAS]) y resistentes a diastasa.

Desde el punto de vista histológico se ha definido como un grupo de cuatro neoplasias epiteliales benignas de células similares a las del conducto ecrino intradérmico o su segmento intraepidérmico o acrosiringial: 1) hidroacantoma simple (restringido a la epidermis); 2) poroma ecrino, que es dermoepidérmico; 3) tumor del conducto ecrino o tumor dérmico ductal, de localización intradérmica, y 4) hidradenoma poroide o ecrino, que también se considera una variante del anterior. Puede haber calcificación, así como diferenciación sebácea, apocrina y folicular (poroma apocrino). El antígeno carcinoembrionario puede identificar ductos ecrinos y apocrinos. Las células malignas son ricas en glucógeno.

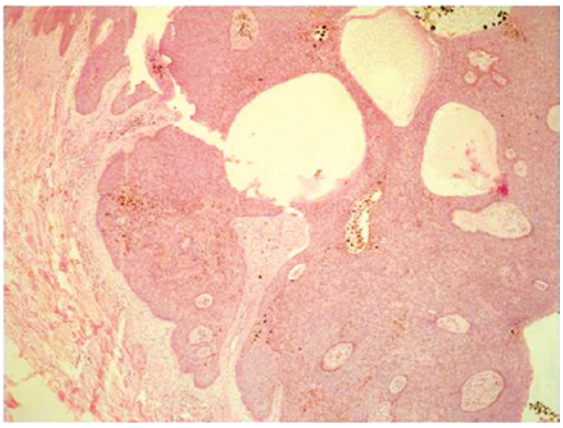


Figura 149-3. Poroma ecrino (HE, 20×).

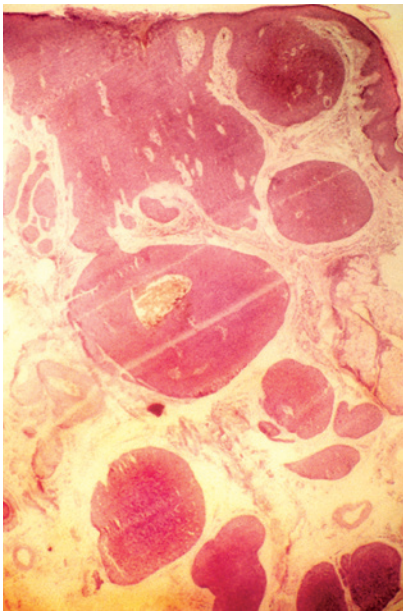


Figura 149-4. Poroma ecrino (HE, 40×)

Diagnóstico diferencial

Granuloma piógeno (figs. 144-8 y 144-9), melanoma amelánico (fig. 154-11), verruga plantar (fig. 113-9), histiocitoma (fig. 139-3), carcinoma basocelular (figs. 152-1 y 152-2), nevo intradérmico (fig. 123-5), fibroma blando (fig. 139-1), poroma apocrino, hidroacantoma simple pigmentado; en el estudio histológico, con queratosis seborreica (fig. 141-6).

Dermatoscopia

En la variante no pigmentada la dermatoscopia es muy diversa, debido a que puede mostrar halos blanquecinos perivasculares y una combinación de los siguientes patrones vasculares: vasos en horquilla (*hairpin vessels*) alargados e irregulares, combinación de vasos puntiformes y vasos lineales irregulares, patrón vascular en hojas y flores, lagunas rojas y patrón vascular polimorfo y vasos glomerulares o arborizantes.

Tratamiento

Extirpación quirúrgica y en porocarcinoma márgenes amplios.

Bibliografía

Avilés-Izquierdo JA, Velázquez-Tarjuelo D, Lecona-Echevarría M, Lázaro-Ochaita P. *Características dermoscópicas del poroma ecrino*. Actas Dermosifiliogr 2009; 100(2):133-6.

Berke A, Grant-Kels JM. *Eccrine sweat gland disorders: Part 1-neoplasms*. Int J Dermatol 1994; 33(2):79-85.

booksmedicos.org

Brown CW Jr, Dy LC. *Eccrine porocarcinoma*. Dermatol Ther 2008; 21(6):433-8.

Deckelbaum S, Touloei K, Shitabata PK, *et al*. *Eccrine poromatosis: case report and review of the literature. Int J Dermatol* 2014; 53(5):543-8.

Domínguez EAE, Ortega BC, Quiñones VR, González RR. *Dermoscopy of non-pigmented eccrin poromas: study of Mexican cases*. Dermatol Pract Conc 2013; 3(1):7.

Ferrari A, Buccini P, Silipo V, *et al*. *Eccrine poroma: a clinicaldermoscopic study of seven cases*. Acta Derm Venereol 2009; 89(2):160-4.

Fierro-Arias L, Calderón L, Peniche-Castellanos A, Mercadillo-Pérez P. Periungual eccrine poroma. J Cutan Med Surg 2015;19(1):84-6.

Flux K, Eckert F. *Apocrine poroma: A relatively little known skin tumor with multilineage differentiation.* Pathologe 2014; 35(5):456-61.

Fujii K, Aochi S, Takeshima Ch, *etal*. *Eccrine poromatosis associated with polychemotherapy.* Acta Derm Venereol 2012; 92: 687-90.

Hashizume S, Ansai S, Matsuoka Y, *et al*. *Case of multiple apocrine poroma in a patient without receiving radiation or chemoterapy.* J Dermatol 2014; 41(2):174-5.

Jiménez HF, Caballero CAM, Champet AM, Ramos GA. *Poroma ecrino atípico*. Rev Cent Dermatol Pascua 2008; 17(2):62-4.

Kose R, Coban YK, Ciralik H. *Eccrine porocarcinoma arising from preexisting eccrine poroma of the scalp after radiotherapy for cervical cancer*. Dermatol Online J 2006; 12(6): 18.

Kushige Y, Yamamoto T, Okubo Y, Tsuboi R. *Poroma with sebaceous differentiation: report of three cases*. Australas J Dermatol 2010; 51(2):131-4.

Lacy RM, Vega E, Domínguez L, Guevara E. *Poroma: estudio clínico-patológico de 45 casos*. Med Cut Iber Lat Am 2003; 31(1):17-22.

Langbein L, Cribier B, Schirmacher P, *et al*. *New concepts on the histogenesis of eccrine neoplasia from keratin expression in the normal eccrine gland, syringoma and poroma*. Br J Dermatol 2008; 159(3):633-45.

Lugo RO, Mora S, Gutiérrez RM, Novales J. *Poroma ecrino simulando un melanoma maligno. Reporte de un caso y revisión de la literatura*. Rev Cent Dermatol Pascua 1999; 8(1):35-8.

Madhukara J, Jayaseelan E, Correa M. *Atypical facial eccrine poromatosis-effective treatment with topical atropine.* Indian J Dermatol 2006; 51:53-4.

Mahlberg MJ, McGinnis KS, Draft KS, *et al*. *Multiple eccrine poromas in the setting of total body irradiation and immunosuppression.* J Am Acad Dermatol 2006; 55:S46-9.

Mayo TT, Kole L, Elewski B. *Eccrine Poromatosis: Case Report, Review of the Literature and Treatment*. Skin Appendage Disord 2015; 1(2):95-8.

Minagawa A, Koga H. *Dermoscopy of pigmented poromas*. Dermatology 2010; 221(1):78-83.

Miura T, Yamamoto T. *Eruptive poromatosis following radiotherapy*. Am J Dermatopathol 2013; 35(5):615-7.

Mousawi A, Kibbi AG. *Pigmented eccrine poroma: a simulant of nodular melanoma*. Int J Dermatol 1995; 34(12):857-8.

Navi D, Fung M, Lynch PJ. *Poromatosis: the occurrence of multiple eccrine poromas.* Dermatol Online J 2009; 14:3.

Nguyen BT, Lortscher DN, Lee RA. *Multiple poromas in a bone marrow transplant recipient: a case report.* Dermatol Online J 2012; 18(7):9.

North JP, LO J, Landers M. *Poromatosis in pregnancy: a case of 8 eruptive poromas in the third trimester.* Cutis 2012; 89(2):81-3.

Rabady DZ, Carlson JA, Meyer DR. *Poroma of the eyelid*. Ophthal Plast Reconstr Surg 2008; 24(1):63-5.

Romero PLA, Bellot RP, Ramos GA. *Poroma ecrino pigmentado. Presentación poco habitual.* Rev Cent Dermatol Pascua 2001; 10(2):70-2.

Sawaya JL, Khachemoune A. *Poroma: a review of eccrine, apocrine and malignant forms.* Int J Dermatol 2014;53(9):1053-61.

Torres GS, Vences CM, Novales SCJ, Bernal RE. *Poroma ecrino plantar, presentación de un caso*. Rev Cent Dermatol Pascua 2006; 15(1):19-22.

booksmedicos.org

Sarcoma de Kaposi

CAPÍTULO 150

Sinonimia

Sarcomatosis múltiple idiopática pigmentaria, sarcoma múltiple hemorrágico, reticuloendoteliosis angiógena.

Definición

Neoplasia o hiperplasia vascular multifocal de origen endotelial y relacionada con un herpesvirus (*human herpesvirus-8* [HHV-8]); puede afectar piel y vísceras; se caracteriza por neoformación capilar y proliferación de tejido conjuntivo perivascular; aparece en aquellos pacientes con predisposición genética y con inmunodeficiencia. Presenta un curso clínico variable que puede ir desde una afectación mínima mucocutánea a la progresión sistémica hacia órganos internos, lo cual depende del origen, la edad, el sexo y el estado inmunológico del paciente. Se distinguen las siguientes formas: clásica, endémica, yatrogénica o vinculada con inmunosupresión, así como epidémica (síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida]) y la forma clásica no endémica, inherente a los hombres VIH negativos que tienen relaciones sexuales con hombres (MSM).

Moritz Kaposi lo describió en 1872 en Hungría, y durante un siglo fue una enfermedad rara de varones ancianos. En el decenio de 1980-1989 su prevalencia aumentó de modo notorio en pacientes con sida, especialmente en homosexuales. En 1994, Chang y colaboradores encontraron en las lesiones un virus desconocido que más tarde fue identificado como el herpesvirus humano 8 (HHV-8) y que puede transmitirse por contacto sexual, saliva o hemoderivados. Se ha documentado en casi todas las formas clínicas; sin embargo, la presencia de éste se considera ahora un factor necesario, pero no suficiente, porque el estado de inmunodepresión es un factor fundamental. Con la introducción de la terapia antirretroviral (ARV) la frecuencia se redujo en un grado importante.

Datos epidemiológicos

El sarcoma de Kaposi (SK) clásico es cosmopolita. Se observa con mayor frecuencia en Europa Oriental y la región del Mediterráneo, entre judíos (descendientes de ashkenazíes) e italianos. Predomina en varones (de 50 a 80 años de edad) con una proporción de 3 a 10:1; es más frecuente en quienes por su ocupación permanecen mucho tiempo de pie. Representa 0.05 a 4% de las neoplasias; antes de 1979 la frecuencia era de 0.021 a 0.061, y en centros de concentración de enfermos de la piel, de hasta 2.74 por 1 000 000. El SK endémico afecta a los sujetos de raza negra en África ecuatorial, en los países cercanos a los Grandes Lagos, como Kenia, Zaire, Tanzania y Uganda, donde representa 9% de las neoplasias malignas, y predomina en varones (de 25 a 40 años de edad) con una proporción de 17:1; en niños esta relación es de 3:1. El SK yatrogénico se observa en pacientes de 23 a 59 años de edad, y la proporción entre varones y mujeres es de 2.3:1; se presenta con frecuencia de 0.15% en receptores de trasplante de órgano sólido, sobre todo renal, o al recibir tratamiento inmunosupresor en forma combinada. Se originan por una reactivación de una infección previa, mientras que unos pocos se deben a primoinfección relacionada con el órgano donante. Un 30% de pacientes VIH seronegativos que han recibido un órgano de un paciente seropositivo desarrollan una seroconversión.

El SK epidémico es más frecuente en hombres que tienen sexo con hombres (MSM) con sida (95%) y en otros grupos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (5%). El primer brote se observó en Nueva York y San Francisco en 1981, en sujetos de 26 a 51 años de edad. En 1987, la incidencia en seropositivos era de 20% y en la actualidad las cifras varían de 7 a 55%; ha disminuido con la introducción de la ARV. Fuera del grupo homosexual afecta a ambos sexos por igual y se presenta también en niños (4%); las formas clásicas, endémica y yatrogénica se han relacionado con HLA-DR5. La seroprevalencia del HHV-8 en África es de 22 a 77%. Se ha visto después de traumatismos y de terapéutica crónica con inmunosupresores o glucocorticoides sistémicos.

Etiopatogenia

Se ha relacionado con un herpesvirus; en las lesiones se ha identificado el herpesvirus 8 (virus relacionado con SK); es posible que, por esta influencia, un angioblasto inmaduro pueda diferenciarse en líneas endoteliales vasculares y linfáticas. Al parecer el SK inicia como enfermedad policlonal y termina en un proceso monoclonal. El VIH tiene una participación indirecta; actúa como inmunosupresor y permite que la evolución sea más agresiva. Todavía se duda si es una neoplasia o una hiperplasia reactiva. En 37% existe otra neoplasia maligna, en especial del sistema retículo endotelial.

El SK tiene potencial angiógeno, y se ha sugerido que produce un factor de crecimiento con actividad oncógena. Se presenta producción de citocinas que inducen prolifera-

booksmedicos.org

Figura 150-1. Sarcoma de Kaposi.

ción celular y angiogénesis; además intervienen: un factor de crecimiento como la oncostatina M, mediada por interleucina (IL)-6, y la proteína TAT, producida por las células infectadas por el retrovirus y que tiene acción mitógena en las células fusiformes del sarcoma de Kaposi. Se ha demostrado que los receptores tipo Toll 4 (*toll-like receptor 4* [TLR4]) participan en la inmunidad innata al actuar contra herpesvirus, y sugiere el uso potencial de agonistas TLR4 en sarcoma de Kaposi por herpesvirus.

En todos los grupos un factor común de predisposición es cierto grado de inmunodeficiencia. Se plantea la hipótesis de que el agente causal del sarcoma de Kaposi africano sea el VIH, introducido en una población susceptible y con probabilidad de transmisión sexual.

Clasificación

Clásico, endémico (africano), yatrogénico (por inmunosupresión), epidémico (relacionado con sida) y un quinto subtipo, reportado en 2018, forma clásica de SK, no endémico, en hombres de vida sexual con hombres (MSM) sin relación con VIH.

Cuadro clínico

Puede afectar la piel y los órganos internos. En la *forma clásica* las manifestaciones en la piel predominan en las extremidades, sobre todo las inferiores; se caracterizan por manchas rojas por lo general múltiples que se elevan y se tornan violáceas; con frecuencia aparecen ampollas hemorrágicas, y luego placas y tumores semiesféricos u ovoides que semejan "nódulos", cuyo diámetro varía desde algunos milímetros o 2 o 3 cm, hasta 12 cm; son de superficie lisa, consistencia elástica y aspecto purpúrico; pueden ulcerarse o adoptar aspecto verrugoso o vegetante, y dejar atrofia y pigmentación (fig. 150-1). Son asintomáticos.

Es frecuente el *edema simétrico de extremidades inferiores*, que puede culminar en elefantiasis. No ocurre ataque al estado general.

Afecta órganos internos en 10 a 15% de los enfermos, principalmente el tubo digestivo, ganglios linfáticos, hígado y pulmones. Puede haber melena, rectorragia y diarrea; la linfadenopatía afecta más los ganglios mesentéricos y retroperitoneales, y está presente y generalizada en más del 50% de los casos cuando se asocia con sida.

La evolución es lenta, de años; algunos muestran involución, y a veces reaparecen, o hay nuevas lesiones. La supervivencia es de 3 a 20 años. En general son más benignos en mujeres, y malignos en varones. Se ha informado coexistencia con linfoma de Hodgkin, leucemias, linfosarcomas y otras enfermedades.

Hay cuatro tipos de SK africano: nodular, infiltrante, generalizado y linfadenopático. El *tipo nodular*, o mejor, *tumoral*, es el más frecuente; es indoloro; puede coexistir con otras neoplasias y tiene remisión espontánea (fig. 150-1); es similar al clásico. El *tipo infiltrante* genera destrucción local; se limita a la mano o el pie; no emite metástasis, y muy rara vez invade ganglios linfáticos. El *tipo generalizado* o florido por lo general es mucocutáneo o produce lesiones cutáneas vegetantes o viscerales; es de crecimiento rápido; casi siempre se ulcera y se acompaña de infección agregada. El *linfadenopático* es raro, y predomina en niños; los ganglios crecen con rapidez, y puede haber lesiones cutáneas o no; causa la muerte en un promedio de tres años. El sarcoma de Kaposi de tipo linfangiomatoso (SKTL) es una rara variante histológica (5%), que puede ocurrir en cualquiera de las 4 variantes clínicas reconocidas. Se presenta con las manifestaciones habituales de manchas, placas o nódulos, sin embargo, en algunos pacientes aparece como ampollas que pueden confundirse con otras enfermedades ampollares.

El SK relacionado con inmunosupresión se ha informado principalmente en receptores de trasplante renal y después de dos meses a cinco años de tratamiento inmunosupresor, así como en lupus sistémico, arteritis temporal y mieloma. Semeja la forma clásica y puede remitir paralelamente a la disminución de la inmunoterapia, en especial con ciclosporina A. Hay otro subtipo de SK clásico (no asociado a sida) que se caracteriza por el inicio en la infancia, y que se cree resulta de una deficiencia inmune heredada de un receptor coestimulador específico activado y asociado a células T que confieren una alta susceptibilidad a la infección por HHV-8.

En el sida, el sarcoma de Kaposi es de aparición repentina y asintomático (fig. 150-2); existen manchas azuladas o purpúricas, tumoraciones nodulares únicas o múltiples, de superficie lisa, escamosa o queratósica, y con un aspecto variado; la lesión inicial casi siempre afecta la cara, en particular la nariz; es posible que las lesiones sigan las líneas de segmentación ("clivaje") (fig. 53-6); suele haber afección de la mucosa oral (10-15%), el tubo digestivo, y el sistema respiratorio (fig. 53-7).

La evolución más grave indica mayor deterioro de la inmunidad celular; puede preceder a otros síntomas relacionados con la infección por VIH, o aparecer al mismo tiempo. Los casos en niños por lo general son adenopáticos con diseminación visceral y mortalidad alta.

booksmedicos.org

Figura 150-2. Sarcoma de Kaposi en un paciente con sida.

Datos histopatológicos

Las variantes son similares. Ocurren pocas alteraciones epidérmicas; en la dermis se observan abundantes hendiduras vasculares que recuerdan estructuras glomeruloides del riñón (fig. 53-4) con células endoteliales irregulares; infiltrado inflamatorio pleomorfo agudo, extravasación de eritrocitos (eritrodiapédesis) y depósitos de hemosiderina, más ostensibles con tinción de Pearls; la presencia de espacios o hendiduras "pseudovasculares" y fascículos alrededor de los vasos preexistentes se conoce como "signo del promontorio" (fig. 150-3), hay células fusiformes con núcleos alargados que pueden presentar figuras mitóticas. Es muy posible que haya proliferación neoplásica de vasos linfáticos, algunos con dilatación quística. Se ha descrito una variedad anaplásica, con polimorfismo celular y mitosis abundantes. El diagnóstico diferencial histológico debe realizarse con otros tumores vasculares que tengan un patrón de crecimiento infiltrante entre las fibras de colágeno, o que esté constituido por células fusiformes, como son el angiosarcoma de bajo grado, el hemangioendotelioma kaposiforme, el hemangioma fusocelular, el hemangioma en tachuela (*hobnail*) o hemosiderótico targetoide y el linfangioendotelioma benigno. Hay discusión sobre la diferenciación de las células, pues estas expresan tanto marcadores específicos sanguíneos como linfáticos. Principalmente, marcadores endoteliales (CD31 y CD34) y linfáticos (D2-40), así como HHV-8.

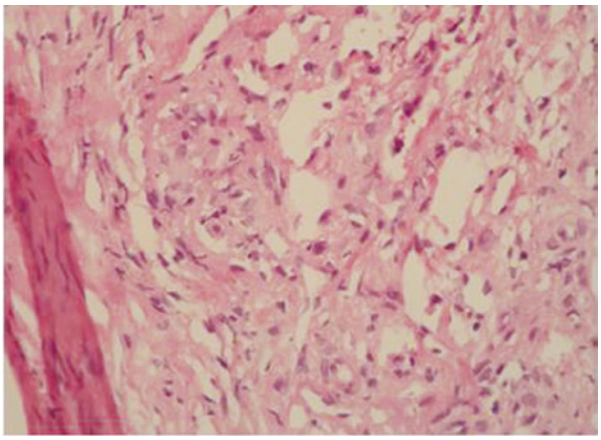


Figura 150-3. Sarcoma de Kaposi: hendiduras vasculares y células fusiformes (HE, 40×).

Datos de laboratorio y gabinete

Según la localización, son útiles la radiografía de tórax, la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética y la broncoscopia fobróptica; también lo son la gammagrafía con talio o tecnecio, el estudio en cámara gamma y la endoscopía ecográfica. En esta última, SK se manifiesta como una lesión hipoecoica con aumento de la señal Doppler dentro de la lesión, a diferencia del angiosarcoma que lo presenta en la periferia.

Diagnóstico diferencial

Pueden ser angiomatosis bacilar (fig. 53-1), eritema nudoso (figs. 161-1 a 161-3), hematomas (fig. 1-5), granuloma piógeno (figs. 144-8 y 144-9), micosis fungoide (fig. 157-2), angioqueratoma (fig. 144-3) y otros angiomas (fig. 144-1), liquen plano (fig. 49-1), carcinoma basocelular (fig. 152-1), linfangioma (144-7), melanoma (fig. 154-3), dermatitis por estasis (fig. 160-2), prurigo nodular (fig. 19-1) y otros sarcomas (fig. 155-1), también con el "pseudosarcoma de Kaposi", que tiene dos subtipos: Mali (visto después de los 50 años, en pacientes con insuficiencia venosa crónica, con cuadros erisipeloides recidivantes), y el subtipo Bluefarb-Stewart, originado a partir de derivacioness venosas (*shunts).*

Tratamiento

En la forma clásica no hay un tratamiento estándar; se han usado arsenoterapia, radioterapia, gemcitabina; incluso medias de compresión para mejorar el linfedema. En pacientes con infección por VIH es fundamental la terapia antirretroviral. Se recurre a radioterapia, electrocoagulación y criocirugía, y en formas circunscritas, a extirpación quirúrgica.

En la quimioterapia se usa de preferencia vinblastina, 0.1 mg/kg por vía intravenosa hasta la remisión del cuadro. La vincristina por vía intralesional, 0.05 a 1 mL de una solución preparada con 1 mg en 2 mL de diluyente; combinaciones de vincristina y vinblastina; bleomicina sola o combinada

booksmedicos.org

Figura 150-4. Acroangiodermatitis o seudosarcoma de Kaposi.

con esta última y con doxorrubicina, o etopósido. Asimismo, se emplea inmunoterapia con sirolimús (rapamicina), interferón-α-2b, solo o en combinación con zidovudina (AZT) o didanosina (ddI). También puede utilizarse quimioterapia con doxorrubicina liposomal, antraciclina, paclitaxel o daunorrubicina.

Se encuentran en estudio retinoides orales (véase cap. 169), pentoxifilina, interleucinas 4 y 12, anticuerpos monoclonales contra IL-6, factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores de metaloproteinasa de matriz (COI-3, IM862, SU5416) y talidomida que inhibe la angiogénesis (cap. 169) (véanse en el capítulo 82 las precauciones respecto a su uso); el grupo de trabajo del autor también ha usado esta última en aftas, prurigo y síndrome de desgaste en pacientes con sida. Son de uso más reciente el gel de alitretinoína, gemcitabina, fármacos contra HSV-8 e inhibidores de proteína TAT del VIH. El tratamiento del sida que combina un inhibidor de proteasas y dos inhibidores de la transcriptasa inversa (HAART), mejora el SK, tal vez en forma indirecta al disminuir la carga viral y aumentar el recuento de CD4. En casos resistentes y progresivos se combina HAART con quimioterapia.

Otras opciones son telecobaltoterapia con acelerador de electrones, o láser de CO_2, argón o anilinas; un tratamiento adicional es la electroquimioterapia. En las otras formas puede emplearse una terapéutica similar, pero esto depende fundamentalmente del grado de inmunosupresión.

150a Angiomatosis bacilar

Es producida por dos bacilos gramnegativos, en particular *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae* y *Bartonella quintana*, que generalmente son inoculados a través del arañazo de un gato menor de un año de vida, en pacientes con estado crónico de inmunosupresión (VIH, leucemia). Un tercio de los pacientes no tienen ese antecedente, desconociéndose la vía de adquisición. Se manifiesta por lesiones botriomicoides, nódulos subcutáneos o placas induradas angiomatosas y llega a presentar semejanza clínica con SK (fig. 53-1). Puede afectar huesos y vísceras, como hígado, bazo o tubo digestivo; la biopsia muestra vasos agrupados en un patrón lobular, luces vasculares redondeadas con tumefacción endotelial y con presencia de neutrófilos y material granular eosinófilo. Los bacilos se hacen visibles con tinción de Whartin-Starry (tienen alta propiedad argirófila). Es deseable que se realice el examen por PCR para corroborar esta entidad. Los diagnósticos diferenciales contemplan prioritariamente SK, y granuloma piógeno múltiple, angioma en cereza múltiple, angioqueratoma y hemangioma epiteloide. El tratamiento consiste en antibióticos, siendo de elección azitromicina, claritromicina o doxiciclina, por un lapso de tiempo que va de 8 a 16 semanas.

Bibliografía

Aoki Y, Tosato G. *Therapeutic options for human herpesvirus-8/Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related disorders.* Expert Rev Anti Infect Ther 2004; 2(2):213-25.

Brooks JJ. *Kaposi's sarcoma: a reversible hyperplasia*. Lancet 1986; 2:1309-10.

Colman R, Blackbourn DJ. *Risk factors in the development of Kaposi's sarcoma*. AIDS 2008; 22(13):1629-3.

Curatolo P, Quaglino P, Marenco F, *et al. Electrochemotherapy in the Treatment of Kaposi Sarcoma Cutaneous Lesions: A Two-Center Prospective Phase II Trial*. Ann Surg Oncol 2012; 19(1):192-8.

Denis D, Seta V, E. Regnier-Rosencher E, *et al. A fifth subtype of Kaposi's sarcoma, classic Kaposi's sarcoma in men who have sex with men: a cohort study in Paris*. JEADV. 2018; 184(1): 1-8.

Di Lorenzo G. *Update on classic Kaposi sarcoma therapy: New look at an old disease*. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 68(3):242-9.

booksmedicos.org

Diniz LM, Medeiros KB, Landeiro LG, Lucas EA. *Bacillary angiomatosis with bone invasion*. An Bras Dermatol. 2016 Nov-Dec;91(6):811-814.

Dittmer DP; Damania B. *Kaposi sarcoma-associated herpesvirus: immunobiology, oncogenesis, and therapy. [Review]*. J Clin Investigation. 2016; 126(9):3165-75.

Eyer-Silva WA, Soares PE, Azevedo MC, *et al. An unusual case of bacillary angioma tosis in the oral cavity of an AIDS patient who had no concomitant tegumentary lesions case report and review*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2017; 24;59:e59

Fatahzadeh M, Schwartz RA. *Oral Kaposi's sarcoma: a review and update*. Int Jou Dermatol 2013, 52, 666–672.

Fatahzadeh M. *Kaposi sarcoma: Review and medical management update*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2012; 113(1):2-16.

Finesmith TH, Shrum JP. *Kaposi's sarcoma*. Int J Dermatol 1994; 33(11):755-62.

Forrestel AK, Naujokas A, Martin JN, *et al. Bacillary Angiomatosis Masquerading as Kaposi Sarcoma in East Africa.* J Int Assoc Provid AIDS Care 2014 en prensa.

Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, *et al. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults.* Cochrane Database Syst Rev 2014 en prensa.

Geraminejad P, Memar O, Aronson I, *et al. Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:641-55.

Goncalves PH; Ziegelbauer J; Uldrick TS; *et al. Kaposi sarcoma herpesvirus-associated cancers and related diseases. [Review]*. Current Opinion in HIV & AIDS. 2017;12(1): 47-56.

Gupta D, Kumari R, Jacob SE, *et al. Cutaneous epithelioid angiomatous nodule versus epithelioid hemangioma: A dilemma*. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017 Jan-Feb;83(1):99-101

Hinojosa T, Lewis DJ, Garza G, *et al. Nonepidemic Kaposi sarcoma: A recently proposed category*. JAAD Case Reports 2017;3:441-3.

Hoffmann C; Sabranski M; Esser S. *HIV Associated Kaposi's Sarcoma. [Review].* Oncology Research and Treatment. 2017; 40(3):94-98.

Iraji F, Pourazizi M, Abtahi-Naeini B, *et al. Bacillary Angiomatosis in Immunocompetent Patient with Atypical Manifestations*. I Indian J Dermatol. 2015 Sep-Oct;60(5):523.

Navarrete-Dechent JC, Ortega R, Fich F, *et al. Dermatologic manifestations associated with HIV/AIDS.* Rev Chilena Infectol. 2015 Feb;32 Suppl 1:S57-71.

Paparizos VA, Kyriakis KP, Kourkounti S, *et al. The influence of a HAART regimen on the expression of HIV-associated Kaposi sarcoma*. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 49(1):111.

Radu O; Pantanowitz L. *Kaposi sarcoma. [Review]*. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2013; 137(2):289-94.

Rodríguez EA, Bourren P. *Sarcoma de Kaposi: pasado y presente*. Med Cut Iber Lat Am 2000; 28(5):222-33.

Rodriguez O, Campbell LR, Bacha JM, *et al.Successful treatment of bacillary angiomatosis with oral doxycycline in an HIV-infected child with skin lesions mimicking Kaposi sarcoma*. JAAD Case Rep. 2016 Feb 4;2(1):77-9.

Roldán FA, Fernández IS, Muñoz Garza Z, *et al. Actualización en ecografía de las anomalías vasculares*. Actas Dermosifiliogr. 2016;107:284-93.

Schneider JW; Dittmer DP. *Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma*. [Review] Ame rican J Clin Dermatol. 2017;18(4): 529-539.

Schwartz RA. *Kaposi's sarcoma: advances and perspectives*. J Am Acad Dermatol 1996; 34:804-10.

Seleit I, Attia A, Maraee A, *et al. Isolated Kaposi Sarcoma in two HIV negative patients*. J Dermatol Case Rep 2011; 5(2):24-6.

Singh SK, Manchanda K. *Acroangiodermatitis (Pseudo-Kaposi sarcoma).* Indian Dermatol Online J 2014; 5(3):323-5.

Trevisan F, Cunha PR, Pinto CA, *et al. Classic Kaposi's sarcoma treated with elastic stockings and outpatient follow-up of a 90-year-old patient.* An Bras Dermatol 2013; 88(6 Suppl 1):200-2.

Zustovich F, Ferro A, Toso S. *Gemcitabine for the treatment of classic Kaposi's Sarcoma: a case series.* Anticancer Res 2013; 33(12):5531-4.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN XIX

Tumores cutáneos premalignos y malignos

Contenido

Capítulo 151. Precáncer
Capítulo 152. Carcinoma basocelular
Capítulo 153. Carcinoma epidermoide
Capítulo 154. Melanoma
Capítulo 155. Dermatofibrosarcoma protuberans
Capítulo 156. Enfermedad de Paget
Capítulo 157. Linfomas cutáneos primarios

CAPÍTULO 151

Precáncer

Colaboración: Carlos García Rementería

Definición

Como su nombre lo indica, estas lesiones cutáneas tienen una naturaleza progresiva que puede terminar en la transformación maligna y desarrollo de cáncer de piel. Los factores que predisponen a su desarrollo incluyen características genéticas, tipo de piel y en muchos casos, exposición solar (radiación ultravioleta). Este capítulo aborda los dos tipos de lesiones precancerosas más importantes: las queratosis actínicas y los nevos melanocíticos atípicos o displásicos.

Se denomina dermatoheliosis a las alteraciones clínicas e histológicas provocadas por la exposición a la luz solar; o bien fotodaño a los cambios tempranos, y elastosis solar (dermopatía solar crónica) a las alteraciones histológicas; en esta última se incluyen: piel cetrina, millium coloide, elastoidosis nodular con quistes y comedones (cap. 2), piel de marinero (cutis rhomboidalis nuchae) y otros cuadros.

Queratosis actínicas (QA)

Definición

También conocidas como queratosis solares, resultan de la proliferación de queratinocitos atípicos. Son la expresión más temprana del espectro del carcinoma espinocelular (CEC). La progresión hacia CEC es variable, pero se considera que los pacientes con queratosis actínicas múltiples tienen un 10% de riesgo de desarrollarlo.

Datos epidemiológicos

Son más frecuentes en pacientes con piel blanca y con exposición crónica a la luz solar y en aquellos con defectos genéticos de la reparación del DNA después de daño actínico, incluyendo el xeroderma pigmentoso, síndromes de Bloom y Rothmund-Thompson. Otros factores de riesgo incluyen las pecas, pelo color claro, predisposición a las quemaduras solares, incapacidad para broncearse y, en piel cabelluda, la calvicie.

En Estados Unidos 55% de los hombres y 37% de las mujeres con actividades al aire libre desarrollan QA. El riesgo es mayor en personas con más de seis quemaduras solares, la mayoría de individuos en este grupo tiene entre 65 y 74 años de edad. El uso apropiado y prolongado de protector solar reduce su incidencia. Los hombres tienden a desarrollar más QA que las mujeres. La incidencia aumenta con la edad y es mayor en lugares con mayor radiación solar como Australia.

booksmedicos.org

Figura 151-1. **A.** Eritema *gyratum repens*. **B.** Queratosis actínica. **C** y **D.** Queratosis actínicas: paciente en tratamiento inicial con 5-fluorouracilo.

Se han detectado en las lesiones algunos serotipos del virus del papiloma humano (VPH), aunque también se encuentran en piel normal, y su función etiológica es incierta. Asimismo, incrementa su incidencia la inmunosupresión, por ejemplo, en pacientes trasplantados y el riesgo se eleva con el tiempo posterior al trasplante.

Etiopatogenia

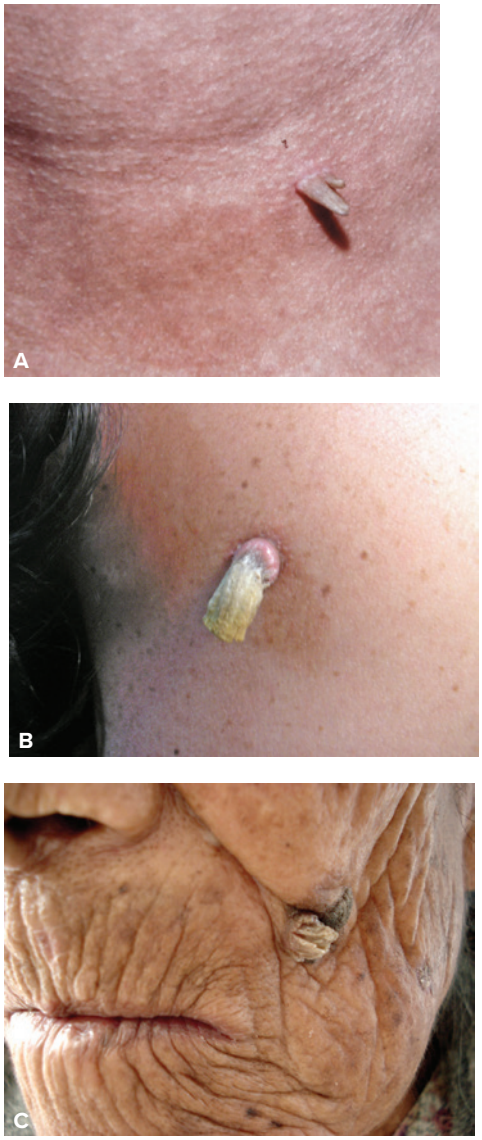
Se producen por la acción persistente de la luz solar, que tiene efecto acumulativo; la luz UV es inmunosupresora y causa mutaciones en el ADN celular y en el gen p53. Predominan en fenotipos de piel blanca que se quema con facilidad, y con pecas.

Cuadro clínico

Se presentan como lesiones únicas o múltiples en zonas expuestas como cara, piel cabelluda, orejas, cuello, "V" del escote, antebrazos y dorso de las manos; en mujeres también se ven en las piernas. La piel adyacente muestra daño solar en forma de piel gruesa amarillenta, con hipopigmentación e hiperpigmentación, telangiectasias y resequedad (fig. 151-1). La mayoría son asintomáticas, pero algunas ocasionan ardor o dolor. Las variantes clínicas incluyen las siguientes:

- **Clásicas.** Máculas, placas eritemato-escamosas, miden entre unos cuantos milímetros hasta 2 cm de diámetro.
- **Hipertróficas.** Con presencia de escama gruesa, adherente, queratósica.
- **Atróficas.** Máculas eritematosas sin escama.
- **Con cuerno cutáneo.** Lesiones queratósicas con elevación de al menos ¼ del diámetro de la lesión. La porción de queratina semeja una espícula o cono (fig. 151-2).
- **Pigmentadas.** Máculas o placas hiperpigmentadas con escamas, llegan a medir 1.5 cm. Muy similares a lentigos solares, pero se pueden distinguir por la palpación.

booksmedicos.org



▲ **Figura 151-2.** **A** y **B.** Cuerno cutáneo. **C.** Cuerno cutáneo y daño solar crónico.

Evolución y pronóstico

Un 60% de los CEC se desarrolla a partir de QA; sin embargo, el riesgo de transformación maligna de una QA individual es muy bajo (0.1%). El riesgo es mayor (0.03-20% por año) en pacientes con lesiones múltiples; por otro lado, la resolución espontánea es frecuente (20-30% por año). La recurrencia se observa en 15-53% de lesiones por año.

Dermatoscopia

Las características dermatoscópicas incluyen un patrón "en fresa" y otro vascular con vasos lineares y ondulantes. Las pigmentadas se caracterizan por puntos y glóbulos café grisáceos alrededor de las aberturas foliculares, y por estructuras granulares anulares y romboidales. Es difícil distinguirlas de los lentigos solares.

Datos histopatológicos

Ocurre hiperqueratosis con grados variables de ortoqueratosis y paraqueratosis (signo de la bandera), puede haber acantosis y mitosis. Se aprecian queratinocitos atípicos con núcleos hipercromáticos y pleomórficos que se extienden a partir de la capa basal al resto de la epidermis en forma parcial. En dermis, elastosis solar y grados variables de infiltrado inflamatorio linfocítico. En la variedad pigmentada, además existe aumento de melanina en la capa basal y melanófagos dérmicos.

En las atróficas hay adelgazamiento de la epidermis. La variedad liquenoide se caracteriza por vacuolización de la capa basal y un infiltrado linfocítico dérmico en banda. Las acantolíticas muestran separación de queratinocitos por pérdida de puentes intercelulares con hendiduras o "lagunas" por encima de la capa basal. La variedad bowenoide es controversial. Se caracteriza por displasia en todo el espesor de la epidermis, lo que la hace indistinguible del carcinoma *in situ*.

151a • Queilitis actínica

Se localizan en el labio inferior, son placas resecas con descamación y fisuras, y que pueden ulcerarse (fig. 151-3). No debe confundirse con la queilitis propia del prurigo actínico (cap. 18), que cede con talidomida.

151b • Queratosis arsenicales

Definición

Son neoformaciones queratósicas palmoplantares o de regiones cubiertas, de 1 a 2 mm hasta 1 cm, amarillentas. Además, puede haber hipopigmentación lenticular y alopecia con pelo fino, reseco y quebradizo.

Datos epidemiológicos

Se presentan en cualquier sexo y predominan en adultos y ancianos. Se producen por exposición crónica a arsénico de origen ambiental, terapéutico u ocupacional. Se han identificado algunas zonas endémicas en Argentina y Taiwán; en México ocurren en Michoacán, Guanajuato y en el norte del país.

El arsenicismo crónico tiene carácter endémico y es provocado por la ingestión continua de agua contaminada por arsénico en forma inorgánica o por sus sales; es menos frecuente la exposición ocupacional o por tratamiento con arsenicales, ahora usados en la medicina tradicional china.

Las manifestaciones se observan en personas predispuestas, 3 a 18 años luego del inicio de la intoxicación y

booksmedicos.org

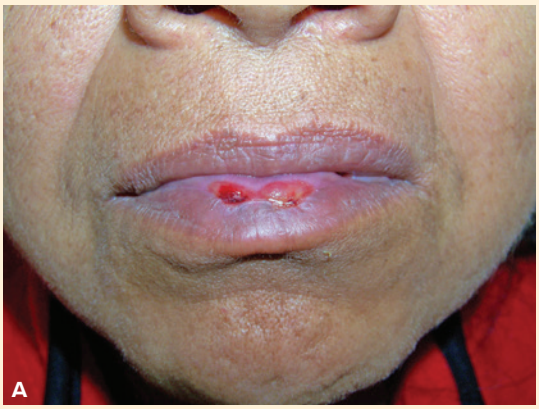


Figura 151-3. **A** y **B.** Queilitis actínica.

Figura 151-4. Queratosis arsenicales.

persisten años (fig. 151-4). Son más tóxicos los compuestos inorgánicos trivalentes; afectan a las enzimas esenciales en el metabolismo celular y pueden causar mutaciones cromosómicas y alteraciones enzimáticas celulares.

Figura 151-5. Leucoplasia.

151c • Leucoplasia

Definición

Es una lesión de causa desconocida que presenta como antecedentes: traumatismos, tabaquismo crónico, mala higiene bucal y, en el pasado, sífilis. Es una lesión fija que no se resuelve de manera espontánea y se considera un diagnóstico clínico de exclusión.

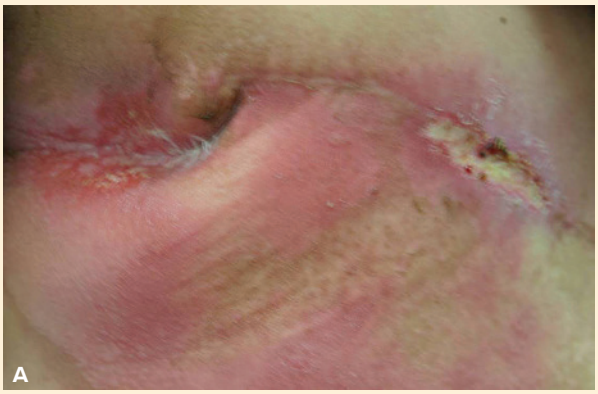
Predomina en varones mayores de 40 años de edad. Se manifiesta por una placa blanquecina, a veces queratósica, bien limitada, que afecta la mucosa oral o la genital; es imposible desprenderla con el raspado y puede ulcerarse. Se identifican tres tipos: homogéneo, no homogéneo (o eritroleucoplasia) y verrugoso proliferativo. La transformación maligna es más común en los dos últimos. La leucoplasia simple (leucoqueratosis) es un engrosamiento de la mucosa oral por fricción o pequeños traumatismos repetidos. Se parece al nevo esponjoso (fig. 151-5).

151d • Radiodermitis crónica

Es una manifestación de la aplicación de radiación ionizante (rayos X, Grenz y anillos de oro contaminados con radiactividad), radioterapia en dosis altas, o sobreviene por exposición ocupacional repetida a rayos X. Se manifiesta años después por atrofia, telangiectasias, hiperpigmentación o hipopigmentación moteada, placas hiperqueratósicas y úlceras o cicatrices (fig. 151-6); en la piel cabelluda

Figura 151-6. Radiodermitis crónica.

booksmedicos.org



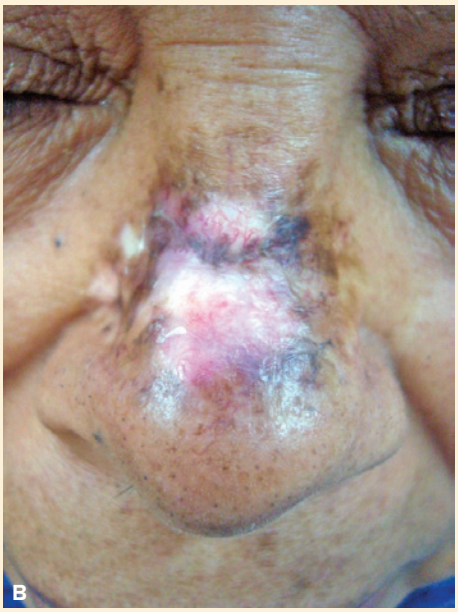


Figura 151-7. **A.** Radiodermitis aguda. **B.** Radiodermitis crónica.

genera alopecia; en 10 a 55% es posible que muchos años después dé por resultado carcinoma epidermoide con metástasis y, más rara vez, epitelioma basocelular. No debe confundirse con la radiodermitis aguda, estado muy inflamatorio y transitorio que ocurre en el transcurso de exposición a radiaciones o poco después (fig. 151-7).

Se trata con medidas paliativas, pastas inertes y protección contra las sustancias irritantes; si es posible, tratamiento quirúrgico con aplicación de injerto.

151e Úlceras crónicas

Pueden aparecer carcinomas en cicatrices o úlceras crónicas consecutivas a quemaduras térmicas (Marjolin) o infecciones como tuberculosis, lepra, osteomielitis y micosis profundas (cap. 152, fi g. 101-5). La úlcera de Marjolin puede ser aguda si se presenta en el primer año, o crónica con latencia hasta de 30 años; se presenta como una úlcera plana de bordes elevados o con aspecto de tejido de granulación (fig. 151-8).

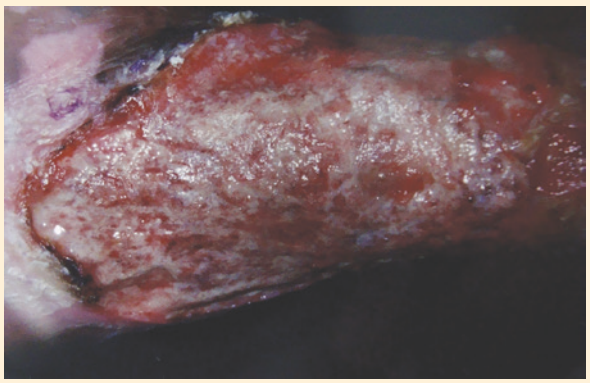


Figura 151-8. Úlcera de Marjolin.

Diagnóstico

En la mayoría de los casos es clínico por medio de la observación y palpación. La biopsia de piel se indica cuando existe sospecha de cáncer de piel, y descartar carcinoma en las siguientes circunstancias: lesiones de más de 1 cm de diámetro, induradas, de crecimiento rápido, ulceradas, dolorosas y lesiones que no responden a tratamiento.

Diagnóstico diferencial

Carcinoma epidermoide (fig. 153-2B), carcinoma basocelular (figs. 152-1 y 152-7) incipiente, queratosis seborreicas inflamadas (fig. 141-1), poroqueratosis (fig. 47-6), psoriasis (fig. 48-3), eccemátides (fig. 10-4), tiñas (fig. 94-26); las formas hipertróficas con verrugas virales (fig. 113-6) y las pigmentadas con queratosis seborreicas planas (fig. 141-3), lentigos solares (fig. 154-16) y lentigo maligno melanoma (fig. 154-4).

Tratamiento

Debe individualizarse. La crioterapia o criocirugía con nitrógeno líquido tiene una efectividad de 67-83%, es preferible en pacientes con pocas lesiones. Las lesiones hipertróficas tienen menor respuesta y deben tratarse con rasurado y curetaje, mandando el tejido a patología para descartar carcinoma espinocelular incipiente.

Los pacientes con lesiones múltiples y extensas pueden tratarse mejor con medicamentos tópicos (5-fluorouracilo, imiquimod, mebutato de ingenol) o terapia fotodinámica (TFD), los cuales tratan también las lesiones clínicamente

booksmedicos.org

invisibles. En revisiones sistemáticas de la literatura se han demostrado efectividad de los tratamientos tópicos, incluyendo: diclofenaco 3%, 5-fluorouracilo 0.5-5%, imiquimod 5% y mebutato de ingenol. Mientras que la terapia fotodinámica (TFD) puede realizarse tanto con ácido levulínico (ALA) y luz roja o azul, como con metil-aminolevulinato (MAL) y luz roja.

Se ha demostrado efectividad variable para dermabrasión; peelings con solución de Jessner + ácido tricloroacético al 35%, o ácido glicólico al 70%; ablación con láser de CO_2 o erbio:itrio-aluminio-granate (Er:YAG). En receptores de trasplante puede administrarse acitretina o isotretinoína.

El 5-fluorouracilo (5-FU) que tiene efecto citostático por un mecanismo antipirimidínico; se aplica diario por las noches durante 4 a 8 semanas; causa una reacción inflamatoria selectiva (eritema, erosiones y ardor) para las células dañadas y que pone de manifiesto lesiones poco evidentes. Algunos disminuyen la reacción inflamatoria usando un esteroide tópico por las mañanas, o aplicando el medicamento en días alternos, pero esto alarga el tiempo de tratamiento. Como alternativa, se puede administrar dos veces al día por un tiempo más breve. Al interrumpir el fármaco la piel se recupera en unas semanas y no se observan cicatrices pese a la intensidad de la reacción inflamatoria.

El imiquimod al 5% es un modificador de la respuesta inmunitaria al inducir la producción de factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), interferón-α (IFN-α) y otras citocinas; se aplica diariamente o tres veces por semana durante 8 a 12 semanas, y puede repetirse el ciclo; también se presenta reacción inflamatoria con eritema y descamación.

El gel de diclofenaco al 3% es un antiinflamatorio no esteroideo con acción antiproliferativa y antineoplásica por inhibición de actividad en ciclooxigenasa; se aplica dos veces al día durante tres meses; la reacción inflamatoria es menor, pero la eficacia es de 50%; no está disponible en todas partes.

El mebutato de ingenol en gel al 0.05%; es un diterpeno extraído de la planta Euphorbia peplus; induce necrosis y se usa por periodos muy cortos de 2 a 3 días. La terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico (ALA) o su metiléster (MALA) en crema, 1-3 horas de aplicación, y después exposición a luz roja (75 J/cm^2) o azul; esto da lugar a un fotosensibilizante endógeno, la protoporfirina IX, que se acumula selectivamente en células tumorales e induce su apoptosis. Se recomienda protección adecuada contra la luz solar; luego del tratamiento también se recomienda la fotoliasa, una enzima natural de extracto de plancton. En manos expertas da buenos resultados la exfoliación química con solución de Jessner o con ácido tricloroacético al 30%.

Nevos melanocíticos displásicos (atípicos)

Los nevos displásicos son marcadores de un riesgo aumentado para desarrollar melanoma maligno. Con menor frecuencia pueden ser lesiones precursoras del melanoma, aunque la transformación maligna de las lesiones individuales es extremadamente rara.

Sinonimia

Síndrome B-K, síndrome familiar del nevo atípico y melanoma, síndrome del nevo displásico, síndrome del nevo displásico esporádico, nevo melanocítico adquirido de Clark, nevo atípico.

Datos epidemiológicos

Los nevos displásicos se observan en 1.5 a 18% de la población general en Estados Unidos. Afectan por lo general a adultos jóvenes en la tercera o cuarta década de la vida. Empiezan a aparecer en la pubertad. Son lesiones dinámicas que cambian de aspecto con los años y se relacionan a la exposición solar.

El "síndrome del nevo displásico" puede ser familiar o esporádico. Así se considera cuando el paciente presenta >100 nevos melanocíticos, al menos uno es clínicamente atípico y al menos uno mide más de 8 mm de diámetro. Comparados con la población general, los pacientes con >100 nevos melanocíticos tienen 7-12 veces más riesgo de desarrollar melanoma. La presencia de nevos displásicos eleva el riesgo de melanoma 2-12 veces, aun en pacientes con <100 nevos.

El síndrome del nevo displásico familiar se caracteriza por la presencia de >50 nevos (algunos atípicos y con displasia histológica), e historia de melanoma en al menos un familiar de primer o segundo grado. Existen mutaciones del gen CDKN2A en un 20-40% de los nevos, sobre todo si los pacientes tienen >100 nevos, y/o éstos están localizados en nalgas o pies. Los pacientes con este síndrome tienen 150 veces más riesgo de desarrollar melanoma (10% por año).

151f Misceláneas

En este apartado mencionamos algunas dermatosis que en ocasiones son incluidas en el término "seudomalignidad o seudocáncer". Entre ellos están el **seudolinfoma**, que tiene un comportamiento biológico benigno y puede ser interpretado como maligno (cap. 157); el **queratoacantoma** que actualmente debe ser considerado un padecimiento maligno (cap. 148); el aspecto histopatológico del **condiloma acuminado** cuando es tratado con podofilina (cap. 114) y las **fibromatosis** de comportamiento agresivo (cap. 156).

booksmedicos.org

Cuadro clínico

Los nevos displásicos se caracterizan por una morfología anormal que se evalúa por medio del ABCD del melanoma: A = asimetría de la lesión; B = borde irregular o mal definido; C = color variado (café, negro, rojo); D = diámetro >6 mm.

Existen cinco variedades clínicas: lentiginoso (macular), papular "en huevo estrellado" con centro oscuro, papular "en huevo estrellado" con centro claro, variedad con borde irregular y color variado, y lesión simuladora de melanoma, clínicamente indistinguible del melanoma, ya que se presenta con varios criterios ABCD.

La correlación clínico-patológica de los nevos displásicos es defiiente y no se puede predecir en forma confiable la presencia de displasia histológica a partir de la atipia morfológica (fig. 123-9). La predicción clínica de displasia es correcta en un 7-78%. La sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico es de 58.4 y 66.6%.

Evolución y pronóstico

La mayoría de los nevos atípicos o displásicos no evolucionan hacia melanoma. La extirpación profiláctica de los nevos atípicos no es recomendable, ya que resulta en cicatrices múltiples y no se reduce el riesgo para desarrollar melanoma de novo.

Dermatoscopia

La dermatoscopia ayuda a definir los casos para biopsia y los que son sospechosos de melanoma. Se conocen varios patrones dermoscópicos: red hiperpigmentada periférica, red hipopigmentada central y periférica, hipopigmentación e hiperpigmentación multifocal, hiperpigmentación central y red periférica, y pigmentación excéntrica y red hiperpigmentada periférica. Los cambios dermoscópicos característicos del melanoma incluyen cuatro colores (rojo, azul, gris o blanco), borde irregular, y áreas homogéneas múltiples (fig. 123-10).

151g • Dermatosis paraneoplásica

Son enfermedades cutáneas específicas vinculadas con neoplasias internas, con relación de causa y efecto, y evolución paralela. Se han descrito demasiadas enfermedades de este tipo, pero las mejor demostradas son: eritemas figurados como eritema *gyratum repens* (cáncer de pulmón), acroqueratosis de Bazex (cáncer de las vías respiratorias superiores) (figura 151-9), hipertricosis lanuginosa adquirida (adenocarcinoma de pulmón y colon), ictiosis adquirida (linfoma de Hodgkin), eritema facial paroxístico o síndrome carcinoide (tumores gastrointestinales), eritema necrolítico migratorio (glucagonoma), acantosis *nigricans* maligna y "palmas en tripa", término que proviene del inglés "*tripe palms*" (adenocarcinoma), y queratosis seborreicas múltiples o signo de Leser-Trélat (adenocarcinomas), pénfigo paraneoplásico (procesos linfoproliferativos) y las dermatomiositis (neoplasias genitales de mama, ovario y, principalmente en los varones, de pulmón) (véanse los capítulos correspondientes).

Figura 151-9. **A** y **B.** Síndrome de Bazex.

booksmedicos.org

Diagnóstico

De acuerdo con la evidencia actual, el diagnóstico clínico de nevo displásico o atípico no requiere confirmación histológica. Los nevos atípicos deben extirparse sólo cuando existe una fuerte sospecha de melanoma. Se debe intentar la escisión completa para permitir el análisis de la totalidad de la lesión; evitar biopsia por rasurado o incisional. Hay nidos de melanocitos en la base y lados de las crestas epiteliales, y éstas se pueden unir. Se observa presencia de melanocitos atípicos epitelioides (grandes, ovales, con abundante citoplasma claro, y con núcleos vesiculares con nucléolo prominente). El componente epidérmico se extiende más allá del dérmico formando "hombros" característicos. Se observa fibrosis lamelar en dermis papilar y un infiltrado linfocitario discreto.

151h Balanitis plasmocelular

Sinonimia

Balanitis de Zoon, balanitis seudoeritroplásica.

Definición

Trastorno benigno y crónico del glande o la cara interna del prepucio, por lo que se presenta en individuos no circuncidados; se desconoce la causa; afecta a ancianos o adultos; se caracteriza por manchas eritematosas o de color café, lisas y brillantes, de superficie húmeda y asintomáticas, que dan la impresión de un barniz parcialmente seco (fig. 151-10); a veces se observan pequeñas manchas rojas en pimienta de Cayena.

La biopsia muestra epidermis aplanada, sin capa córnea ni granulosa. Los queratinocitos suprabasales son de forma romboide (en diamante o pastilla); no se presentan atipias, pero pueden observarse queratinocitos disqueratósicos y los espacios intercelulares están muy abiertos (espongiosis acuosa).

Hay infiltrado en banda, denso, con más de 50% de células plasmáticas; proliferación vascular, extravasación de eritrocitos y depósitos de hemosiderina. En algunos casos predominan los linfocitos. La circuncisión puede ser curativa. No está bien confirmada la eficacia de la gentamicina, los glucocorticoides tópicos, el fusidato sódico (ácido fusídico) al 2% en pomada, o el láser de CO_2.

Figura 151-10. Balanitis plasmocelular.

Tratamiento

No se requiere tratamiento, a menos que haya sospecha clínica y dermoscópica de melanoma. En estos casos se lleva a cabo extirpación completa, con márgenes de 1-2 mm. La recurrencia después de una extirpación incompleta es de 3.6% a dos años. El desarrollo de melanoma en un nevo displásico extirpado en forma incompleta es excepcional, aunque se recomienda realizar una nueva extirpación de aquellas lesiones con displasia moderada a severa.

Bibliografía

Akarsu S, Aktan S, Atahan A, *et al. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses*. Clin Experim Dermatol 2011; 36:479-484.

Anderson L, Schmieder GJ, Werschler P, *et al. Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for actinic keratosis*. J Am Acad Dermatol 2009; 60:934-43.

Annessi G, Cattaruzza MS, Abeni D, *et al. Correlation between clinical atypia and histologic dysplasia in acquired melanocytic nevi.* J Am Acad Dermatol. 2001; 45(1):77-85.

booksmedicos.org

Armenores P, James CI, Walker PC, *et al. Treatment of actinic cheilitis with the Er:YAG laser*. J Am Acad Dermatol 2010;63:642-6.

Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. *Cutaneous melanomas associated with nevi.* Arch Dermatol. 2003;139(12):1620.

Boyce S, Harper J. *Paraneoplastic dermatoses*. Dermatol Clin 2002; 20(3):523-32.

Cockerell CJ. *Counterpoint: The "dysplastic" nevus: What I do and do not believe*. J Am Acad Dermatol. 2015 Sep;73(3):515-7

Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, *et al. Department of Veteran Aff airs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial Group. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Aff airs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial*. Cancer. 2009; 115(11):2523.

Duffy KL, Mann DJ, Petronic-Rosic V, Shea CR. *Clinical decision making based on histopathologic grading and margin status of dysplastic nevi.* Arch Dermatol. 2012; 148(2):259-60.

Engeln K, Peters K, Ho J, *et al. Dysplastic nevi with severe atypia: Long-term outcomes in patients with and without re-excision*. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):244-249.

Hanjani NM, Fender AB, Mercurio MG. *Chronic arsenicism from Chinese herbal medicine*. Cutis 2007; 80(4):305-8.

Hantash BM, Stewart DB, Cooper ZA, *et al. Facial resurfacing for nonmelanoma skin cancer prophylaxis.* Arch Dermatol 2006; 142(8):976-82.

Heaphy MR, Ackerman AB. *The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective*. J Am Acad Dermatol 2000; 43:38-50.

Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, *et al. Dermoscopic classification of atypical melanocytic nevi (Clark nevi). Arch Dermatol*. 2001; 137(12):1575.

Jadotte YT, Schwartz RA. *Solar cheilosis: An ominous precursor Part I. Diagnostic insights*. J Am Acad Dermatol 2012;2(66):173-184.

Keller B, Braathen LR, Marti HP, Hunger RE. *Skin cancers in renal transplant recipients: a description of the renal transplant cohort in Bern.* Swiss Med Wkly 2010; 140:w13036.

Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, *et al. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses.* Arch Dermatol 1995;131(2):176.

Lee JH, Kim YH, Han KD, *et al. Incidence of Actinic Keratosis and Risk of Skin Cancer in Subjects with Actinic Keratosis: A Population-based Cohort Study*. Acta Derm Venereol. 2017 Nov 28. doi: 10.2340/00015555-2854.

McBride P, Neale R, Pandeya N, Green A. *Sun-related factors, betapapillomavirus, and actinic keratoses: a prospective study.* Arch Dermatol 2007; 143(7):862.

Menter A, Vamvakias G, Jorizzo J. *One-week treatment with once-daily fluorouracil cream 0.5% in participants with actinic keratoses*. Cutis 2008; 81(6):509-16.

Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC. *Dermoscopic features of actinic keratosis.* J Dtsch Dermatol Ges 2007; 5(11):970.

Thai KE, Fergin P, Freeman M, *et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses.* Int J Dermatol 2004; 43(9):687-692.

Thompson SC, Jolley D, Marks R. *Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use.* N Eng J Med 1993; 329(16):1147.

Tucker MA, Halpern A, Holly EA, *et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma.* JAMA. 1997; 277(18):1439.

Werner RN, Sammain A, Erdmann R, *et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review.* Br J Dermatol 2013;169(3):502-18.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 152

Carcinoma basocelular

Sinonimia

Basalioma, epitelioma basocelular.

Definición

Neoplasia epitelial de baja malignidad, formada por células que se parecen a las basales, y por un estroma fibroso, de localización preferentemente centrofacial y que se caracteriza por lesiones polimorfas bien limitadas, con un borde acordonado, muchas veces pigmentadas, de crecimiento lento. Casi nunca metastatiza.

Datos epidemiológicos

En México los cánceres cutáneos ocupan el segundo lugar en frecuencia (13%) entre todos los cánceres después del cérvico-uterino. El carcinoma basocelular es la neoplasia maligna más frecuente en la piel (60 a 73%) y se reporta en 10% de las biopsias cutáneas. En Estados Unidos afecta a más de un millón de personas al año. En Australia constituye 50% de los cánceres y 24% de las dermatosis. Es más frecuente en personas de piel blanca y ojos claros, en aquellas con exposición excesiva a la luz solar, y en albinos. Algunos autores consideran que predomina en las mujeres, con una proporción de 3:1, aunque esto no se ha demostrado del todo. El 79% se presenta en mayores de 50 años de edad. Su aparición en niños se debe a problemas genéticos.

En México ocurre una frecuencia alta, aunque el registro de casos es insuficiente. Predomina en el estado de Michoacán, y afecta a personas que realizan actividades en exteriores, como campesinos, trabajadores de la construcción, y comerciantes ambulantes. Un aumento en la incidencia mundial de cáncer cutáneo es evidente a pesar que la población parece estar mejor informada. Hasta hace poco, se sugería que 85% del daño de la piel por la radiación ultravioleta ocurría antes de los 18 años de edad, aunque esto es controversial hoy día.

Etiopatogenia

Se deriva de células madres epidérmicas en el infundíbulo piloso. Hay relación con la expresión de queratinas K4, K8/K18 y K19. Intervienen la predisposición genética, carcinógenos y factores ambientales. El más importante es el número de quemaduras solares y la exposición prolongada al Sol, los rayos X, el arsenicismo crónico y las úlceras crónicas.

Las enfermedades genéticas que suelen concurrir con estas neoplasias son el xeroderma pigmentoso (cap. 71) y el síndrome de los nevos basocelulares. Es posible que los rayos UV induzcan mutaciones en genes reguladores o supresores tumorales (gen *PTCH* en el síndrome de los nevos basocelulares) y que mecanismos relacionados con el receptor de apoptosis CD95 (Fas o Apo-1) impidan la eliminación del tumor por linfocitos T citotóxicos.

La variedad invasiva se relaciona con características biológicas y ultraestructurales como el aumento del número de microfilamentos de actina y DNA tetraploide, producción de colagenasa de tipo IV y colágeno, pérdida de la continuidad de la membrana basal, disminución de la producción de amiloide, estimulación de la síntesis de glucosaminoglucanos fibroblásticos y aumento de la adherencia tumoral a fibroblastos. La expresión de integrinas (α-2 y β-1) del estroma parece limitar el crecimiento de la neoplasia, pero no correlacionarse con el tipo histopatológico.

Clasificación histológica

Tumoral o "nodular".
Pigmentado.
Infiltrante.
Micronodular.
Fibroepitelial.
Morfeiforme o esclerodermiforme.
Superficial o pagetoide.
Basoescamoso.

Cuadro clínico

Predomina en zonas expuestas, con folículos pilosebáceos, particularmente en cara (94%), donde afecta casi de manera exclusiva la región centrofacial (82%), es decir, el dorso de la nariz, las mejillas, los párpados, región nasogeniana e infraorbitaria, frente y región nasolabial (fig. 152-1). En un 5% se observa en tronco, donde predominan las formas múltiples (superficiales) y sólo en 1% en extremidades. Es menos frecuente en cuello y genitales, y excepcionalmente afecta las palmas de las manos, las plantas de los pies o la mucosa oral (esta última sólo en casos metastásicos).

Las lesiones son muy polimorfas, en general bien limitadas, con borde filiforme, acordonado o perlado; pueden

booksmedicos.org

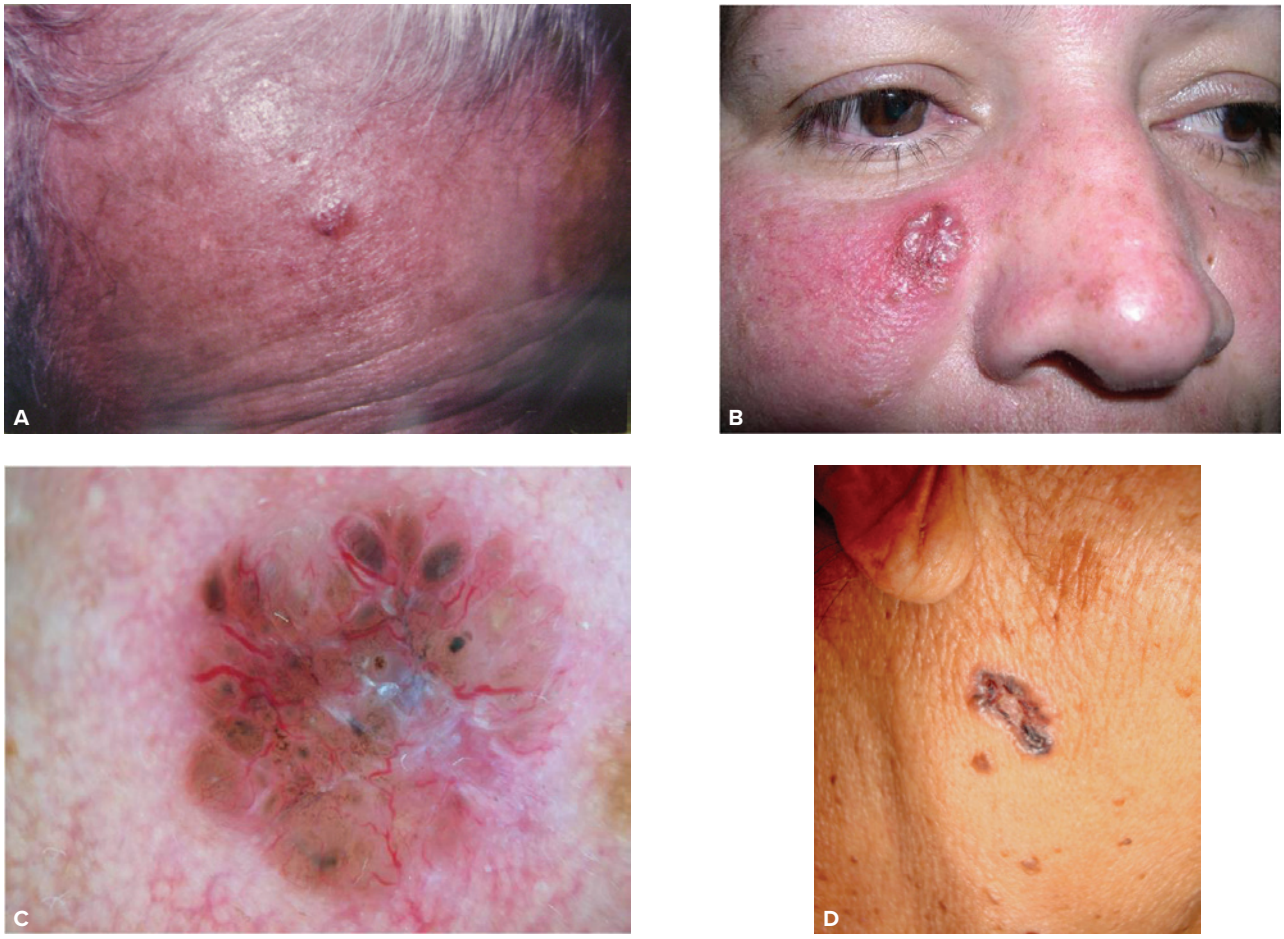


Figura 152-1. **A.** Carcinoma basocelular: borde perlado. **B.** Carcinoma basocelular nodular sin pigmento. **C.** Dermatoscopia: vasos arborescentes y escaso pigmento en forma de nidos ovoides en la periferia; en el centro hay glóbulos. **D.** Carcinoma basocelular pigmentado.

ser únicas (o varias en casos de epiteliomatosis múltiple), de crecimiento lento, en promedio 5 mm al año. Se presentan diferentes variedades clínicas, pero de una manera global se simplifican en: tumorales o "nodulares", que a veces se ulceran o pueden ser pigmentados (6-25%); superficiales, que pueden ser múltiples, infiltrantes, y esclerodermiformes.

La forma *tumoral* (fig. 152-2), produce una lesión saliente de aspecto lobulado, semiesférica, eritematosa o violácea, muchas veces con telangiectasias; se puede ulcerar o pigmentar, y suscitar las formas tumorales ulcerada o pigmentada. A veces adopta un aspecto vegetante, que también se puede erosionar o ulcerar (figs. 152-3 a 152-5). La forma *seudoquística* es una neoformación redondeada translúcida, de superficie rosada o amarillenta, con telangiectasias (fig. 152-6); en el estudio al microscopio presenta espacios llenos de material amorfo.

La forma *terebrante*, úlcera de Jacobi o *ulcus rodens*, es una úlcera de forma caprichosa, bien delimitada e infiltrada, de aspecto hemorrágico y crecimiento rápido, que afecta planos profundos de los tejidos vecinos, y en forma muy avanzada, cartílago y hueso (fig. 152-7).

La forma *tumoral ulcerada* tiene aspecto nodular, con una úlcera central, bordes elevados y brillantes y superficie con telangiectasias (fig. 152-3).

Las variedades *pigmentadas* son muy frecuentes en México (6 a 16%), tal vez por la piel morena; es posible que correspondan a cualesquiera de las formas descritas (nodular, infiltrativa, ulcerada) y se confunden con melanoma maligno, pero el pigmento está confinado a la lesión y el borde por lo general es perlado (fig. 152-8).

La forma *pagetoide* o superficial produce una lesión aplanada, eritematosa, seca y con descamación, de aspecto psoriasiforme; puede estar pigmentada y ser múltiple; se le denomina así por su parecido a la enfermedad de Paget; también es muy parecida a la psoriasis y el lupus discoide.

La forma *fibroepitelial* o *tumor de Pinkus* se ubica en la parte baja de la espalda, con aspecto de acrocordón de un color rosado. El carcinoma basocelular infiltrante aparece como una placa aplanada y puede ulcerarse (fig. 152-9).

booksmedicos.org

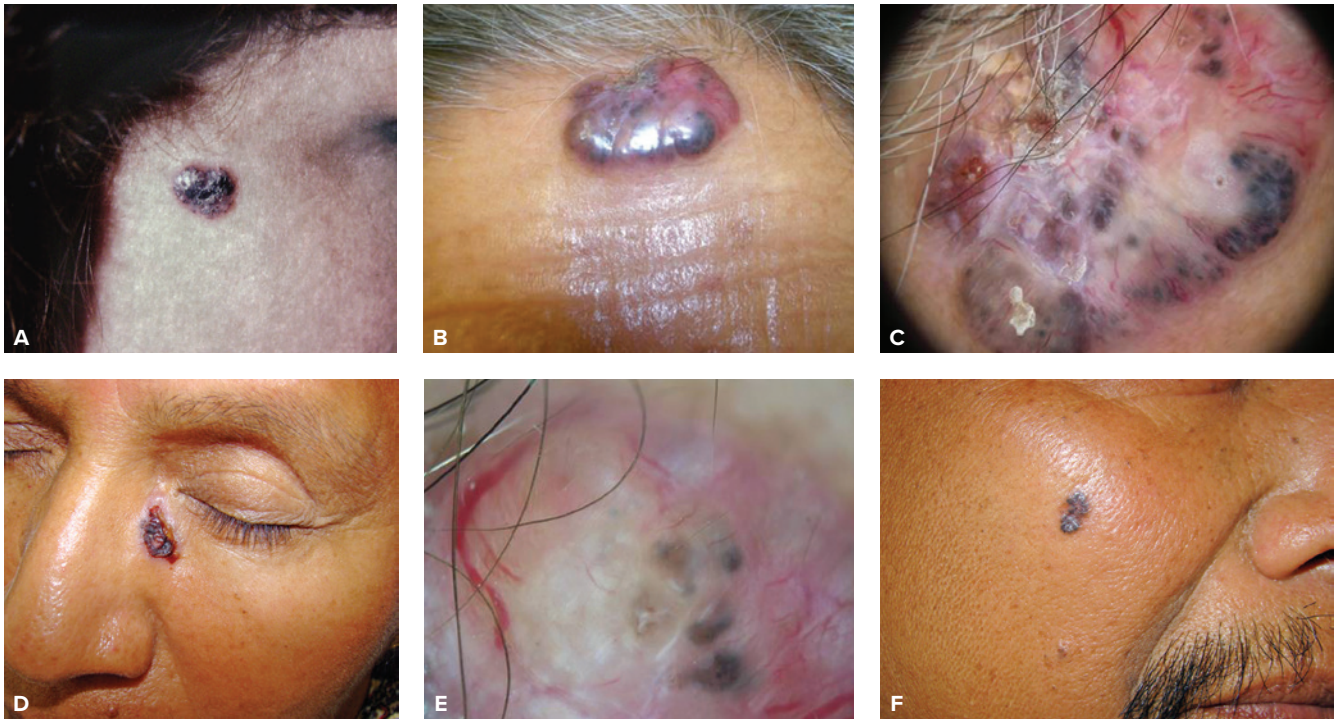


Figura 152-2. **A.** Carcinoma basocelular: nodular pigmentado. **B.** Carcinoma basocelular nodular pigmentado gigante. **C.** Dermatoscopia mostrando pigmento y vasos en la periferia. **D.** Carcinoma basocelular pigmentado y ulcerado. **E** y **F.** Carcinoma basocelular pigmentado.

Figura 152-3. Carcinoma basocelular: tumoral ulcerado.

La forma *morfeiforme* o *esclerodermiforme* se localiza en cara; semeja morfea; se observan abundantes telangiectasias. Son placas mal definidas, sin borde característico ni pigmentación, o de color blanco marfil; es la que invade a mayor profundidad y extensión.

Las variedades histológicas micronodular y basoescamoso no tienen una presentación clínica característica. Por lo general semejan a los basocelulares nódulo-ulcerativos o infiltrantes.

La evolución es crónica, asintomática; el dolor es raro y generalmente se presenta en casos avanzados o metastásicos. El crecimiento es lento, la infiltración casi nula, la agresividad general es baja y mayor en menores de 35 años de edad; excepcionalmente emite metástasis (0.002 a 0.5%).

Las complicaciones más frecuentes son hemorragia e infección agregada.

Datos histopatológicos

Se observan células semejantes a las basales o células de basalioma, con citoplasma escaso y un núcleo grande, dispuestas en empalizada, paralelas entre sí. Forman cordones que semejan pétalos o imágenes caprichosas. Con hematoxilina y eosina se tiñen fuertemente de color violeta. Se encuentran escasas mitosis y no ocurre anaplasia (figs. 152-10 a 152-14). El estroma se dispone alrededor de los grupos celulares. En ocasiones muestra retracción y contiene abundantes fibroblastos jóvenes y amiloide; pueden observarse cuerpos coloides. Hay capilares dilatados. En los casos ulcerados se ve gran infiltrado inflamatorio; en los morfeiformes existen cordones profundamente infiltrados, y en los pigmentados, gran cantidad de melanina.

Puede haber diferenciación queratósica, quística, y adenoide. El sólido es muy nodular, con retracción del estroma;

booksmedicos.org

Figura 152-4. A y B. Carcinoma basocelular ulcerado.

cuando los nódulos son múltiples y miden menos de 15 µm se les denomina micronodulares (figs. 152-12 y 152-14). El morfeiforme es muy infiltrante, con cordones celulares, los que se extienden hasta la dermis, con un denso estroma fibroso. En el fibroepitelial predomina el estroma fibroso con una mezcla de queratosis seborreica y carcinoma basocelular superficial (ausencia de CD34); en el superficial multicéntrico los cúmulos neoplásicos se desprenden en diferentes sitios de la epidermis e infiltran sólo la dermis papilar superficial, existe atrofia epidérmica y se presenta un leve infiltrado inflamatorio crónico. Los diferenciados muestran semejanza con anexos cutáneos. Se denominan queratósicos cuando se diferencian hacia estructuras pilosas; quísticos si se diferencian hacia glándulas sebáceas y adenoides si la diferenciación es hacia glándulas sudoríparas (fig. 152-13). En 75% de estos tumores se encuentran melanocitos y en los pigmentados, grandes cantidades de melanina (25%).

Figura 152-5. Carcinoma basocelular ulcerado, en un paciente con epiteliomatosis múltiple.

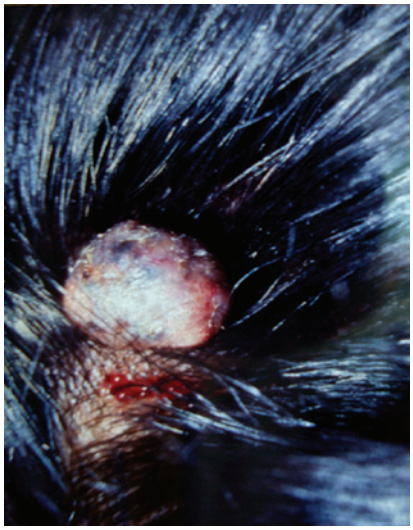


Figura 152-6. Carcinoma basocelular: adenoideo quístico.

Diagnóstico diferencial

Carcinoma espinocelular (fig. 153-1), melanoma maligno (figs. 154-1 a 154-3), queratoacantoma (fig. 148-2), hiperplasia sebácea (figs. 141-7 y 141-8), queratosis actínicas y sebo-

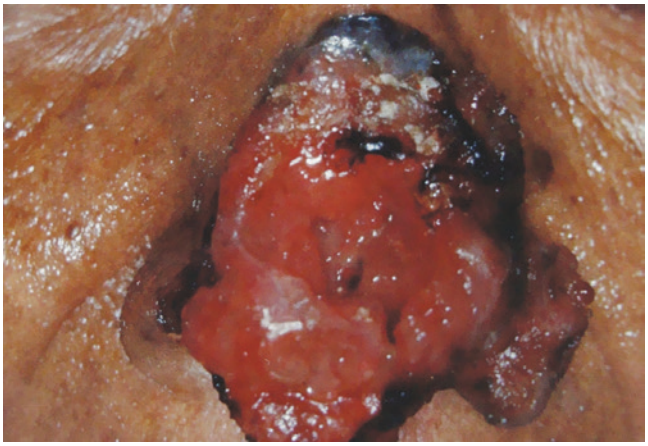


Figura 152-7. Carcinoma basocelular terebrante.

booksmedicos.org

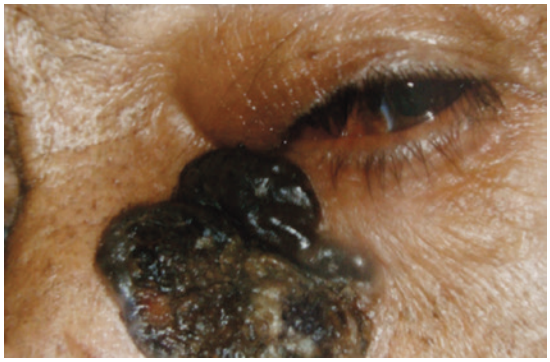


Figura 152-8. Carcinoma basocelular pigmentado.

rreicas (figs. 141-1 y 151-1), nevos melanocíticos intradérmicos (fig. 123-5) y pápulas fibrosas de la nariz.

La presencia de un carcinoma basocelular o espinocelular intraepidérmico se ha denominado *epitelioma intraepidérmico de Borst-Jadassohn*. Este término tal vez deba abandonarse, dado que se refiere a un fenómeno que depende de la presencia de células neoplásicas, rodeadas por completo (islas) de queratinocitos epidérmicos, y que también se presenta en queratosis seborreicas, enfermedad de Bowen y poroma (hidroacantoma simple). Tiene un aspecto verrugoso, muy parecido a una verruga seborreica; se cree que se origina en queratinocitos del acrosiringio o células pluripotenciales de anexos.

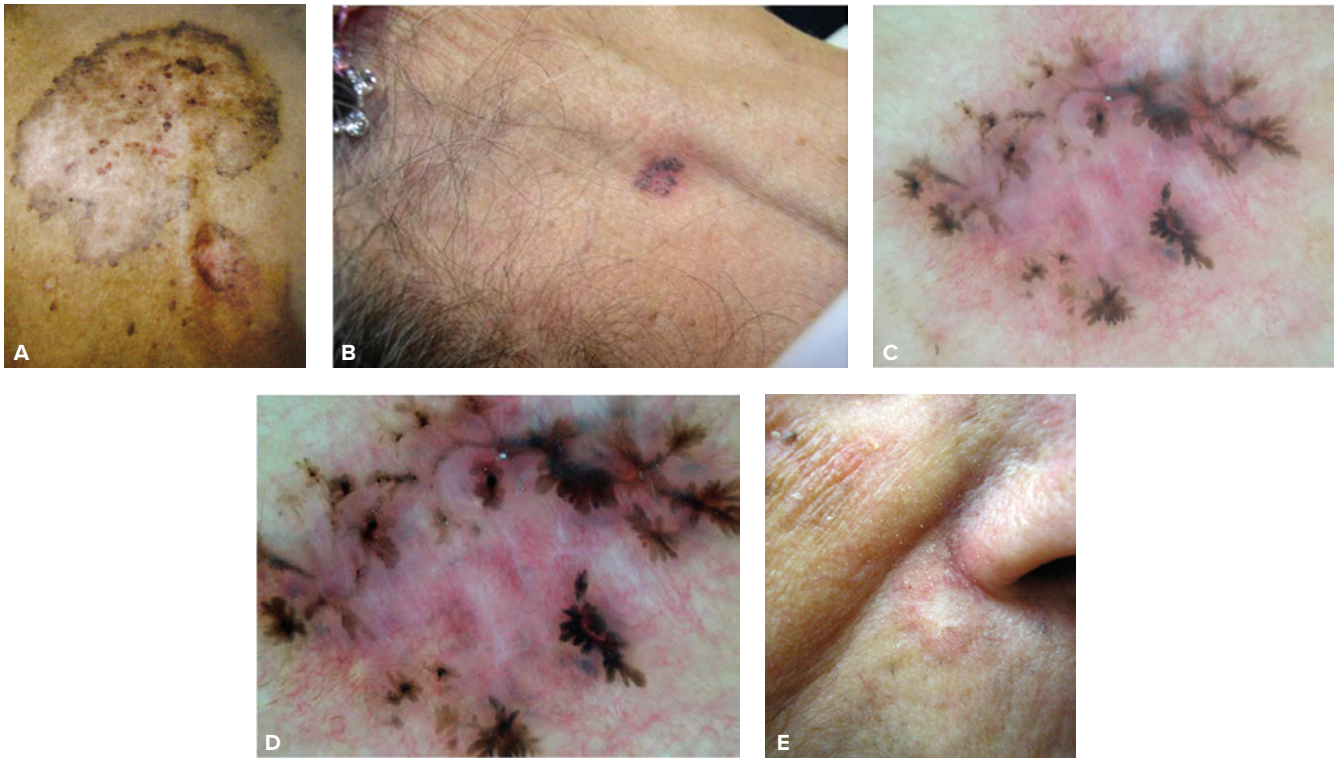


Figura 152-9. **A.** Carcinoma basocelular: plano cicatrizal. **B.** Carcinoma basocelular superficial pigmentado: cara lateral de cuello. **C.** Dermatoscopia: muestra las hojas de arce en la periferia. **D.** Acercamiento de la lesión anterior. **E.** Carcinoma basocelular infiltrante.

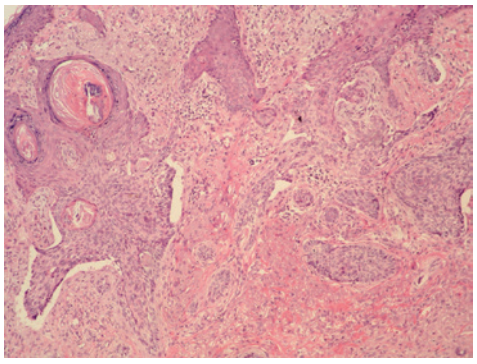


Figura 152-10. Estudio histopatológico de carcinoma basocelular (HE, 10×).

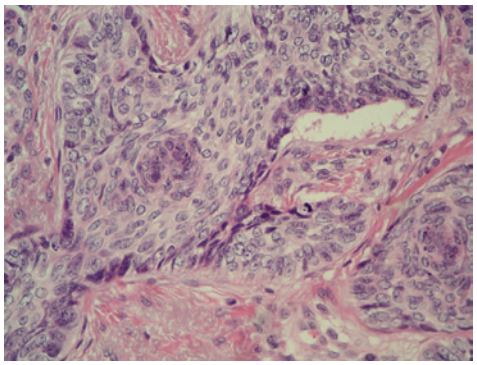


Figura 152-11. Carcinoma basocelular: células basaloides (HE, 40×).

booksmedicos.org

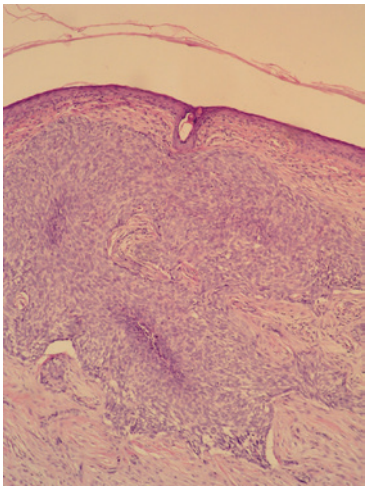


Figura 152-12. Carcinoma basocelular sólido (HE, 20×).

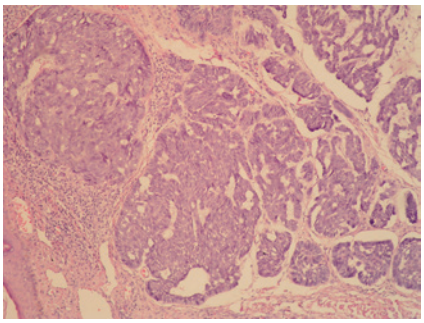


Figura 152-13. Carcinoma basocelular adenoideo (HE, 20×).

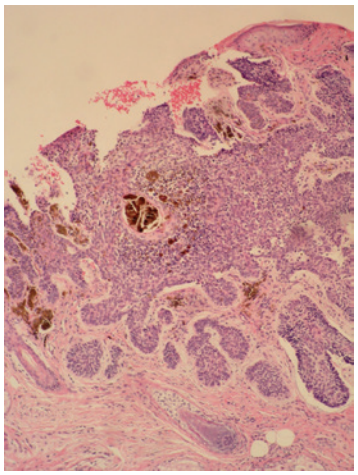


Figura 152-14. Carcinoma basocelular sólido pigmentado (HE, 10×).

Dermatoscopia

En manos expertas la dermatoscopia es un útil auxiliar diagnóstico (fig. 152-15). En la variante pigmentada se encuentra ausencia de red de pigmento (2.8% de los carcinomas basocelulares pueden presentar retículo pigmentado) y al menos una de las siguientes estructuras: ulceración (no traumática), estructuras azul-gris, las cuales se subclasifican en: grandes nidos ovoides azul-gris, múltiples glóbulos azul-gris, áreas en hoja de arce y estructuras en rueda de carreta. Estas últimas dos estructuras tienen especificidad de 100% en el carcinoma basocelular, además de la presencia de vasos arborizantes. Cabe señalar que en los carcinomas basocelulares no pigmentados los vasos arborizantes son las únicas estructuras presentes.

La dermatoscopia permite precisar mejor los márgenes prequirúrgicos, detectar lesiones milimétricas y subtipos (pigmentado, nodular, superficial, fibroepitelioma de Pinkus e infundibuloquístico, entre otros), facilita el diagnóstico diferencial con otros tumores y permite una monitorización no invasiva de la respuesta al tratamiento cuando se emplea terapia tópica (imiquimod).

Pronóstico

El carcinoma basocelular muy rara vez ocasiona metástasis, pero puede resultar en destrucción local de piel, tejido celular subcutáneo, cartílago o hueso. El pronóstico depende de la localización anatómica, tamaño de la lesión, variedad histológica y el tratamiento previo. Los tumores considerados "de alto riesgo" para recurrencia tienen las siguientes características:

1. Localizados en zona centrofacial (nariz, perioral, periocular) y orejas.
2. Tamaño >1 cm en cara y >2 cm en el resto del cuerpo.
3. Histología infiltrante, basoescamoso, micronodular o morfeiforme.
4. Recurrentes después de tratamiento previo.

Las metástasis son muy raras (<0.5%) y ocurren por lo general en tumores muy grandes (>5 cm), abandonados, o en pacientes muy debilitados por otras enfermedades. Los sitios más comunes (85%) incluyen los ganglios linfáticos locorregionales, hueso y pulmones.

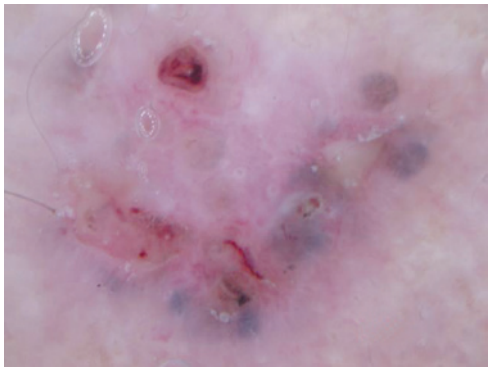


Figura 152-15. Dermoscopia: aplicación en carcinoma basocelular.

booksmedicos.org

152a Síndrome de los nevos basocelulares o de los carcinomas basocelulares nevoides (síndrome de Golin y Goltz)

Es una genodermatosis autosómica dominante, por mutación en un gen supresor tumoral (*PTCH1*) localizado en el *locus* 9q22-31. Aparecen a edad temprana (a los 10 a 20 años de edad) carcinomas basocelulares múltiples, que predominan en cara, cuello y tórax.

Los tumores por lo general son de tipo nodular pigmentado y superficiales, con una evolución crónica y lenta. Existe una etapa nevoide de crecimiento lento en número y tamaño, y una etapa neoplásica en adultos, con lesiones invasoras y destructivas (fig. 152-16). El síndrome se acompaña de depresiones puntiformes palmoplantares (50 a 70%) (fig. 152-17) y facies característica con hipertelorismo y quistes maxilares odontogénicos (que pueden generar dolor y fístulas) (fig. 152-18), calcificaciones de la hoz del cerebro y otras anormalidades óseas, endocrinas y del sistema nervioso central (retraso mental). Además, puede haber estrabismo, catarata y ceguera congénita, fibromas y fibrosarcomas ováricos, así como quistes de *milia* y epidermoides.

Figura 152-16. Síndrome de los nevos basocelulares.

Figura 152-17. Depresiones puntiformes palmoplantares.

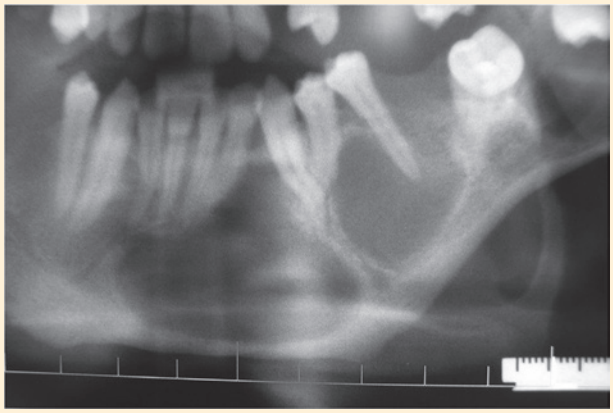


Figura 152-18. Quistes mandibulares.

Tratamiento

Depende del sitio, tamaño y tipo histológico, así como de la edad y el estado general del paciente. El tratamiento inicial adecuado produce curación en más de 90% de los casos. El método más útil y eficaz es la extirpación quirúrgica. Tanto el diagnóstico como la extirpación completa siempre deben establecerse por medio del estudio histopatológico. La extensión subclínica promedio del carcinoma basocelular es de 2.5 mm; por lo que en general se recomiendan márgenes quirúrgicos de 3 a 4 mm. Sin embargo, las variedades micronodular, infiltrante y morfeiforme tienden a ser más extensas, por lo que en estos casos los márgenes deben ser de 6 a 8 mm. Es importante enfatizar que en 20% de casos, los tumores tienen una combinación de varios subtipos histológicos.

La intervención quirúrgica micrográfica de Mohs es el mejor tratamiento para tumores localizados en la zona centrofacial, de más de 2 cm de diámetro, o recurrentes, dado que permite el control del 100% de los márgenes tanto en la superficie como en planos profundos, preservando al máximo el tejido no afectado; sin embargo, este tipo de cirugía rara vez se practica en México, porque consume mucho tiempo de quirófano y no existe personal capacitado para llevarla a cabo.

La radioterapia se prefiere en neoplasias del canto interno del ojo o en las de gran tamaño o infiltrantes. La técnica puede ser de contacto, superficial o semiprofunda, con

booksmedicos.org

dosis fraccionadas de hasta 3 000 a 5 000 rads en total. Dicha forma de tratamiento está contraindicada en la variedad morfeiforme, por ser radiorresistente.

El legrado (curetaje) con electrocoagulación es adecuado para tumores localizados en el tórax o las extremidades, y para lesiones primarias pequeñas (<1 cm) en las mejillas o la frente. Empero, siempre debe tenerse en cuenta que es un método a ciegas, sin control histopatológico. La criocirugía sólo debe quedar en manos de especialistas experimentados; ha resultado eficaz en el tronco y las extremidades, y en lesiones faciales nodulares ulceradas menores de 1 cm. También es un método a ciegas y requiere de un periodo prolongado para cicatrizar (6 a 8 semanas). En pacientes con piel morena, la criocirugía da lugar a hipopigmentación permanente. No se recomiendan citotóxicos locales, como 5-fluorouracilo (5-FU) o pentasulfuro de arsénico, por el alto índice de recidivas; sin embargo, el 5-FU llega a usarse incluso de manera oclusiva en neoplasias superficiales y en personas que por la edad no son idóneas para intervención quirúrgica.

En carcinomas superficiales y nodulares también se emplea imiquimod en crema al 5%, con oclusión o sin ella, dos veces al día a diario, o 3 a 5 veces por semana durante 6 a 12 semanas. La tasa de curación es alta (>90%) en carcinomas basocelulares superficiales primarios, pero no se recomienda para lesiones nodulares, variedades histológicas agresivas, o para tumores recurrentes. En la variante nodular, un estudio sobre el uso de imiquimod previo a la operación demostró reducción del tamaño de las lesiones y defectos quirúrgicos, con mejores resultados cosméticos. Sin embargo, estos hallazgos no se pudieron reproducir en otro estudio. Además, el imiquimod puede producir zonas discontinuas de tumor y márgenes quirúrgicos falsos negativos. El interferón α2b intralesional muestra resultados satisfactorios en hasta 60%, pero se reserva para los casos que no pueden resolverse de manera quirúrgica. Otra alternativa es la terapia fotodinámica, la cual ha demostrado efectividad de 72-100%. Se estudia la profilaxis con retinoides por vía oral (véase cap. 169), que parece detener la evolución de estos carcinomas, pero lo más importante es la protección contra la luz solar, el uso de filtros solares, y los exámenes periódicos de la piel. Recientemente se ha demostrado efecto benéfico con nicotinamida oral. Sin duda, en el futuro la terapéutica comprenderá el control de factores inmunitarios locales y sistémicos.

Lo más reciente es la terapia oral con vismodegib (inhibidor de la vía hedgehog). La indicación principal es el carcinoma basocelular metastásico, pero se puede utilizar en pacientes con tumores avanzados que son malos candidatos para cirugía, así como en aquellos con síndrome de nevos basocelulares. Los estudios han demostrado respuesta clínica en 30% de tumores metastásicos, con respuestas completas hasta en 21% de los casos. El vismodegib ocasiona efectos adversos en 30% de los pacientes, siendo los más frecuentes los calambres, alopecia, disgeusia, pérdida de peso y fatiga.

Bibliografía

Aceituno-Madera P, Buendia-Eisman A, Arias-Santiago S, *et al. Evolución de la incidencia del cáncer de piel en el periodo 1978-2002*. Actas Dermosifi liogr 2009; 100:39-46.

Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, *et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: Morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis.* J Am Acad Dermatol 2010; 62:67-75.

Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. *A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention*. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1618-26

Christensen E, Skogvoll E, Viset T, *et al. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid, dimethylsulfoxide and curettage in basal cell carcinoma: a 6-year clinical and histological follow-up.* J Eur Acad Dermatol Venereol 2008 Sep 18.

Cornell RC, Greenway HT, Tucker SB, *et al. Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma.* J Am Acad Dermatol 1990; 23:694-700.

Crowson AN. *Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications*. Mod Pathol 2006; 19 Suppl 2: S127-47.

Dalle S. *What's new in oncology?* Ann Dermatol Venereol. 2012; 139 Suppl 5:S217-22.

Galimberti G, Ponton-Montano A, Ferrario D, *et al. Cirugía micrográfica de Mohs en el tratamiento de carcinoma basocelular*. Actas Dermosifi liogr 2010; 101(10):853-57.

Giuffrida TJ, Jimenez G, Nouri K. *Histologic cure of basal cell carcinoma treated with cryosurgery*. J Am Acad Dermatol 2003; 49:483-6.

Gollnick H, Barona CG, Frank RG, *et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term followup study in Europe*. Eur J Dermatol 2008 Oct 27.

Haws AL, Rojano R, Tahan SR, *et al. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma*. J Am Acad Dermatol. 2012 Jan;66(1):106-11.

LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Tibes R, *et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors*. Clin Cancer Res 2011; 17(8):2502-11.

Marks R. *What's new in non-melanoma skin cancer.* Med Cut Iber Lat Amer 2003; 31(Supl 1):62-2.

Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, *et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomized controlled trial with 5-years' follow-up*. Lancet Oncol 2008; 9(12): 1149-56.

Sanchez VP, Fernandez M, González S. *Carcinoma basocelular*. Monogr Dermatol 2010; 24:109-12.

booksmedicos.org

Sekulic A, Migden MR, Oro AE, *et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma.* N Engl J Med 2012; 366:2171-2179.

Spitz JL. *Genodermatoses. A clinical guide to genetic skin disorders*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2005:170-73.

Sterrey W, Ruzicka T, Herrera E, *et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency doping with and without occlusion*. Br J Dermatol 2002;147:1227-36.

Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, *et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma*. Nat Cell Biol. 2010 Mar;12(3):299-305.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 153

Carcinoma epidermoide

Sinonimia

Carcinoma espinocelular, epitelioma espinocelular.

Definición

Neoplasia cutánea maligna, derivada de las células suprabasales de la epidermis o sus anexos; se caracteriza por lesiones *in situ*, superficiales, infiltrantes, vegetantes, verrugosas o ulceradas que predominan en cabeza y extremidades; pueden crecer con rapidez y metastatizar hacia ganglios regionales y otros órganos.

Datos epidemiológicos

El cáncer de piel ocupa en México el segundo lugar en frecuencia (13%), después del cervicouterino. El carcinoma espinocelular sigue en frecuencia al basocelular entre los cánceres cutáneos, con 13 a 33% en el mundo, y 17 a 23% en México. Se calcula 1 caso por cada 1 000 pacientes dermatológicos. En el decenio de 1960-1969 la incidencia anual era de 4%, y se ha elevado a 8%; en Estados Unidos es de 700 000 casos anuales. Australia reporta una incidencia de 1.17 casos por cada 100 habitantes. En ese país, 50% de las personas de más de 40 años de edad presenta queratosis actínicas.

Predomina en sujetos de piel blanca, rubios, de ojos claros, con exposición prolongada a la luz solar, y cuya piel sufre con facilidad quemaduras (tipos I y II); con todo, también se puede observar en individuos de raza negra; suele verse en receptores de trasplante de órganos y en pacientes inmunosuprimidos. Es más frecuente en varones, con una proporción de 2:1. Tiene importancia la ocupación; la mayor parte de los casos se presenta en campesinos, marineros, comerciantes ambulantes y amas de casa que desempeñan labores al aire libre. Predomina después de los 50 a 60 años de edad; en niños y adolescentes muestra vínculo con padecimientos genéticos como el xeroderma pigmentoso.

Etiopatogenia

Se deriva de las células suprabasales de la epidermis o sus anexos. El proceso de carcinogénesis se divide en tres etapas: inicio, promoción y avance; la primera se relaciona con material genético en el ámbito molecular (gen *MC1R*); en la segunda interviene el ambiente, con aparición de una lesión premaligna y en la tercera se observa avance hacia la transformación maligna. Las metástasis pueden diseminarse por infiltración local, o por fascias o músculos; asimismo pueden hacerlo hacia el perineuro y el espacio perivascular, los ganglios linfáticos y por vía hematógena a distancia.

La causa es multifactorial; intervienen los factores del huésped y los ambientales. Entre los factores extrínsecos el más importante es el daño de origen actínico, acumulativo, que depende de exposición prolongada a la luz solar. Las radiaciones ultravioletas (UV) inducen mutaciones en el gen supresor tumoral *p53*, y decremento de la densidad de células de Langerhans. También son factores carcinógenos la exposición a hidrocarburos, arsénico (aguas contaminadas, cap. 151), radiaciones UV (sobre todo UVB), rayos X y psoralenos más luz ultravioleta A (PUVA), así como agentes infecciosos (virus del papiloma humano [VPH]), cicatrices de quemaduras, úlceras y dermatosis crónicas. Entre los factores intrínsecos están la pigmentación cutánea, enfermedades linfoproliferativas, xeroderma pigmentoso, albinismo, epidermodisplasia verruciforme, envejecimiento, expresión de queratinas (K1/K10, K4, K8/K18 e involucrina), la inmunosupresión por fármacos, y el trasplante de órganos.

En 43 a 65% de los *carcinomas* epidermoides en receptores de trasplante se encuentra DNA de VPH, en especial de los tipos 5 y 8 (epidermodisplasia verruciforme, cap. 115), y en lesiones en los genitales, de los tipos 16 y 18. En receptores de trasplante influyen los antígenos leucocitarios humanos HLA-A3, HLA-B27, HLA-Dr7 y HLA-DQw2, y es probable que influya la interleucina (IL)-10. Intervienen la inmunidad mediada por células, las cifras de células T y las sustancias antigénicas derivadas de la neoplasia.

Son precursores la enfermedad de Bowen y las queratosis actínicas; la transformación maligna de estas últimas es más alta en sujetos inmunosuprimidos.

Clasificación

Superficial (intraepidérmico), nodular (tumoral) queratósico, ulceroso, vegetante o verrugoso, epiteliomatosis múltiple.

Cuadro clínico

Predomina en las partes expuestas a la luz solar. Se ve en cara (50 a 86.7%), labio inferior (figs. 153-1 a 153-3), mejillas

booksmedicos.org

Figura 153-1. Carcinoma epidermoide en el labio inferior.

Figura 153-3. Carcinoma epidermoide vegetante.

y pabellones auriculares; las extremidades (20 a 37%), principalmente en las superiores (12%), en el dorso de las manos y en las piernas; el tronco (9%), y la piel cabelluda (5%); asimismo, se observa en las mucosas genital, oral y anal (fig. 153-4). Casi siempre aparece sobre una queratosis actínica o en piel dañada por la luz solar con queratosis y telangiectasias, pero puede hacerlo sobre piel de aspecto sano. La evolución es crónica, pero más rápida que la del carcinoma basocelular.

Figura 153-2. **A.** Carcinoma epidermoide: múltiple y nodular queratósico. **B.** Carcinoma epidermoide sobre queratosis actínicas.

La forma *superficial* es intraepidérmica durante meses o años; se trata de un epitelioma *in situ*, como la enfermedad de Bowen y la eritroplasia de Queyrat que afecta el pene (cap. 151). Por su evolución lenta solía incluirse entre los precánceres.

La forma *nodular* (*tumoral*) *queratósica* produce lesión queratinizada de base infiltrada que puede causar un *cuerno cutáneo* o mostrar ulceración central con un cráter de queratina (figs. 148-4 y 153-2).

La forma más frecuente es la *ulcerosa*, constituida por una úlcera de superficie anfractuosa, de base infiltrada, fondo irregular y friable, de crecimiento rápido y destructivo.

Es la forma que metastatiza más. La forma *vegetante* o *verrugosa* casi siempre aparece

sobre lesiones inflamatorias crónicas; produce una neoformación que puede alcanzar grandes dimensiones (figs. 153-3 a 153-5). Esta variante se ha observado en cicatrices de quemaduras, úlceras de pierna, micosis profundas y lupus eritematoso discoide.

La *epiteliomatosis múltiple* (fig. 152-5) se acompaña de epiteliomas basocelulares y enfermedad de Bowen; se ob-

Figura 153-4. Carcinoma epidermoide genital.

booksmedicos.org

Figura 153-5. A, B y C. Carcinoma epidermoide vegetante.

serva en personas con xeroderma pigmentoso, epidermodisplasia verruciforme y arsenicismo crónico.

El *carcinoma epidermoide oral* predomina en varones, se relaciona con tabaquismo crónico, afecta fundamentalmente el labio inferior, paladar y lengua, empieza como eritroplasia y después adopta un aspecto nodular. Cuando se afecta el labio inferior existe una zona atrófica o ulcerada que inicia como una queilitis actínica o leucoplasia escamosa (fig. 153-1).

En los genitales masculinos empieza en el glande como eritroplasia de Queyrat, y en etapas avanzadas es una masa vegetante; en mujeres se localiza en los labios mayores una placa eritematoerosiva o una verrugosidad (fig. 153-4).

El *carcinoma verrugoso* es un tumor exofítico de crecimiento lento relacionado con infección por VPH. Comprende de tres tipos: 1) *papilomatosis oral florida*, afecta la mucosa oral (VPH-11), 2) condiloma gigante de *Buschke-Lowenstein* es anogenital (cap. 114) y 3) *epitelioma cuniculatum* afecta las plantas de los pies (VPH-6, 11, 16 y 18).

El carcinoma espinocelular ocasiona metástasis en 1 a 3% de los casos. La mayoría (80%) ocurre por vía linfática regional; son más comunes en carcinomas espinocelulares del labio y la oreja. También se observan metástasis en pacientes inmunosuprimidos, trasplantados de órganos y con leucemia linfocítica crónica. Otros factores de riesgo para metástasis incluyen los tumores recurrentes, la invasión perineural, y los tumores que aparecen en úlceras crónicas (úlcera de Marjolin). El riesgo de metástasis es bajo en neoplasias consecutivas a queratosis actínicas.

La diseminación hematógena y las metástasis viscerales son excepcionales. En 18% estas complicaciones son mortales.

Hay una clasificación internacional del epitelioma espinocelular, según el sistema TNM, que mide el tamaño de la neoplasia (tumor) (T), la presencia de ganglios (*nodos*) regionales (N) y las metástasis (M) (cuadro 153-1).

Datos histopatológicos

La biopsia es definitiva; puede ser translesional, escisional, en sacabocados, o por rasurado. La epidermis presenta hiperqueratosis con paraqueratosis, así como proliferación irregular y anárquica de células del estrato espinoso, dispuestas en cordones mal delimitados que invaden la dermis; hay atipias celulares que se manifiestan por variaciones del tamaño de las células y sus núcleos, mitosis atípicas, queratinización individual (que da por resultado perlas o globos córneos), así como presencia de puentes intercelulares (fig. 153-6). El grado de malignidad muestra relación directa con las atipias, e inversa con los globos córneos, es decir, con la diferenciación: los menos diferenciados son más malignos. Los bien diferenciados se parecen más a la epidermis (epidermoides), y los menos diferenciados son más pleomorfos. En la dermis superficial aparece infiltrado inflamatorio crónico moderado. Con mucha frecuencia se observa elastosis solar.

booksmedicos.org

Cuadro 153-1. Clasificación de carcinomas según sistema TNM (tumor, ganglios linfáticos, metástasis).

T	
TX	Tumor primario, no puede evaluarse
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	<2 cm de diámetro
T2	Tumor >2 cm
	Tumor <2 cm con factores de alto riesgo*
T3	Tumor con invasión de mandíbula, maxilar, órbita o hueso temporal
T4	Tumor con invasión axial, esqueleto apendicular, o invasión perineural craneal
N	
NX	Ganglios linfáticos, no pueden evaluarse
N0	Sin afección ganglionar
N1	Metástasis en un ganglio, <3 cm
N2	Metástasis en un ganglio, >3 cm o metástasis en múltiples ganglios <6 cm
N3	Metástasis en ganglio >6 cm
M	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

* Se consideran situaciones de alto riesgo la invasión profunda por debajo de dermis reticular; Breslow >2 mm (cap. 154); el tamaño de más de 2 cm de diámetro; la poca diferenciación en el estudio histopatológico, y la ausencia de infiltrado inflamatorio; inmunosupresión; presencia de cicatrices, úlceras, fístulas o radiodermitis; localización auricular; neurotropismo; crecimiento rápido, y recurrencia.

Según los datos histopatológicos se clasifica en: diferenciado, de células fusiformes, acantolítico (seudoglandular, adenoide *segregans*) y verrugoso (cap. 114). Algunos usan la escala de Broders para medir el grado de agresividad del tumor de acuerdo al número de células diferenciadas (cuadro 153-2). Cuando existan dudas, puede definirse por el estudio de citoqueratinas y por microscopia electrónica, que muestra reducción del número de desmosomas y tonofilamentos.

Dermatoscopia

La dermatoscopia permite identificar estructuras que facilitan la distinción entre el carcinoma epidermoide *in situ* y el carcinoma epidermoide invasor. En el primer caso, predomina la presencia de vasos puntiformes y/o glomerulares, escama difusa y microerosiones. En el carcinoma epidermoide invasor la dermatoscopia permite la visualización de vasos en horquilla, vasos lineales-irregulares, aberturas foliculares con doble halo o "forma de diana" (*targetoid follicules*), áreas blancas desestructuradas, tapones y/o masa o costra central de queratina, esta última más notoria en el queratoacantoma. En el caso del carcinoma epidermoide escasamente diferenciado, mediante la dermatoscopia se observa predominio de color rojo, la presencia de vasos sanguíneos en más del 50% del tumor, una distribución difusa de los vasos y hemorragia.

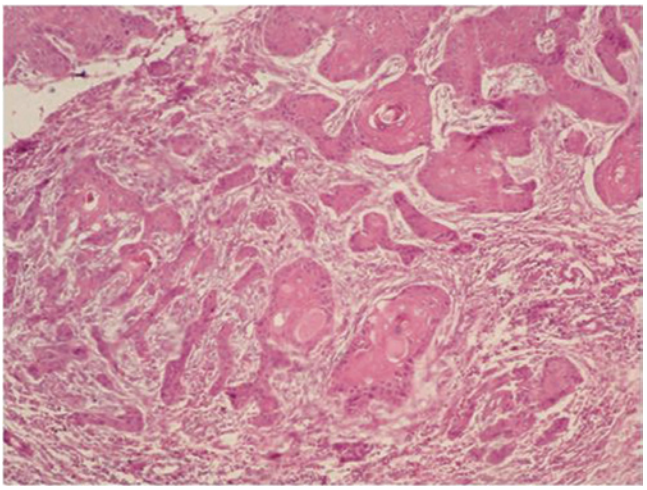


Figura 153-6. Estudio histopatológico de carcinoma epidermoide (HE, 20×).

Diagnóstico diferencial

Queratoacantoma (figs. 148-1 y 148-2), carcinoma basocelular (fig. 152-1) y metatípico, queratosis seborreica (fig. 141-1), melanoma amelánico (fig. 154-11), cromoblastomicosis (fig. 101-1), tuberculosis verrugosa (fig. 83-7), psoriasis en placas (fig. 48-9), granuloma piógeno (figs. 144-8 y 144-9), chancros tuberculoso, cutáneo y esporotricósico (figs. 83-1 y 98-1), sarcomas (fig. 155-1). En el estudio histopatológico debe diferenciarse de enfermedades granulomatosas crónicas que se acompañan de hiperplasia seudoepiteliomatosa, como leishmaniasis y micosis profundas.

Cuadro 153-2. Clasificación de Broders de acuerdo al grado de diferenciación celular.

I	>75% células diferenciadas que muestran queratina.
II	50 a 75% células diferenciadas que muestran queratina.
III	25 a 50% células diferenciadas que muestran queratina.
IV	<25% células diferenciadas que muestran queratina.

booksmedicos.org

153a Enfermedad de Bowen o neoplasia intraepidérmica

Corresponde a un verdadero cáncer de piel, pero su comportamiento clínico tiende a ser indolente. Se presenta después de los 50 años de edad y rara vez antes de los 30 años; predomina en mujeres, con una proporción de 1.3:1; suele acompañarse de arsenicismo crónico o de epiteliomatosis múltiple; también se relaciona con daño solar crónico, radioterapia, inmunosupresión e infección por VPH-16. Es probable que represente un grupo heterogéneo de carcinomas *in situ*, con histogénesis variable.

Predomina en tronco; es menos frecuente en cara y extremidades; es único, pocas veces múltiple (10 a 20%). En fecha reciente, en Europa se ha visto más a menudo en áreas expuestas (75%), como cabeza, cuello y manos, con menos afección de las extremidades inferiores. Se manifiesta por placas de 1 a 10 cm, circulares, eritematosas, con bordes bien limitados; hay variedades pigmentada, verrugosa, hiperqueratósica o costrosa, intertriginosa y periungueal o subungueal (figs. 153-7 a 153-9); son de evolución lenta y pueden progresar hacia carcinoma invasivo (3 a 5%).

Figura 153-7. **A** y **B.** Enfermedad de Bowen.

Figura 153-8. **A.** Enfermedad de Bowen. **B.** Eritroplasia de Queyrat.

En varones no circuncidados constituye la **eritroplasia de Queyrat** del glande, que consiste en una placa eritematosa elevada y brillante, bien definida y a veces con exulceración; se relaciona con infección por VPH 8 y 16, y evoluciona a carcinoma invasor (10%). Para algunos autores, otra variante es la papulosis bowenoide (cap. 113).

Datos histopatológicos

Carcinoma espinocelular intraepidérmico *in situ*, que se caracteriza por queratinocitos desorganizados, con atipia nuclear, queratinización prematura, y mitosis anormales que abarcan toda la epidermis; tarda años en invadir la dermis. En formas pigmentadas en la dermatoscopia se presentan puntos marrón o gris con distribución lineal, y vasos en espiral.

Tratamiento

Las medidas preventivas son higiene y circuncisión. Existe respuesta adecuada al legrado (curetaje) con electrodesecación, o a la aplicación de 5-FU como en las queratosis actínicas o, de preferencia, de manera oclusiva. Otras opciones

booksmedicos.org

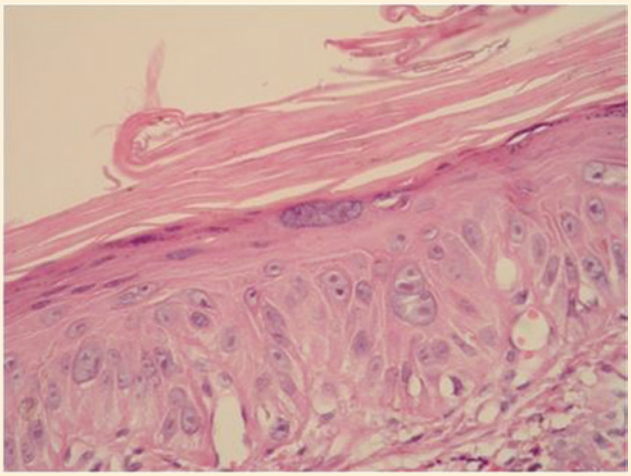


Figura 153-9. Enfermedad de Bowen (HE, 20×).

eficaces son la criocirugía; imiquimod en crema al 5% a diario durante 8 a 12 semanas, o terapéutica fotodinámica o láser. Se ha abandonado la aplicación local de pentasulfuro de arsénico. Excepcionalmente se requiere extirpación quirúrgica tradicional o cirugía micrográfica de Mohs (casos recurrentes).

153b • Carcinoma basoepidermoide, basoescamoso o metatípico

Es una neoplasia todavía no bien definida; el diagnóstico se hace por biopsia; se presenta en 1.2 a 2.7% de los carcinomas basocelulares; se considera una variedad intermedia o de transición entre el carcinoma basocelular y el epidermoide, o tradicionalmente como un carcinoma basocelular agresivo con riesgo elevado de recurrencia y metástasis; recientemente se ha definido como un carcinoma basocelular infiltrante con áreas de queratinización, o con formación de puentes intercelulares, o con ambos, y una reacción

Figura 153-10. **A.** Carcinoma basoescamoso. **B.** Carcinoma basoescamoso: en el acercamiento se muestra queratina.

proliferativa del estroma. Predomina en la región maxilofacial; es más agresivo, se ulcera en etapas más tempranas, y tiende más a emitir metástasis (fig. 153-10).

Al igual que en otros carcinomas, el pronóstico depende de la afección ósea, las recurrencias y la afección neural. Presenta dos clases de células, una capa externa de células basales oscuras y otra interna de células más grandes y claras, intermedias entre basales y espinosas.

Se discute la existencia del epitelioma metatípico, dado que los carcinomas tanto basocelular como epidermoide tienen un origen diferente.

El tratamiento consta de escisión amplia e intervención quirúrgica micrográfica de Mohs; la recidiva es de 12 a 51% en la primera y de 4% con la segunda.

Tratamiento

Puede ser quirúrgico en la mayoría de los pacientes; la terapéutica depende del tamaño y localización del tumor, evolución, tratamiento previo, edad del enfermo, importancia estética, estado general y capacidad económica del individuo, así como de la pericia y experiencia del cirujano. La mejor oportunidad para curar es durante la primera etapa; las neoplasias recurrentes tienen 25 a 45% de probabilidades de recurrencia y un riesgo elevado de metástasis.

El mejor tratamiento es la extirpación quirúrgica. En tumores *in situ* se incluyen márgenes de 5 mm, y si es invasor, de 1 cm. La intervención quirúrgica micrográfica de Mohs es el mejor tratamiento para tumores de alto riesgo; se reporta recurrencia de 3%. Las indicaciones para la cirugía de Mohs son tumores infiltrantes, recurrentes, con márgenes clínicos mal definidos y/o localización en labio, oreja, lecho ungueal, punta de la nariz, párpado y genitales. La radioterapia se indica en pacientes que son malos candidatos para la cirugía y en ancianos que no desean operarse.

Los carcinomas espinocelulares *in situ* pueden tratarse mediante electrodesecación/curetaje, radioterapia superficial (6 000 rads), el láser de CO_2, la terapia fotodinámica, terapia tópica con 5-fluorouracilo o imiquimod, o criocirugía. Esta última sólo debe practicarse si el especialista cuenta con una amplia experiencia, de hecho, en ocasiones se deja como medida paliativa. La quimiocirugía se ha abandonado. Los interferones sólo se usan cuando los pacientes no

booksmedicos.org

son idóneos para tratamiento quirúrgico; se ha usado con éxito el interferón-α2b por vía intralesional. Puede recomendarse profilaxis con betacarotenos y retinoides aromáticos (isotretinoína, acitretina) (véase cap. 169), éstos especialmente en receptores de trasplante.

Las vacunas contra infección por VPH podrían aplicarse para prevenir lesiones precancerosas por estos virus. Lo más importante del tratamiento es controlar la enfermedad, con efectos adversos mínimos, y resultados oncológicos óptimos, y de ser posible estéticos. En general el tratamiento de los tumores metastásicos debe confiarse al oncólogo y al cirujano de cabeza y cuello, de preferencia uno con especialización en cáncer de piel.

Es muy importante brindar apoyo psicológico al paciente, porque la palabra "cáncer" desencadena pensamientos de muerte y mutilación, y miedo al sufrimiento prolongado; por tanto, al informar el diagnóstico es necesario buscar los mejores términos para explicar la naturaleza de la neoplasia y las repercusiones de la misma; siempre debe transmitirse un mensaje de esperanza.

Bibliografía

Alam M, Ratner D. *Cutaneous squamous-cell carcinoma.* N Engl J Med 2001; 344(13):975-83.

Berg D, Otley CC. *Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis and management*. J Am Acad Dermatol 2002; 47(1):1-17.

Brash DE. *Roles of the transcription factor p53 in keratinocyte carcinomas*. Br J Dermatol 2006; 154(Suppl 1):8-10.

Garcia C, Poletti E, Crowson N. *Basosquamous carcinoma*. J Am Acad Dermatol 2009; 60:137-43.

Gloster HM Jr, Neal K. *Skin cancer in skin of color.* J Am Acad Dermatol 2006; 55(5):741-60.

Marks R. *What's new in non-melanoma skin cancer*. Med Cut Iber Lat Amer 2003; 31(Suppl 1):62.

Parrish JA. *Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation.* N Engl J Med 2005; 353(25):2712-3.

Peniche J. *Tumores de piel*. En: Saúl A. *Lecciones de dermatología*, 15a ed. México. Méndez-Cervantes 2008:627-703.

Rishpon A, Oliviero M, Rabinovitz H. *Carcinoma espinocelular*. Monogr Dermatol 2011; 24:106-108.

Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. *Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis.* Br J Dermatol 2011; 164(2):291-307.

Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, *et al. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer.* J Natl Cancer Inst 2013; 105(5):350-60.

Stern RS, PUVA Follow-Up Study. *The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study.* J Am Acad Dermatol 2012; 66(4):553-62.

Wehner MR, Shive ML, Chren MM, *et al. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and metaanalysis.* BMJ 2012;345:e5909.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 154

Melanoma

Colaboración: Dr. Carlos García Rementería

Definición

Neoplasia maligna que se origina en los melanocitos epidérmicos, dérmicos o del epitelio de mucosas. Afecta piel (90%), ojos (9%) y mucosas (1%), donde produce una neoformación pigmentada, plana o exofítica que es curable durante la etapa inicial, pero que sin tratamiento adecuado es de rápido avance y emite metástasis linfáticas y hematógenas que suscitan mortalidad alta.

Datos epidemiológicos

La distribución y el incremento mundiales no son uniformes. Australia y Nueva Zelanda son los países con la incidencia más alta (40-60 casos por 100 000 habitantes). En Estados Unidos la incidencia en pacientes caucásicos es de 1 en 39 para hombres y 1 en 58 para mujeres. En comparación, en los países latinoamericanos se reporta una incidencia baja, de 4.5 por 100 000 habitantes, mientras que en China y Japón la incidencia es de apenas 1 caso por 100 000 habitantes.

En Estados Unidos la incidencia ha aumentado 75% a partir de 1973 y 3.1% entre 1992 y 2004. Hoy día se calculan 9 710 muertes por año. Constituye 3% de las neoplasias malignas cutáneas y causa 65% de las muertes por cáncer.

En México ocupa el tercer lugar entre los cánceres de piel, con 14.1%. Afecta a todas las razas, pero es más común en caucásicos que en sujetos de raza negra, orientales o indios (originarios de la India). Afecta a ambos sexos, pero es un poco más frecuente en mujeres. Se registra de los 20 a 60 años de edad (promedio, 52), con predominio entre los 30 y 40 años y entre los 60 y 70 años de edad. Alrededor de 25% de los casos ocurre antes de los 40 años de edad, y es excepcional en niños. Afecta la boca en 0.1 a 8%. En el varón la ubicación más frecuente es el tronco, y en la mujer, las extremidades.

Etiopatogenia

No se conoce con precisión. Intervienen factores genéticos y ambientales. Puede comenzar en los melanocitos de la epidermis, la dermis o el epitelio de mucosas, así como a partir de un nevo displásico, congénito gigante o de unión, o de un lentigo maligno (cap. 123).

Parece haber predisposición genética. La frecuencia de melanoma familiar es de 8 a 12%. Se ha reconocido un antígeno común de melanoma en relación con HLA-A1. En el genoma humano se han localizado *locus* de susceptibilidad en los cromosomas 1, 2, 3, 6, 9p (9p21) y 10q26. Se ha sugerido que un gen en el cromosoma 9p muestra vínculo con las etapas tempranas de la transformación maligna, y que los cromosomas 1 y 6 se relacionan con las últimas etapas de avance de la neoplasia. Se trata de un gen supresor tumoral (*CDKN2A*) que codifica para una proteína inhibidora de cinasa. Existen mutaciones adicionales en los genes *MDm2*, *CDK4*, *RB1*, *TYR*, *TYRP1*, *ASIP*, *Fas*, *PTEN*, *p16* (*INK4a*), *BRAF* y receptor de melanocortina 1 (*MC1R*). De manera característica ha mostrado relación con la exposición frecuente a la luz solar. Más que de la radiación acumulativa, el mayor riesgo se relaciona con el número de episodios agudos de quemadura intensa por luz solar, así como de la exposición durante la niñez antes de los cinco años de edad.

También está vinculada con exposición a luz artificial como psoralenos más luz ultravioleta A (PUVA) y la de camas de bronceado. Otros factores de riesgo para presentar melanoma son antecedente personal de cáncer de piel no melanoma, síndrome del nevo displásico familiar o xeroderma pigmentoso, piel blanca (fototipos I y II de Fitzpatrick, cap. 1, cuadro 1-3), ojos azules o verdes y pelo rubio o rojo. Un 30% de melanomas se asocia con nevos melanocíticos adquiridos. De los nevos melanocíticos congénitos, sólo los gigantes (>20 cm^2) se vinculan con riesgo alto (3 a 7%) (cap. 123). El embarazo no parece influir sobre el pronóstico del melanoma.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que las células de melanoma producen la forma soluble de la molécula de adherencia intercelular-1 (*intercellular adhesion molecule-1* [ICAM-1]) que inhibe la citotoxicidad mediada por células, lo que permitiría el escape de células tumorales de efectores inmunitarios. En etapas avanzadas ocurre deficiencia de la inmunidad celular, y los mecanismos de resistencia a la quimioterapia pueden deberse a las enzimas glutatión reductasa y alquil-transferasa 06.

Los pasos en la tumorigénesis parecen depender de expansión clonal con crecimiento inicialmente radial y luego vertical. La regresión histológica del melanoma causa confusión y controversia, aunque actualmente se considera de buen pronóstico. Se presenta en 10 a 35% de los casos, y se caracteriza por disminución o desaparición del tumor, el cual es sustituido por fibrosis, melanófagos, inflamación y neoformación vascular. En clínica se aprecia como áreas de despigmentación.

booksmedicos.org

Clasificación

Clínicamente se reconocen el lentigo maligno, el melanoma lentigo maligno, el melanoma de extensión superficial, melanoma "nodular", melanoma acral lentiginoso, melanoma amelánico, y el melanoma de mucosas y del sistema nervioso central o de vísceras. Otras variedades son excepcionales (cuadros 154-1 y 154-2).

Cuadro clínico

Afecta piel (90%), ojos (9%) y mucosas (1%). Predomina en espalda, piernas y regiones subungueales. En Australia predomina en cabeza y cuello. En México afecta las extremidades inferiores (casi 50%), principalmente pie (43%); también la cabeza (23%), el tronco (13%), las extremidades superiores (12%) y el cuello (2%).

Se caracteriza por una tumoración pigmentada, cuyo color varía de café (marrón) oscuro a negro, con salida del pigmento hacia la piel circunvecina y de bordes irregulares. Menos frecuentemente, es eritematosa, sin pigmento aparente, y se denomina melanoma amelánico (2-8% de los casos). El tamaño puede variar de algunos milímetros a varios centímetros. Al principio la superficie es lisa; después se ulcera y se cubre de costras melicericosanguíneas (figs. 154-1 a 154-3). Puede haber sensación de dolor o prurito y lesiones satélite.

La evolución es rápida y progresiva. El melanoma tiene gran tendencia a las metástasis, tanto linfáticas hacia ganglios o tejidos vecinos, como por vía hematógena hacia vísceras, principalmente pulmones e hígado. Se conoce como melanoma localmente avanzado cuando hay metástasis en tránsito o satelitosis y ausencia de metástasis a distancia. En 0.08 a 13% se produce regresión espontánea.

Lentigo maligno, melanosis precancerosa de Dubrehuil, o peca melanótica de Hutchinson (fig. 154-4). Esta variedad puede evolucionar hacia melanoma lentigo maligno y constituye 10% de los melanomas. Es el menos agresivo, se

Cuadro 154-1. Clasificación de los estadios del melanoma cutáneo por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 2012.

Clasificación	Índice de Breslow (mm)	Ulceración/mitosis
T		
Tis	N/A	N/A
T1	<1.0	a. Sin ulceración ni mitosis b. Con ulceración o mitosis >1/mm2
T2	1.01 a 2.0	a. Sin ulceración b. Con ulceración
T3	2.01 a 4.0	a. Sin ulceración b. Con ulceración
T4	>4.0	a. Sin ulceración b. Con ulceración
N	**Número de ganglios afectados**	**Carga metastásica en ganglios**
N0	0	N/A
N1	1	a. Micrometástasis b. Macrometástasis
N2	2 a 3	a. Micrometástasis b. Macrometástasis c. Metástasis en tránsito/satélite sin ganglios afectados
N3	4 o más ganglios/o metástasis en tránsito/o satélite sin ganglios afectados	
M	**Localización**	**DHL sérica**
M0	No metástasis a distancia	N/A
M1a	Metástasis a distancia en piel, tejido subcutáneo, o ganglios	Normal
M1b	Metástasis a pulmón	Normal
M1c	Metástasis a cualquier otra víscera	Normal
	Cualquier metástasis a distancia	Alta

booksmedicos.org

Cuadro 154-2. Grupos de estadio anatómico de acuerdo con el AJCC, 2012.

	Estadio clínico				Estadio patológico		
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N >N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

extiende en 10 a 20 años y se presenta después del sexto decenio de la vida. Suele localizarse en zonas expuestas a la luz solar, en piel con fotodaño, principalmente en cara (mejillas) y cuello, aunque puede afectar mucosas por contigüidad.

Se inicia como una lesión plana, de color café oscuro, que crece con lentitud hasta 7 cm en promedio, y muestra elevaciones oscuras, con hiperqueratosis y ulceración. Hay una variedad amelanótica rara. Se conoce como lentigo maligno cuando está confinado a la epidermis (*in situ*) y melanoma lentigo maligno cuando invade la dermis.

Melanoma de extensión superficial (fig. 154-5). Constituye 40 a 50% de los melanomas. Se presenta entre el cuarto

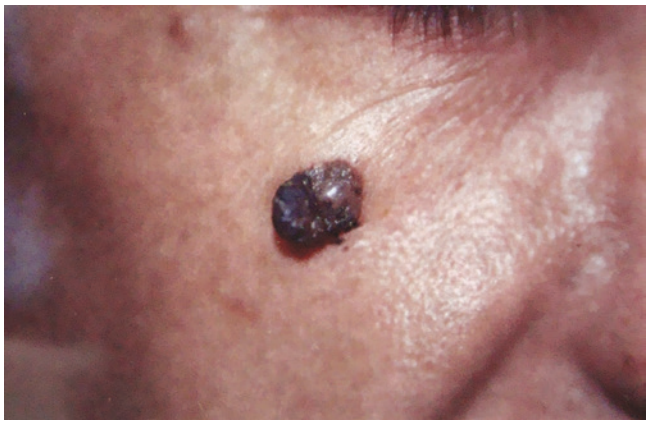


Figura 154-1. Melanoma maligno.

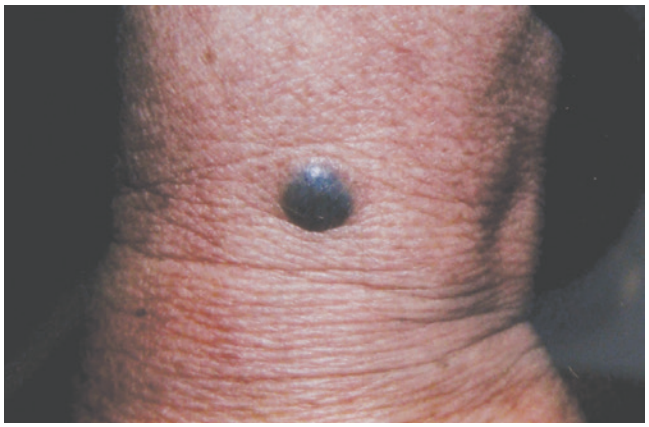


Figura 154-2. Melanoma maligno: superficie lisa.

booksmedicos.org

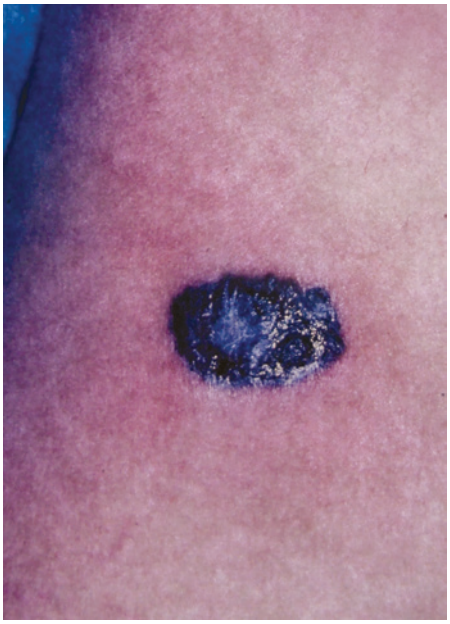


Figura 154-3. Melanoma nodular en piel blanca.

Figura 154-4. Melanoma lentigo maligno.

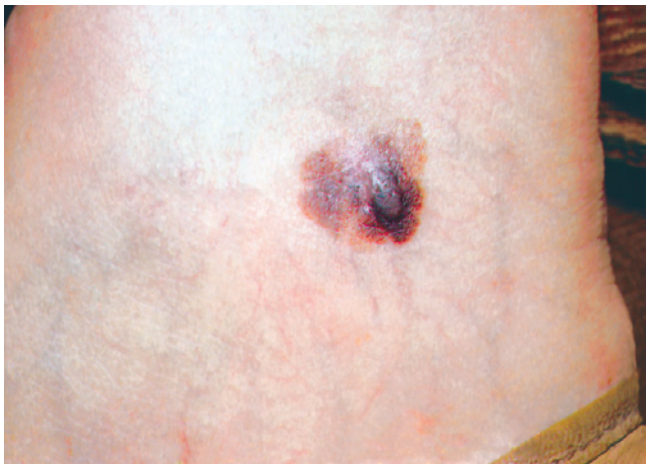


Figura 154-5. Melanoma de extensión superficial.

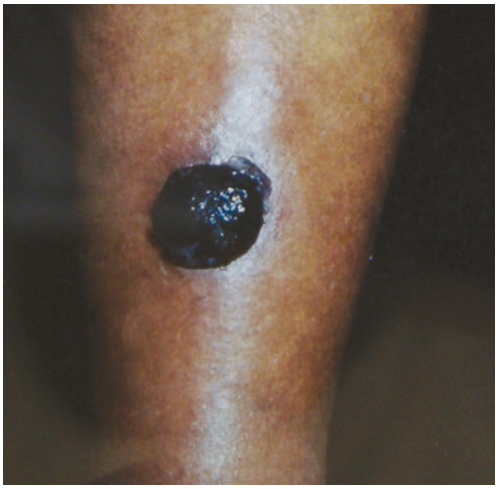


Figura 154-6. Melanoma nodular ulcerado.

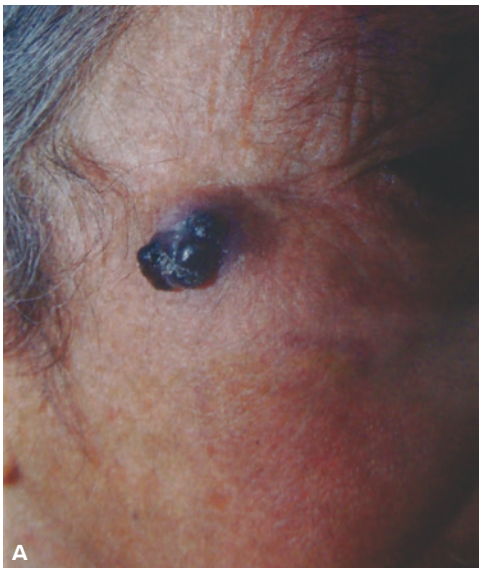


Figura 154-7. **A**. Melanoma nodular facial. **B.** Melanoma maligno.

booksmedicos.org

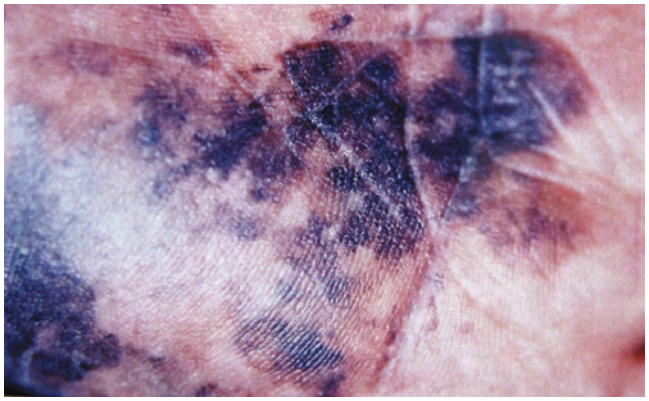


Figura 154-8. Melanoma acral lentiginoso.

y quinto decenios de la vida. Es más común en la espalda en varones, y en las piernas en mujeres. La lesión mide unos 2.5 cm de diámetro, es plana o un poco infiltrada y a menudo arciforme, de bordes y pigmentación irregulares, y de color café rojizo, azul grisáceo o negro. En ocasiones es múltiple.

Melanoma "nodular". Es la forma más agresiva, y representa 10 a 20% de los melanomas (figs. 154-6 y 154-7). Por lo general ocurre entre el quinto y sexto decenio de vida; predomina en el tronco de varones. Se observa como una placa o tumoración semiesférica de aspecto "nodular" de más de 6 mm, de color café a azul oscuro o negro, de superficie lisa, ulcerada o vegetante, y de bordes irregulares, que se asienta con frecuencia en piel normal.

Melanoma acral lentiginoso (figs. 154-8 y 154-9). Se observa más a menudo en personas de raza negra (60%), asiáticos (29%) y en mestizos, y es la forma más frecuente en México. Afecta las palmas de las manos, plantas de los pies o falanges distales. Puede ser periungueal o subungueal (panadizo melanótico), sobre todo en el dedo gordo y en el pulgar. Suele acompañarse de paroniquia y distrofia ungueal (fig. 154-10). Produce manchas pigmentadas irregulares de crecimiento radial, o da lugar a una banda pigmentada ancha (melaniquia estriada) con pigmentación del pliegue ungueal (signo de Hutchinson); en etapas avanzadas genera formas exofíticas.

Melanoma amelánico. Casi siempre es tumoral, de color rosado (fig. 154-11). En 1 a 5% de los casos, el melanoma primario está oculto y sólo se observan las metástasis, las cuales por lo general son ganglionares (60%) (fig. 154-12).

Figura 154-9. **A** y **B**. Melanoma acral. **C** y **D**. Melanoma acral lentiginoso.

booksmedicos.org

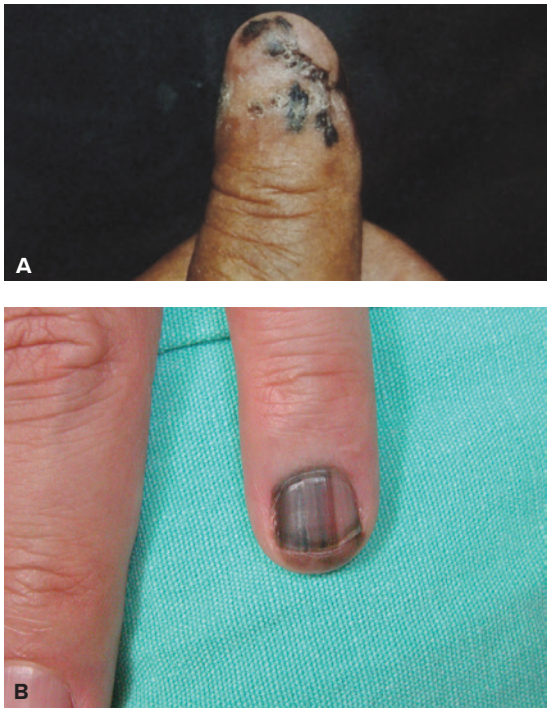


Figura 154-10. **A** y **B.** Melanoma ungueal: signo de Hutchinson.

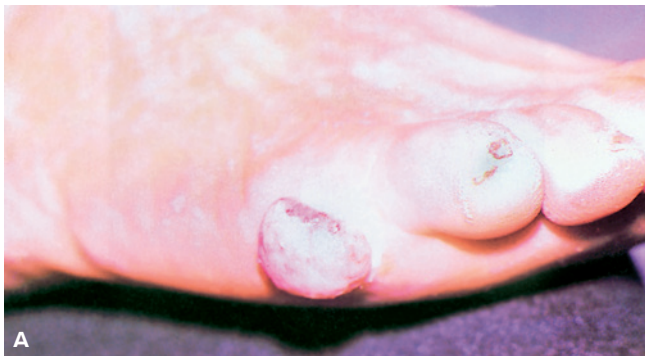


Figura 154-11. **A.** Melanoma amelánico. **B.** Melanoma subungueal.

Figura 154-12. Metástasis de melanoma.

Melanoma de mucosas. Presenta aspectos clínicos e histopatológicos semejantes a los del cutáneo. En la boca predomina en paladar y mucosa gingival. Casi siempre aparece como una lesión pigmentada (fig. 154-13). También puede ser conjuntival, intranasal, genital y anorrectal.

Variantes raras

Melanoma desmoplásico o neurotrópico. Afecta a ancianos, predomina en varones y en zonas expuestas a la luz solar. La lesión es una placa esclerótica o amelánica, a veces con un componente superficial de lentigo maligno. Se caracteriza por agresividad local y recurrencias frecuentes. Hay fibrosis con células epitelioides y fusiformes.

Melanomas nevoide y *spitzoide*. Simulan un nevo melanocítico y un nevo de Spitz, respectivamente.

Figura 154-13. Melanoma oral.

booksmedicos.org

Dermatoscopia

En casos avanzados se observa un patrón multicomponente, con presencia de tres o más estructuras distintas. Retículo pigmentado atípico (líneas usualmente hiperpigmentadas y gruesas, con orificios de la "malla" de diámetros variables), agregados de glóbulos marrón de diverso tamaño y con distribución focal y/o irregular. Áreas homogéneas "sin estructuras" que corresponden a manchas de pigmento que muestran coalescencia y componen más de 10% de la superficie de la lesión. Área con aspecto de vidrio despulido llamada velo azul-blanquecino, que es el reflejo de una zona clínicamente elevada de la lesión, e implica crecimiento vertical con un Breslow >1 mm; proyecciones (estrías y seudópodos) de distribución y forma irregular en segmentos periféricos de la lesión, que se correlacionan con crecimiento radial.

La regresión puede ser de dos tipos: regresión blanca, que corresponde a áreas blanquecinas sin estructuras de aspecto seudocicatrizal, más hipocrómicas que la piel normal circundante, y la regresión azul que corresponde a la presencia de múltiples puntos de color azul-grisáceo (puntos en pimienta o *peppering*) que se relacionan a melanofagia; en áreas de regresión se pueden ver "áreas rojo lechoso" con estructuras vasculares diversas (vasos lineales irregulares, puntiformes, en sacacorchos) que representan neovascularización.

Se ha señalado precisión diagnóstica de 50 a más de 90% al observar: áreas de color gris-azul, patrón vascular y red de pigmento atípicos, pigmentación difusa con puntos y glóbulos con condensación irregular, interrupción repentina en la periferia, patrón de regresión (pigmentación en pimienta irregularmente distribuida en la lesión) y extensión radial del pigmento. Los dos últimos son los signos más específicos (fig. 154-14).

La dermatoscopia digital facilita la monitorización y seguimiento de pacientes con múltiples lesiones pigmentadas y/o nevos (síndrome del nevo clínicamente atípico), quienes tienen mayor riesgo de desarrollar melanoma. El seguimiento digital ha permitido esclarecer que mientras los nevos melanocíticos son siempre estables a lo largo del tiempo, por el contrario, el melanoma presenta cambios en coloración, tamaño y/o estructuras. El seguimiento a través de este método facilita el reconocimiento temprano del melanoma incipiente en pacientes de alto riesgo (síndrome del nevo clínicamente atípico, antecedente familiar y/o personal de melanoma, portadores de mutación en CDKN2A).

En el melanoma acral lentiginoso (MAL), la dermatoscopia permite identificar lesiones que presentan un patrón paralelo de la cresta; este patrón dermatoscópico es altamente específico para el diagnóstico de MAL *in situ*. El patrón de pigmentación difusa irregular es altamente específico de MAL invasor. En el caso del MAL que aparece sobre el aparato ungueal se observa con frecuencia distintos tonos de coloración y grosor de las líneas que constituyen la melanoniquia y pérdida del paralelismo de las bandas.

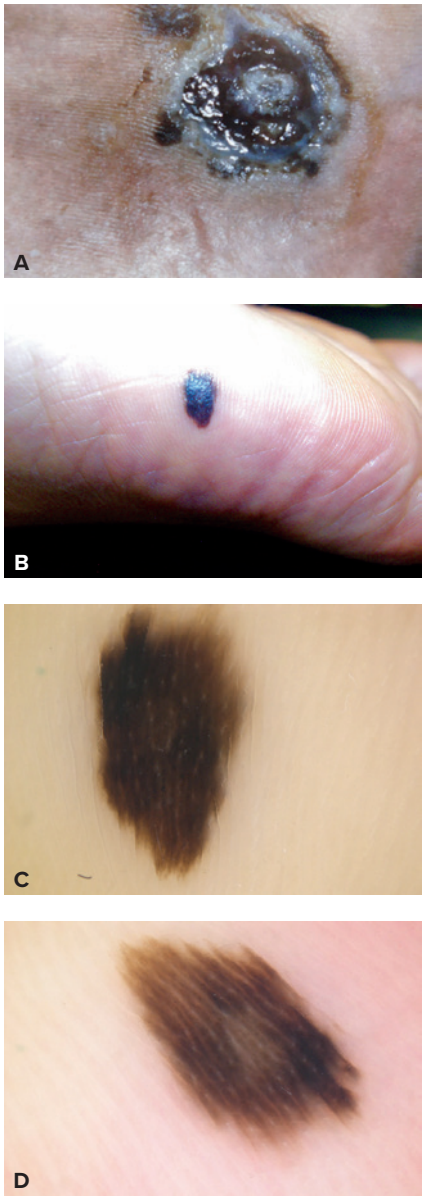


Figura 154-14. **A.** Melanoma palmar ulcerado. **B.** Melanoma en paciente con piel tipo IV en borde de planta de pie. **C.** Dermatoscopia: asimetría y diferentes tonos de pigmento, patrón paralelo de la cresta. **D.** Dermatoscopia: asimetría, diferentes tonos de pigmento, patrón paralelo de la cresta y área blanca en el centro que indica regresión.

En el lentigo maligno, suele identificarse un seudorretículopigmentado con abundantes puntos de color gris, pigmentación circular y asimétrica de las aberturas foliculares, líneas cortas perifoliculares que progresan hasta la formación de estructuras romboidales y/u obliteración de las aberturas foliculares.

En el melanoma amelánico predominan las estructuras vasculares que suelen ser polimorfas y de distribución irregular. En metástasis cutáneas de melanoma se suelen identificar vasos en tirabuzón o sacacorcho.

booksmedicos.org

154a El ABCDE de las lesiones pigmentadas

El diagnóstico clínico de melanoma se basa en la regla del ABCDE: **A**simetría, **B**ordes irregulares, cambios de **C**olor, **D**iámetro mayor a los 6 mm y **E**levación-evolución (fig. 154-14). Estos cambios se aprecian mejor con microscopía de superficie, epiluminiscencia o dermatoscopia (cap. 1).

Existen programas que permiten digitalizar las imágenes para compararlas más tarde.

Datos histopatológicos

La biopsia verifica el diagnóstico. De preferencia debe ser escisional, pero en neoplasias grandes se puede hacer incisional y se obtiene del lugar más elevado u oscuro. Ya no se recomienda que sea intraoperatoria, pero sí que el tratamiento definitivo se lleve a cabo en poco tiempo. Siempre es preferible el procesamiento por inclusión en parafina, y no por congelación, a fin de evitar errores al interpretarla.

Las alteraciones se producen en la unión dermoepidérmica. Hay cambios citológicos caracterizados por melanocitos con mitosis anormales, y una importante cantidad de melanina y melanófagos. En la dermis puede haber diversos grados de infiltrado inflamatorio (fig. 154-15). Los cambios de estructura comprenden lesiones grandes, poco circunscritas y asimétricas, así como nidos de melanocitos que varían de tamaño y pueden ser confluentes.

En el lentigo maligno los melanocitos intraepidérmicos muestran grandes variaciones morfológicas. Los melanocitos atípicos y multinucleados en la capa basal se distribuyen en unidades solitarias aisladas y en nidos pequeños. Hay extensión alrededor de los anexos en folículos y conductos ecrinos. Se observan atrofia epidérmica y elastosis solar. En esta variedad casi siempre existe hiperplasia melanocítica subclínica de hasta 5 cm.

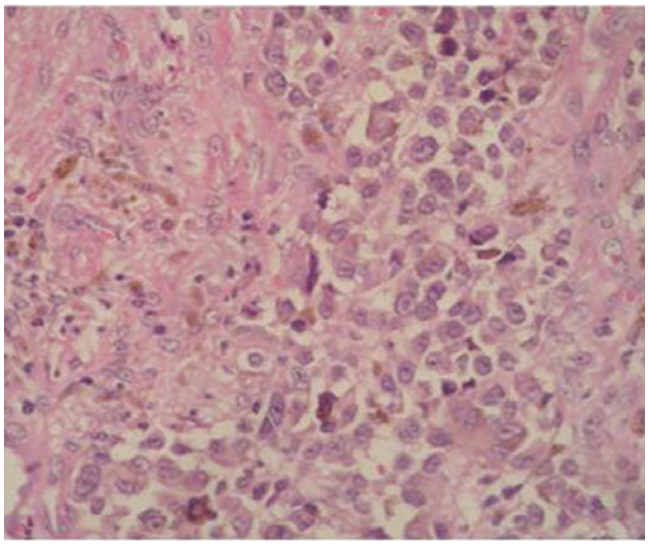


Figura 154-15. Estudio histopatológico de melanoma maligno (HE, 20×).

En el melanoma de extensión superficial los melanocitos atípicos de la capa basal ascienden en la epidermis, en lo que se conoce como migración pagetoide.

El melanoma nodular típicamente es de la unión dermoepidérmica. Es el más agresivo porque su modelo de crecimiento es vertical.

En el melanoma acral lentiginoso es posible que se observen acantosis, hiperplasia melanocítica en una zona, y melanoma maligno en otra. Al principio es de crecimiento horizontal y después habrá crecimiento vertical como en el nodular.

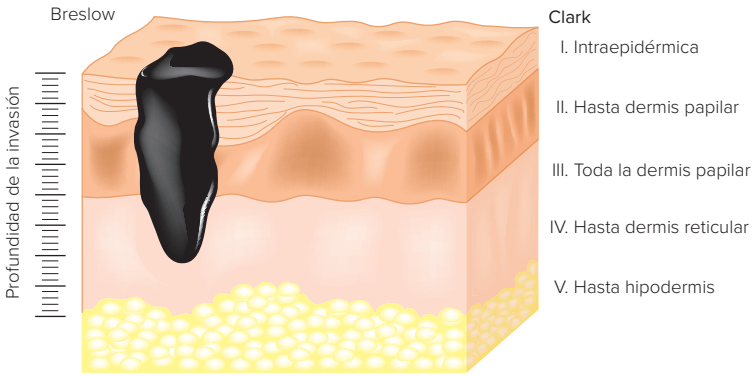
Los datos histopatológicos a especificar en el melanoma son: tipo histológico; presencia de ulceración; atipia celular e índice mitótico; necrosis; invasión vascular, o neural, o ambas, e índice microscópico de Breslow. Este último determina el pronóstico y tratamiento.

La clasificación de Clark fue propuesta hace 40 años, pero en la actualidad suscitan dudas razonables su validez y su utilidad pronóstica. Se usaba para evaluar el nivel de invasión: nivel I, intraepidérmico; II, hasta dermis papilar; III dermis papilar completa; IV hasta dermis reticular, y V hasta tejido celular subcutáneo. Sin embargo, no se puede aplicar en todas las variedades. Hoy día tiene utilidad en melanomas con Breslow <1 mm, ya que un nivel de Clark IV o V indica un peor pronóstico. El factor pronóstico más importante de supervivencia depende del espesor de la lesión o índice de Breslow, medido con un micrómetro adaptado al microscopio, desde la capa granulosa hasta la parte más profunda del tumor. Breslow los dividió en cinco grupos: menores de 0.76 mm, de 0.77 a 1.49 mm, de 1.5 a 2.49 mm, de 2.50 a 3.99 mm y mayores de 4 mm. Esta clasificación se ha relacionado con supervivencia a cinco años de 96, 87, 75, 66 y 47%, respectivamente (esquema 154-1).

Para confirmación y diagnóstico diferencial, se usan técnicas de inmunohistoquímica, como la de anticuerpo monoclonal HMB-45, que tiene sensibilidad de 96% y especificidad de 100% para el diagnóstico de lesiones melanocíticas, así como las proteínas S-100 y Melan-A.

Una forma de comprobar la presencia o ausencia de metástasis ganglionares es la técnica de mapeo linfático intraoperatorio para detectar el ganglio centinela; esta prueba se usa en los llamados melanomas de espesor intermedio (índice de Breslow de más de 1 mm, o cuando es de 0.75 mm si el tumor está ulcerado). Se inyecta azul patente V o azul de isosulfán por vía intradérmica en el sitio de la neoplasia, lo que permite identificar dicho ganglio en 5 a 10 min, así como obtener biopsia del mismo. Cuando se encuentra afec-

booksmedicos.org



Esquema 154-1. Clasificación de los melanomas, según Breslow y Clark.

ción de este ganglio se procede a la disección de la cadena ganglionar completa. La identificación adecuada del ganglio centinela se logra en >95% de los casos (excepto en cabeza y cuello) y la morbilidad es mínima. Alrededor de 20% de los pacientes con melanoma intermedio tiene ganglio centinela afectado, lo cual se vincula con peor pronóstico.

Pronóstico

Depende de las clasificaciones clínicas por etapas y del grosor histológico. Lo más importante para el diagnóstico y el pronóstico es el índice de Breslow, la presencia de ulceración y mitosis, y la afección del ganglio centinela.

El *Melanoma Study Group* de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha considerado tres grupos de riesgo de melanoma, según el comportamiento biológico del tumor: a) riesgo bajo (melanoma delgado o *in situ*, de menos de 1 mm de profundidad, y en más de 95% confinado al sitio primario; b) riesgo intermedio (grosor intermedio, de 1 a 4 mm, con riesgo de metástasis ganglionares de 20 a 40%, y a distancia de 20%, la biopsia de ganglio centinela en este grupo intermedio no aumenta la supervivencia, pero permite clasificar mejor los estadios y seleccionar a pacientes idóneos para terapia con interferón o para estudios terapéuticos); y c) riesgo alto (melanoma grueso, de más de 4 mm; puede haber metástasis a distancia en más de 70%).

La supervivencia a cinco años ante melanomas delgados es de 92.5%; ante intermedios de 72.6%, y ante los gruesos de 48%; es menor en mayores de 65 años de edad. La supervivencia a cinco años en pacientes con metástasis ganglionares es de menos de 50%, y en aquellos con metástasis a distancia, de menos de 10%.

154b • Lentigo solar, lentigo senil

Mácula pigmentada, circunscrita y benigna, casi siempre única, que tal vez dependa del efecto acumulativo de la exposición a luz ultravioleta. Afecta a ambos sexos, y en 90% a mayores de 60 años de edad, pero en Australia se presenta en jóvenes; predomina en personas con fototipos I y II (cuadro 154-3).

Casi siempre aparece después de exposición aguda o crónica a la luz solar; se localiza en las partes expuestas, especialmente en cara y dorso de las manos. Mide de 1 a 5 cm de diámetro, es de color café claro o negro, a veces con atrofia y telangiectasias; persiste por tiempo indefinido, incluso en ausencia de exposición a luz solar (figs. 154-16 y 154-17). Puede afectar mucosas, conjuntivas, labios y genitales; en estos últimos se conoce como mácula melanótica.

Cuadro 154-3. Fototipos cutáneos.

Fototipo	Características
Tipo I	Siempre se queman, nunca se broncean.
Tipo II	Generalmente se queman, a veces se broncean.
Tipo III	Algunas veces se queman, siempre se broncean.
Tipo IV	Nunca se queman, siempre se broncean.
Tipo V	Personas con pigmentación moderada.
Tipo VI	Personas con pigmentación acentuada.

Los fototipos (también denominados fenotipos) I y II son muy sensibles a la luz solar, de piel blanca, a menudo de ojos azules, pelirrojos y con pecas; el tipo III es sensible; el IV, moderadamente sensible; el V, poco sensible; y el VI, nada sensible, de piel negra.

En el estudio histopatológico se observan: hipermelanosis e hiperplasia lineal de melanocitos en la unión dermo-

booksmedicos.org

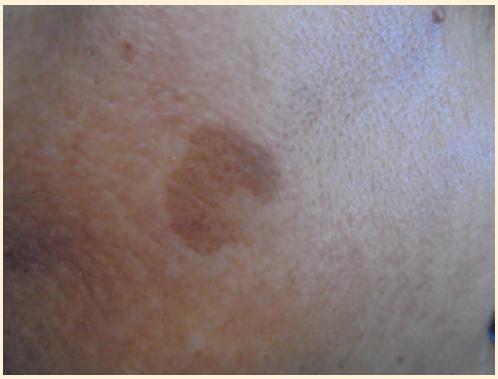
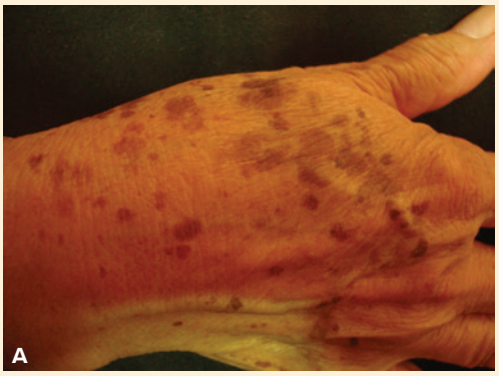


Figura 154-16. Lentigo solar.



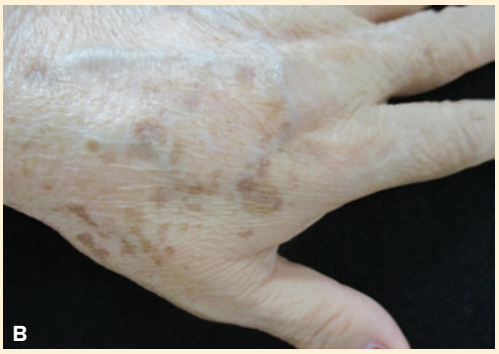


Figura 154-17. **A** y **B.** Lentigos solares.

epidérmica, caída del pigmento y presencia de melanófagos; los procesos interpapilares están alargados y hay infiltrado mononuclear perivascular.

El lentigo simple es una mácula de color café claro homogéneo y bien delimitada que no tiene relación con la exposición a la luz solar, aparece a edad temprana y se eleva con la edad; en el estudio histopatológico hay hiperplasia melanocítica y de crestas epidérmicas. Las formas múltiples son de menor tamaño (2 a 3 mm); se conocen como *lentigines* (plural latino de lentigo) o lentiginosis.

Aparecen durante la niñez, aumentan con la exposición a la luz solar, el embarazo, por terapia con PUVA, o ante enfermedad de Addison. Pueden caracterizar a síndromes genéticos como el de Peutz-Jeghers, la lentiginosis centrofacial relacionada con alteraciones cardiovasculares, el síndrome LEOPARD (lentigos, alteraciones ECG, hipertelorismo ocular, estenosis de la arteria pulmonar, anormalidades genitales, retraso del crecimiento y sordera [*deafness*]).

Las pecas o efélides son manchas de color café claro, de menos de 3 mm, con márgenes poco definidos; se presentan en cara y tronco, y menos en las extremidades; hay incremento de la melanina, pero la cantidad de melanocitos es normal. El tratamiento consiste en evitar la exposición a la luz solar y usar protectores solares; en ocasiones pueden producir cierto beneficio las cremas blanqueadoras, la criocirugía, ácido tricloroacético al 15 a 35%, luz intensa pulsada (*intense pulsed light* [IPL]) y el láser Nd:YAG de conmutación Q; siempre deberá valorarse la proporción entre riesgo y beneficio.

Diagnóstico diferencial

El melanoma debe diferenciarse clínicamente del nevo azul (fig. 128-1), nevo de unión (fig. 123-1), nevo compuesto (fig. 123-3), nevo intradérmico (fig. 123-5), queratoacantoma (fig. 148-1), carcinoma basocelular pigmentado (figs. 152-2 y 152-9), granuloma piógeno (figs. 144-8 y 144-9), enfermedad de Bowen (figs. 151-3 a 151-5), carcinoma espinocelular (fig. 153-2), hematomas subungueales, *glomus* (fig. 143-1), sarcoma de Kaposi (fig. 150-1), exostosis subungueal (fig. 138-3), queratosis seborreica (fig. 141-1) o actínica (fig. 151-1), dermatofibrosarcoma (fig. 155-1), lentigo solar (fig. 154-16).

Tratamiento

El quirúrgico ofrece la única posibilidad de curación. Una vez confirmado con biopsia, es necesario que se realice la operación en un lapso de 1 a 2 semanas. La biopsia del ganglio centinela es muy importante en el pronóstico en estadios I y II de melanoma.

Es muy importante la participación del dermatólogo en el diagnóstico temprano y en el tratamiento quirúrgico, puesto que en manos expertas la precisión del diagnóstico clínico en etapa inicial es de 80 a 90% y es curable. Los márgenes quirúrgicos para el tratamiento del melanoma se establecen de acuerdo al espesor de la lesión (cuadro 154-4).

En general, hoy los márgenes son más estrechos, y la escisión quirúrgica es más conservadora ante lentigo maligno y melanoma superficial. Se recomienda una nueva extirpación en caso de lesiones satélite (melanoma localmente avanzado), y melanocitos atípicos en los márgenes. En el lentigo maligno después de la resección quirúrgica ocurre microinvasión en un 20%, sobre todo si hay reacción inflamatoria y fibrosis en la dermis papilar.

booksmedicos.org

Cuadro 154-4. Índice de Breslow y márgenes quirúrgicos.

Índice de Breslow	Márgenes quirúrgicos
Melanoma *in situ*	0.5-1.0 cm
0.1 a 1.99 mm	1.0 cm
>2.0 mm	2.0 cm

También se puede emplear la cirugía micrográfica de Mohs, la cual permite conservar tejido sano en áreas de importancia estética y brinda la posibilidad de detectar enfermedad subclínica. En esta técnica existe dificultad para identificar melanocitos en secciones por congelación por lo que se recomienda el uso de tinciones de inmunohistoquímica.

En etapas avanzadas (III) no hay tratamiento eficaz. A veces es muy radical, con vaciamiento ganglionar y amputación de extremidades. El tratamiento del melanoma metastásico a ganglios linfáticos consiste en la combinación de intervención quirúrgica e interferón. Este último disminuye las recurrencias (5 a 10%), y eleva un poco la supervivencia a un año de pacientes (2 a 5%). El tratamiento del melanoma metastásico a órganos distantes consta de dacarbazina o interleucina-2, las cuales producen sólo respuestas temporales en 10 a 15% de los pacientes. Sin embargo, 40% de los pacientes que muestran respuesta a la interleucina-2 sobrevive más de cinco años. Recientemente, se han reportado mejorías temporales de supervivencia utilizando ipilimumab (anticuerpo monoclonal contra el antígeno del linfocito T citotóxico (*cytotoxic T lymphocyte antigen-4* o *CTLA-4*), inhibidores del BRAF (vemurafenib, dabrafenib), trametinib (inhibidor de MEK o *mitogen-activated protein kinase*), o imatinib (inhibidor de la tirosina-cinasa o KIT).

Son muy controversiales los tratamientos paliativos, como legrado (curetaje) y electrodesecación, criocirugía, exfoliación (*peeling*) química, 5-fluorouracilo o ácido azelaico al 15 a 20%, dado que nunca deberán utilizarse ante melanoma en etapa más temprana.

Profilaxis

El diagnóstico de melanoma implica vigilancia posterior y educación. Es prioritario establecer grupos de riesgo (raciales, familiares, lesiones precursoras) y vigilarlos; se aconseja protección contra la luz solar y el uso de filtros. El manejo en embarazadas es similar.

Bibliografía

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF. *Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate*. J Surg Oncol 2011; 104(4):379-85.

Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, *et al*. *Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the Am rican Joint Committee on Cancer melanoma staging system.* J Clin Oncol 2001; 19(16):3622-34.

Bello DM, Chou JF, Panageas KS, *et al*. *Prognosis of acral melanoma: a series of 281 patients*. Ann Surg Oncol 2013; 20(11):3618-25.

Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, *et al*. *Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma*. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol 2011; 65(5):1032-47.

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, *et al*. *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation*. N Engl J Med 2011; 364(26):2507-16.

Cohen LM. *Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma*. J Am Acad Dermatol 1995; 33:923-36.

Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, *et al*. *First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice*. Arch Dermatol 2005; 141(4):434-8.

Garbe C, Leiter U. *Melanoma epidemiology and trends*. Clin Dermatol 2009; 27(1):3-9.

Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, *et al*. *2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomized, multicentre trial*. Lancet 2011; 378(9803):1635-42.

Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, *et al*. *Prognostic role of histological regression in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis*. Br J Dermatol. 2017 Apr 7.

Haenssele HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, *et al*. *Seven point checklist for dermatoscopy: performance during 10 years of prospective surveillance of patients at increased melanoma risk*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:785-93.

Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, *et al*. *A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma*. Invest New Drugs 2011; 29(3):489-98.

Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, *et al*. *The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma*. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10(10):588-98.

Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. *Surgical margins for melanoma in situ*. J Am Acad Dermatol 2012; 66(3):438-44.

Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, *et al*. *Increasing burden of melanoma in the United States*. J Invest Dermatol 2009; 129(7):-1666-74.

Malvehy J, Puig S, Martí R, *et al*. *Melanoma maligno cutáneo (I): epidemiología, patogenia y diagnóstico*. Med Cután Iber Lat Am 1998; 25:283-99.

Mangas C, Paradelo C, Rex J, *et al*. *La biopsia del ganglio centinela: su papel diagnóstico y pronóstico en el melanoma maligno*. Actas Dermosifiliogr 2008; 99:221-48.

Miller AJ, Mihm MC Jr. *Melanoma*. N Engl J Med. 2006; 355(1): 51-65.

booksmedicos.org

Moreno-Ramírez D, de la Cruz L, Ferrándiz L, Camacho FM. *Melanoma localmente avanzado. Estudio y tratamiento*. Actas Dermosifiliogr 2009; 100:767-79.

Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, *et al. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial*. Ann Surg. 2005; 242(3):302-11.

Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF. *The rationale for sentinel node biopsy in primary melanoma*. Nat Clin Pract Oncol 2008; 5(9):510-1.

Nachbar F, Stolz W, Merkle T, *et al. The ABCD rule of dermatoscopy: high prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions*. J Am Acad Dermatol 1994; 30:551-9.

Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, *et al. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications*. J Am Acad Dermatol. 2017;77(5):938.

Piepkorn MW. *Genetic basis of susceptibility to melanoma*. J Am Acad Dermatol 1994; 31:1022-39.

Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, *et al. Regresión en el melanoma: problemas en su definición e implicación pronóstica*. Actas Dermosifi liogr 2009; 100;759-66.

Rigel DS, Russak J, Friedman R. *The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs*. CA Cancer J Clin 2010; 60(5):301-16.

Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer statistics, 2014*. CA Cancer J Clin 2014; 64(1):9-29.

Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ. *Sentinel lymph biopsy and melanoma: 2010 update*. Part I. J Am Acad Dermatol 2010; 62:723-34.

Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. *Management of cutaneous melanoma*. N Engl J Med 2004; 351(10):998-1012.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 155

Dermatofibrosarcoma *protuberans*

Sinonimia

Dermatofibroma progresivo y recidivante, dermatofibrosarcoma de Darier-Ferrand, fibrosarcoma cutáneo, tumor queloideo sarcomatoso.

Definición

Neoplasia maligna local, que afecta principalmente el tronco. Es una lesión lobulada de tamaño variable, de crecimiento lento, con gran tendencia a la recidiva. Desde el punto de vista histológico es un sarcoma, pero se considera de "grado intermedio" ya que no emite metástasis.

Datos epidemiológicos

Neoplasia cosmopolita rara, que afecta a todas las razas. Constituye 0.1% de todas las neoplasias y 2 a 6% de los sarcomas de tejidos blandos. Predomina en varones, con una proporción de 4:1, y en el grupo de 20 a 50 años de edad; a veces aparece en niños, o es congénito.

Etiopatogenia

En una alta proporción hay antecedente de traumatismo, o una cicatriz. Las células tumorales son fibroblastos modificados, pero su naturaleza no está bien determinada, quizá sea de origen endoneural, perineural o fibroblástico, por la vimentina positiva; un marcador inespecífico es el CD34. No obstante, se discute si el origen es fibroblástico, histiocítico, o una combinación fibrohistiocítica; existe afinidad con fibrosarcoma, y mutaciones en p53. Algunos tumores, en especial la variante fibrosarcoma, se relacionan con los cromosomas 17 y 22 y con el gen de fusión *COL1A1*-PDGFB. La alta frecuencia de recidiva se atribuye a la extensión local subclínica de células tumorales.

Cuadro clínico

Se ubica en el tronco (66%), preferentemente en el dorso, la parte interna de los muslos, la región inguinal, cabeza y cuello (15%), y pies; se manifiesta por una tumoración lobulada de tamaño variable (1 a 18 cm), lisa, brillante, de color rosado o violeta, esclerodermiforme, con telangiectasias (fig. 155-1); en ocasiones se ulcera, y tiene forma de placa deprimida, principalmente en el tórax. La variante pigmentada se conoce como tumor de Bednar.

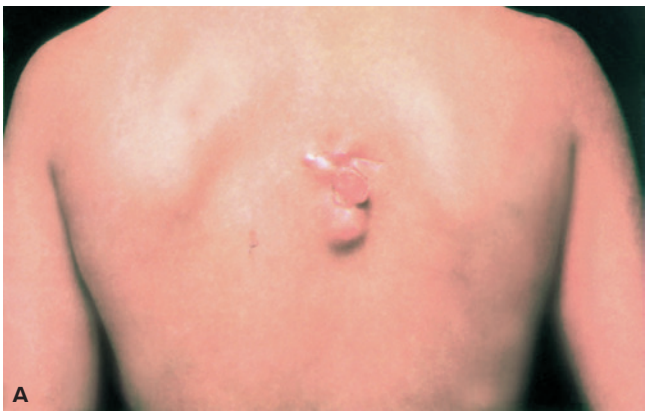


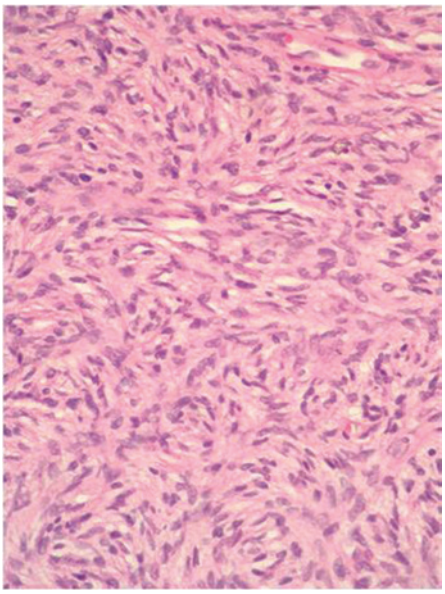
Figura 155-1. **A** y **B.** Dermatofibrosarcoma *protuberans*.

La evolución es crónica, asintomática y de crecimiento lento; pocas veces causa dolor; se observa gran tendencia a la recidiva tras la extirpación quirúrgica (30 a 50%). No hay ataque al estado general ni adenopatías, aunque se señalan evolución maligna, transformación sarcomatosa y metástasis en 3 a 6%.

Datos histopatológicos

En la dermis se presenta proliferación en remolino de fibroblastos jóvenes en fascículos, con atipias nucleares (pleomorfismo) moderadas, mitosis escasas, y en modelo típico en rueda de timón o estoriforme, y ectasia vascular (fig. 155-2); se extiende hacia la hipodermis y deja adipocitos aislados que dan la impresión de panal o queso suizo; existen las

booksmedicos.org



▲ **Figura 155-2.** Dermatofibrosarcoma: estudio histopatológico (HE, 40×).

variedades mixoide, neuroide, fibrosarcomatosa y granular. En el estudio inmunohistoquímico resulta positivo para CD34 y negativo para el factor XIIIa, lo que permite diferenciarlo del dermatofibroma, que es negativo para CD34 y positivo para factor XIIIa. También es negativo para metaloproteinasa y estromelisina 3 (ST3), que resultan positivas en el caso de los dermatofibromas. Es negativo para S-100 y desmina.

Diagnóstico diferencial

Histiocitoma (fig. 139-3), morfea (fig. 35-1), queloides (figs. 1-6 y 139-6), sarcoma de Kaposi (figs. 150-1 y 150-2), pilomatrixoma (fig. 140-1), melanoma (fig. 154-9), queratoacantoma (figs. 148-1 y 148-2), carcinoma basocelular (figs. 152-1 y 152-2), quiste sebáceo (fig. 142-1), fibromatosis plantar, fibrosarcoma (figs. 155-3 y 155-4), neoplasias de la mama u otras neoplasias fibroblásticas. La distinción entre fibrosarcoma y fibroblastoma de células gigantes es muy difícil, dada la posibilidad de que se confundan incluso en el estudio histopatológico.

Datos de laboratorio

No son necesarios. La resonancia magnética se puede usar para delimitar la extensión profunda del tumor, mientras que la tomografía computarizada es preferible para descartar invasión ósea.

155a • Fibromatosis

Proliferaciones benignas únicas o múltiples, de tejido conjuntivo fibroso y fibroblastos, que afectan la dermis o la hipodermis (fig. 155-3). Hay infiltración local y recurrencias posoperatorias; rara vez emiten metástasis. Se trata de estados intermedios entre fibromas benignos y fibrosarcomas. Se presentan formas benignas que remiten de manera espontánea, especialmente en niños; en adultos son más agresivas y pueden mostrar transformación maligna.

▲ **Figura 155-3.** Fibromatosis plantar.

Clasificación

Fibromatosis benignas o superficiales (palmar, plantar, del pene, cojinetes interfalángicos y digital infantil) y profundas (fibrosarcoma).

155b • Fibromatosis benignas

La fibromatosis palmar o contractura de Dupuytren, a menudo es familiar y autosómica dominante. Predomina en ancianos, diabéticos, cirróticos y en personas con sida. Es una hiperplasia fibromatosa reactiva de la aponeurosis palmar, relacionada con aumento del colágeno tipo III. Se manifiesta por engrosamiento nodular (parte cubital) de la fascia, y en etapas tardías se acompaña de contractura y flexión de uno o más dedos. Puede formar parte de un síndrome de polifibromatosis. El tratamiento es ortopédico o con intervención quirúrgica plástica; pueden ser útiles el alopurinol y la vitamina C.

La fibromatosis plantar es rara; afecta la parte media del pie; se observan tumoraciones de aspecto nodular que pueden ser dolorosas o ulcerarse. Se presenta infiltración local, casi nunca sobreviene contractura, y tiende a recurrir; ocasiona minusvalidez funcional (fig. 155-3). La biopsia muestra proliferación de fibroblastos, colágeno y tejido mesenquimatoso poco diferenciado. Simula queloide, fibrosarcoma o fibromatosis plantar infantil. El mejor tratamiento es el quirúrgi-

booksmedicos.org

co, con escisión de la fascia; se han empleado glucocorticoides por vía intralesional, y dimetilsulfóxido más acetato de triamcinolona, 40 mg, por vía tópica una vez al día, colchicina por vía oral y verapamilo por vía intralesional.

La fibromatosis del pene, la enfermedad de Peyronie o esclerosis fibrosa, se presentan entre los 20 y 40 años de edad; afecta la vaina del pene, y se caracteriza por placas fibrosas, densas e irregulares que provocan curvatura y dolor con la erección, lo que origina impotencia secundaria. Predisponen la presencia de ateromas y el tratamiento con bloqueadores beta. Hay proliferación fibroblástica rodeada por colágeno denso, calcificación y osificación. Se valora la utilidad de la tomografía computarizada, ecografía y resonancia magnética. El mejor tratamiento es el quirúrgico.

Los cojinetes interfalángicos pueden ser familiares y autosómicos dominantes; son engrosamientos fibromatosos circunscritos que afectan la parte dorsal de las articulaciones interfalángicas, principalmente las distales de las manos; son placas queratósicas convexas y circunscritas. Una variedad es la paquidermodactilitis; se pueden relacionar con otras fibromatosis, o con queratodermia palmoplantar. No existe tratamiento satisfactorio. Los falsos cojinetes se relacionan con traumatismos o son autoinducidos.

La fibromatosis digital infantil es una proliferación fibroblástica benigna que aparece en el primer año de vida y se caracteriza por lesiones de aspecto nodular en los dedos de las manos y de los pies, en especial en el tercer y quinto dedos. Suele haber recurrencia después de la escisión quirúrgica.

155c • Fibrosarcoma

Neoplasia maligna rara, de tejido conjuntivo; predomina en los varones entre el tercer y quinto decenios de la vida, o en niños; afecta cualquier sitio, más a menudo extremidades inferiores, y es raro en el tronco; se ha relacionado con piel radiada, lupus vulgar, sífilis tardía, antecedentes de quemaduras y xeroderma pigmentoso. Es de aspecto nodular, superficie lisa, color rojo o púrpura, y de crecimiento lento; puede ulcerarse, y rara vez es pediculado (fig. 155-4). Está compuesto por células alargadas, anaplásicas con mitosis, a menudo pleomorfas, desordenadas o agrupadas en bandas, que semejan fibroblastos (fig. 155-5). Se observa invasión local y con posible metástasis. El tratamiento es quirúrgico, con escisión amplia; no muestra respuesta a la radioterapia.

Figura 155-4. Fibrosarcoma.

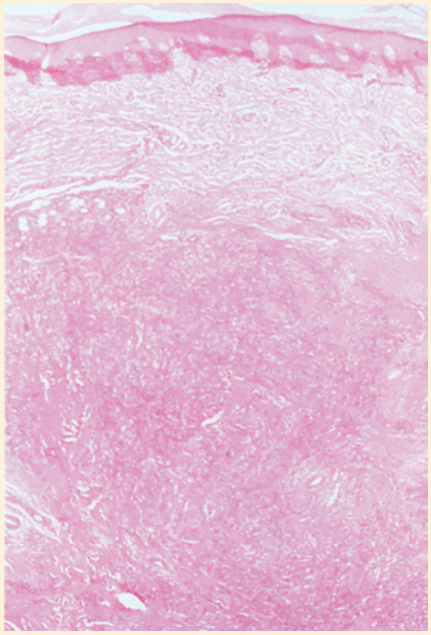


Figura 155-5. Fibrosarcoma: estudio histopatológico (HE, 20×).

Tratamiento

Debe ser oncológico, con extirpación amplia (márgenes de 2-3 cm) que incluya planos profundos (fascia) aunque la recurrencia es alta (40%). El mejor tratamiento es la intervención quirúrgica micrográfica de Mohs, que tiene un índice de recurrencia de 0.6 a 11%. La radioterapia se considera útil tanto como tratamiento primario en casos inoperables como en forma adyuvante. Debe ejercerse vigilancia por lo menos durante tres años. Algunos autores administran quimioterapia adyuvante con mesilato de imatinib, dado que disminuye el tamaño del tumor.

booksmedicos.org

Bibliografía

Ávila A, Vega ME, Arenas R. *Enfermedad de Paget: presentación de 8 casos*. Dermatología Rev Mex 1994; 38(1):14-17.

Bae JM, Choi YY, Kim H, *et al. Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual patient data.* J Am Acad Dermatol 2013; 68(4):632-7.

Carrozzo AM, Cipriani C, Donati P, *et al. Dermo Beta Brachytherapy with 188Re in extramammary Paget's disease.* GItal Dermatol Venereol 2014; 149(1):115-21.

Casimiro L, Vilata-Corell JJ, Zaragoza-Ninet V. *Enfermedad de Paget mamaria*. Med Cut Iber Lat Am 2008; 38(1):2-12.

Hatta N, Yamada M, Hirano T, *et al. Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients*. Br J Dermatol 2008; 158(2):313-8.

Lam C, Funaro D. *Extramammary Paget's disease: summary of cutaneous knowledge*. Dermatol Clin 2010; 28:807-26.

Lopes Filho LL, Lopes IM, Lopes LR, *et al. Mammary and extramammary Paget's disease*. An Bras Dermatol 2015;90(2):225-31.

Mascaró JM, Zembra MC. *Enfermedad de Paget de la mama y extramamaria: a propósito de 140 casos.* Med Cut ILA 1990; 18:301-13.

Noguera MA, Sauro de Carvalho MV, Mazzuoccolo LD. *Enfermedad de Paget mamaria y extramamaria*. Arch Argent Dermatol 2011; 61(3):128-33.

Ribeiro I, Fernandes S, Proença L, *et al. Paget disease presenting as a perianal papilla: report of a unique case*. Rev Esp Enferm Dig 2014;106(1):69-70.

Shieh S, Dee AS, Cheney RT, *et al. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease.* Br J Dermatol 2002; 146(6):1000-5.

Zampogna JC, Flowers FP, Roth WI, *et al. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: two case reports*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:S229-35.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 156

Enfermedad de Paget

Sinonimia

Eccema epiteliomatoso, cáncer de Paget, adenocarcinoma epidérmico anexial.

Definición

Neoplasia maligna grave originada en los conductos galactóforos de la mama, que afecta la areola y el pezón; en raras ocasiones es extramamario. Se manifiesta por una placa ovalada unilateral, bien delimitada, de aspecto eccematoso y asintomática, que provoca retracción del pezón y adenopatías axilares. Casi siempre se relaciona con adenocarcinoma intraductal *in situ* (80%) o con carcinoma ductal infiltrante subyacente.

Datos epidemiológicos

Representa 4.8% de las neoplasias malignas de la mama. Predomina en mujeres, con una proporción de 99:1; se han descrito alrededor de 50 casos en varones. Aparece entre el tercer y sexto decenios de la vida, a una edad promedio de 55 años; predomina en nulíparas. La variedad extramamaria se observa en mayores de 60 años, y representa 2% de tumores malignos de la vulva.

Etiopatogenia

Hay una hipótesis epidermotropa que señala que las células de un carcinoma de los conductos galactóforos mamarios emigran para establecerse en la epidermis sin rotura de la membrana basal, donde conservan por sí mismas su división mitótica; se observa expresión excesiva de hergulina-α y de la oncoproteína NEU que actúa como factor de crecimiento y estimula la motilidad de células tumorales.

La hipótesis de transformación maligna *in situ* sugiere que la epidermis y el epitelio glandular retienen células pluripotenciales (de Toker) que pueden transformarse en células de Paget ante un estímulo carcinógeno desconocido. La forma extramamaria tiene una naturaleza epitelial/glandular, es un adenocarcinoma de piel o anexos en zonas de glándulas sudoríparas apocrinas. Hay una teoría multicéntrica en la que un estímulo oncogénico generaría el adenocarcinoma intraepitelial y el subyacente anexial o visceral en forma simultánea o independiente.

Clasificación

Mamaria y extramamaria

Cuadro clínico

Neoplasia por lo general unilateral que afecta la areola y el pezón, el tamaño varía entre 3 mm y 15 cm. Se caracteriza por una placa eritematosa, con exulceración y exudado seroso en su superficie, descamación, costras y telangiectasias; tiene forma ovalada o muestra contornos policíclicos que pueden rebasar la areola, con límites precisos, y bordes elevados y firmes a la palpación (fig. 156-1). El pezón muestra aplanamiento, hundimiento y retracción. La lesión tiene aspecto eccematoso, es asintomática o se observa prurito o ardor leves; la variante pigmentada es rara. La evolución es crónica y

Figura 156-1. **A** y **B.** Enfermedad de Paget.

booksmedicos.org

Figura 156-2. Enfermedad de Paget extramamaria.

progresiva. En etapas tardías la superficie está indurada; es posible que haya lesiones tumorales en el resto de la mama, y adenopatías metastásicas axilares. Se asocia a cáncer intraductal (93-100%). Puede observarse en ciertas áreas extramamarias, como la región anogenital y la axila; afecta sobre todo labios mayores (fig. 156-2), región perianal, periné, ingle y, rara vez, escroto o pene.

Se relaciona con otras neoplasias en 1.5 a 15%, principalmente en recto, colon, vejiga, uretra, próstata, cuello uterino y pulmón. La supervivencia promedio es de cinco años, y el pronóstico depende de la neoplasia subyacente.

Datos histopatológicos

Epidermis con hiperqueratosis ortoqueratósica o paraqueratósica, acantosis y papilomatosis; más tarde se observa atrofia. Las células de Paget son grandes, de hasta 20 µm, redondeadas, en ocasiones deformes, con citoplasma claro y abundante, y núcleos irregulares con nucléolos voluminosos (fig. 156-3); muestran muchas mitosis, están aisladas o en grupos dentro de la epidermis, se tiñen bien con hematoxilina y eosina, y son positivas en la tinción con ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff* [PAS]) y resistentes a diastasa (también se observan en el citodiagnóstico de Tzanck), lo que indica un origen glandular. La abundancia de mucina permite, además, que se tiñan con azul alciano, fucsina y hierro coloidal.

En la dermis se encuentra un infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. En el estudio inmunohistoquímico hay expresión de antígeno epitelial de membrana (EMA), antígeno carcinoembrionario (CEA), mucinas (MUC1) y oncoproteína c-erbB2; la citoqueratina 7 (CK7) y la anticitoqueratina CAM5.2 son marcadores específicos (fig. 156-4). CK20 es un marcador de carcinoma anorectal con difusión pagetoide.

Se completa el estudio con técnicas de imagen como mamografía y ecografía.

Diagnóstico diferencial

Psoriasis (fig. 48-11), dermatitis por contacto (fig. 4-2), candidosis (fig. 96-5), eccema del pezón, impétigo, escabiasis (fig. 88-3), liquen simple (fig. 6-1), adenomatosis erosiva del pezón, enfermedad de Bowen (figs. 151-3 a 151-5), melanoma amelánico (fig. 154-11), carcinoma primario, hiperqueratosis circunscrita del pezón, carcinomas basocelulares o espinocelulares (figs. 152-2 y 153-2).

Pronóstico

Los factores de mal pronóstico son: presencia de masa palpable, carcinoma invasivo de mama y adenopatías; en la forma extramamaria la afección perianal y la concentración alta de CEA. Las recidivas son frecuentes.

Tratamiento

Mastectomía simple con radioterapia posoperatoria o mastectomía radical, cirugía micrográfica de Mohs. Cuando es

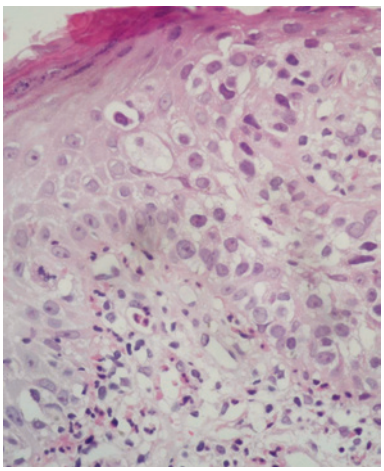


Figura 156-3. Estudio citopatológico: células de Paget (HE, 20×).

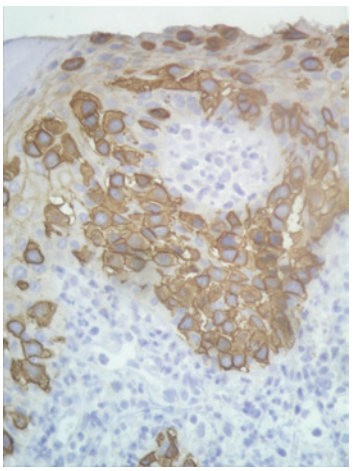


Figura 156-4. Enfermedad de Paget: estudio inmunohistoquímico, c-erbB2.

booksmedicos.org

imposible dar tratamiento quirúrgico, otras opciones son la criocirugía, la electrodesecación, la radioterapia, la terapia fotodinámica, la aplicación de 5-fluorouracilo o uso de láser de CO_2 o, en casos limitados, imiquimod en crema al 5%. Si existen adenopatías la supervivencia es hasta de cinco años y, si no las hay, hasta de 10 años.

La enfermedad de Paget extramamaria se trata con cirugía tradicional empleando márgenes amplios de hasta 5 cm. El uso de márgenes menores resulta en recurrencia en 30-60% de casos. Para lesiones extensas, se puede intentar terapia tópica preoperatoria (imiquimod, 5-FU) por 6 a 9 semanas para disminuir la masa tumoral o terapia fotodinámica. La cirugía de Mohs permite márgenes menores y conservación de tejido sano, con recurrencias de 12.2%. La radiación es efectiva en pacientes que son malos candidatos para cirugía o para lesiones inoperables.

Bibliografía

Ávila A, Vega ME, Arenas R. *Enfermedad de Paget: presentación de 8 casos*. Dermatología Rev Mex 1994; 38(1):14-17.

Bae JM, Choi YY, Kim H, *et al. Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual patient data.* J Am Acad Dermatol 2013; 68(4):632-7.

Carrozzo AM, Cipriani C, Donati P, *et al. Dermo Beta Brachytherapy with 188Re in extramammary Paget's disease.* G Ital Dermatol Venereol 2014; 149(1):115-21.

Casimiro L, Vilata-Corell JJ, Zaragoza-Ninet V. *Enfermedad de Paget mamaria*. Med Cut Iber Lat Am 2008; 38(1):2-12.

Hatta N, Yamada M, Hirano T, *et al. Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients*. Br J Dermatol 2008; 158(2):313-8.

Lam C, Funaro D. *Extramammary Paget's disease: summary of cutaneous knowledge*. Dermatol Clin 2010; 28:807-26.

Lopes Filho LL, Lopes IM, Lopes LR, *et al. Mammary and extramammary Paget's disease*. An Bras Dermatol 2015;90(2):225-31.

Mascaró JM, Zembra MC. *Enfermedad de Paget de la mama y extramamaria: a propósito de 140 casos.* Med Cut ILA 1990; 18:301-13.

Noguera MA, Sauro de Carvalho MV, Mazzuoccolo LD. *Enfermedad de Paget mamaria y extramamaria*. Arch Argent Dermatol 2011; 61(3):128-33.

Ribeiro I, Fernandes S, Proença L, *et al. Paget disease presenting as a perianal papilla: report of a unique case*. Rev Esp Enferm Dig 2014;106(1):69-70.

Shieh S, Dee AS, Cheney RT, *et al. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease.* Br J Dermatol 2002; 146(6):1000-5.

Zampogna JC, Flowers FP, Roth WI, *et al. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: two case reports*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:S229-35.

booksmedicos.org

Linfomas cutáneos primarios

CAPÍTULO 157

Colaboración: Rosa María Lacy-Niebla

Sinonimia

Hematodermias.

Definición

Trastornos linfoproliferativos neoplásicos monoclonales, con datos clínicos, histológicos e inmunofenotípicos variados. En la piel se manifiestan por manchas, placas o tumores; los primarios avanzan desde enfermedad local hacia sistémica; los linfomas extracutáneos infiltran la piel de manera secundaria. Los linfomas primarios de la piel se caracterizan por proliferación clonal de linfocitos T o B no ganglionares, y rara vez de células asesinas naturales (NK) o dendríticas plasmocitoides extraganglionares, afines, en general, por la epidermis. Para la clasificación, además de los datos clínicos e histopatológicos, se requieren estudios de inmunología, inmunogenética y genética molecular.

Datos epidemiológicos

Junto con los linfomas del tubo digestivo, son los linfomas extraganglionares más frecuentes. La incidencia anual de la micosis fungoide (MF) varía de 3 a 4 nuevos casos por millón o 0.36 a 0.5 por 100 000 habitantes por año. Alrededor de 65% de los linfomas cutáneos es de células T, 25% de células B y el resto es de tipos no definidos o poco frecuentes de infiltrados cutáneos linfoproliferativos. Las leucemias/linfomas de células T de los adultos predominan en Japón, y los linfomas de células B, en Europa. En México, el linfoma cutáneo más común es la micosis fungoide.

Clasificación

La clasificación más reciente y válida de los linfomas cutáneos es la que presentaron en conjunto la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), en 2005 (cuadro 157-1).

Linfomas cutáneos de células T (LCCT)

Etiopatogenia

Procesos linfoproliferativos malignos que se desarrollan en la piel. Son de origen desconocido, con invasión de la dermis y de la hipodermis mediante linfocitos dependientes del timo. Es posible que los linfocitos cutáneos se deriven de subpoblaciones del sistema inmunitario cutáneo (*skin associated lymphoid tissues* [SALT]), parecidas a las del sistema inmunitario ganglionar. Los linfomas cutáneos de células T son tumores malignos de linfocitos con afinidad cutánea, que se distinguen de otros por tener un receptor de superficie único (*cutaneous lymphocyte-associated antigen* [CLA]). Éstos comparten los siguientes componentes: población clonal de células T, respuesta antitumoral modulada y un microambiente epidérmico. Es muy importante la participación de las células de Langerhans epidérmicas en la patogénesis temprana del LCCT al estimular su expansión clonal. El aumento de la incidencia sugiere factores ambientales de naturaleza química o inmunitaria, y mutaciones genéticas, que pueden tener intervención especial en la aparición de MF y síndrome de Sézary (SS), aunque la hipótesis mejor fundamentada (aunque no para micosis fungoide) es la de un origen viral (virus linfotrópico de células T humanas [*human T-lymphotropic virus*, HTLV-1], relacionado con leucemia/linfoma de células T del adulto); y virus de Epstein-Barr, vinculado con linfoma de células NK nasal. Un reporte relaciona la seropositividad para citomegalovirus con 97% de los pacientes con MF en fases tardías o SS. Se ha sugerido que la MF comienza como un proceso monoclonal (discrasia linfoide epiteliotrópica) y culmina como linfoma maligno luego de una serie de mutaciones.

Micosis fungoide

Es el más frecuente de los LCCT. Predomina en varones de 40 a 60 años de edad y en sujetos con piel oscura. La supervivencia sin tratamiento es de 9 a 10 años. Es un linfoma cutáneo multifocal de linfocitos T auxiliares con epidermotropismo particular. Las discrasias linfoides epiteliotrópicas son precursoras o fases tempranas de la micosis fungoide.

Cuadro clínico

Se presentan tres fases: preinfiltrativa, inespecífica o eccematosa, conocida como fase de mancha; infiltrativa, indurativa o pretumoral o fase de placas, y tumoral.

La *fase* de mancha se localiza en tronco y extremidades; origina placas eritematoescamosas o violáceas que recuerdan el eccema o la psoriasis. La evolución es de meses o años; se acompaña de prurito (fig. 157-1).

booksmedicos.org

Cuadro 157-1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)-*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) de linfomas cutáneos primarios.

Linfomas cutáneos de células T y células NK (asesinas naturales)
• Micosis fungoide (MF)
• Variantes de MF y subtipos
MF foliculotrópica
Reticulosis pagetoide
Piel laxa granulomatosa
• Síndrome de Sézary
• Leucemia/linfoma de células T del adulto
• Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos
Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes
Papulosis linfomatoide
• Linfoma de células T parecido a paniculitis subcutánea
• Linfoma de células NK/T extraganglionar tipo nasal
• Linfoma cutáneo primario de células T periféricas, no especificado
• Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ epidermotrópico agresivo (provisional)
• Linfoma cutáneo de células T g/d (provisional)
• Linfoma cutáneo primario de células T CD4+ pleomórfico de tamaño pequeño o mediano (provisional)
Linfomas cutáneos de células B
• Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal
• Linfoma cutáneo primario del centro folicular
• Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, tipo pierna
• Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, otros
• Linfoma intravascular de células B grandes
Neoplasias hematológicas precursoras
• Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma de células NK blásticas)

Se trata de una clasificación de consenso, que combina las características morfológicas, el inmunofenotipo, las características genéticas y síndromes clínicos (OMS-EORTC).

157a • Parapsoriasis

Grupo de dermatosis de causa desconocida y evolución crónica, que afectan principalmente a adultos y se manifiestan por lesiones papuloescamosas o placas eritematoescamosas pequeñas o grandes, diseminadas al tronco y extremidades, con pocos síntomas.* Es una dermatitis clonal resistente a toda terapéutica, que puede progresar hacia micosis fungoide. Son raras, de distribución mundial y afectan a todas las razas. La forma de *grandes placas* se ve más a menudo en caucásicos varones después de los 40 años de edad.

Se desconoce su etiopatogenia, pero se cree que forman parte de las enfermedades linfoproliferativas que se originan en una dermatitis clonal en 50% de los casos; se componen por lo regular de linfocitos T CD4+, sobre todo la parapsoriasis de grandes placas. Este tipo se ha considerado ya no como un precursor de linfoma, sino la fase temprana de micosis fungoide hacia la que puede evolucionar en un rango del 10% cada 10 años, o bien, un linfoma de bajo grado.

Los ordenamientos moleculares y el estudio inmunohistoquímico han condicionado la recategorización de las parapsoriasis de grandes placas en el grupo de las llamadas *discrasias linfoides cutáneas*.

Este tipo de parapsoriasis predomina en tronco y pliegues, así como en la parte proximal de las extremidades; está constituida por placas ovaladas o irregulares de 5 a 10 cm de diámetro, un poco elevadas, de color marrón-rojizo o rosado (fig. 157-1); pueden tener aspecto de papel de cigarrillo; por lo general dejan áreas bien demarcadas de piel no afectada; las formas reticuladas son más extensas. Estas formas se acompañan de prurito moderado o intenso, que indica su progresión hacia micosis fungoide en 10 a 30% de los enfermos. La forma poiquilodérmica o paraqueratosis variegata (parapsoriasis liquenoide, *lichen variegata*, poiquilodermia vascular atrófica) se caracteriza por atrofia, manchas pigmentadas moteadas y telangiectasias; en la forma retiforme se observan pápulas liquenoides y placas eritematoescamosas confluentes en un modelo reticular, relacionado con atrofia epidérmica; puede evolucionar hacia una forma poiquilodérmica. La parapsoriasis de grandes placas hipopigmentadas (denominada *discrasia de células T epiteliotrófica hipopigmentada*) predomina en mujeres jóvenes de fototipos oscuros y tiene una muy larga evolución antes de que progrese a micosis fungoide hipopigmentada.

* Las parapsoriasis, agrupadas de esta manera por Brocq en 1902, no tienen relación alguna con la psoriasis, salvo la terminológica y en ocasiones el aspecto morfológico. En este grupo se incluía a la pitiriasis liquenoide.

booksmedicos.org

En esta variedad se presentan hiperqueratosis, paraqueratosis y acantosis, el epidermotropismo es importante; también se encuentran infiltrados perivasculares o de interfase. En la poiquilodérmica se observan atrofia epidérmica, vacuolización de la basal y extravasación de eritrocitos, y melanófagos. El estudio inmunohistoquímico revela predominio de linfocitos CD4+, deficiencia de CD7 y expresión epidérmica del HLA-DR.

Por otra parte, la forma de *pequeñas placas* afecta a ambos sexos por igual; por lo general es policlonal y de evolución benigna, se le ha relacionado con un mecanismo de hipersensibilidad a estímulos antigénicos persistentes.

La parapsoriasis de pequeñas placas predomina en tronco y extremidades (cap. 60); se caracteriza por placas eritematoescamosas, redondeadas u ovales, de 2 a 4 cm de diámetro; tienen aspecto digitiforme y son asintomáticas o ligeramente pruriginosas; este aspecto en huellas digitales, que adquieren un tono amarillento, en el pasado conocido como xantoeritrodermia *perstans*. La evolución es crónica, con brotes que duran 4 a 6 semanas. El riesgo de evolución hacia micosis fungoide es nulo, aunque algunos autores han opinado que este tipo de parapsoriasis es micosis fungoide. La forma de pequeñas placas muestra en la epidermis hiperqueratosis paraqueratósica y acantosis; la granulosa es normal o está adelgazada; se observa exocitosis; en la dermis papilar se encuentra un infiltrado perivascular de linfocitos, con escasos histiocitos y eritrocitos extravasados.

Las parapsoriasis deben diferenciarse de psoriasis (fig. 48-1), liquen plano (fig. 49-1), eccemátides (figs. 10-1 a 10-3), secundarismo sifilítico (fig. 51-6), dermatosis medicamentosas (fig. 11-5), papilomatosis confluente y reticulada (fig. 165-1), pitiriasis rosada (figs. 45-1 y 45-2) y micosis fungoide (fig. 157-2).

Los pacientes con parapsoriasis de pequeñas placas pueden ser objeto de seguimiento cada 6 a 12 meses sin tratamiento, aunque se recomiendan baños de sol, emolientes, queratolíticos suaves, glucocorticoides por vía tópica y alquitrán de hulla.

En aquellos con parapsoriasis de grandes placas el seguimiento es cada 3 a 6 meses; se indica la fototerapia con PUVA o con UVB de banda estrecha (311 nm). Es un tratamiento eficaz a corto plazo, pero sin remisiones prolongadas, aunque el tratamiento de sostén es muy útil.

También se recomiendan glucocorticoides potentes y mostaza nitrogenada, carmustina tópica, bexaroteno tópico e interferón alfa. Existen informes anecdóticos del uso de colchicina, 1 a 2 mg/día por vía oral; griseofulvina, 500 mg/día, o metotrexato. Ahora se usan tacrolimus, imiquimod e interleucina (IL) 12, aunque no se ha establecido su utilidad a largo plazo.

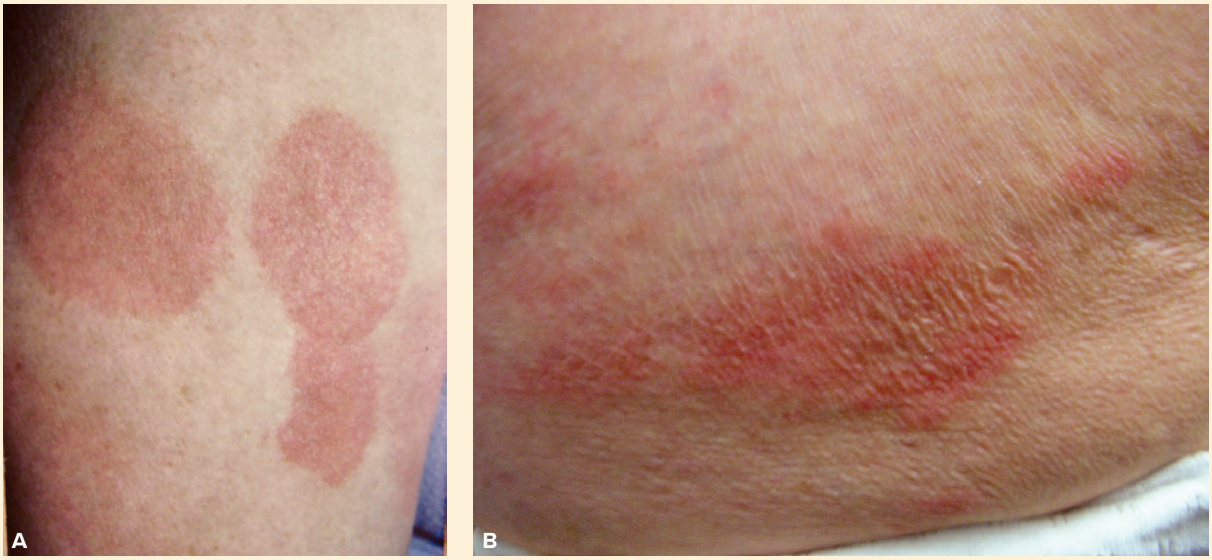


Figura 157-1. **A.** Parapsoriasis en placas. **B.** Parapsoriasis en grandes placas.

En la *fase de placas* (fig. 157-2), las lesiones se hacen francamente infiltradas, tienen límites bien definidos, y son arciformes; varían desde 2 o 3 hasta 10 a 15 cm; dejan islotes de piel sana; se extienden de manera progresiva; son muy pruriginosas; suele haber alopecia; puede haber adenomegalias inflamatorias.

booksmedicos.org

Figura 157-2. Micosis fungoide: fase infiltrativa.

La fase tumoral (figs. 157-3 y 157-4) es indicativa de una fase de crecimiento vertical; afecta cara, axilas, pliegues submamarios e ingles, sobre lesiones previas o en piel sin lesiones; consta de tumoraciones semiesféricas u ovoides que pueden ulcerarse y son poco dolorosas; el prurito desaparece. En ocasiones evoluciona hacia eritrodermia, y deja islotes de piel sin lesiones (signo de la persiana); se acompaña de descamación, fisuras en las palmas, excoriaciones e infección secundaria. Se observan adenopatías, afección de vísceras y mal estado general. La evolución es rápida y de mal pronóstico.

Figura 157-3. Micosis fungoide: fase tumoral.

Figura 157-4. Linfoma cutáneo.

En las variantes clínicas de MF hay lesiones ampollares, foliculares, granulomatosas, queratósicas hiperpigmentadas o hipopigmentadas, así como poiquilodermia; pueden mostrar mucinosis folicular o cambios purpúricos.

La estadificación de la micosis fungoide permite establecer las pautas de tratamiento y determina el pronóstico y la mortalidad (cuadro 157-2).

Datos histopatológicos

En la primera fase hay un infiltrado mixto inespecífico, con tendencia al epidermotropismo, difícil de distinguir de infiltrados inflamatorios (fig. 157-5). En la segunda fase destaca un polimorfismo celular intenso, con eosinófilos, linfocitos, plasmocitos y células monocíticas muy abundantes. En los grupos celulares se observan células características con núcleo denso, redondeado o reniforme (células cerebriformes o de Lutzner), con gran cantidad de ADN y citoplasma basófilo; son los linfocitos T anormales, con escasas mitosis. El infiltrado forma una banda en la dermis superficial y daña la unión dermoepidérmica con epidermotropismo característico. En la epidermis se presenta hiperqueratosis con acantosis, espongiosis leve y acúmulos de linfocitos anormales denominados acúmulos de Darier-Pautrier (antes microabscesos).

Cuadro 157-2. Estadificación de micosis fungoide.

Estadio 1: manchas y placas que comprometen menos (IA) o más (IB) del 10% de la piel
Estadio 2: como el estadio 1 con linfadenopatía no maligna (IIA) o tumores cutáneos (IIB)
Estadio 3: eritrodermia
Estadio 4: infiltración maligna de ganglios linfáticos (IVA) o vísceras (IVB)

booksmedicos.org

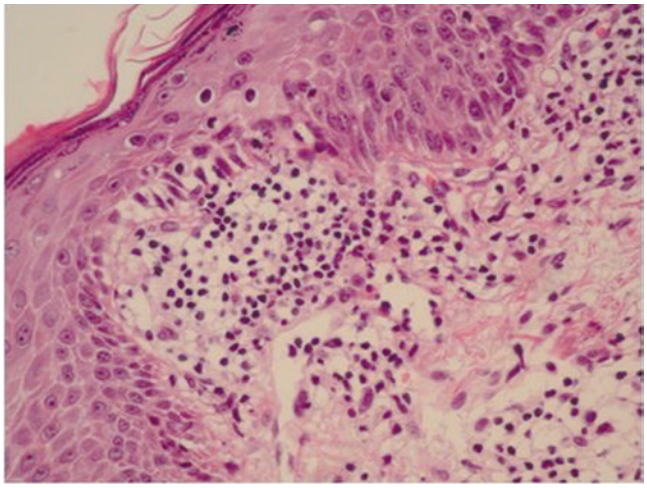


Figura 157-5. Estudio histopatológico: epidermotropismo (HE, 40×).

En la fase tumoral el infiltrado llega a la dermis profunda, o a la hipodermis, con importante monomorfismo celular; en ocasiones adopta un aspecto granulomatoso, y puede haber depósitos de mucina. En ocasiones se pierde el epidermotropismo.

La expresión fenotípica es de linfocitos CD4+; se observa un reordenamiento clonal típico (TCR).

Micosis fungoide foliculotrópica

Corresponde al 10% de las MF; tiene predominio por la cabeza y cuello de varones adultos, y es muy característico que afecte la zona de las cejas. Esta forma de MF se relaciona a degeneración mucinosa de los folículos con infiltrados foliculotrópicos que por lo general respetan la epidermis. Se producen pápulas foliculares acneiformes, a veces tumores o placas induradas, pruriginosas y alopécicas. Se considera como una fase tumoral de MF de células T CD3+, CD4+, CD8−.

Reticulosis pagetoide de Woringer-Kolopp

Predomina en varones adultos jóvenes. Se localiza preferentemente en las extremidades, donde produce placas eritematosas infiltradas y arciformes, acompañadas de prurito y adenopatías; por lo general es una placa psoriasiforme única y de crecimiento lento. Se han descrito la forma benigna localizada de Woringer-Kolopp, y la letal diseminada de Ketron-Goodman, ahora considerada un linfoma cutáneo de células T primario agresivo, epidermotrópico y CD8+. En el estudio histopatológico se encuentra un infiltrado epidermotrópico denso de células anormales de núcleo basófilo y cerebriforme, con citoplasma claro (células pagetoides), aisladas o en agregados. Las células neoplásicas expresan CD3+, CD4+, CD8− o bien CD3+, CD4−, CD8+; puede expresar también CD30.

Piel laxa granulomatosa

En este linfoma indolente, la piel de los pliegues axilares e inguinales se torna laxa y redundante. La dermis reticular se infiltra con linfocitos pequeños e histiocitos mononucleares característicos, algunos con una disposición en *corona de guirnaldas* y algunos otros con linfofagocitosis; se produce elastofagocitosis con disminución de las fibras elásticas en la dermis. Las células atípicas son CD3+, CD4+, CD8−. Se ha encontrado vinculación con enfermedad de Hodgkin y MF.

Síndrome de Sézary

Es una variedad leucémica de micosis fungoide con supervivencia de 11% a cinco años; se instala luego de una etapa con placas o manchas eritematosas; se caracteriza por melanoeritrodermia con prurito resistente a tratamiento y con edema, exfoliación y liquenificación; se acompaña de linfadenopatías persistentes y esplenomegalia; en menor proporción, se observan queratodermia palmoplantar, distrofias ungueales y alopecia (fig. 15-3). Suele haber leucocitos anormales circulantes o en la médula ósea (células de Sézary), que son células mononucleares de núcleo grande y gránulos citoplásmicos positivos al ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff* [PAS]). En el estudio histopatológico se observa un infiltrado de células mononucleares en banda subepidérmica, en acúmulos en la epidermis, y abundantes células mitóticas atípicas. Son criterios diagnósticos la presencia de células de Sézary en la sangre periférica, de al menos 1 000/mm^3, proporción CD4/CD8 aumentada a más de 10, y fenotipo CD7 de más de 40%.

Leucemia/linfoma de células T del adulto

Es un linfoma sistémico de mal pronóstico con supervivencia promedio de menos de un año. Es inducido por el virus HTLV-1. Se acompaña de leucocitosis, linfadenopatía y manifestaciones que conforman el acrónimo HOTS (**h**ipercalcemia, **o**steólisis, leucemia de células **T** y esplenomegalia [*splenomegaly*]). Produce placas y nódulos que muestran infiltrados liquenoides de linfocitos medianos de núcleos convolutos con epidermotropismo y anexotropismo variables; se ven también linfocitos de mayor tamaño con núcleos vesiculosos. En sangre periférica las células son las clásicas en *trébol* o *flor*. Son CD3+, CD4+, CD7−, CD8− y CD25+. Se produce reordenamiento genético clonal.

Trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos

Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes CD30+

Clínicamente afecta más a varones adultos mayores. Se manifiestan nódulos solitarios o múltiples, por lo general

booksmedicos.org

en una extremidad o en el tronco, que pueden ulcerarse. Se observa regresión espontánea en 25% de los casos. En el infiltrado los linfocitos son anaplásicos grandes CD30+ que infiltran difusamente la dermis o llegan al tejido subcutáneo. Tiene mejor pronóstico que su homólogo ganglionar, aunque los casos con manifestaciones extracutáneas requieren quimioterapia. La supervivencia a cinco años se calcula en 90%.

Papulosis linfomatoide

Considerada un linfoma cutáneo de células T maligno de bajo grado CD30+, predomina en personas de la tercera y cuarta décadas de la vida; su curso puede durar décadas y afecta el tronco, en especial glúteos y extremidades. Se manifiesta por brotes recidivantes y autorresolutivos en 1 a 2 meses, de lesiones con aspecto de pápulas o nódulos, con centro necrótico y en ocasiones placas, que dejan cicatrices varioliformes e hiperpigmentación (fig. 157-6). En la biopsia se presenta un infiltrado de linfocitos, neutrófilos e histiocitos con células atípicas; se reconocen tres tipos histológicos: *tipo A*, con células grandes CD30+ dispuestas en cuña, *tipo B*, con linfocitos cerebriformes en banda con epidermotropismo o disposición nodular, y el *tipo C* con infiltrado en el que hasta el 50% de los linfocitos son grandes y pleomórficos. El estudio inmunogenético detecta reordenamiento clonal en 60 a 70%.

En 10 a 20% degenera hacia linfoma sistémico, por lo que los pacientes requieren vigilancia continua. La supervivencia a cinco años se aproxima al 100%. En las formas típicas no se necesitan estudios de extensión (como monitoreo de DHL, que es un marcador de progresión tumoral) TAC para buscar megalias en hígado, bazo y ganglios linfáticos (y si las hay, determinar si son inflamatorias o dependen de infiltración neoplásica), punción de la médula ósea y frotis de sangre periférica). El tratamiento induce remisiones, pero no modifica el curso natural de la enfermedad; consiste en PUVA, UVB, interferón-α, quimioterapia por vía tópica o metotrexato por vía oral.

Figura 157-6. Papulosis linfomatoide.

Linfoma de células T, tipo paniculitis subcutánea

Representa menos del 1% de los LCCT. Las células T citotóxicas expresan TCR α/β+, CD3+, CD4−, CD8+. Afecta principalmente a los adultos, aunque se ha reportado en la infancia. Se asienta principalmente en las piernas y con menor frecuencia el tronco; produce nódulos eritematosos y placas, y se acompaña de síndrome hemofagocítico, con fiebre, mal estado general y pérdida de peso. Los infiltrados linfocitarios en el panículo adiposo son lobulillares, se mezclan con macrófagos, y se producen necrosis de adipocitos, cariorrexis y citofagocitosis. Los linfocitos atípicos forman un anillo alrededor de los adipocitos necróticos. No hay un tratamiento estandarizado, la respuesta es variable y el índice de recaídas es alto. A pesar de la quimioterapia temprana y enérgica, el pronóstico es muy malo a corto plazo.

Linfoma de células NK/T extraganglionar tipo nasal

Con más prevalencia en Asia, Centroamérica y Sudamérica, este linfoma de células T periférico es angiocéntrico y angiodestructivo. Se asienta en la región centrofacial. Produce aumento de volumen y deformidad con pápulas o nódulos dérmicos o subcutáneos que se pueden ulcerar y extender a las extremidades u otros órganos, como pulmón o sistema

Figura 157-7. Linfoma cutáneo de células NK/T, extraganglionar tipo nasal.

booksmedicos.org

nervioso. Los linfocitos se disponen en vasos de pequeño y mediano calibres y alrededor de los mismos, y causan daño vascular y necrosis secundaria (fig. 157-7). Los linfocitos son T con fenotipo NK con gránulos citoplasmáticos; existe integración clonal con el virus de Epstein-Barr. La supervivencia a cinco años es de menos del 50%.

Diagnóstico y estadificación

El diagnóstico de los LCCT no siempre es sencillo, principalmente en las fases tempranas; pueden requerirse biopsias repetidas con los años antes de hacer el diagnóstico. La estadificación es importante para definir el tratamiento de cada paciente. Deben llevarse a cabo examen físico; biometría hemática; química sanguínea, incluso deshidrogenasa láctica que es un marcador de progresión tumoral; cuantificación de las células neoplásicas circulantes por medio de citometría de flujo; aspirado y biopsia de médula ósea; tomografía computarizada con contraste; en algunos casos la tomografía con emisión de positrones (PETscan) es útil para evaluar la extensión extracutánea. La inmunomarcación es indispensable para la clasificación (fig. 157-8) (cuadro 157-3); la utilidad del reordenamiento genético para el diagnóstico y la clasificación es clara, aunque todavía es discutible para la estadificación. El reordenamiento monoclonal (análisis genotípico) es un criterio diagnóstico si el estudio histopatológico no es concluyente; permite el estudio de la estirpe celular y determinar si la proliferación linfoide es monoclonal (neoplásica) o policlonal (reactiva). El estudio inmunogenético puede hacerse con inmunoelectrotransferencia *Southern* o reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]).

Los infiltrados dérmicos y epidérmicos pueden estudiarse con citofotometría y densitometría para calificar su ploidía; en el establecimiento del pronóstico, se ha señalado que la ploidía más anormal de células epidermotrópicas mejora el pronóstico; sin embargo, hoy día se cuestiona este aforismo. Las cifras altas de receptores solubles de interleucina (IL)-2 determinan la carga tumoral, y un peor pronóstico.

Diagnóstico diferencial

Psoriasis (fig. 48-11), parapsoriasis en placas (fig. 157-1), eritrodermias (fig. 15-1), lepra lepromatosa (fig. 82-4), tuberculosis luposa (fig. 83-6), esporotricosis (figs. 98-4 y 98-5), sarcomas (fig. 155-1), vitiligo (fig. 21-2), pitiriasis alba (figs. 24-1 a 24-3), linfocitoma (fig. 157-11), seudolinfomas.

Cuadro 157-3. Antígenos útiles en el diagnóstico de linfomas cutáneos en tejidos fijados e incluidos en parafina.

Antígeno leucocítico común CD45
Antígenos PanT CD3, CD5*, CD43*, CD45Ro
Antígeno T supresor y citotóxico CD8
Antígeno PanB CD20, CDW75
Antígeno Ki-1 CD30
Antígenos de proliferación Ki-67, PCNA

* Pueden ser positivos en algunos linfomas B.

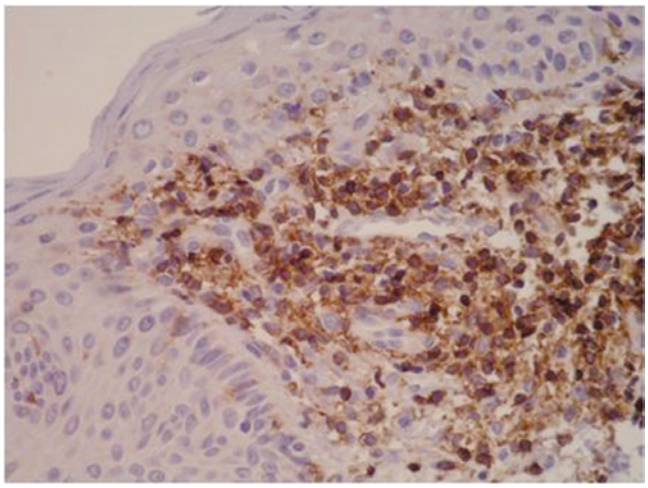


Figura 157-8. Estudio inmunohistoquímico de linfoma CD4+.

Tratamiento

Es multidisciplinario, con la participación del dermatólogo, hematólogo, oncólogo e internista. La estadificación de los LCCT es importante antes de iniciar el tratamiento. Los objetivos son mejorar la calidad de vida de los pacientes, prolongar la supervivencia o, si es posible, curar; el pronóstico depende del tipo y la extensión del linfoma, así como de la afección visceral. El dermatólogo puede tratar los estadios tempranos de la MF (IA, IB e IIA) o los estadios avanzados paliativamente. Es primordial inducir remisión de la enfermedad en los estadios tempranos, porque en los tardíos se presenta resistencia a la apoptosis inducida por medicamentos citotóxicos, además de que los efectos de los mismos pueden causar mielosupresión y depresión de la inmunidad mediada por células T y, por ende, disminuir la supervivencia en algunos pacientes.

El tratamiento tópico para los LCCT está indicado para las fases tempranas y se combina con tratamiento sistémico para las fases avanzadas. Consta de corticosteroides; mostaza nitrogenada (mecloretamina, altamente irritante); carmustina (BCNU); bexaroteno en gel 1% (cada 48 horas y luego hasta cuatro veces al día en intervalos de 1 a 2 semanas; no disponible en México); imiquimod (que induce el interferón-α [IFN-α] y factor de necrosis tumoral-α [TNF-α] y apoptosis de células tumorales; se aplica tres veces por semana durante 12 semanas); fototerapia con psoralenos y radiación ultravioleta A (PUVA) y NB-UVB (ahora de primera elección aunque menos eficaz que el PUVA para las placas gruesas de MF); terapia con emisión de electrones (que penetra hasta la dermis superficial con altos índices de remisión en enfermedad limitada a piel), o terapia fotodinámica (que inhibe la proliferación de linfocitos T malignos en lesiones resisten-

booksmedicos.org

tes a otros tratamientos). El PUVA y la mostaza nitrogenada tienen utilidad limitada para la MF foliculotrópica; se prefiere terapia con emisión de electrones o radioterapia local. La piel laxa granulomatosa puede tratarse con intervención quirúrgica.

El tratamiento sistémico incluye fotoféresis extracorpórea (aprobada por la FDA para SS); bexaroteno (agonista selectivo de los receptores X de retinoides que produce buenas respuestas en cualquier estadio de los LCCT (cuando no está disponible, la isotretinoína es una alternativa) (véase cap. 169); IFN-α (con índices de respuesta variables y de hasta 80%, pero con importantes efectos secundarios); interferón-γ (con buenos índices de respuesta y mejor tolerado que el anterior); los interferones generalmente se utilizan, junto con los retinoides, como monoterapia de primera línea en MF avanzada y se usa en dosis bajas en combinación con agentes tópicos; interleucina-2; quimioterapia (por lo general para paliación de LCCT resistente a tratamiento) y denileucinadifitox (inmunotoxina, proteína de fusión antiinterleucina [IL]-2 que libera toxina diftérica e induce apoptosis de células T).

El alemtuzumab es un anticuerpo IgG_1 humanizado, que se usa con mayor éxito en eritrodermia y SS; depleta el subgrupo de las células T de memoria. Se ensayan otros anticuerpos monoclonales, citocinas como IL-12 e IL-2, antagonistas de receptores tipo Toll y trasplante homólogo (alogénico) de células madre hematopoyéticas, que induce respuesta de injerto contra el linfoma de células T; la lenalidomida (análogo de la talidomida). El vorinostat (un ácido hidroxámico inorgánico) y el romidepsin, son inhibidores orales de las histona deacetilasas de clases I y II aprobados para el tratamiento del LCCT avanzado resistente a tratamiento y SS, que inhibe la proliferación celular e induce la diferenciación y muerte celulares. La quimioterapia generalmente se reserva para MF refractaria a tratamiento o rápidamente progresiva y avanzada. También para fases avanzadas, el trasplante de células madre alogénicas puede tener un potencial curativo en la MF.

Se investigan el zanolimumab (anticuerpo monoclonal específico de los receptores CD4 en las células T), los proteasomas (actúan en la degradación no liposómica de proteínas intracelulares), el bortezomib (un inhibidor de proteasoma) y otras terapias que incluyen anticuerpos combinados dirigidos a proteínas de superficie CD30 (brentuximab-vedotin), terapias anti-PD-1, inhibidores de la fosfatoinositida 3-cinasa e inhibidores de la proteína cinasa *C*.

Linfomas cutáneos de células B (LCCB)

Representan 20 a 25% de los linfomas cutáneos primarios en Europa, y 4.5% en Estados Unidos. En sus inicios existe evidencia de enfermedad extracutánea en casi 20% de los pacientes; se extienden a ganglios linfáticos, médula ósea y órganos internos. El subtipo de linfoma determina el pronóstico, aunque la mayor parte muestra un curso benigno, principalmente si las lesiones son solitarias, porque casi todos son linfomas de bajo grado. Los más comunes son los indolentes: el linfoma centrofolicular y el de la zona marginal o inmunocitoma. Los agresivos son el difuso de células B grandes, tipo pierna, y el de células B grandes intravascular. Para su clasificación son importantes la presentación clínica, el sitio y la evolución de la enfermedad, las características histológicas e inmunofenotípicas, y la clonalidad.

Etiopatogenia

Los linfomas centrofoliculares se derivan de los centros germinales; los más difusos se derivan principalmente de las células B de los centros germinales. Se han relacionado con algunas infecciones virales.

Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal

También se conoce como MALToma; comprende los linfomas de piel tipo MALToma (***m**ucosa **a**ssociated **l**ymphoid **t**issue-oma*) que están vinculados a linfoma de las mucosas; los SALTomas (***s**kin-**a**ssociated **l**ymphoid **t**issue-oma*), linfomas de tejido linfoide relacionados con la piel, los inmunocitomas y el plasmacitoma cutáneo primario. Se originan de las células B del centro folicular posgerminal. Pueden surgir de una hiperplasia linfoide reactiva. Se han vinculado a hepatitis C, infección por virus Epstein-Barr y *Borrelia burgdorferi*, al uso de fluoxetina y al uso crónico de antihistamínicos en los niños, al síndrome de Sjögren y a la artritis reumatoide. El *MALToma* predomina en mujeres de 55 años de edad. Se presenta como un nódulo de color rojo-café, solitario o múltiples agrupados, multifocales o diseminados. De evolución indolente, pueden mostrar remisión espontánea y recurrir después. La supervivencia es de 95% a cinco años.

Los *inmunocitomas* son linfomas plasmacíticos de la zona marginal, con un componente de plasmocitos neoplásicos con restricción de cadenas ligeras. Consisten en pápulas eritematosas o violáceas solitarias o agrupadas en placas preferentemente en las extremidades. Cuando son múltiples, el pronóstico es malo.

Desde el punto de vista histológico, los MALTomas producen, bajo una zona de Grenz, infiltrados en parches, nodulares o difusos de células plasmacitoides B, linfocitos tipo centrocitos e inmunoblastos con anexotropismo. Expresan CD20, CD79a, bcl-2 y monoclonalidad (clg+). Los inmunocitomas son CD20+, CD56+ con restricción de cadenas ligeras.

El *plasmacitoma* cutáneo primario representa una proliferación clonal de plasmocitos en la piel, por lo general sin mieloma múltiple subyacente relacionado. Es raro y predomina en mayores de 60 años de edad. Se presenta como tumores solitarios, agrupados o multifocales con predominio en cabeza y tronco. Se ha asociado a infección por virus de Epstein-Barr y a trasplante renal. En los labios muestra vínculo con infección recurrente por virus del herpes simple. Tiene buen pronóstico; si son diseminados la mortalidad es

booksmedicos.org

de 40%. En el estudio histológico se observan infiltrados nodulares o difusos de plasmocitos inmaduros y maduros CD45 (LCA)+ y CD20−, con o sin amiloide. Puede haber restricción de cadenas ligeras monotípicas (K > l) con reordenamiento en el gen *JH*.

Linfoma cutáneo primario del centro folicular

Es indolente; la supervivencia es de 95% a cinco años; es el más común de los LCCB (35%). Tiene predilección por varones adultos mayores. Se manifiesta con pápulas, placas y tumores solitarios o agrupados principalmente en la piel cabelluda, la frente y el tronco. Histológicamente las células se parecen a las foliculares con centrocitos de núcleos irregulares, y centroblastos en el centro, rodeados de linfocitos grandes maduros, o bien, dispuestos en un patrón difuso. Pueden extenderse a los anexos y a la grasa subcutánea. Expresan CD10+, CD20+, bcl-6+, CD19+ y CD22+.

Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes tipo pierna (*leg type*), y otros linfomas cutáneos primarios difusos de células B grandes

El linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes del centro folicular, tipo pierna se manifiesta por su positividad para bcl-2 y MUM-1/IRF4 y negatividad para bcl-6; cualquier linfoma cutáneo primario de células B grandes con esta expresión, independientemente del sitio anatómico donde se presente, se clasifica como linfoma cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna. La expresión genética muestra un perfil para las células del centro posgerminal (fig. 157-9).

El *linfoma cutáneo primario difuso de* células B grandes es bcl-6+, pero bcl-2 y MUM-1. Existen otros linfomas miscelá-

Figura 157-9. Linfoma cutáneo de células B tipo pierna.

neos bcl-2, MUM-1 y bcl-6 negativos e incluyen los subtipos anaplásico o plasmablástico, que por lo general son manifestación de linfomas ganglionares y se observan también en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Los linfomas difusos de células B grandes pueden ser unilaterales o bilaterales, y son tumores de color rojo-púrpura solitarios o agrupados, de crecimiento rápido y agresivo que pueden ulcerarse; predominan en mujeres mayores de 70 años de edad (fig. 157-8). Histológicamente por lo general son infiltrados difusos de centroblastos, inmunoblastos y linfocitos grandes pleomórficos, con o sin zona de Grenz.

157b • Discrasias linfoides de células T epiteliotrópicas

Antes consideradas como entidades sólo inflamatorias o reactivas, se ha reagrupado a estas dermatosis gracias a los estudios de reordenamiento genético de receptores de células T por técnicas de *Southern blot* o PCR. Tales dermatosis muestran clonas persistentes de células T, diferentes grados de atipia y anormalidades fenotípicas, que con el paso del tiempo progresarán a linfoma cutáneo de células T, debido a eventos epigenéticos y mutaciones somáticas.

La activación linfocitaria y la respuesta del huésped condicionan la clonalidad de las células T. La presencia de una o más clonas de células T mayor a 0.1%, excede la densidad máxima de las lesiones inflamatorias, de tal modo que estas enfermedades que permanecían como casos benignos, autolimitados y sin potencial maligno, progresan a estados intermedios en los que existe incapacidad del huésped para controlar la expansión clonal (discrasias linfoides, 0.1 a 1%) y que con el tiempo evolucionan a fases tempranas (0.1 a 10%) y avanzadas (mayor al 10%) de neoplasias malignas de células T. Este grupo incluye a la variante de interfaz hipopigmentada, pitiriasis liquenoide crónica, dermatosis purpúricas pigmentadas, hiperplasia siringolinfoide con alopecia, alopecia mucinosa o mucinosis folicular idiopática, parapsoriasis de grandes placas, paniculitis lobulillar atípica y a la eritrodermia clonal idiopática.

Es así como la diferencia entre las *discrasias linfoides cutáneas* y el linfoma cutáneo de células T es la respuesta a epítopes endógenos de las células T y ésta es la razón por la que los pacientes con estas dermatosis requieren de seguimiento indefinido.

booksmedicos.org

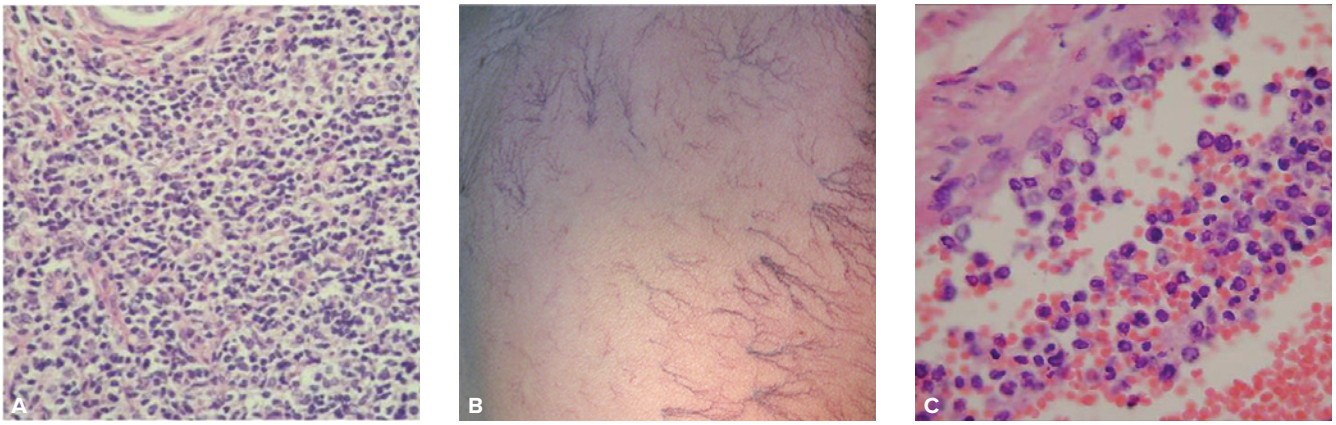


Figura 157-10. **A.** Linfoma angiocéntrico (HE, 40×). **B.** Linfoma de células B intravascular. **C.** Estudio histopatológico de linfoma B intravascular (HE, 40×).

Linfoma intravascular de células B grandes

Es un linfoma raro, agresivo y de mal pronóstico, de predominio en adultos mayores. Pueden verse nódulos o placas induradas tipo paniculitis, solitarias o múltiples, con petequias, telangiectasias, úlceras y edema, con asiento en los muslos y el tronco. En ocasiones es concomitante a síndrome hemofagocítico, fiebre, anemia, aumento de la deshidrogenasa láctica e invasión de otros órganos, principalmente del sistema nervioso central. Se relaciona a linfopenia y síndrome de Sjögren. El estudio histopatológico revela agregados intravasculares de linfocitos B atípicos en capilares, arterias de pequeño calibre y vénulas ectásicos en la dermis, que se ocluyen y producen isquemia, sin vasculitis ni invasión del parénquima adyacente. Los linfocitos anormales son CD20+, CD79a+ y muestran monoclonalidad (slg+) y reordenamiento para el gen *JH* (figs. 157-10A, B y 157-8).

Datos de laboratorio, diagnóstico y estadificación

El diagnóstico requiere la correlación del cuadro clínico y los cambios histológicos; son necesarios la inmunomarcación (cuadro 157-3) y el reordenamiento genético. Es importante realizar estudios de extensión, porque deben diferenciarse de los linfomas de células grandes anaplásicos, la leucemia cutis, y los linfomas extracutáneos con infiltración secundaria de piel como el linfoma de Hodgkin; el diagnóstico diferencial también comprende sarcomas, melanoma, carcinoma y seudolinfomas como el linfocitoma.

Tratamiento y pronóstico

La extirpación quirúrgica o radioterapia local de los linfomas de la zona marginal, del plasmacitoma y del linfoma de células B grandes difuso por lo general son exitosas. Las formas diseminadas o extracutáneas requieren radioterapia y quimioterapia; se han tratado con beneficio limitado con rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20). El linfoma cutáneo primario del centro folicular se extirpa de manera quirúrgica o se trata con radioterapia; puede requerir IFN-α, anticuerpos anti-CD20 y quimioterapia para la enfermedad multicéntrica. El linfoma intravascular requiere quimioterapia enérgica, rituximab y, a veces, trasplante autólogo de médula ósea. Cuando se limitan a la piel el pronóstico de los linfomas B por lo general es excelente; cuando la enfermedad tiene extensión sistémica, es malo. La supervivencia a cinco años de pacientes con linfoma intravascular es de 50%; con afección sistémica de 22% a tres años.

157c • Seudolinfomas

Son enfermedades linfoproliferativas cutáneas con características histológicas que sugieren una enfermedad maligna, pero con cuadro clínico benigno y buena respuesta al tratamiento no enérgico. Se caracterizan por proliferación policlonal T o B, y se relacionan con estímulos ambientales, como picaduras de insectos o artrópodos, tatuajes, borreliosis (cap. 85), fármacos, sustancias químicas o sensibilidad extrema a la luz solar (reticuloide actínico).

157d • Linfocitoma

Sinonimia

Hiperplasia cutánea linfoide, linfocitoma *cutis*, linfadenosis benigna cutánea, sarcoide de Speigler-Fendt.

Definición

Dermatosis benigna de origen desconocido, que predomina en cabeza y cuello. Se caracteriza por placas infiltradas

booksmedicos.org

Figura 157-11. Linfocitoma.

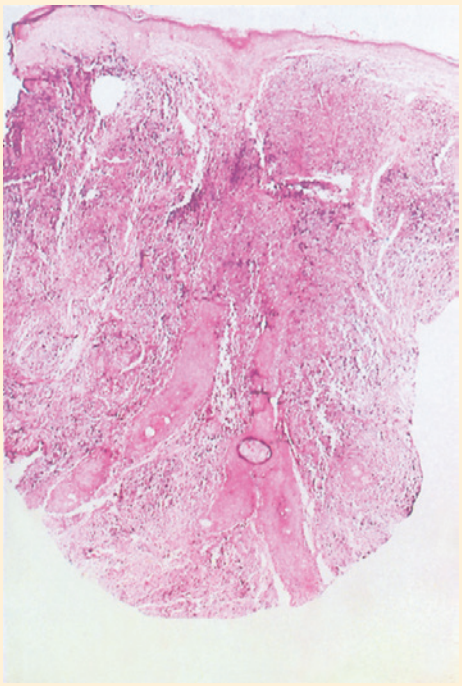


Figura 157-12. Linfocitoma: estudio histopatológico (HE, 10×).

de evolución crónica y asintomática. Se considera una hiperplasia reactiva. En ocasiones se relaciona con medicamentos o borreliosis de Lyme (cap. 85), molusco contagioso, VIH y virus de la hepatitis C.

Datos epidemiológicos

Se presenta en cualquier raza, en ambos sexos, en niños y adultos. Predomina en mujeres jóvenes, con una proporción de 3:1.

Cuadro clínico

Es más frecuente en partes expuestas, sobre todo en cara (70%), mejillas, dorso de la nariz y lóbulo de la oreja, así como en tronco y extremidades. Se caracteriza por una placa única de aspecto nodular, de color rojo oscuro o violáceo, de algunos milímetros a 1 a 5 cm de diámetro, y consistencia firme (fig. 157-11). La evolución es crónica, de meses o años, y es asintomática. En raras ocasiones es múltiple (linfocitoma cutis miliar), con lesiones de 1 a 3 mm de diámetro que predominan en cara y tronco, y que siguen una evolución con exacerbaciones y remisiones.

A veces se relaciona con fotosensibilidad, medicamentos y excepcionalmente se ha informado evolución hacia linfoma, casi siempre linfoma de células B de bajo grado.

Datos histopatológicos

En la biopsia se observa epidermis sana, con una banda subyacente de tejido conjuntivo no afectada (zona de Grenz); en la dermis se ve un infiltrado linfocítico nodular denso, con tendencia a formar folículos linfoides (fig. 157-12). Se encuentran algunas mitosis, así como histiocitos y eosinófilos. El estudio inmunohistoquímico revela infiltrado de células B, rodeadas por linfocitos T.

Diagnóstico diferencial

Sarcoidosis, granuloma facial, rosácea (fig. 3-1), lupus túmido (fig. 31-9), erupción polimorfa lumínica (fig. 18-6). En la biopsia, con prurigo actínico (fig. 18-5), hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, y con la infiltración linfocítica de Jessner y Kanof que presenta un infiltrado de linfocitos T, CD4+ positivo para Leu 8.

Tratamiento

No existe uno por completo eficaz; puede haber involución espontánea, o un fenómeno de iatrotropismo positivo; en ocasiones se recurre a glucocorticoides por vía tópica o intralesional, criocirugía, penicilina, antipalúdicos, minociclina, PUVA, radioterapia, láseres y terapia fotodinámica.

booksmedicos.org

Bibliografía

Bogle M, Riddle ChC, Triana EM, Jones D, Duvic M. *Primary cutaneous B-cell lymphoma*. J Am Acad Dermatol 2005; 53:479-84.

Burg G, Kempf W, Cozzio A, *et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects*. J Cutan Pathol 2005; 32(10):647-74.

Buró G, Dummer R, Haeffner A, *et al. From inflammation to neoplasia: mycosis fungoides evolves from reactive inflammatory conditions lymphomatoid infiltrates, transforming into neoplastic plaques and tumors*. Arch Dermatol 2001; 137:949-52.

Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, *et al. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma*. J Am Acad Dermatol 2002; 46:325-57.

Furlan FC, Pereira BA, Sotto MN, Sanches JA. *Hypopigmented Mycosis Fungoides versus Mycosis Fungoides with Concomitant Hypopigmented Lesions: Same Disease or Different Variants of Mycosis Fungoides?* Dermatology. 2014 en prensa.

Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, *et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fugoides ans Sézary syndrome). Part II. Prognosis, management, and future directions.* J Am Acad Dermatol 2014; 70:223.e1-17.

Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, *et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group*. J Am Acad Dermatol 2002; 47:364-70.

Kikuchi A, Naka W, Harada T, *et al. Parapsoriasis in plaques: its potential for progression to malignant lymphoma*. J Am Acad Dermatol 1993; 29(3):419-22.

Lackey JN, Xia Y, Cho S, Sperling LC. *Cutaneous lymphoid hyperplasia: a case report and brief review of the literature*. Cutis 2007; 79(6):445-8.

Lambroza E, Cohen SR, Phelps R, *et al. Hypopigmented variant of mycosis fungoides: demography, histopathology, and treatment of seven cases*. J Am Acad Dermatol 1995; 32:98793.

Magro CM, Guitart J, Crowson AN. *Precursor lesions of cutaneous T cell lymphoma*. En: Magro CM, Crowson AN, Mihm MC Jr. *The cutaneous lymphoid proliferations. A Comprehensive Textbook of Lymphocytic Infiltrates of the Skin*. 1st ed. Wiley-Liss USA 2007:93-140.

Martí-Laborda RM, Estrach-Panella T. *Linfomas cutáneos*. Med Cutan Iber Lat Am 1998; 26:113-36.

Mycosis Fungoides (Including Sézary Syndrome) Treatment (PDQ®): Health Professional Version. *PDQ Adult Treatment Editorial Board.PDQ Cancer Information Summaries [Internet].* Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. 2018 May 4.

Narro LI R, Lacy-Niebla RM, Hojyo-Tomoka MT. *Papulosis linfomatoide. Reporte de dos casos tratados con PUVA: Dermatología.* Rev Mex 2007; 51(4):158-160.

Pierluigi P, Bechtel MA. *The Therapy of Cutaneous T Cell Lymphoma.* In Magro CM, Crowson AN, Mihm MC Jr. *The Cutaneous Lymphoid Proliferations. A Comprehensive Textbook of Lymphocytic Infiltrates of the Skin*. Wiley-Liss, John Wiley & Sons, Inc., Publication 2007. Pp 14-24.

Slater DN. *The new World Health Organization classification of haematopoietic and lymphoid tumors: a dermatological perspective*. Br J Dermatol 2002; 147:633-9.

Smoller BR. *Mycosis fungoides: what do/do not we know?* J Cutan Pathol 2008; 35(Suppl 2):35-9.

Teixeira F, Ortiz-Plata A, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L. *Do environmental factors play any role in the pathogenesis of mycosis fungoides and Sézary syndrome?* Int J Dermatol 1994; 33(11):7709-72.

Willemze R, Meijer CJ. *Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC*. J Cutan Pathol 2006; 33(Suppl 1):18-26.

Wood G. *Lymphocyte activation in cutaneous T-cell Lymphoma*. J Invest Dermatol 1995; 105:195S-109S.

Xiato T, Xia LX, Yang ZH, *et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy for early stage mycosis fungoides*. Eur J Dermatol 2008; 18(6):660-2.

Yim JH, Kim M-Y, Kim HO, *et al. Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma in a 26-Month-Old Child with a Review of the Literature.* Pediatric Dermatology. 2006; 23:537-540.

booksmedicos.org

SECCIÓN XX

Enfermedades de las mucosas

Contenido

Capítulo 158. Enfermedades de la mucosa oral

Capítulo 159. Enfermedades de la mucosa genital

CAPÍTULO 158

Enfermedades de la mucosa oral

Colaboración: Dr. Antonio J. Guzmán Fawcett

Introducción

Al igual que la piel, las mucosas yugal (pared interna de las mejillas), palatina, gingival, labial y lingual se derivan del ectodermo, y están constituidas por un epitelio plano estratificado no queratinizado, exceptuando el paladar y las encías donde sí hay queratina, necesaria para la correcta masticación. El tejido de sostén no se llama dermis, sino corion, y es característica la ausencia de unidades pilosebáceas en casi toda su extensión.

La mucosa oral se clasifica como:

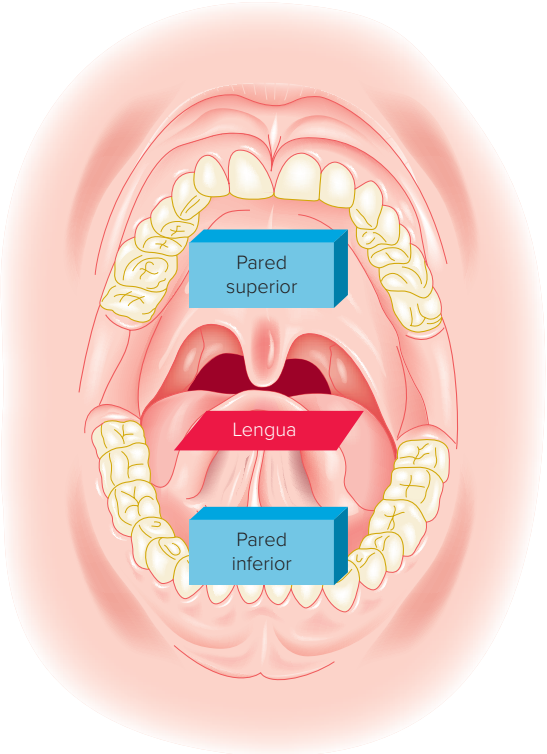
a) De revestimiento, que tapiza la cavidad oral y carece de queratina.
b) Masticatoria, con queratina, presente en el paladar duro y las encías.
c) Especializada, constituida por la lengua y sus papilas gustativas.

Como una unidad, la boca constituye un sistema conocido como aparato estomatognático que incluye a huesos maxilares, musculatura facial y masticatoria, tegumento mucoso y varias estructuras especializadas como los dientes, las glándulas salivales y la lengua.

Este aparato o sistema cumple las siguientes funciones:

1. masticación e inicio de la deglución
2. fonación y habla
3. respiración
4. prensión y defensa
5. gratificación sensorial y psíquica

Para el examen clínico de la mucosa oral conviene imaginar un cubo con dos cortes sagitales (esquema 158-1); uno perpendicular efectuado por el periodonto (encías y dientes) que divide dicha figura geométrica en una cara anterior o vestíbulo y una posterior conocida como mucosa oral propiamente dicha; además se presenta otro corte horizontal imaginario, hecho por la lengua (esquema 158-1),



Esquema 158-1. Representación esquemática de la cavidad oral.

booksmedicos.org

que forma una cara superior que corresponde al paladar duro y una cara inferior que corresponde al piso de la boca; las caras laterales están conformadas por la mucosa yugal.

La correcta técnica de inicio del examen va de izquierda a derecha y en el sentido de las manecillas del reloj. La inspección y palpación por lo general son combinadas y lo que se pretende encontrar en dichas maniobras son signos (*lesiones elementales*, cap. 1) que consisten en cambios de color, pápulas, nódulos, vesículas, ampollas, pústulas, erosiones, fisuras, úlceras, tumefacciones, tumores, placas y seudomembranas, que sumados a los *síntomas orales* obtenidos por el interrogatorio (dolor, hemorragia, sialorrea [aumento de la secreción salival, entre 1 500 a 1 800 mL diarios], ptialismo [también llamado hipersialorrea o sialosis, es una secreción salival excesiva, superior a 3 000 mL/día y puede llegar hasta 5 000 mL diarios], xerostomía y halitosis o mal aliento), permiten hacer el diagnóstico sindromático o integral de cuadros clínicos o síndromes.

Son causas de enfermedades orales los factores irritantes, como agentes infecciosos, físicos o químicos, combinados con la humedad presente en el ambiente de la boca.

En este capítulo se abordan algunas enfermedades orales clasificadas con fines didácticos con un criterio morfológico en: lesiones vesiculoampollares, úlceras, erosiones y ulceraciones, cambios de color (lesiones blancas, alboamarillentas, rojiazules y pigmentarias), tumefacciones, lesiones verrugosas papilares, úlcero-vegetantes y tumorales (cuadro 158-1).

Estudios de laboratorio

Exámenes hematológicos como química sanguínea y perfiles de lípidos, iones, metabólicos, de enfermedades del colágeno, de infecciones sexualmente transmisibles; exámenes microbiológicos en patología infecciosa y pruebas serológicas se abordan en los capítulos correspondientes. También son habituales los estudios histopatológicos con tomas de biopsia incisional, excisional, por curetaje, rasurado; se usa de rutina tinción de hematoxilina eosina (HE) y otras como sales de plata (melanocitos), azul alciano o rojo Congo (amiloide) y PAS (hongos y actinomicetos).

A fin de visualizar una representación plana de ambos maxilares, dientes, senos paranasales, ramas mandibulares y la ATM, y en la enfermedad quística y periodontal se usan la tomografía panorámica dental y la ortopantomografía. La sialografía, gammagrafía salival y el ultrasonido son de rutina en las litiasis salivales, en la obstrucción de los conductos glandulares y en la patología tumoral.

Existen pruebas genéticas rutinarias en el estudio de las genodermatosis con expresión oral. Las imágenes radiológicas son un método auxiliar en la patología bucal. Las radiografías pueden ser extraorales (placas de cráneo, senos paranasales, ortopantomografía) en malformaciones, infecciones y tumores, e intraorales (periapicales, de aleta mordida y oclusales) para evaluar caries, afecciones de la corona dental, abscesos, granulomas y quistes periapicales, periodontitis y anomalías óseas.

El ultrasonido, imágenes por resonancia magnética (IRM) y la angiografía por IRM evitan los riesgos de la radiación y se usan en lesiones vasculares y patología tumoral. La artrografía y la IRM articular se utilizan en la evaluación de los trastornos de la articulación temporomandibular. Para evaluar invasión o metástasis fibroóseas y de tejidos duros, hiperplasias condilares y lesiones no accesibles con las radiografías convencionales se recomienda gammagrafía ósea, con el inconveniente del uso de altas dosis de radiación y la tomografía axial computarizada.

Es factible practicar aspiración con aguja fina (BAAF), de corte con aguja fina (BCAF), citología por aspiración con aguja fina (CAAF) y citología por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido (CAAF-US). Son más recientes la biopsia por cepillado, que usa un cepillo citológico especial para la toma de material de capas más profundas del epitelio y que evalúa dichas células por medio del análisis de imágenes asistidas por una computadora, pero su alto costo y las tasas elevadas de falsos positivos, limitan su empleo.

En el síndrome de Sjögren, la amiloidosis y en la xerostomía, la biopsia de glándulas salivales se toma mediante una pequeña incisión mucosa, seleccionando sólo 3 o 4 lóbulos de grasa de la porción más **profunda** del **corion**, que incluye las glándulas, sin necesidad de hacer una incisión mutilante. En ocasiones microscopias electrónica y confocal, o en tejidos, técnicas cualitativas de inmunofluorescencia directa, inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa, e hibridación *in situ* son también necesarias.

Cuadro 158-1. Clasificación morfológica y topográfica modificada de Regezi-Sciubba.

Lesiones en mucosas (de superficie)	Tumefacciones submucosas (por región)
Vesiculoampollares	Labiales
Ulceraciones	Mucosas
Blancas	Gingivales
Albo-amarillentas	Palatinas
Rojo-azules	Piso de boca
Pigmentarias	Linguales

Lesiones mucosas (de superficie)

Lesiones vesiculoampollares

Herpes simple

La primoinfección herpética se origina por un virus DNA de la familia Herpesviridae, el virus del herpes simple (HSV1, y con menor frecuencia, HSV2); se denomina gingivoestomatitis herpética (GEH) y se presenta en niños menores de cinco años y en adultos no expuestos o que no desarrollan una respuesta inmunitaria a la infección previa (fig. 158-1).

Se caracteriza por agrupaciones de vesículas, que se erosionan y cubren la mucosa oral, paladar, lengua, labios y

booksmedicos.org

Figura 158-1. Gingivoestomatitis herpética.

encías con una membrana amarillenta, con edema interpapilar y marginal (fig. 158-2A, B y C). Se acompaña de fiebre, artralgias, cefalea, adenopatía cervical, disfagia y deshidratación secundaria. La infección puede afectar los nervios y transportar el virus a un ganglio sensorial relacionado o, menos frecuentemente, al ganglio del trigémino, donde queda latente; luego viaja por los axones neurales y ataca la piel periférica o la mucosa oral.

El herpes recurrente puede ser intraoral o extraoral (fig. 158-2 B y C); el primero siempre afecta la mucosa no queratinizada en la misma zona (encías y paladar); en el segundo, los labios presentan vesículas, erosiones, y costras melicéricas y hemáticas. Se puede desencadenar por traumatismo, exposición solar o uso de luz ultravioleta con fines estéticos o terapéuticos. Los recién nacidos quedan infectados por HSV2 al pasar por el canal del parto; en ausencia de tratamiento oportuno la mortalidad es de 50%. El diagnóstico diferencial comprende herpangina, varicela, eritema polimorfo (puede aparecer como una complicación) y estomatitis aftosa recurrente (EAR); en ésta las erosiones suelen verse más en mucosa móvil y no en la adherida.

El tratamiento es sintomático; se pueden emplear antisépticos bucales como los enjuagues de clorhexidina acuosa al 0.2% o cremas con antivirales como penciclovir al 1% o aciclovir al 5% y gel de sílice como secante, aplicados en la fase prodrómica. Se administra aciclovir por vía oral en las primeras 48 horas a fin de acortar la evolución del cuadro y evitar complicaciones. Otra opción es la crema de *n*-docosanol al 10%. En pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden usarse dosis más altas de aciclovir, valaciclovir o famciclovir y, si hay resistencia, foscarnet. En lesiones ulcerosas crónicas contaminadas con HSV y citomegalovirus (CMV), se emplea ganciclovir o foscarnet.

Herpes zóster

Es una reactivación del virus de la varicela zóster (VZV) o herpesvirus humano tipo 3 (*human herpesvirus-3* [HHV3]).

Figura 158-2. **A.** Herpes labial recurrente. **B.** Herpes intraoral recurrente. **C.** Herpes extraoral recurrente.

Las lesiones son unilaterales; constan de vesículas que progresan a úlceras siguiendo el trayecto de un nervio sensitivo, son dolorosas y excepcionalmente afectan mucosa labial, yugal, palatina o lingual (fig. 158-3). Puede haber parálisis facial cuando afecta la cara y el conducto auditivo externo con parálisis muscular motora, vértigo, hipoacusia y síntomas vestibulares (síndrome de Ramsay Hunt).

El tratamiento consta de aciclovir, 200 mg cada 5 horas, o valaciclovir, 1 g cada 8 horas, ambos durante siete días; uno u otro se administra en etapas tempranas para prevenir la neuritis posherpética; para el dolor posherpético puede

booksmedicos.org

Figura 158-3. Herpes zóster.

usarse capsaicina por vía tópica, y en la neuralgia residual, carbamazepina, gabapentina o pregabalina oral.

Enfermedades ampollares

Las entidades en esta categoría son de etiopatogenia mecánica o autoinmunitaria.

Angina ampollar hemorrágica (ABH)

Conocida como hemoflictenosis oral traumática o hemoflictenosis oral recurrente, es un fenómeno benigno cuya patogenia es desconocida, parece ser multifactorial y el traumatismo dental o el funcional es el factor desencadenante principal. Se caracteriza por la aparición súbita en mucosa oral de una o varias ampollas de contenido hemorrágico, sin ampollas cutáneas ni enfermedad sistémica. Afecta a individuos de mediana edad y ancianos, con predilección por mujeres. La ampolla es de origen mecánico y se localiza en lugares de la mucosa orofaríngea sometidos a traumatismos y aparece fundamentalmente en la unión entre los paladares duro y blando. Otras localizaciones son las caras lateral y ventral de la lengua o la mucosa yugal. La lesión se rompe de manera espontánea al cabo de minutos u horas y deja una erosión superficial dolorosa, que cura en alrededor de una semana sin dejar cicatriz. Las lesiones se desarrollan durante o después de las comidas, en especial tras la ingesta de alimentos duros y bebidas calientes y también relacionadas al uso de corticoides en aerosol.

La histopatología muestra una ampolla subepidérmica con eritrocitos en su interior y un infiltrado inflamatorio leve de células redondas. La inmunofluorescencia directa es negativa. El tratamiento consiste en la rotura de la ampolla para evitar que siga creciendo y en la utilización de antisépticos orales.

Eritema polimorfo o multiforme

Afecta a niños y a adultos jóvenes. Es una erupción vesiculoampollar en la mucosa oral, los labios, el paladar y la lengua, caracterizada por erosiones orales e hipersensibilidad cutánea; no existe afección de las encías (fig. 12-7). Su origen se relaciona con infección por virus del herpes simple o *Mycoplasma pneumoniae* y excepcionalmente por medicamentos como hidantoinatos, sulfonamidas y antibióticos. En palmas de las manos y plantas de los pies hay lesiones en diana o herpes iris (fig. 12-1). Evoluciona en 3 a 4 semanas, puede haber recidivas. El estudio histopatológico muestra un infiltrado inflamatorio inespecífico, necrosis epidérmica y vesículas subepiteliales. La terapéutica requiere antivirales, hidratación, mantenimiento con líquidos y electrólitos, analgésicos y enjuagues bucales.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell

Aparecen en las primeras cuatro semanas después de la ingestión de fármacos como la dipirona, antiinflamatorios no esteroideos, difenilhidantoína u otros anticonvulsivos, sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, alopurinol, antirretrovirales y otros. En pacientes con diferentes antígenos de histocompatibilidad leucocitaria humanos específicos para cada medicamento (HLA-B1502 relacionado con carbamazepina y la población China).

Ambos procesos afectan dos o más mucosas (oral, ocular, nasal, genital), iniciándose como manchas eritematosas o violáceas que evolucionan a ampollas. Por lo regular se presenta fiebre y complicaciones como hemorragia gastrointestinal, insuficiencia respiratoria con atelectasia, sinequias oculares y genitourinarias. Además, se observa desequilibrio hidroelectrolítico importante y alto riesgo de sepsis (caps. 13 y 14).

El tratamiento consiste en suspender el fármaco implicado y referir al paciente a una unidad multidisciplinaria especializada para su atención en una unidad de terapia intensiva (UTI) o de atención para pacientes quemados, aplicar IgG humana intravenosa, ciclosporina, ciclofosfamida, plasmaféresis, infliximab, ulinastatina (inhibidor de proteasas de la elastasa neutrofílica) o anti-TNF como la pentoxifilina, además del adecuado soporte hidroelectrolítico y nutricional.

Pénfigo

Es una enfermedad fundamentalmente de adultos; existen cuatro formas clásicas: vulgar y vegetante (variantes profundas) y eritematoso y foliáceo (variantes superficiales). El pénfigo foliáceo brasileño o pénfigo endémico sudamerica-

booksmedicos.org

no *"fogo selvagem"*, se observa en niños y adultos, en algunas zonas geográficas rurales de Brasil, Colombia, Perú y Paraguay.

El pénfigo vulgar es el más frecuente (95%); de inicio aparecen lesiones ulcerosas en mucosa oral, paladar y labios, así como en genitales, mucosa nasal y piel cabelluda (fig. 38-2). Hay signo de Nikolsky; el estudio citológico revela células de Tzanck, el estudio histopatológico muestra una ampolla intraepidérmica por acantólisis, en el estudio de inmunofluorescencia indirecta se encuentran depósitos intracelulares de IgG antidesmogleína 1 y 3 (figs. 38-6 a 389). En muchos casos el pronóstico es reservado.

Se trata con corticoides, a veces vinculado a azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida o dapsona (diaminodifenilsulfona, DDS), plasmaféresis y fotoféresis extracorpórea. Si existe poca respuesta se administran inmunomoduladores con un receptor soluble del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor* [TNF]) (Embrel) o micofenolato de mofetilo, anticuerpos monoclonales quiméricos como el rituximab, o inmunoglobulina por vía intravenosa.

Penfigoide de las mucosas

También se denomina penfigoide cicatrizal, penfigoide benigno de las mucosas, penfigoide oral, gingivitis descamativa, penfigoide cicatrizal ocular o dermatitis ampollar mucosinequiante y atrofiante de Lotart y Jacob.

Es un grupo heterogéneo de enfermedades ampollares subepiteliales, inflamatorias, autoinmunitarias, resolutivas, cicatrizales y crónicas que afectan una o varias mucosas (localizado o generalizado); están mediadas por depósitos lineales de autoanticuerpos IgG, o IgA, o ambos, e IgM y C3 a lo largo de la membrana basal, en la unión epiteliosubepitelio. Las ampollas pueden estar asentadas en las mucosas oral, ocular, nasal, faríngea, laríngea, esofágica y anogenital; en 30% se presenta afección de la piel.

La incidencia estimada es de 1 por cada 12 000 a 20 000 habitantes. Es más frecuente entre la sexta y octava décadas de la vida, con una edad promedio de 51 a 62 años; predomina en mujeres (2 a 3:1). Es raro en niñas, y en éstas afecta los genitales. Se considera que depende de un fenómeno autoinmunitario y que existe susceptibilidad genética. Han quedado involucrados factores ambientales, virales y medicamentosos. Entre los factores patogénicos propuestos, se señala la presencia de autoanticuerpos contra ciertos componentes de la membrana basal, así como una mayor frecuencia del alelo HLA-DQB1*0301, y del HLA-DQ7. También están involucradas algunas citocinas y la inmunidad celular.

En estudios de ultraestructura se ha determinado que los autoanticuerpos dirigidos contra el antígeno BP180 se localizan en la zona inferior de las láminas lúcida y densa. En cambio, en el penfigoide ampollar están en la parte más alta de la lámina lúcida, inmediatamente por debajo del hemidesmosoma, lo que explica la secuela cicatrizal en el primero.

Por medio de técnicas de inmunohistoquímica se han estudiado cinco subgrupos: antiepiligrina (o laminina 5), ocular puro, con afección de mucosas y piel, oral puro y con afección sólo de mucosas. El más grave es el que presenta anticuerpos antiepiligrina, caracterizado por presencia de ampollas y relacionado a tumores sólidos, como carcinoma de conjuntiva; adenocarcinoma de pulmón, de próstata o endometrio; carcinoma gástrico o de colon y melanoma.

La forma oral pura tiene buen pronóstico y muestra buena respuesta al tratamiento por vía tópica o a la dapsona por vía oral. Algunos autores incluyen dentro de un sexto subgrupo al penfigoide cicatrizal de Brunsting-Perry (cap. 40), aunque para otros corresponde a una forma localizada de epidermólisis ampollar adquirida. Se caracteriza por la aparición de una o varias ampollas como lesión primaria, que más tarde se rompen y dejan una erosión o úlcera que dejan cicatrices con grados variables de secuelas. Los sitios más afectados en orden de frecuencia son la mucosa oral (85%), mucosa de la conjuntiva ocular (64%), piel (24%), mucosa de los genitales externos (17%), mucosa nasal (15%), laringe (8%), mucosa anal (4%) y mucosa esofágica (4%).

En la boca las lesiones pueden ir desde un eritema leve con edema en las encías, hasta la formación de ampollas tensas, erosiones y úlceras dolorosas. Lo más frecuente es una gingivitis descamativa o erosiva que puede tener un patrón de cicatrización reticular (fig. 158-4A). La reparación de las lesiones es muy lenta y suele haber tendencia a la formación de cicatrices, fibrosis y sinequias; además existe predisposición a caries, disminución de la masa ósea, lesión del ligamento periodontal, y foliculitis expulsiva con caída de dientes.

A menudo la mucosa ocular es la única afectada. Puede presentarse como una conjuntivitis crónica, con signos y síntomas unilaterales o bilaterales como quemazón, fotofobia, prurito, irritación, enrojecimiento ocular, visión borrosa, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y sequedad ocular, con presencia de fisuras, úlceras corneales y placas mucosas (fig. 158-4B). Es característica la alternancia entre periodos de exacerbación y remisión, pero con progresión a una fibrosis conjuntival subepitelial.

Durante la evolución se forma simbléfaron (adherencia), el fórnix inferior se reduce, y el párpado se pega al globo ocular y lo fija. El saco conjuntival se oblitera (anquilobléfaron). Toda la anatomía ocular se altera, con formación de triquiasis (orientación anormal de las pestañas) y entropión (pestañas dirigidas hacia adentro del globo ocular). La inflamación y la fibrosis pueden llevar a la destrucción de los conductos y glándulas lagrimales, lo que conduce a una xerosis que origina secundariamente la formación de úlceras corneales por traumatismos pequeños. En ciertos casos el globo ocular puede quedar expuesto, ante la imposibilidad de movilizar los párpados. También se presentan opacidades corneales debidas a la cornificación de su epitelio superficial o a la formación de tejido de granulación (pannus), lo que en 25% de los casos lleva a ceguera.

Se describen dos tipos de manifestaciones en la piel. Uno constituido por ampollas que se rompen, curan y dejan cicatrices leves, que acompañan a las lesiones mucosas. El otro tipo se conoce como penfigoide cicatrizal de Brunsting-Perry, y se encuentra en la cabeza y el cuello; se carac-

booksmedicos.org

Figura 158-4. **A.** Penfigoide de mucosas: gingivitis descamativa. **B.** Penfigoide de mucosas: lesiones oculares.

teriza por la presencia de ampollas flácidas agrupadas sobre una base eritematosa que al curar dejan una cicatriz. Puede acompañarse de prurito y en la piel cabelluda deja una alopecia cicatrizal. Esta forma fue excluida por el grupo del consenso por no presentar lesiones mucosas.

La afección nasal se caracteriza por secreción mucosa, epistaxis, disminución del flujo de aire y úlceras costrosas en el tabique que pueden llevar a la estenosis de las vías aéreas superiores, además se observan síntomas de sinusitis crónica, dolor y congestión nasal. La afección laríngea produce disfonía, ronquera, dolor de garganta, erosiones crónicas, edema y cicatrices que ocasionan estenosis de la región hipofaríngea, con aspiración pulmonar, alteración del flujo normal de aire y broncoespasmo; estos cambios son agravados por la presencia de reflujo gastroesofágico. Las lesiones esofágicas producen disfagia, odinofagia, síntomas de reflujo gastroesofágico y pérdida de peso por la dificultad al comer y el dolor al deglutir. Las úlceras en las caras posterior y lateral de la faringe también dan lugar a disfagia y odinofagia.

En los genitales masculinos puede haber fibrosis y adherencias, que llegan a la fimosis; en mujeres puede haber afección de los labios menores y mayores, con posible estenosis uretral, sequedad y estrechamiento del tracto vaginal, causa frecuente de dispareunia. Se presentan disuria, hematuria macroscópica y microscópica e infecciones urinarias secundarias. En el área anal, la limitación de la función no suele ser tan grave, los síntomas más comunes son los espasmos, el sangrado rectal, grados variables de estenosis, y dolor a la defecación.

A fin de realizar el diagnóstico es preciso tener en cuenta los criterios clínicos y los resultados del estudio de inmunofluorescencia directa, no así los del estudio histopatológico porque en ocasiones no se puede realizar dadas las características de la zona afectada. En el estudio de inmunofluorescencia o por medio de técnicas de inmunohistoquímica en mucosa o piel obtenida por biopsia del área prelesional se detectan depósitos lineales o continuos de IgG, IgA o C3, o una combinación de éstos. En el penfigoide ampollar existen ampollas en la mucosa oral en 25%, sobre todo en la variante generalizada y en el liquen plano penfigoide (cap. 40).

El tratamiento depende de tres factores esenciales: localización del proceso, gravedad y progresión de la enfermedad. Los pacientes con lesiones en la mucosa oral, o en la piel, o en ambas son de bajo riesgo. En estos casos se recomienda iniciar la terapia con corticoides tópicos de potencia moderada o alta. La segunda alternativa son tetraciclinas, 1 a 2 g/día, o la nicotinamida, 2 a 2.5 g/día. Otra alternativa, sobre todo en pacientes con afección leve, es iniciar el tratamiento con dapsona (diaminodifenilsulfona o DDS), 50 a 200 mg/día, durante tres meses; en ausencia de respuesta satisfactoria se emplean corticoides por vía oral relacionados a ciclofosfamida o azatioprina (prednisona, 0.5 mg/kg/día, con azatioprina, 100 a 150 mg/día). En casos más recalcitrantes, se inician los corticoides en dosis más altas.

Los casos de alto riesgo presentan afección de una o varias de las siguientes mucosas: ocular, genital, nasofaríngea, esofágica y laríngea. El tratamiento inicial consta de prednisona, 1 a 1.5 mg/kg/día, más ciclofosfamida, 1 a 2 mg/kg/día o azatioprina, 1 a 2 mg/kg/día; si se emplea esta última hay que vigilar la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa para prevenir la supresión de la médula ósea. El efecto de la azatioprina es lento; es necesario esperar 4 a 8 semanas para observar resultados ostensibles; por este motivo, se prefiere agregar primero la ciclofosfamida durante un régimen de tratamiento corto, antes de instituir la azatioprina, la cual proporciona periodos de remisión más prolongados.

Al obtener mejoría, la dosis de prednisona debe reducirse paulatinamente y se deja durante más tiempo el inmunosupresor. La mitomicina por vía ocular es eficaz para reducir la fibrosis cicatrizal ocular (*in vitro* induce una inhibición, dependiente de la dosis, de la proliferación de fibroblastos). La inmunoglobulina G por vía intravenosa también es eficaz para tratar la enfermedad ocular resistente a tratamiento, porque reduce las cifras de autoanticuerpos séricos contra la integrina β4.24.

booksmedicos.org

Otra alternativa es el micofenolato de mofetilo, 2 g/día, como ahorrador de corticoides; luego se disminuyen de forma paulatina ambos fármacos; primero se suspenden los corticoides, y el micofenolato a los cinco meses. En casos aislados se ha usado plasmaféresis o talidomida, 100 mg/día durante cinco meses (véanse en el capítulo 82 las precauciones respecto al uso de este último fármaco). La triquiasis, secundaria al ectropión, es una de las secuelas de mayor morbilidad, que demanda su corrección quirúrgica. En la enfermedad ocular grave se emplean con resultados alentadores el etanercept (antagonista del factor de necrosis tumoral-α) y el rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD-20). Para control de la enfermedad ocular y el mantenimiento de la remisión se puede emplear el tacrolimus en ungüento oftálmico.

El pronóstico depende de la afección mucosa y cutánea. En la piel y en la mucosa oral, la probabilidad de formación de cicatrices es muy baja y la respuesta terapéutica por lo general es buena; en las demás mucosas se observa mayor frecuencia de secuelas cicatrizales permanentes.

Lesiones ulceradas

Estomatitis aftosa recurrente

Se manifiesta por la presencia de lesiones erosivas, dolorosas y recurrentes de origen desconocido, que tienen manifestaciones clínicas características. Se clasifican en:

a) **Aftoides.** Ulceraciones producidas por agentes específicos, generalmente por virus ADN (herpes simple) o enterovirus (herpangina). Se inician como vesículas y evolucionan a erosiones o ulceraciones.

b) **Aftosis.** Procesos sistémicos que cursan con aftas o aftoides. De localización en la mucosa bucal, ocular o genital como en las enfermedades de Behçet, de Reiter, síndrome de MAGIC y otras.

c) **Aftas verdaderas o vulgares.** Pérdida de sustancia de las mucosas, bastante dolorosas, agudas y recidivantes, de etiología multifactorial y desconocida.

Se conocen cuatro tipos de aftas: menores, mayores, herpetiformes y miliares (fig. 158-5A y B; cap. 105). Las menores son las más frecuentes, miden menos de 5 mm, se distribuyen en grupos, son superficiales y afectan mucosa no queratinizada; presentan un fondo seudomembranoso amarillento, con borde eritematoso y curan en 14 días. Las mayores casi siempre son únicas, más profundas, dolorosas y de curación tardía. Las herpetiformes reciben ese nombre por su patrón de agrupamiento y las miliares son incontables y pequeñas.

La causa se relaciona con la presencia de *Streptococcus sanguis* y *Helicobacter pylori*, una respuesta citotóxica exagerada contra el epitelio oral y alteraciones nutricionales como avitaminosis B, anemia ferropénica, deficiencia de folatos, enfermedad celiaca o enfermedad IgA lineal. Se tratan con antiácidos como sucralfato, antihistamínicos y enjuagues con soluciones o jarabes que combinan antihistamínicos y corticoides. Pueden usarse esteroides tópicos y en aerosol, y en casos graves se administran por vía oral talidomida (véanse en el capítulo 82 las precauciones respecto al uso de este fármaco), colchicina o corticoides.

Figura 158-5. **A.** Afta menor. **B.** Afta mayor.

Lesiones blancas

Nevo blanco esponjoso

También se le conoce como displasia familiar blanca plegada de las mucosas, gingivoestomatitis blanca plegada o enfermedad de Cannon. Es autosómico dominante, con penetrancia incompleta y sin preferencia por algún sexo; es congénito o aparece en etapas tempranas de la niñez. La lesión es asintomática y presenta pliegues profundos y persistentes, blancos, engrosados, con aspecto de esponja, a veces con descamación; por lo general se encuentra en la mucosa yugal o lingual, y rara vez en la genital, ocular, nasal o gástrica.

El diagnóstico es clínico y es característico que al frotar suavemente la lesión haya esfacelación del epitelio, sin dolor ni hemorragia. Esta enfermedad puede confirmarse con el estudio histopatológico, que muestra acantosis con leucoedema focal que se extiende a las crestas interpapilares, respeta la capa basal y se presentan células disqueratósicas. Es

booksmedicos.org

benigna y no requiere terapia alguna, sin embargo, algunos casos responden a enjuagues con solución acuosa oral de tetraciclina al 0.25%, usando 5 mL, un minuto, dos veces al día, durante 12 semanas. El mecanismo de acción probablemente sea por modulación de la queratinización epitelial debido a un efecto tóxico sobre las células en estado proliferativo (fig. 158-6).

Nevo epidérmico mucoso

El nevo epidérmico facial sistematizado puede extenderse hacia la mucosa oral y producir lesiones blancas semejantes al nevo blanco esponjoso; pero la ausencia de antecedentes familiares y la mayor dureza al tacto debido a la presencia de mayor hiperqueratosis hacen la diferencia. Los datos histopatológicos son los de un nevo epidérmico, pero se agregan focos de edema intraepitelial.

Liquen plano

Enfermedad inflamatoria crónica que suele ser puramente mucosa o estar relacionada con lesiones cutáneas (figs. 49-1 a 49-7). Es de causa desconocida, pero los mecanismos de inmunidad celular tienen una función importante en su patogénesis. Es característica la presencia de un intenso infiltrado de células T (CD4+ y en especial CD8+) en la interfase, con aumento de otras células reguladoras de la inmunidad (macrófagos, células de Langerhans y dendrocitos XI-IIa+). En presencia de un factor precipitante hay liberación de citocinas, regulación de moléculas de adhesión (*endothelial-leukocyte adhesion molecule-1* [ELAM-1], *intercellular adhesion molecule-1* [ICAM-1], *vascular cell adhesion molecule-1* [VCAM-1]), linfocitos que expresan los receptores respectivos de dichas moléculas de adhesión (*L-selectina, lymphocyte function-associated antigen-1* [LFA-1] y *very late antigen-4* [VLA-4]), agrupamiento y retención de linfocitos T; y citotoxicidad en los queratinocitos basales, mediada por linfocitos T.

La sobrerregulación de las proteínas de la matriz extracelular de la membrana basal induce la liberación de citocinas que interactúan con moléculas de adhesión intercelular de los queratinocitos, facilitando el ingreso de los linfocitos T, los cuales atacan al epitelio plano estratificado. Los linfocitos T CD8+ autocitotóxicos se unen a los queratinocitos basales y desencadenan su muerte celular programada (apoptosis) usando la vías del factor de necrosis tumoral α (TNFα) y de interferón γ (IFN γ). El TNFα estimula además la activación del factor nuclear *kappa* β (NF-κβ) que induce a la producción de más citocinas inflamatorias. En las formas atróficas hay inhibición del factor transformador de crecimiento β, que de modo normal origina la proliferación de queratinocitos.

Las lesiones orales tienden a ser bilaterales y están constituidas por pápulas confluentes que forman placas blancas y estriadas en la mucosa oral hacia la zona labial y yugal (estrías de Wickham) (fig. 158-7A y B); las placas linguales suelen ser más ventrales y laterales (fig. 158-7C). Cuando la encía tiene un aspecto reticulado se denomina en encaje de Honiton. Puede haber ardor y dolor de intensidad variable. Las formas clínicas más frecuentes son: reticular, típico, anular, ampollar, erosivo y atrófico. El estudio histopatológico revela hiperqueratosis, paraqueratosis y acantosis; se observa degeneración hidrópica de la capa basal y cuerpos coloidales de Civatte. El infiltrado típico es de linfocitos T, que se disponen en banda a lo largo de la unión dermoepidérmica y en la unión del epitelio de revestimiento con el corion.

En el estudio de inmunofluorescencia directa se aprecian depósitos de IgG, IgM, IgA y complemento, y la célula apoptósica adopta un patrón globular u ovoide. Puede presentarse también una banda lineal de IgG, IgM, IgA y complemento. En el estudio inmunohistoquímico se observan mejor los cuerpos de Civatte en presencia de IgM, y al utilizar fibrinógeno puede determinarse una banda de inmunofluorescencia, muy característica y útil para establecer la diferencia con lupus, porque en éste la banda es lineal y no desflecada, y la respuesta es a IgG y C3.

Debe diferenciarse de la leucoplasia, candidosis, erupción liquenoide a fármacos y a materiales dentales; fricción mecánica crónica, penfigoide cicatrizal y del síndrome de gingivitis descamativa que incluye al lupus eritematoso, pénfigo oral y penfigoide cicatrizal. La frecuencia de aparición de carcinoma epidermoide es de 1 a 3% en las formas erosiva y atrófica.

Figura 158-6. A y **B.** Nevo blanco esponjoso.

booksmedicos.org

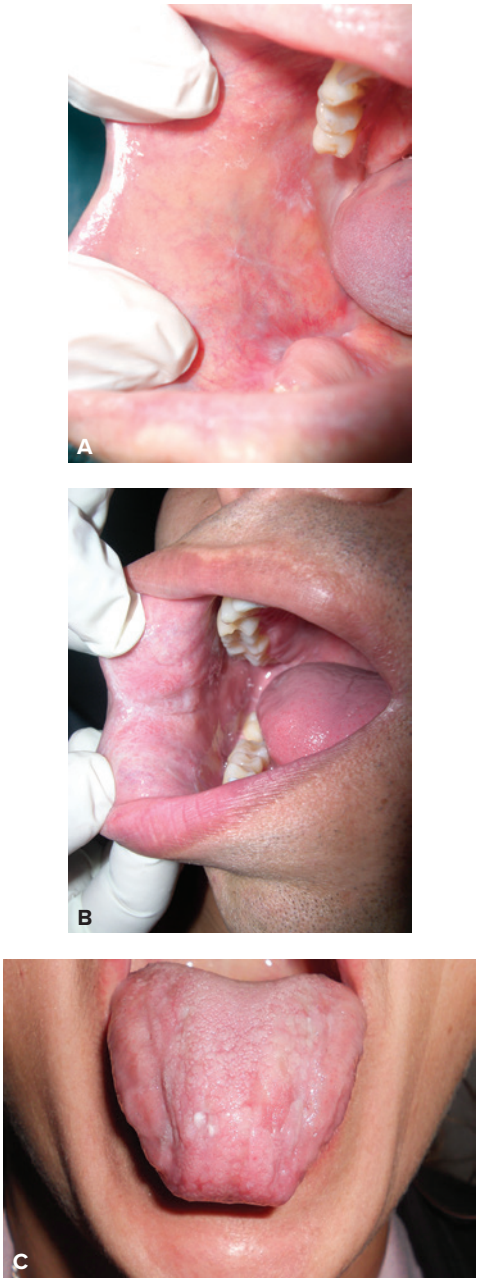


Figura 158-7. **A.** Liquen plano reticular yugal. **B.** Liquen plano oral reticular. **C.** Liquen plano lingual.

El tratamiento se basa en corticoides y retinoides por vía tópica, enjuagues con ciclosporina, y corticosteroides sistémicos y retinoides orales en lesiones dolorosas rebeldes al tratamiento. Muchas veces existe mejoría importante al agregar antimicóticos a la corticoterapia; esto tal vez se deba a la eliminación del crecimiento secundario de *Candida albicans*. Algunos casos muestran respuesta a inmunomoduladores como tacrolimus y pimecrolimus, o a criocirugía. Estos pacientes deben ser controlados por un largo tiempo, e instruidos en la necesidad de evitar el abuso de tabaco y alcohol, considerados factores de riesgo en su transformación maligna.

Lesiones albo-amarillentas

Candidosis, candidiasis o moniliasis

Infección micótica producida por levaduras oportunistas del género *Candida*, en especial *C. albicans*, saprofito de la boca, el tubo digestivo y la vagina. La contaminación en recién nacidos ocurre por el canal del parto, y en prematuros, inmunodeprimidos y en pacientes con distrofias, por fallas en los mecanismos de defensa o por secreción salival insuficiente.

Se presentan diversas formas clínicas. La seudomembranosa es la más frecuente en niños, pero también afecta a ancianos (figs. 96-2 y 96-3). Se conoce como muguet o "algodoncillo" y representa 10% de los casos en recién nacidos y 5% en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, leucoplasia, neoplasias o en quienes están recibiendo terapia antimitótica, antibiótica e inmunosupresora. Es de evolución aguda o subaguda, se presenta como una seudoplaca cremosa, fácil de desprender, y que deja una zona roja y húmeda en la base epitelial. Puede ser múltiple, sobre todo en portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Afecta la mucosa yugal, la comisura labial (queilitis angular), el borde lateral y dorso de la lengua, y la bucofaringe. Es asintomática pero puede haber ardor, dolor y disfagia. En la glositis candidósica, la lengua es lisa, carente de papilas y de consistencia de caucho. Con el paso del tiempo se observa la lengua negra vellosa por *C. albicans* o *Geothrichum* spp. o por bacterias cromógenas como *Bacteroides melaninogenicus* y *Lactobacillus acidophilus* que imparten una coloración negra.

El granuloma candidósico se presenta desde el primer año de vida en lactantes con inmunodeficiencias hereditarias con alteraciones endocrinas e hipoglobulinemia, presentes también en padres y hermanos. En estos casos las manifestaciones predominan en comisuras, alrededor de la boca, en la piel cabelluda y en las uñas; hay lesiones vegetantes, costrosas e infiltradas. En los labios existe edema, fisuras y lesiones papilomatosas; puede haber formación de granulomas tuberculoides en el corion. La afección es grave y letal por el alto riesgo de infecciones intercurrentes; a veces requiere transfusión de eritrocitos, plasma y células de la serie blanca del progenitor sano.

La candidosis mucocutánea crónica se manifiesta por placas en la mucosa oral e intertrigos en grandes y pequeños pliegues, pero sin lesiones vegetantes; si se generaliza, afecta el sistema nervioso, pulmones y tubo digestivo. El diagnóstico es clínico y con exámenes serológicos como inmunodifusión, aglutinación en látex, fijación de complemento, valoración inmunosorbente ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA]) o anticuerpos fluorescentes que por lo general se usan en las formas profundas y sistémicas. El tratamiento se lleva a cabo con enjuagues de agua bicarbonatada, azul de metileno al 0.5% en agua destilada e imidazoles por vía tópica u oral, y triazoles por vía oral, entre ellos el fluconazol y el itraconazol; en ocasiones se usa la anfotericina B liposomal o 5-fluocitocina. Otras

booksmedicos.org

opciones son voriconazol, rabuconazol o itraconazol con ciclodextrinas.

Lesiones blanco-amarillentas de la mucosa oral, de origen físico y químico

Por lo general son quemaduras relacionadas con el uso por vía tópica, accidental o yatrogénico de productos químicos (álcalis y ácidos), habitualmente cáusticos según su concentración, como fenol, ácido acetilsalicílico, alcohol y eugenato, o por frío, calor o corriente eléctrica. Pueden ocurrir por la ingestión de alimentos calientes como pizza o queso. La lesión típica se presenta con aspecto de una membrana blanco-amarillenta, friable, sangrante, esfacelada, sobre un área de eritema circundante, por lo común muy dolorosa; la necrosis depende de la intensidad de la quemadura. Al repararse la mucosa pueden quedar secuelas como cicatrices, estenosis y sinequias.

El examen histológico muestra ulceraciones, necrosis epitelial, y presencia de exudado con abundante material fibrinoide y células inflamatorias en el corion. El tratamiento consiste en aliviar el dolor con analgésicos comunes, disminuir la inflamación con el uso de corticosteroides por vía tópica y evitar la infección usando enjuagues con antisépticos locales diluidos y antibióticos de amplio espectro. Según la extensión del daño, a veces es necesaria una conducta quirúrgica adecuada y oportuna.

Gránulos de Fordyce

También denominados condición de Fordyce, son una alteración que suele manifestarse en la pubertad en 70 a 80% de la población, con predominio masculino y que consiste en la exteriorización de glándulas sebáceas heterotópicas presentes en mucosas, no asociadas con folículos pilosos. Las lesiones son puntos amarillentos, múltiples, que desaparecen, son asintomáticas y contienen en su interior lípidos neutrales semejantes a los que se encuentran en las glándulas sebáceas cutáneas. No deben ser tratadas, aunque en algunos casos obtienen alguna mejoría con isotretinoína oral, haciéndose las lesiones menos prominentes. El uso de láser de CO_2 y la terapia fotodinámica suelen ser eficaces, pero la recidiva es la regla (fig. 158-8).

Figura 158-8. Gránulos de Fordyce.

Lesiones rojo-azules

Hemangiomas y malformaciones vasculares

Estas neoplasias dependientes de vasos sanguíneos son malformaciones maduras que no proliferan (angioma plano y cavernoso) o lesiones endoteliales presentes en el momento del nacimiento, inmaduras y proliferantes, o hemangiomas propiamente dichos (angioma tuberoso), que crecen con rapidez durante la lactancia; afectan los labios, lengua, encías y mucosa oral, remiten con el tiempo y algunos desaparecen durante la adolescencia, razón por la cual la conducta suele ser a la expectativa en muchos casos, salvo que se requiera intervenir por razones estéticas o funcionales.

Según Mulliken, se clasifican en: neoformaciones o hemangiomas inmaduros, como el hemangioma en fresa y el síndrome de Kasabach-Merritt; *malformaciones* o hemangiomas maduros, como el hemangioma cavernoso, angioqueratoma, hemangiomas planos (mancha salmón, en vino de Oporto y síndromes de Sturge-Weber y Klippel-Trenaunay), lago venoso, fístula arteriovenosa, nevo azul ahulado, angiolipoma y angiofibroma, y *mixtos* o hemangiomas capilares-cavernosos.

El factor básico de crecimiento de los fibroblastos (*fibroblast growth factor* [FGF]) es un péptido angiogénico que suele detectarse en orina y causa la hiperplasia de las células endoteliales que forman un tejido embrionario angioblástico.

El tratamiento es conservador por el carácter involutivo de algunas de estas lesiones; sin embargo, se han empleado corticoides en dosis altas (prednisona, 2 mg/kg); el interferón-2α es otra alternativa para casos graves y que no muestran respuesta a la corticoterapia, pero existe riesgo de parálisis espástica. En la actualidad muchos autores preconizan la terapia con propranolol por vía oral, 2 mg/kg/ día, con buenos resultados en algunos pacientes. Se describen en el capítulo 144 (figs. 158-9 y 158-10).

Linfangiomas

Son malformaciones que consisten en ectasias o hiperplasias linfáticas con dos variantes:

Superficiales o *microquísticos*, que pueden ser circunscritos localizados (congénitos, con cisternas profundas, de patrón herpetiforme) o circunscritos clásicos (tardíos, aislados de la circulación profunda, noduloquísticos); se localizan en la lengua y la mucosa yugal, son pequeñas lesiones de aspecto nodular, rojizas o pálidas; a veces se observan lesiones semejantes a vesículas, pero pueden ser tumorales, verrugosos, vegetantes o papilomatosos.

booksmedicos.org

Figura 158-9. Angioma labial.

Figura 158-10. Angioma de lengua.

Profundos o *macroquísticos*, pueden ser hipertrofias profusas (elefantiasis linfática) que afectan los labios; cavernosas o en grandes bolsas (higromas); se presenta una variante, el higroma quístico, de gran tamaño, que afecta el cuello o suelo de la boca y suele expandirse hasta obstruir las vías respiratorias, en cuyo caso se requiere tratamiento quirúrgico con resecciones múltiples. Otros tipos sólo se tratan si hay motivos funcionales o estéticos. Casi todos los linfangiomas son congénitos, y 95% aparece antes de los 10 años de edad; su localización predominante es lingual; cerca de 50% está presente en el momento del nacimiento. Pueden complicarse con cuadros de inflamación e infección recurrente.

Granuloma piógeno

Es el motivo de 2% de biopsias de la cavidad oral. Es una hiperplasia reactiva a traumatismos como la presencia de placa bacteriana, heridas y lesiones menores, y a factores hormonales (épulis de la pubertad). Es una tumoración benigna de aspecto nodular, roja, blanda, de base amplia o pediculada, a veces ulcerada y cubierta de una membrana amarillo-rojiza (fig. 158-11); sangra con facilidad, crece con rapidez y tiende a persistir semanas o meses; por lo general es localizada, pero puede hacerse difusa y manifestarse como una gingivitis hipertrófica hemorrágica en inmunodeprimidos. En 80% de casos la lesión se encuentra en la encía maxilar más que en la mandibular y es más vestibular que lingual; el resto se distribuye en otros lugares de la boca. La evolución es crónica, puede haber regresión espontánea.

El estudio histopatológico muestra hiperplasia epitelial seudoepiteliomatosa, epitelio ulcerado, y la masa proliferante está constituida por tejido de granulación, neoformación vascular y un infiltrado inflamatorio inespecífico. Su curación definitiva exige eliminar los factores predisponentes; lo ideal es la extirpación quirúrgica de la lesión.

Lesiones pigmentarias

Algunas lesiones ocurren por proliferación de melanocitos, otras por aumento de la melanina o están determinadas por mecanismos genéticos. Son de índole fisiológica o aparecen como respuesta a traumatismos, yatrogenia, por ingestión de medicamentos o por intoxicación profesional o ambiental. La pigmentación puede ser localizada o difusa y depende de pigmentos propios o extraños al organismo.

Papilas fungiformes pigmentadas de la lengua (PFPT)

Inicialmente se consideró una anquilostomiasis. Se observa en vinculación a enfermedades como ictiosis lineal circunfleja, liquen plano, hemocromatosis, esclerodermia, anemia perniciosa y anemia ferropénica.

Figura 158-11. Granuloma piógeno.

booksmedicos.org

En un estudio en Sudáfrica se detectó pigmentación confinada a papilas fungiformes en 6% de los varones y 8% de las mujeres, y más recientemente en 30% de las mujeres y el 25% de los varones de raza negra. La pigmentación de las papilas fungiformes suele aparecer durante la segunda o tercera década de la vida, e iniciar durante la niñez (fig. 158-12). Predomina en la raza negra y en japoneses, se ha descrito en aborígenes australianos y en hindúes. Se desconoce la patogenia de la pigmentación. Se sugiere una herencia autosómica dominante. En la biopsia se ven numerosos melanófagos en el corion de las papilas fungiformes, sin infiltrado inflamatorio. La tinción de Fontana-Masson es positiva, y es negativa para hierro con la tinción azul Prusia.

Pigmentación fisiológica

Es constitucional, familiar y racial. Suele ser simétrica y persistente; se encuentra principalmente en las encías, pero puede observarse en la mucosa yugal y otras zonas de la mucosa oral. La lesión característica es una mancha de color marrón pardo-negruzca, extensa y difusa. Predomina en la raza negra, en personas de cualquier edad y sexo. No requiere terapia.

Pigmentación por metales pesados

El arsénico, bismuto, plomo, mercurio y la plata inducen pigmentación oral accidental, ocupacional o por ingestión tóxica. Las lesiones son manchas difusas de color gris o negro, de localización preferentemente gingival; la pigmentación es proporcional al grado de respuesta inflamatoria. Los antecedentes personales, síntomas tóxicos, signos cutáneos y sistémicos y la detección del agente causal en el suero confirman el diagnóstico.

La terapia requiere la suspensión de la exposición al tóxico; las manchas suelen ser persistentes En niños y adolescentes se ve con frecuencia la argiriasis focal, por implantación traumática accidental de partículas de amalgama; se presenta en el paladar, las encías o la mucosa yugal, la lesión es macular y de color azul-grisáceo y puede detectarse con una placa periapical si las partículas del metal son lo suficientemente grandes. No requiere tratamiento.

Figura 158-12. Pigmentación de papilas fungiformes.

Melanosis del fumador

La melanosis por tabaquismo es una pigmentación pardusca focalizada de la mucosa oral vinculada a tabaquismo prolongado. Se relaciona con algún componente del humo del tabaco que estimula el aumento de melanina. Afecta entre 25 y 30% de los fumadores y principalmente a mujeres. Es más frecuente en pacientes de entre 25 y 45 años de edad y en quienes consumen anticonceptivos orales. Se observan máculas pigmentadas de color marrón claro y oscuro, de menos de 1 cm de diámetro, ubicadas principalmente en mucosa yugal, en encía adherida labial anterior y en papilas interdentales inferiores. La intensidad de la pigmentación guarda relación con tiempo y dosis de tabaco consumido. Se acompaña de pigmentación dentaria y halitosis. Se ha señalado que si aparece en el paladar blando se vincula con enfermedades como enfisema y carcinoma broncogénico.

En la biopsia se observa aumento de melanina en células epiteliales basales y de la lámina propia y el tejido conjuntivo subyacente presenta un leve infiltrado de linfocitos e histiocitos. Es común la presencia de gránulos de melanina en las células fagocíticas del corion. La eliminación del hábito de fumar mejora el cuadro en el curso de algunos meses o años. Si la lesión persiste después de un periodo de abstinencia del tabaco es aconsejable una biopsia para valorar la pigmentación.

Pigmentación por medicamentos

El eritema pigmentario fijo es una farmacodermia, la cual ocasiona lesiones pigmentadas cutáneas y mucosas. Existen fármacos que pueden inducir pigmentación mucosa debida a la acumulación anormal de metabolitos de la droga o de manera directa, estimulando la melanogénesis: antipalúdicos de síntesis, minociclinas, zidovudina, fenotiazinas, antimicóticos, tetracósidos, sales de oro y plata, bismuto, plomo, mercurio y amiodarona, entre otros. Las pigmentaciones originadas por este mecanismo suelen ser difusas y comprometen la mucosa yugal y la encía. Los antipalúdicos de síntesis tienen mayor preferencia por el paladar dando una coloración azul grisácea. Es característica la desaparición lenta de la coloración al suspender el fármaco (cap. 11).

Algunas melanosis se ubican primordialmente en las encías, o en la mucosa oral o palatina, y dependen más a menudo de tetraciclinas y sus derivados, aunque también las producen la clofazimina, amiodarona, ciclofosfamida, cisplatino, anticonvulsivos, cloroquina, ansiolíticos y zidovudina (azidotimidina o AZT). Pueden ser focales o difusas, asintomáticas, y sólo se observa una mancha de color pardo o gris. La suspensión del fármaco en ocasiones hace desaparecer la pigmentación.

Tatuaje por amalgama

Se le denomina también argirosis focal. Es una lesión secundaria a la implantación traumática de partículas de amalgama

booksmedicos.org

o transferencia pasiva por fricción crónica de la mucosa bucal contra una amalgama restauradora. La plata es el componente más frecuente de la amalgama, otros materiales usados son mercurio, cobre, cinc y estaño, ocurre por lo regular después de una extracción dental o preparación de dientes rellenos con amalgama antigua para efectuar una reparación.

Aparece como una mácula asintomática de color gris azulado o negro (depende de la profundidad de la partícula) de 1 a 4 mm, localizada en encía, lengua, paladar o mucosa yugal, adyacente a dientes obturados con amalgamas. Persiste sin cambios por tiempo indefinido. La amalgama es bien tolerada por los tejidos blandos, por tanto, no produce signos inflamatorios ni sintomatología.

Para su diagnóstico, cuando las partículas son grandes se aprecian en una radiografía periapical. La ausencia de hallazgos radiológicos no excluye el diagnóstico, pues en ocasiones el tamaño de estas partículas es muy pequeño o está tan difusamente distribuido que no permite su visualización. Sólo en 25% de los casos existe confirmación radiológica. A la histopatología se observan gránulos oscuros y fragmentos sólidos intersticiales a lo largo de las fibras de colágeno (alineación típica) alrededor de los vasos sanguíneos con pocas células inflamatorias (pocos linfocitos y macrófagos), cuando las partículas son grandes pueden encontrarse células gigantes multinucleadas.

Cuando se confirma el diagnóstico de tatuaje por amalgama dental no es necesario realizar tratamiento salvo por razones cosméticas o estéticas. Los tratamientos descritos son la exéresis quirúrgica, aplicación de láser alexandrita o rubí, con resultados favorables. Se debe observar o extirpar si no se puede excluir el diagnóstico de melanoma con la clínica y la radiografía.

Mancha melanótica oral

Es una mancha pigmentada con aspecto de efélide o lentigo. Suele ser única, de color gris, marrón, azul o negro; de 0.1 hasta 2 cm de diámetro, ubicada en el borde bermellón del labio inferior, pero también puede encontrarse en las encías, la mucosa yugal u otras zonas (fig. 158-13). Existe antecedente de un traumatismo en la zona, o de ingestión de ciertos medicamentos; pueden estar involucrados factores hormonales y genéticos. No está relacionada con la exposición solar y tiende a persistir. El proceso es benigno y lo ideal es el control o la escisión local si hay dudas o aprensión por parte del paciente o sus padres.

Enfermedad de Addison

Es una insuficiencia adrenocortical primaria o insuficiencia suprarrenal crónica, puede ser idiopática, infecciosa o tumoral. La secreción insuficiente de glucocorticoides y mineralocorticoides, produce un aumento de ACTH (adrenocorticotropina) y MSH (melanocitoestimulante), de modo que estimula a los melanocitos y ocasiona una pigmentación difusa cutáneo-mucosa. La insuficiencia adrenocortical secundaria se produce cuando la secreción de ACTH es deficiente debido a una enfermedad pituitaria o hipotalámica. En este caso no se observa hiperpigmentación de la piel ni de las mucosas.

Figura 158-13. Mancha melanótica oral.

Su inicio se acompaña de astenia, anorexia, debilidad progresiva, adelgazamiento, hipotensión, hipoglucemia, trastornos digestivos y pigmentación progresiva de la piel y de las mucosas. La insuficiencia adrenocortical en su máxima expresión se caracteriza por caquexia, dolor abdominal, hipotensión ortostática, taquicardia, fiebre y choque. Es factible apreciar áreas pigmentadas intrabucales en pequeños puntos o en forma difusa, en forma bilateral, de color pardo, pizarra o violáceo, especialmente en la mucosa yugal, bordes linguales y el paladar (por irritación crónica, suele exagerarse en puntos de apoyo de prótesis dentaria).

Suele haber candidosis que se demuestra con placas blanquecinas sobre labios, lengua, mucosa yugal, paladar y laringe o con depapilación lingual y queilitis comisural. El diagnóstico se establece mediante la determinación de cortisol plasmático, determinación de niveles de ACTH y prueba de estimulación de ACTH. En su histopatología existen melanocitos en cantidad normal, melanina aumentada y captada por células basales, en corion se presenta incontinencia de pigmento. Su importancia radica en que a veces las lesiones mucocutáneas son marcadores de enfermedad sistémica (cap. 28).

Acantosis *nigricans*

Se le conoce como distrofia papilar y pigmentaria; es una afección rara. Existe una acantosis benigna o juvenil que desaparece con la edad y una acantosis *nigricans* maligna relacionada a tumores malignos digestivos que se ve en personas adultas y que se describe como una paraneoplasia. Hay una seudoacantosis *nigricans* que ocurre en pacientes obesos y no da manifestaciones bucales.

Se caracteriza por verrugosidades aplanadas, de color negruzco, que dan la impresión de una liquenificación exagerada. Se asocia con fibromas blandos y verrugas seborreicas, nevos pigmentarios, vitiligo, poliosis, alopecia y alteraciones ungueales (cap. 116).

booksmedicos.org

En la forma maligna ocurren manifestaciones bucales en 50% de los casos. Se localizan especialmente en labios, lengua, encías y mucosa yugal. Las lesiones son vegetantes, papilomatosas, separadas por hendiduras profundas y de un color negruzco. Es factible observar verrugas filiformes en las comisuras. En la localización gingival, las proliferaciones pueden cubrir los dientes y movilizarlos. En la histopatología existe marcada hipertrofia de papilas y acantosis de crestas interpapilares con sobrecarga de pigmento melánico en la membrana basal; está relacionada a carcinomas digestivos especialmente gástricos. El tratamiento de la neoplasia induce la remisión de las lesiones. Se puede hacer radiofrecuencia o electrocoagulación. El diagnóstico implica también la búsqueda y muchas veces el hallazgo del tumor maligno visceral.

Nevos melanocíticos

Suelen ser congénitos o adquiridos; están constituidos por tecas de células névicas; cuando aparecen en la boca se ubican en el paladar duro y la mucosa yugal. En clínica son manchas o placas un poco elevadas; a veces se observan como pólipos sésiles o pedunculados, llegan a medir hasta 6 mm y suelen ser de color marrón, gris, azul o negro. Existen varios tipos: lentigo simple con un aumento de melanocitos de aspecto normal; nevo de unión, con focos de proliferación melanocítica en la unión epiteliocoriónica; el nevo compuesto presenta actividad en la unión, y nichos o tecas de células névicas en el corion; nevo intramucoso, con nichos de células névicas sólo en corion (fig. 158-14); el nevo azul contiene en el corion acúmulos de células névicas fusiformes muy pigmentadas, bajo un epitelio normal. Los nevos que más se ven en boca son los intramucosos y el nevo azul, que a menudo son inocuos, pero suelen extirparse por la dificultad de una vigilancia continua (caps. 123 y 128).

Entre las lesiones melanocíticas se presentan algunas lentiginosis que integran síndromes cutáneo-mucosos, entre ellos cabe destacar al síndrome de Peutz-Jeghers (fig. 70-1), un trastorno familiar autosómico dominante con penetrancia alta y expresividad variable, caracterizado por múltiples lesiones pigmentadas de un color pardo oscuro, asintomáticas, pequeñas, en la mucosa oral, genital, anal y en la piel, que se relacionan con poliposis gastrointestinal. Aparecen en etapas tempranas de la niñez, y tienen una localización periorificial (boca, nariz, ojos); en la boca se encuentran en el borde rojo de los labios y en la mucosa yugal. Los pólipos gastrointestinales suelen aparecer en el estómago y duodeno, yeyuno e íleon, intestino grueso y recto; son hamartomas benignos con arborizaciones de tejido muscular liso y tejido conjuntivo cubiertos de epitelio. Se observa un riesgo potencial de transformación maligna. En 10% de las mujeres portadoras del síndrome se presentan tumores de ovario.

Figura 158-14. Nevo intramucoso.

Otras lentiginosis importantes son: el síndrome de Laugier Hunziker y el síndrome de Carney. El primero es un trastorno pigmentario raro que afecta la mucosa labial sin vinculación con enfermedades sistémicas; daña fundamentalmente el labio inferior y puede extenderse a la mucosa yugal; los dedos y las uñas de manos y pies presentan lentigos y melanoniquia estriada, respectivamente. No existe poliposis intestinal, a diferencia del síndrome de PeutzJeghers (cap. 70). El segundo, también denominado complejo de Carney, síndrome NAME o síndrome LAMB, es raro, autosómico dominante, aunque hay casos esporádicos; sus principales componentes se definen por un acróstico mnemotécnico de nevos melanocíticos y pigmentarios como lentigines, pecas y nevos azules, mixomas cardiacos y cutáneos y alteraciones endocrinas como la enfermedad adrenocortical (NAME: nevos [*nevi*], mixoma auricular [*atrial myxoma*], neurofibroma mixoide [*myxoid neurofibroma*] y efélides [*ephelides*]) y LAMB (lentigines, mixomas auriculares [*atrial myxomas*] y nevos azules [*blue nevi*]).

El síndrome de lentiginosis múltiple o síndrome de Moynahan es autosómico dominante con penetrancia alta y expresividad variable; se conoce como síndrome cardiocutáneo o lentiginosis cardiomiopática progresiva o simplemente como síndrome LEOPARD, acróstico mnemotécnico que resume las anomalías más frecuentemente relacionadas (lentigines, anormalidades de la conducción ECG [*ECG conduction abnormalities*], hipertelorismo ocular [*ocular hypertelorism*], estenosis pulmonar [*pulmonic stenosis*], genitales anormales [*abnormal genitalia*], retraso del crecimiento [*retardation of growth*] y sordera neurosensorial [*sensorineural deafness*]).

Las lentigines están presentes desde el nacimiento y aumentan con la edad; predominan en cuello y tronco superior y hacen que este síndrome a simple vista sea muy parecido al NAME o LAMB, aunque en el LEOPARD no hay lesiones pigmentadas en las mucosas, alteraciones endocrinas ni mixomas, a pesar de cursar con ECG alterado; pero en estos casos el trazo revela una cardiomiopatía.

Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia o progonoma

Es un tumor pigmentado benigno, de causa desconocida, que se origina a partir de la cresta neural. Es raro, por lo general aparece a los seis meses de vida en zonas de pre-

booksmedicos.org

sión; se ve más en la porción anterosuperior del maxilar inferior (80%), aunque puede encontrarse en el cráneo, hombros, toda la piel, cerebro y epidídimo. Crece con rapidez, es multicéntrico y se acerca a los tejidos dentales. Es una tumoración indolora circunscrita cubierta de mucosa cuyo color varía de rojo-marrón a negro. Puede acompañarse de erupción prematura de los incisivos primarios. Es muy osteolítico y puede originar desplazamiento de los dientes temporales. Debido a su rápido desarrollo y la gran resorción ósea se asemeja a un tumor maligno.

En el estudio histopatológico se observan dos patrones celulares inmersos en una trama de tejido conjuntivo fibroso. El primer patrón está constituido por nichos o estructuras alveolares de células epitelioides cúbicas con núcleos vesiculares y gránulos de melanina, y el segundo patrón, por células redondas pequeñas con escaso citoplasma y núcleos hipercromáticos. Las radiografías revelan destrucción ósea, y debe realizarse una tomografía computarizada. Es útil cuantificar la concentración sérica de ácido vanililmandélico (AVM), que suele estar alta. Para su diagnóstico correcto es útil en el estudio de inmunomarcación la positividad a los siguientes reactantes: enolasa específica neuronal (*neuron specific enolase* [NSE]), sinaptofisina, proteína glial ácida fibrilar (*glial fibrillary acidic protein* [GFAP]), HMB45 y la proteína S-10.

Debe diferenciarse del épulis congénito del recién nacido, neuroblastoma, tumores odontógenos, sarcomas y quistes de erupción. Su tratamiento es quirúrgico y requiere la enucleación del tumor, extracción de los dientes primarios afectados, y el raspado (curetaje) del piso óseo de las numerosas cavidades que presenta. Está contraindicada la radioterapia y las recidivas son raras.

Melanoma

Es una neoplasia de origen melanocítico y de pronóstico grave. Algunos poseen una fase de crecimiento radial (*in situ*) antes de la fase vertical, pero el tipo invasivo sólo tiene la fase de crecimiento vertical. Se estima que menos del 1% de los melanomas se originan en la boca. Afecta a adultos entre 50 y 60 años de edad, es más frecuente en hombres en una proporción de 28 a 1 y en la raza amarilla y negra, el tipo cutáneo predomina en la raza blanca. Puede aparecer como puntos melánicos insignificantes, manchas parduscas de tonalidad variada de contorno irregular, con escotaduras parciales o múltiples manchas que se agrupan.

Asimismo, puede tener el aspecto de nódulos negros, o pardos sangrantes o ulcerados. Se localiza especialmente en paladar duro y mucosa gingival superior (80%), mucosa yugal, encía inferior, labio, lengua y piso de la boca. El melanoma metastásico afecta más mandíbula, lengua y mucosa de carrillos. Son asintomáticos en las primeras etapas y más tarde originan aumento de volumen, movilidad dental o hemorragia. Puede desarrollarse *de novo* o vinculado a nevos melanocíticos de unión, intradérmicos (intracoriónicos), azules y compuestos (cap. 154). Los de la boca es mejor clasificarlos tipos *in situ* e invasivo.

Existen formas amelanóticas, desmoplásicas (con invasión perineural y de localización labial) y secundarias (metastáticos) de localización subepitelial que se encuentran en lengua, amígdalas y maxilares. El frote con una gasa y la pigmentación negruzca de ésta es un dato semiológico importante para su diagnóstico, pero la biopsia es imprescindible. El nivel de Clark no es aplicable porque la dermis papilar y reticular está ausente en la mucosa bucal y la lesión se asemeja a las formas acrales cutáneas en cuanto al patrón de crecimiento.

En la histopatología se caracteriza por una proliferación asimétrica y mal definida de melanocitos atípicos, los cuales pueden ubicarse en el epitelio de revestimiento (*in situ*) o bien afectar también el corion invasor. Además, debe evaluarse la ausencia de otro melanoma primario extraoral. El tratamiento se basa en la resección quirúrgica de la lesión a veces con maxilectomía con o sin vaciamiento de cuello. El interferón α 2B a dosis muy elevadas ha aportado una mejor supervivencia en algunos enfermos.

El pronóstico es peor que el de los melanomas cutáneos. La mayoría de los pacientes fallecen al cabo de 1 o 2 años del diagnóstico y la supervivencia a cinco años no supera el 6%. El pronóstico depende del subtipo histológico y la profundidad de la invasión, de la localización, vascularización y la prontitud del diagnóstico. La detección precoz y el tratamiento oportuno constituyen las armas principales para reducir su morbimortalidad.

Cáncer bucal infantil

Los tumores malignos bucales representan alrededor del 7% de los casos de cáncer infantil. La localización más frecuente es el hueso maxilar. Los tejidos blandos bucales rara vez suelen ser afectados.

El patrón general del cáncer en los niños es muy distinto al observado en el adulto. El infante afectado por un tumor maligno tiene un potencial de desarrollo de la neoplasia muy elevado, respecto al adulto. De este modo, la evolución normal de su crecimiento pondo-estatural se verá seriamente dañada tanto por la enfermedad como por el tratamiento al que será sometido. Frente al predominio de carcinomas en el adulto, en el niño suele haber supremacía de sarcomas y, sobre todo, de tumores con aspectos histológicos reminiscentes del desarrollo fetal, que se denominan "embrionarios" y que con cierta frecuencia están estrechamente asociados a malformaciones congénitas. No suelen afectarse órganos con superficies expuestas como la piel, el intestino o los pulmones, o que estén bajo regulación endocrina como las mamas o la próstata.

Biológicamente, los tumores infantiles presentan una cinética celular caracterizada por un rápido desarrollo con una fracción celular de crecimiento muy alta, lo que les confiere una gran facilidad para invadir, de forma difusa, múltiples tejidos y órganos en fases muy tempranas de la enfermedad. Sin embargo, la respuesta a la terapéutica suele ser mucho más eficaz que en el adulto. Aunque el cáncer oral es raro en la infancia, debemos tener presente que el 53%

booksmedicos.org

de los tumores malignos infantiles son de cabeza y cuello, incluidos el SNC y los órganos linfoides (carcinoma nasofaríngeo, rabdomiosarcoma, fibrosarcoma, estesio-neuroblastoma olfatorio y otros).

El sarcoma osteogénico del maxilar es el tumor más frecuente en el niño (90 a 97% de casos), seguido de los neuroblastomas.

Por su parte, el linfoma de Burkitt tiene alta incidencia en niños del África tropical, con edades comprendidas entre tres a siete años. Se produce por la inoculación del virus de Epstein Barr por la picadura de mosquitos. La ubicación más usual de las lesiones es el maxilar superior. Los síntomas iniciales son dolor, fiebre y posteriormente aparece tumefacción del área afectada.

Menos frecuente es el sarcoma de Ewing. Asimismo, el epitelioma espinocelular, el melanoma y otros tumores malignos presentan una escasa incidencia en la edad pediátrica. No obstante, se han reportado casos de carcinoma labial en lactantes y niños pequeños e infantes con xeroderma pigmentoso.

El melanoma bucal en niños se produce por diseminación transplacentaria, a partir de melanomas maternos y puede aparecer desde el nacimiento, son mortales. Pueden verse también tumores adquiridos, de pronóstico muy grave.

Los sarcomas de partes blandas son bastante raros. Algunos rabdomiosarcomas embrionarios, sobre todo de la variedad botrioide, puede presentarse en lengua, encías, mucosa yugal y paladar. Estos tumores suelen ser semiduros, de color rojo, con aspecto en racimo de uvas y a veces ulcerados. Los fibrosarcomas y los hemangiosarcomas son excepcionalmente raros.

Lesiones verrugoso-papilares

Papiloma de células escamosas

Es una lesión epitelial benigna común en los labios; representa 3% de las lesiones orales y 8% de todas las tumoraciones de la boca. Se produce por factores irritativos y traumáticos. Se observa en ambos sexos y en todas las edades. Es una lesión única, exofítica, de color rosado o rosado pálido, de tamaño variable, en general de 1 cm, dura o elástica, a veces múltiple, ubicada en cualquier lugar de la mucosa, pero con más frecuencia en la lengua, paladar blando y labios. En el estudio histopatológico se encuentran acantosis, papilomatosis e hiperqueratosis y prolongación del epitelio superficial hacia el tejido conjuntivo; el tratamiento es quirúrgico.

Papilomas por virus del papiloma humano (VPH)

Las verrugas o papilomas se originan por VPH; son lesiones benignas que aparecen en mucosas, con un patrón histológico de papilomatosis e hiperqueratosis. Cuando se encuentran en el labio, las verrugas se manifiestan como proyecciones digitiformes de aspecto papular (cap. 113); si la lesión es seca son verrugas filiformes, con predominio histológico de hiperqueratosis sobre papilomatosis. Dentro de la mucosa oral las lesiones son blancas, vegetantes, con aspecto de coliflor y con predominio histológico de papilomatosis sobre hiperqueratosis; la lesión es húmeda y se conoce como papiloma.

En los niños, la transmisión casi siempre es por autoinoculación, por contacto directo con lesiones de las manos. Los VPH que causan las verrugas comunes que crecen en manos y pies son diferentes de los que causan formaciones en la faringe o en el área genital. La *papilomatosis de las vías respiratorias* se produce por VPH-6 y VPH-11; ataca la laringe, tráquea, bronquios, vestíbulo nasal, paladar blando y cuerdas vocales. La *hiperplasia epitelial focal, multifocal* o *enfermedad de Heck* es una afección rara, inducida por virus del papiloma humano (VPH-13 y VPH-32), con predisposición familiar. Es más común en niños de origen indígena, de 3 a 18 años de edad, y predomina en el sexo femenino (fig. 113-7). En este padecimiento se observan lesiones múltiples de aspecto papular, del color de la mucosa; afecta el labio inferior, la mucosa oral y la lengua (fig. 158-15). En México se ha identificado el antígeno HLADR4 (DRB1*0404) en un grupo importante de la población afectada.

En un sentido general, diferentes cepas del virus del papiloma humano recientemente se han relacionado con otras dermatosis, como la epidermodisplasia verruciforme, la papulosis bowenoide, la enfermedad de Bowen, leucoplasia verrugosa proliferativa, carcinoma verrugoso de Ackerman, hiperplasia palatina, neoplasia intraepitelial cervical, lesiones escamosas intraepiteliales, papilomatosis oral florida, carcinoma escamoso genital (vulva y pene), queratoacantoma y carcinoma orofaríngeo. Son de particular importancia las cepas VPH-6, VPH-11, de bajo potencial oncogénico, y las cepas VPH-16, VPH-18 y VPH-31, VPH-33 y VPH-55, de alto potencial oncogénico. Por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]) se han aislado otras cepas, y hoy en día son más

Figura 158-15. Hiperplasia epitelial multifocal.

booksmedicos.org

Cuadro 158-2. Infecciones por VPH.*

	Papiloma de células escamosas	Verruga vulgar	Hiperplasia epitelial focal	Papiloma y condiloma acuminado
Causa	VPH-6, VPH-11, VPH-16, VPH-18	VPH-2, VPH-4, VPH-40	VPH-13, VPH-32 Indígenas HLA-DR4 (DRB1*0404)	VPH-6, VPH-11
Localización	Lengua, paladar, mucosa yugal, encías y labios	Labio, lengua, mucosa yugal y comisuras	Labio inferior, mucosa yugal, dorso lingual y labio superior	Labio superior, frenillo lingual, labio inferior, paladar blando
Clínica	Nódulo blanco o grisáceo, exofítico, en coliflor, con proyecciones dactilares	Lesión exofítica plana, blanca y lesiones cutáneas	Elevaciones nodulares múltiples, planas, sésiles y blandas	Tumoraciones papilomatosas sésiles o pediculadas
Estudio histológico	Epitelio escamoso hiperortoqueratósico, con eje conjuntivo vascularizado, en estructura papilar	Hiperplasia epitelial y papilas con queratina	Acantosis nodular no disqueratósica y células mitosoides (degeneración e inclusiones intranucleares). Infiltrado linfocítico subepitelial	Múltiples ejes conjuntivos con hiperplasia epitelial, acantosis y paraqueratosis
Tratamiento	Autolimitadas, electrocoagulación, criocirugía, láser o escisión quirúrgica, vacuna tetravalente			

* Modificado de Bermejo.

de 180. Las cepas con potencial oncogénico no se observan en niños, excepto las que producen papilomas laríngeos recurrentes y cáncer de laringe (cuadro 158-2).

Tumefacciones submucosas (por región)

Labiales

Queilitis

Son lesiones inflamatorias inespecíficas de la semimucosa labial. En la zona central se ven las queilitis descamativas, y en las zonas laterales, las queilitis angulares (fig. 96-2).

La queilitis erosiva o abrasiva es menos frecuente y se observa más en quienes presentan protrusión de los incisivos superiores, que emergen a la superficie labial, la erosionan y originan una lesión crónica y repetitiva que adelgaza la mucosa en el sector afectado. En estos casos debe corregirse la posición dentaria. Los pacientes atópicos también pueden presentar queilitis descamativa de tipo alérgico y por lo general adquieren el hábito de quitarse las escamas y rascarse los labios, por lo que con facilidad se sobreinfectan con el HSV. La queilitis comisural o angular se inicia como una inflamación en las comisuras que luego muestran fisura (fig. 96-2). Se origina por trastornos digestivos; trastornos alimentarios; disminución de la dimensión vertical por falta de dientes, con escurrimiento de saliva; alergias; avitaminosis; anemia, irritación mecánica; maloclusión; sida, y otros factores que causan eritema, edema e inflamación de las comisuras; también ha quedado comprendida la presencia de *C. albicans* y algunos cocos. La sobreinfección micótica agrega a la lesión una capa blanquecina macerada (*perlèche*); en presencia de infección por *Streptococcus* existen costras melicéricas y hemáticas, y suele agregarse dolor. En estos casos se deben eliminar los factores causales, hidratar la mucosa y usar la medicación específica de acuerdo con el agente infeccioso.

Menos a menudo, en la zona mucosa puede haber inflamación de las glándulas salivales menores, edema y eversión del labio y dolor leve, producido por el uso de aparatos de ortodoncia. En estos casos hay que usar enjuagues con antiinflamatorios y antisépticos, y eliminar la causa.

La queilitis glandular es una entidad poco frecuente que se caracteriza por cambios inflamatorios en las glándulas salivales menores, con aumento de la secreción salival; localizados más a menudo en el labio inferior. Se cree que es una respuesta inmunitaria a factores como la radiación actínica o irritación crónica de la glándula por estímulos ambientales como el polvo, el clima seco o extremo, o la humedad que origina la saliva. Hay una variedad *simple*, en la cual la superficie del labio inferior está edematosa y hay zonas donde se observan con detalle lesiones deprimidas, puntiformes y eritematosas por donde fluye un exudado mucoide; una variedad *superficial supurada*, con presencia de agregados bacterianos que dan más inflamación, erosión y pus, y una variedad *supurada profunda* o *apostematosa*, donde se suman más erosión, pus, dolor e inflamación, con ulceración y fistulización.

El estudio histopatológico de las formas leves revela fibrosis periglandular moderada, y el de las formas graves, un infiltrado inflamatorio crónico denso y a veces ectasia de los conductos glandulares (sialodoquitis). El tratamiento requiere eliminar los factores predisponentes, administración de corticoides por vía tópica e intralesional, resección quirúrgica del área afectada y, a veces, bermellectomía, dado que esta enfermedad se relaciona con una alta posibilidad de aparición de carcinoma epidermoide del labio inferior.

booksmedicos.org

Granulomatosis orofaciales: síndrome de Melkersson-Rosenthal y queilitis granulomatosa de Miescher

"Granulomatosis orofacial" es un término clínico-patológico que describe un grupo de enfermedades bucales de diversa etiología, que presentan como característica microscópica similar, la presencia de granulomas no caseificantes. Este espectro incluye a la enfermedad de Crohn con manifestaciones orales; queilitis granulomatosa de Miescher; síndrome de Melkersson-Rosenthal; sarcoidosis; enfermedad granulomatosa crónica de la infancia.

El síndrome de Melkersson-Rosenthal es una enfermedad granulomatosa inflamatoria no infecciosa, rara y de causa desconocida. Se observan casos concomitantes con diabetes mellitus, hipertensión o artritis reumatoide juvenil.

La queilitis granulomatosa tradicionalmente ha sido considerada como una forma monosintomática de Melkersson-Rosenthal, es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por la aparición de una tumefacción labial recurrente que responde a una reacción inespecífica granulomatosa, en uno o ambos labios, puede ser persistente.

Por su parte, la glositis granulomatosa es una forma peculiar e inusual del síndrome de Melkersson-Rosenthal. Existe inflamación recurrente con tendencia a macroglosia permanente y sus disturbios funcionales y sensoriales orales consiguientes. En esta macroglositis crónica se tiene el riesgo de desarrollar un carcinoma de lengua. Se presenta además edema extrafacial en el dorso de las manos, pies y en la región lumbar, en 50% ganglios linfáticos regionales (cervicales y axilares) y generalizados.

En sus descripciones iniciales el síndrome de Melkersson-Rosenthal incluía: edema orofacial, parálisis facial unilateral, lengua fisurada o plegada permanente (30 a 77%). Esta tríada es completa en 8 a 25%. Después se separó el edema orofacial para formar una tétrada: edema facial macroquelia, parálisis facial unilateral, lengua fisurada; puede haber lengua fisurada con macroglosia.

Su prevalencia en la población es de 0.08%. Afecta a jóvenes, sin embargo, por lo general comienza entre los 10 y los 30 años de edad y las mujeres resultan más afectadas; aparece en todas las áreas geográficas. Evoluciona de inicio por brotes y pasados unos meses o años, los signos y síntomas se estabilizan y se hacen permanentes.

Suele iniciarse de forma aguda con cualesquiera de los tres síntomas típicos, aislados o en diferentes combinaciones, aparece con infiltración cutáneo mucosa con edema (fig. 158-16). El edema por brotes, desaparece en horas o días, la tumefacción progresa con lentitud. El síntoma inicial suele interpretarse como un angioedema orofacial en 75 a 100% de casos. Al principio se presenta regresión del cuadro hasta llegar finalmente a hacerse permanente. Compromete con más frecuencia la mitad inferior de la cara. No es doloroso ni pruriginoso; la piel puede ser normal, rosada, azulada o rojiza llegando a la induración. Si existe edema e inflamación labial aislada se trata de una queilitis de Miescher, forma monosintomática u oligosintomática del síndrome.

Hay parálisis facial en 30 a 90%, misma que puede ser previa o posterior a la aparición del angioedema, es posible que sea unilateral o bilateral. Aparece bruscamente y se resuelve de manera espontánea y sin secuelas, o deja maloclusión palpebral, aumento de la secreción lagrimal, trastornos de salivación. Probablemente haya otras alteraciones neurológicas auditivas, gustativas, olfativas y parestésicas, hiperacusia (aumento del sentido del oído, con sensibilidad dolorosa para ciertos sonidos), acúfenos (sensación auditiva que no es motivada por ninguna excitación externa del oído, zumbido, silbido, campaneo), neuralgia (dolores espontáneos o provocados, continuos o paroxísticos, localizados en el trayecto de un nervio) del trigémino y trastornos de la termorregulación. De igual manera, se describen trastornos psiquiátricos, neuritis retrobulbar y otros signos como episodios de diarrea, crisis asmáticas e hiperhidrosis palmar. Puede acompañarse de cefalea, astenia, lesiones de pares craneales y adenopatías.

La lengua *plicatta* se presenta con fisuras radiales, inflamación, sensación de quemazón y macroglosia. En la biopsia se presenta la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes e inflamación inespecífica, aunque la ausencia de ellos no excluye el diagnóstico.

Para su terapéutica se han empleado muchos tratamientos como corticoides intralesionales y orales, antibióticos como penicilina, eritromicina, tetraciclina, minociclina, limeciclina y clindamicina, metronidazol, clofazimina, isoniacida, dapsona, hidroxicloroquina, inmunosupresores como azatioprina y metotrexato; sulfapiridina, danazol, talidomida y antihistamínicos. Más recientemente se ha

Figura 158-16. Queilitis granulomatosa de Miescher en el síndrome de Melkersson-Rosenthal.

booksmedicos.org

usado infliximab y pimecrolimus y tratamientos intervencionistas como la remoción quirúrgica (queiloplastia) y el uso de láser.

Mucosas

Mucocele

Se considera un quiste de origen no odontogénico, y esta denominación se refiere a dos alteraciones de las glándulas salivales muy semejantes en clínica: el fenómeno de extravasación mucosa o seudoquiste mucoso y el fenómeno de retención mucosa o quiste mucoso (fig. 158-17). El término "mucoide" debe evitarse porque la secreción que contienen estos quistes en realidad es mucina y no un material diferente de la secreción mucosa natural.

El fenómeno de extravasación mucosa se origina luego de traumatismo que lesione los conductos excretores de las glándulas salivales accesorias, con extravasación de su contenido al corion y una subsiguiente respuesta inflamatoria reaccional de tipo granulomatoso; predomina en niños y adolescentes. Se ubica en el labio inferior, pero puede estar en la mucosa yugal, el paladar y la cara ventral de la lengua; es una lesión redondeada u oval, translúcida si es superficial o azulada si es profunda. La mucosa suele ser lisa; la lesión es depresible, fluctuante y tiende a crecer, dependiendo de la producción de moco; a veces existe dolor. Puede romperse de manera espontánea y drenar su contenido, aunque la recidiva es frecuente.

Figura 158-17. **A** y **B.** Mucocele.

Durante el estudio histopatológico se observa una zona con contenido de moco, perfectamente delimitada por una seudocápsula formada por tejido de granulación e infiltrado inflamatorio crónico inespecífico con predominio de neutrófilos, linfocitos, plasmocitos y macrófagos. Los conductos y las glándulas afectados a menudo presentan modificaciones estructurales por la inflamación presente y muestran zonas con fibrosis intersticial.

El quiste mucoso es menos frecuente y se observa en adultos. La causa principal es un sialolito o cálculo salival o por estenosis de una porción del conducto salival con una dilatación compensadora del mismo; el fenómeno es de tipo obstructivo. Se localiza en la mucosa oral, labio superior, paladar y seno maxilar. Algunos autores consideran que éste es el mucocele verdadero, por ser una cavidad tapizada de epitelio. Esta variante es considerada un quiste verdadero, puesto que tiene una pared constituida por epitelio plano estratificado rodeando la cavidad que contiene el moco. Sin embargo, para otros autores sólo es una etapa transitoria del quiste por extravasación; argumentan que tarde o temprano se romperá esta capa epitelial, con caída del contenido mucoso al corion, lo cual desencadena la respuesta inflamatoria antes descrita y forma la seudocápsula. El tratamiento es quirúrgico y requiere la extirpación del quiste y las glándulas del lecho de la lesión hasta llegar al plano muscular, a fin de evitar las recidivas. Si la lesión es pequeña, la conducta es expectante.

Fibroma traumático

También se conoce como hiperplasia fibrosa simple, fibroma por irritación o seudopapiloma; diferente del fibroma, es un blastoma o tumor benigno de estirpe conjuntiva. Se presenta el antecedente de un traumatismo local previo. Suele observarse en la mucosa sometida a traumatismos, como los labios y los carrillos a la altura de la mordida (fig. 158-18 A y B). La lesión es de color rosado, a veces blanquecina, pediculada, de evolución lenta, indolora y no sangrante; el tamaño es variable. Hay dos variantes de este fibroma, el *diapnéusico* (fig. 158-19), originado por la costumbre de colocar un sector de la mucosa yugal o lengua donde falta una pieza dentaria, y el *seudopapilomatoso*, por la succión permanente labial, gingival o mucosa, pero con dientes normales y sin espacios entre ellos. En el estudio histopatológico se encuentran colágeno denso, escasos vasos sanguíneos y una cubierta de epitelio escamoso estratificado, a veces queratinizado o paraqueratinizado. El tratamiento incluye resección de la lesión y corrección de los factores desencadenantes. Es de muy buen pronóstico.

booksmedicos.org

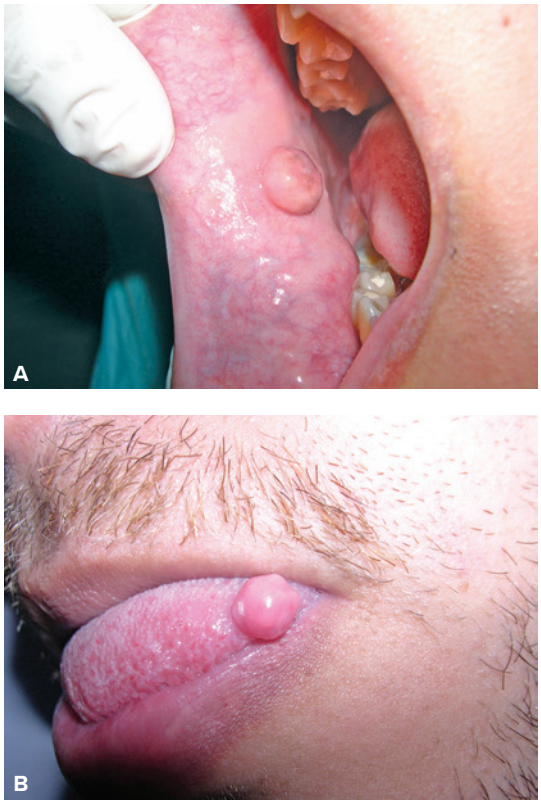


Figura 158-18. **A** y **B.** Fibroma traumático.

Figura 158-19. Fibroma diapnéusico.

Tal diferenciación se hace mediante placas periapicales obtenidas luego de introducir conos de gutapercha en la fístula de la lesión, en las cuales se observa bien si el cono penetra al diente (origen dentario) o no (origen gingival). El pronóstico es muy bueno.

Gingivales

Parulia o párulis

Constituye uno de los varios épulis, palabra que significa excrecencia gingival, y que describe de forma semiológica a cualquier entidad que esté en la encía o el reborde alveolar, con características semiológicas de tumor, que obliga necesariamente a un estudio histopatológico para su clasificación y nomenclatura (fig. 158-20).

Las parulias son lesiones localizadas en la encía, vecinas a un diente afectado, con aspecto engastado o en "botón de camisa", generadas por trayectos fistulosos a partir de bolsas periodontales profundas, relacionadas con la formación de un absceso periodontal o gingival; la presencia de caries o un absceso periapical crónico o dentario también puede originar párulis (fig. 158-20). En la desembocadura del trayecto se observa salida de material purulento que se exterioriza a la presión de esta zona gingival hiperplásica, buscando la vía de menor resistencia para eliminarse.

La causa de la hiperplasia en el orificio de la fístula es la irritación crónica. Se atribuye a *Bacteroides melaninogenicus*. Si la parulia se origina a partir de una caries o absceso periapical, el tratamiento indicado es la endodoncia si el diente es vital, o exodoncia cuando el diente está muy alterado; si el proceso se origina de una bolsa o absceso periodontal está indicado tratamiento periodontal con raspado y eliminación de sarro y cálculos.

Figura 158-20. **A.** Parulia. **B.** Parulia: estudio radiográfico.

booksmedicos.org

Fibroma gingival periférico o hiperplasia fibrosa gingival circunscrita

Conocido como épulis fibroso, puede ser calcificado o no. Se define como una lesión fibrosa que en la mitad de los casos presenta focos de calcificación, quizá de causa irritativa, de evolución lenta e indolora. Los dientes afectados pueden estar desplazados; a veces presenta un pedículo. Esta lesión se observa en personas desdentadas o que presentan mucho sarro y placa bacteriana en la mucosa alveolar palatina (fig. 158-21). El tratamiento es quirúrgico, y el pronóstico es excelente.

Hiperplasia granulomatosa gingival

Conocida como épulis granulomatoso posextracción; es una hiperplasia simple que consiste en tejido de granulación de origen reaccional ante la presencia de elementos infectados duros, blandos, o ambos (espículas óseas, restos dentarios), que perturban la cicatrización normal en el alvéolo. El tratamiento consta de un raspado minucioso del alvéolo y del lecho de la lesión; el pronóstico es excelente.

Granuloma gigantocelular periférico

También se denomina épulis de células gigantes o épulis mieloide. Es una hiperplasia simple o seudotumor que se forma en la encía o en el reborde gingival (fig. 158-22); es pediculado o de base ancha, a veces lobulado, de color rojo oscuro o azulado. Suele haber antecedentes de traumatismo. El estudio histopatológico muestra una lesión crónica constituida por acúmulos de fibroblastos, mastocitos, vasos sanguíneos dilatados con extravasación, células gigantes multinucleadas y una cantidad variable de hemosiderina, lo que explica su coloración; el epitelio que recubre es escamoso estratificado, que puede estar ulcerado. Su tratamiento es la extirpación total, por lo general no recidiva y es de excelente pronóstico.

Épulis del embarazo o granuloma *gravidarum*

Es una hiperplasia simple que puede coexistir con gingivitis puberal o gravídica (épulis *gravidarum* o tumor del embarazo), traumatismo y contaminación bacteriana o micótica. En la encía puede ser de tamaño mayor que en otras localizaciones y tener aspecto tumoral. Es sangrante e indoloro (fig. 158-23). El tratamiento es quirúrgico; en niños se debe evitar la electrocoagulación en la región gingival por el alto riesgo de lesionar el hueso alveolar o estructuras o primordios dentales, y en adultos para evitar retracción gingival, exposición del cuello dental, caries y pérdida dental.

Hiperplasias gingivales

La hiperplasia gingival puede ser *localizada* o *generalizada* a toda la encía; existen dos variantes clínicas: *edematosa* (en la que predomina un componente inflamatorio) y *fibromatosa* (causada por proliferación excesiva de fibras de colágeno).

Fibromatosis gingival hereditaria

Este agrandamiento gingival generalizado forma parte de muchos síndromes que cursan con retraso mental e hipertricosis. El síndrome de Cowden consiste en fibromatosis gingival con múltiples hamartomas intestinales (poliposis difusa), hamartomas mucosos o fibropapilomas (en la mucosa

Figura 158-21. Fibroma palatino.

Figura 158-22. Granuloma gigantocelular periférico.

booksmedicos.org

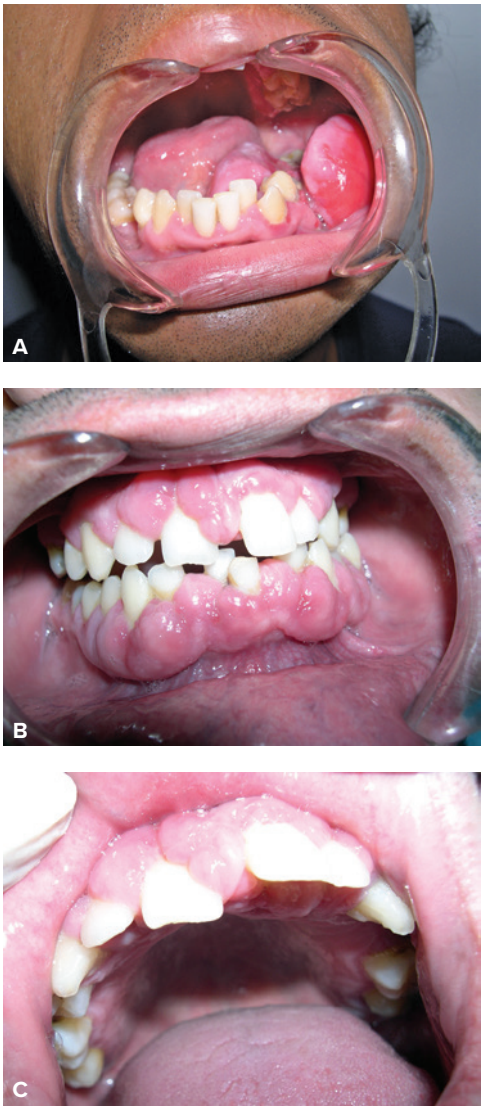


Figura 158-23. **A.** Épulis. **B.** Hiperplasia gingival farmacoinducida por difenilhidantoína. **C.** Hiperplasia gingival farmacoinducida por ciclosporina.

oral, lengua y encías), así como trastornos endocrinos; además se presentan facies adenoide y tricolemomas múltiples en cara, piel cabelluda y tronco. Es esporádica o de herencia autosómica dominante. En la fibromatosis gingival la encía está agrandada, dura y firme; cubre casi por completo las coronas dentales. El tratamiento es la gingivectomía por fines estéticos y para permitir la erupción dental adecuada.

Fibromatosis gingival del paciente respirador oral

Esta variante se aprecia en pacientes que respiran por la boca, sea que presenten adenoides o pólipos nasales; se produce por exposición de la encía al aire, ya que permanecen varias horas con la boca abierta; se observa hiperplasia gingival compensadora, sobre todo en la zona de inserción de los incisivos. También participan la placa bacteriana, los irritantes y el uso de aparatos de ortodoncia metálicos o de otros materiales. El tratamiento consiste en eliminar los factores precipitantes.

Fibromatosis gingival fisiológica

En algunos estados hormonales, como pubertad, menstruación y embarazo, se produce una hiperplasia gingival edematosa, de color rojo-azulado, con sangrado; inicia en la papila interdental, y avanza hacia la encía marginal; existen formas localizadas y generalizadas. Se observa regresión espontánea.

Hiperplasia o aumento gingival farmacoinducido por difenilhidantoína

Es una hiperplasia por anticonvulsivos como la difenilhidantoína y menos frecuentemente, por ácido valproico y fenobarbital. Cursa con aumento de la papila interdental que más tarde tiende a afectar la encía marginal y a generalizarse. No se observa en pacientes desdentados ni en lactantes antes de la erupción dental; se requiere la presencia de dientes y del surco alveolar para que actúen el fármaco, la placa bacteriana y otros factores. La hiperplasia se debe a reducción en la degradación (por desactivación de la colagenasa) y a fagocitosis deficiente de colágeno, con aumento de la concentración de glucosaminoglucanos. Además, influyen la idiosincrasia, cifras bajas de ácido fólico producidas por los hidantoinatos y disminución del calcio citosólico por alteración del flujo normal de este ion. El proceso remite al suspender el fármaco, pero hay casos permanentes.

La higiene oral es esencial para controlar el crecimiento excesivo. Deben hacerse enjuagues con clorhexidina al 0.2%; a veces es necesaria la gingivectomía con fines estéticos o para permitir la erupción dental adecuada. El ácido fólico por vía oral o en enjuagues puede ser benéfico (fig. 158-23 B).

Hiperplasia o aumento gingival farmacoinducido por ciclosporina A

Es parecida a la que se produce por hidantoinatos, pero suele ser de color rojo más intenso, más inflamatoria y generalizada (fig. 158-23 C). El tratamiento es igual al de la hiperplasia por difenilhidantoína. Suele haber regresión al suspender el fármaco.

Hiperplasia o aumento gingival farmacoinducido por nifedipina

La nifedipina y el verapamilo son bloqueadores de los canales del calcio que se usan en el control de la insuficiencia coronaria y de la hipertensión arterial. La hiperplasia se debe a incremento del volumen del compartimento extracelular. Tiende a ser más localizada a la encía mandibular y es la más inflamatoria de todas. El tratamiento es el mismo que

booksmedicos.org

el que se usa para las otras hiperplasias por medicamentos. Suele ser regresiva al suspender el fármaco causal.

Palatinas

Torus palatino

Es frecuente en mujeres entre la segunda a tercera década de la vida; es una protuberancia ósea sésil, que aparece en la línea media del paladar duro, de crecimiento lento y asintomática. Según su forma, puede ser nodular, fusiforme, lobular o plano (fig. 158-24). En la radiografía se ve un defecto radiopaco difuso.

Existe una variante a lo largo del borde lingual de la mandíbula, por arriba de la cresta de inserción del músculo milohioideo, por lo general bilateral y en la región premolar, llamado *torus* mandibular. Es excepcional el *torus* unilateral. El estudio histopatológico revela hueso hiperplásico, con coexistencia de hueso cortical y trabecular maduro. No suele requerirse tratamiento, salvo si se va a emplear una prótesis o si hay traumatismos mucosos frecuentes ocasionados por su presencia; las recurrencias son raras.

Del piso de la boca

Ránula

Es una forma de mucocele localizado producido por la fuga de mucina debida a un traumatismo u obstrucción por sialolitos o estenosis de los conductos excretores de las glándulas salivales sublinguales y con menos frecuencia, de las glándulas submaxilares o en las glándulas salivales menores del piso de la boca; puede haber formas congénitas. Se encuentra exclusivamente en el piso, hacia la línea media. En su fisiopatogenia intervienen los fenómenos tanto de retención como de extravasación mucosa.

Figura 158-24. *Torus* palatino.

Consiste en un agrandamiento unilateral de aspecto nodular, liso, redondeado, fluctuante e indoloro, de color azulado; si la lesión es profunda, el color es el de la mucosa normal; su tamaño oscila entre pocos milímetros y varios centímetros. En las radiografías pueden observarse sialolitos; los datos histopatológicos son los mismos que los del mucocele. Debe diferenciarse del quiste dermoide, quiste linfoepitelial, linfangioma e higroma quístico, lipoma y abscesos del piso de la boca. El tratamiento puede ser la extirpación quirúrgica, marsupialización o crioterapia; las recidivas son frecuentes y a veces es preciso extirpar la glándula afectada.

Quiste linfoepitelial

Lesión de tejidos blandos única y poco frecuente, que tal vez se origine por degeneración quística del epitelio de la superficie mucosa o del epitelio glandular atrapado en el tejido linfoide durante el periodo de embriogénesis. Es más frecuente a partir de la pubertad o después de los 40 años de edad y en varones; es raro en niños; 50 a 60% de las veces aparece en el piso de la boca, en contraste con su homólogo, el quiste linfoepitelial cervical. También se puede presentar en el borde lateral posterior (amígdala lingual) o la cara ventral de la lengua, y en el paladar blando, los pilares amigdalinos y la úvula. La localización extraoral más frecuente es el borde anterior del esternocleidomastoideo, a lo largo de la parte superior del cuello.

Es una lesión nodular asintomática, de pocos centímetros, submucosa, móvil, elevada y bien definida, firme al tacto y de color amarillento o blanquecino. El diagnóstico debe confirmarse con el estudio histopatológico, que muestra la luz del quiste delineada por epitelio plano estratificado, y la pared delineada por tejido linfoide; se observan áreas con centros germinativos linfoides. Debe realizarse diagnóstico diferencial con el lipoma, tumor de células granulosas, quiste dermoide pequeño, mucocele y tejido linfoide ectópico o agregado. Su tratamiento es la extirpación quirúrgica sólo si se considera necesaria.

Quiste dermoide

Es una lesión poco frecuente, cuyo asiento habitual es en el piso de la boca y hacia la línea media, aunque se ve menos a menudo en labio inferior, lengua y huesos maxilares. Es relativamente más común en adolescentes. Existen casos congénitos aislados y es excepcional en recién nacidos. Pertenece al grupo de los teratomas embrionarios, tumores benignos de naturaleza quística del epitelio germinativo, aunque pueden contener estructuras derivadas de otras capas germinativas; se clasifican en: *quistes epidermoides*, que no contienen apéndices ni anexos, sólo epitelio y queratina; *quistes dermoides*, que además contienen estructuras glandulares de tipo sebáceo y sudoríparo, y folículos pilosos; *quistes teratoides*, en los que a todo lo anterior se agregan: hueso, dientes y elementos derivados del endodermo.

Se observa un crecimiento lento, indoloro, blando o pastoso y de un color rojo-amarillento. Si la lesión está por

booksmedicos.org

encima del músculo genohioideo, desplaza la lengua hacia arriba y se producen trastornos en la fonación, masticación y deglución; si se ubica por debajo de dicho músculo se observa una masa en el cuello, cubierta por piel normal, que se proyecta debajo del mentón. El diámetro varía de pocos milímetros hasta 10 cm o más.

En el estudio histopatológico la superficie interna del quiste muestra epitelio plano estratificado con hiperqueratosis, hipergranulosis y presencia de ortoqueratina, además de queratina en luz del quiste; en la pared, tejido conjuntivo en el que hay anexos, glándulas sebáceas con sus conductos, folículos pilosos con sus infundíbulos, y otras estructuras teratoides. También suelen encontrarse vasos dilatados y congestivos. El diagnóstico diferencial comprende lipoma, ránula, quiste epidermoide, quiste teratoide, sialolitiasis, quiste del conducto tirogloso, quiste linfoepitelial, linfangioma, higroma quístico y absceso de tejidos blandos. El tratamiento consiste en extirpación quirúrgica. Si la lesión es muy grande puede intentarse el drenaje del contenido y extirpación o marsupialización de la cápsula.

Linguales

Tumor de células granulosas o mioblastoma

También se denomina blastoma de células claras, blastoma de células granulares o tumor de Abrikossoff. Es una lesión benigna rara que se ve en niños y ancianos; aparece en promedio a los 30 años de edad. Es más frecuente en mujeres. Proviene de tejido nervioso, específicamente de las células de Schwann con un componente neuroendocrino porque muestra reacción positiva en la inmunomarcación de proteína S-100. La lesión puede estar en cualquier área del cuerpo, pero predominan las localizaciones lingual y en la mucosa oral (fig. 158-25).

Se observa como un nódulo solitario, raras veces múltiple, asintomático, bien definido, sésil o ligeramente elevado, firme a la palpación, de consistencia blanda o elástica y color blanquecino, rojizo o amarillento; de 0.5 a 2 centímetros de diámetro; está cubierto por epitelio normal. El estudio histopatológico revela que está constituido por células poligonales alargadas, con citoplasma pálido, granular y eosinófilo, con núcleos pequeños. Se presenta hiperplasia seudoepiteliomatosa en el epitelio superficial; la proteína S-100 resulta positiva. Se han descrito variantes malignas. Debe diferenciarse del schwannoma, neurofibroma, fibroma, rabdomioma y del épulis congénito. Su tratamiento es la extirpación quirúrgica; suele haber recurrencias.

Figura 158-25. Mioblastoma.

Macroglosia

Es el aumento de tamaño o agrandamiento lingual, que puede ser pasiva si la boca es pequeña o si hay anodoncia parcial, y verdadera cuando el aumento es a expensas de un crecimiento real de dicho órgano. Se conoce como seudomacroglosia cuando el aumento depende de edema, como en el linfedema que ocurre en los tumores malignos del piso de la boca y la cara ventral de la lengua. Está relacionada al síndrome de hipertrofia hemifacial, al de BeckwithWiedemann (caracterizado por onfalocele, macroglosia, gigantismo y diabetes), o con neurofibromatosis I y con hemangiomatosis.

En algunas alteraciones metabólicas hereditarias por depósito también se presenta macroglosia como la mucopolisacaridosis, proteinosis, oligosacaridosis, glucogenosis y amiloidosis. A veces, el agrandamiento ocurre por alteraciones del control muscular, como en el síndrome de Angelman o del títere feliz, o en el hipotiroidismo congénito; también ocurre si la cavidad oral es restringida, como en el síndrome de Down, o si está elevada, como en la acromegalia (fig. 158-26).

También son causas de macroglosia el quiste de inclusión epitelial, dermoide, epidermoide y el fenómeno de retención mucosa o ránula. También se agrega la crenación o indentación, que consiste en la impresión dental en los bor-

Figura 158-26. Macroglosia: aspecto cerebriforme.

booksmedicos.org

Figura 158-27. Lengua fisurada o escrotal.

des laterales del cuerpo lingual, que denota parafunción* por trastornos de la articulación temporomandibular. No suele ser necesario tratar la macroglosia; si se da tratamiento, consiste en eliminar el factor causal y, si es la variante verdadera, se puede practicar intervención quirúrgica reductora con fines estéticos. La macroglosia está vinculada frecuentemente a la lengua escrotal o fisurada.

Lengua fisurada

Conocida también como lengua escrotal o *plicatta*. Es una afección adquirida, aunque existen casos familiares; afecta a 5 a 7% de la población. Se presenta en ambos sexos por igual y aumenta con la edad; suele relacionarse a la lengua geográfica, asintomática o dolorosa. Presenta fisuras y surcos que pueden ser superficiales o profundos, y horizontales o verticales (fig. 158-27).

La lengua fisurada o *plicatta* presenta las siguientes variantes: foliácea, cerebriforme, escrotal y transversa; aunque lo habitual es la presencia concomitante de varias de ellas.

Se vincula a los síndromes de Down, Cowden y Melkersson-Rosenthal (fig. 158-16). Este último consiste en macroquelia por queilitis granulomatosa, lengua fisurada o escrotal y parálisis facial periférica. El tratamiento es sintomático y requiere higiene, antimicóticos si hay infección agregada por *Candida* y psicoterapia.

Lengua geográfica

También se denomina glositis migratoria benigna, glositis exfoliativa marginal, estomatitis geográfica de Hume o *exfoliatio areata linguae*. Es de origen desconocido; se ve en 1 a 3% de la población normal, es más frecuente en niñas, con una proporción de 2:1 y su máximo de incidencia está en la segunda y tercera décadas. Se relaciona a dermatitis seborreica, psoriasis, síndrome de Reiter y lengua fisurada; su vinculación más frecuente es con atopia. Un porcentaje alto de los pacientes porta el antígeno HLA-B15. La lesión clásica es dorsal, con áreas circinadas, de tamaño variable, sin papilas filiformes, con borde blanco o amarillento sobreelevado que cambia en semanas; involuciona en una zona y aparece en otra, lo cual da la falsa apariencia de migración (fig. 158-28).

Es asintomática, pero suele haber glosodinia y malestar al ingerir ciertos alimentos. Existen cuatro variantes: *tipo I*: que afecta el dorso, borde lateral y punta de la lengua, y es regresiva; *tipo II:* igual que el anterior, pero afecta otras áreas mucosas; *tipo III*: con lesiones estables y fijas, y *tipo IV*: que sólo afecta la mucosa oral. Debe diferenciarse de liquen plano, candidosis, lupus eritematoso, sífilis y otras lesiones blancas anulares. En el estudio histopatológico se observan zonas con disminución de papilas filiformes y otras con hiperplasia de las mismas, hiperqueratosis y acantosis de los bordes de la lesión. En el centro suelen observarse microabscesos superficiales de polimorfonucleares y linfocitos, y en el corion, infiltrado neutrofílico y linfoplasmocitario; el patrón es psoriasiforme, por lo que algunos autores la consideran una expresión oral de la psoriasis. El tratamiento es sintomático y consiste en enjuagues con antisépticos, y uso de anestésicos si se presenta dolor o malestar. Si hay aprensión o cancerofobia está indicada psicoterapia, y si está involucrada *C. albicans* se agregan antimicóticos por vía tópica o sistémica.

Lengua pilosa

Es la presencia de papilas filiformes sin desgaste, que ocurre por persistir la queratina tipo pelo (*hair-type-keratin*) o la queratina 6 (K6). La afección es dorsal y se caracteriza por hipertrofia de papilas filiformes y disminución de la desca-

Figura 158-28. Lengua geográfica.

* A diferencia de una función, que es útil, voluntaria y necesaria, como la masticación, una parafunción carece de utilidad, es involuntaria y suele ser inconsciente, como el hábito de morder diferentes partes de la boca y el bruxismo.

booksmedicos.org

mación normal de la lengua. Se observa en 3.4% de la población general. Influyen en su etiopatogenia la mala higiene, algunos fármacos (uso prolongado de corticoides y antibióticos), colutorios, radioterapia, inmunodepresión, diabetes, tabaquismo, alteración de la flora microbiana normal, y proliferación de *Candida*, *Geotrichum*, *Aspergillus niger*, *Bacteroides melaninogenicus* y *Lactobacillus acidophilus*. El tratamiento consiste en higiene, cepillado de lengua, tretinoína, podofilina a baja concentración y raspado.

Glositis romboidal media

Se considera una afección inflamatoria causada de manera primaria o secundaria por *Candida albicans*; intervienen como factores coadyuvantes el tabaco, los traumatismos y las prótesis. Es rara en niños, no se encuentra en el momento del nacimiento. Se presenta en 1% de la población y es más frecuente en varones. Se localiza en la cara dorsal de la lengua, a lo largo de la línea media, delante del agujero seco y de la zona donde se encuentran las papilas caliciformes; es una lesión asintomática, romboidal u oval, carente de papilas, rojiza, plana o ligeramente multilobulada. Si se practica un examen directo o un frotis con tinción de ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff* [PAS]) se muestran las hifas, por lo que esta afección se considera una forma de candidosis atrófica crónica, pero se discute si la participación de las levaduras es primaria o secundaria.

En el estudio histopatológico se observan hiperplasia epitelial con paraqueratosis, papilomatosis y ausencia de papilas linguales. En la superficie epitelial se pueden evidenciar hifas de *C. albicans*; hialinización acentuada del colágeno y del tejido muscular subyacente. Debe diferenciarse de la candidosis atrófica o eritematosa clásica y del quiste del tracto tirogloso, linfangioma, hemangioma o leiomioma, y de tumores benignos y malignos de la lengua. No existe un tratamiento específico; lo que habitualmente se propone es eliminar el tabaco, administrar antimicóticos, aliviar el dolor si existe, y tranquilizar al paciente y su familia.

Bibliografía

Ahmed AR, Dahl MV. *Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases*. Arch Dermatol 139:1051, 2003.

Arenas R. *Candidiasis*. En: Arenas R, Estrada R. *Tropical Dermatology Vademecum*. Landes Bioscience. Georgetown 2001: 17-29.

Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 4a ed. McGraw-Hill. México 2011; 222-41.

Assmann T, *et al.* *Topical tacrolimus for oral cicatricial pemphigoid*. Clin Exp Dermatol 29:674, 2004.

Bermejo Fenoll A. *Medicina bucal: Enfermedades mucocutáneas y de las glándulas salivales*. Vol. I. Editorial Síntesis de España. Madrid 1998:59-67, 221-230, 231-45, 339-350.

Cabrera H, García E. *Nevos.* Editorial Actualizaciones Médicas de Argentina. Buenos Aires 1998:15-16, 47-49, 127-129.

Cameron A, Widmer R. *Manual de Odontología Pediátrica*. Harcourt. Madrid 1998:143-178.

Ceccotti E. *Clínica Estomatológica. SIDA, cáncer y otras afecciones*. Editorial Médica Panamericana de Argentina. Buenos Aires 1993:27-31, 33-44, 45-48.

Chan LS, *et al.* *The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: Definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators*. Arch Dermatol 2002; 138:370.

Cubilla E. *Estomatitis Aftosa Recurrente*. En: Ocampo J, Gatti C, Lupi O. *Dermatología: Guías de Actualización Clínica*. 1a ed. GEN. Grupo Editorial Nacional. Rio de Janeiro 2015:363-366.

Dupuy A, *et al.* *Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody)*. Arch Dermatol 140:91, 2004.

Grinspan D. (Ed): *Enfermedades de la Boca*. Tomo VI. 1a ed. Actualizaciones Médicas. Buenos Aires 1991:4773-4832.

Guzmán-Fawcett AJ. *Cirugía de la cavidad bucal*. Dermatol Per 2001; 11(Supl 1):13-19.

Guzmán-Fawcett AJ, Fernández–Blanco G. *Patología Oral: Lesiones Pigmentarias y Melanocíticas*. En: Ocampo J, Gatti C, Lupi O. *Dermatología: Guías de Actualización Clínica*. 1a ed. GEN. Grupo Editorial Nacional. Rio de Janeiro 2015:366-375.

Joly P, *et al.* *Brunsting-Perry cicatricial bullous pemphigoid: A clinical variant of localized acquired epidermolysis bullosa?* J Am Acad Dermatol 28:89, 1993.

Korman NJ. *Update on the use of azathioprine in the management of pemphigus and bullous pemphigoid*. Med Surg Dermatol 3:209, 1996.

Laskaris G. *Patología en la cavidad bucal en niños y adolescentes*. Actualidades Médico Odontológicas Latinoamérica. 1a ed. AMOLCA de Venezuela. Caracas 2001:72-79, 80-87, 88-97, 160-187, 262-287.

Martin de Kramer N. *Estomatología pediátrica*. En: Larralde de Luna M. *Dermatología neonatal y pediátrica*. 1a ed. EDIMED–Ediciones Latinas de Argentina. Buenos Aires 1995:294-318.

Máximo JA, Pueyo S. *Dermatología infantil en la clínica pediátrica*. Artes Gráficas Buschi. Buenos Aires. 1a ed. 1999: 445-461.

Megahed M, *et al.* *Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent*. J Am Acad Dermatol 45:256, 2001.

Muñoz-Borge F, González-Alonso J, Galera-Ruiz H, *et al.* *Avances en el diagnóstico de los tumores otorrinolaringológicos*. An Pediatr 2003; 58:456-63.

Neville B, Damm D, Allen C y Bouquot J. *Oral & Maxillofacial Pathology*. Second Edition. Philadelphia: W.B. Saunders. Philadelphia-Pennsylvania 2002:213-252, 643-704.

Otobe IF; M. de Sousa SO; Matthews RW, *et al.* *White sponge naevus: improvement with tetracycline mouth rinse: report of*

booksmedicos.org

four cases. Clinical and Experimental Dermatology 2007; 32,749–764.

Oyama N, *et al*. *Bullous pemphigoid antigen II (BP180) and its soluble extracellular domains are major autoantigens in mucous membrane pemphigoid: The pathogenic relevance to HLA class II alleles and disease severity*. Br J Dermatol 154:90, 2006.

Pandya AG, *et al*. *Cicatricial pemphigoid successfully treated with pulse intravenous cyclophosphamide*. Arch Dermatol 133:245, 1997.

Philip Sapp J, Eversole L, Wysocki G. *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. Ediciones Harcourt. Madrid 1998.

Regezi JA, Sciubba JJ. *Patología bucal: correlaciones clínico patológicas*. 3a ed. McGraw-Hill. México 2000:1-30, 86124, 360-383.

Reichart P, Philipsen HP. *Atlas de Patología Oral*. Masson. Barcelona 2000.

Rogers RS III, *et al*. *Treatment of cicatricial (benign mucous membrane) pemphigoid with dapsone*. J Am Acad Dermatol 6:215, 1982.

Sacher C, *et al*. *Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept*. J Am Acad Dermatol 46:113, 2002.

Sáenz de Cantalé AM, González Otero F, Calebotta A. *Enfermedades vesico-ampollares en la infancia*. En Rondon Lugo AJ. *Temas de Dermatología Pediátrica. Pautas diagnósticas y terapéuticas*. Ateproca de Venezuela. Caracas 2003:289307.

Saúl A, Peniche J, Arellano I. *(Ed): Lecciones de Dermatología*. 14a edición. Méndez Editores. México 2001:587-609.

Scully C, Paes de Almeida O, Bagán J, *et al*. Medicina y patología bucal: Una visión práctica. 1a ed. PyDESA. Planeación y Desarrollo Editorial México 2014: 2-70.

Sierrasesúmaga L, Vela E. Oncología pediátrica. En: Cruz M, ed. Tratado de Pediatría.(8ª ed.).Barcelona: Ergón 2001: 1465-82.

Szpirglas H, Ben Slama L. *Pathologie de la muqueuse buccale. Encyclopedie Medico Chirurgicale*. Ediciones Científicas y Médicas Elsevier. París 1999.

Vera-Cabrera L, Molina-Torres C, Castro Garza J, *et al*. *Biología molecular: Métodos Diagnósticos Aplicados en la Dermatología Tropical*. En: Ocampo J, Gatti C, Lupi O. *Dermatología: Guías de Actualización Clínica*. 1a ed. GEN. Grupo Editorial Nacional. Rio de Janeiro 2015:51-57.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 159

Enfermedades de la mucosa genital

Colaboración: Dra. María Elisa Vega Memije y José Antonio Guzmán Cubilla

159a Enfermedades de la mucosa vulvar

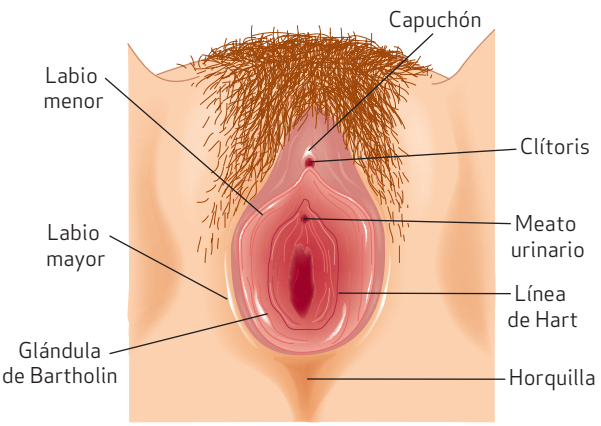
Introducción

Las dermatosis vulvares son frecuentes, variadas y poco conocidas, por lo que el diagnóstico y tratamiento suelen ser erróneos. La evolución puede ser prolongada por la tardanza de la paciente para consultar y del médico para diagnosticar. Es un área que el dermatólogo desconoce y de la cual con frecuencia el ginecólogo no se ocupa.

Es conveniente recordar que la vulva está constituida por estructuras mucocutáneas que conforman los genitales femeninos externos; abarca desde el pubis en la parte anterior hasta el periné en la posterior, y está limitada de manera lateral por los pliegues crurales.

Los labios mayores son dos pliegues de piel, derivados del ectodermo con tejido adiposo en su interior. Los labios menores se sitúan por dentro de los mayores, y son pliegues más delgados de tejido conjuntivo y epitelio escamoso. El vestíbulo o introito es una mucosa que se extiende desde el origen del labio menor al anillo del himen. Los labios mayores cubren y protegen las estructuras más delicadas como son clítoris y su capuchón, labios menores, vestíbulo y horquilla posterior, que corresponde al vestíbulo en el área posterior y que se extiende hasta el cuerpo perineal (esquema 159-1).

La vulva contiene diferentes tipos de epitelio según la estructura; por ejemplo, los labios mayores contienen todos los componentes de la piel: complejo pilosebáceo, glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas. La cara medial de los labios mayores y la interna de los labios menores están cubiertas con piel parcialmente queratinizada donde pueden apreciarse algunos folículos pilosos. En la mucosa de los labios menores se aprecian numerosas glándulas apocrinas y sebáceas aisladas o ectópicas; aquí se señala la línea de demarcación ("línea de Hart") entre la mucosa modificada y la mucosa de la piel del vestíbulo; esta mucosa que recubre la vagina y la superficie externa del cérvix no es queratinizada y presenta numerosas glándulas mucosas secretoras, dependientes de estrógenos, que proporcionan la humedad de la zona.



Esquema 159-1. Anatomía de la vulva.

Los síntomas como prurito o dolor son los que hacen que una mujer con una lesión en la región vulvar acuda a consulta. O bien, la paciente es referida por otro médico que visualizó una lesión nueva o de aspecto diferente.

A fin de llevar a cabo una buena exploración es necesario que la paciente se coloque en posición ginecológica, sobre una camilla cómoda, situada en un lugar bien iluminado y con temperatura agradable. Se deben proporcionar los cuidados de privacidad y confianza necesarios. El médico observa la implantación y características del vello púbico. Con las manos enguantadas, procede a separar los labios mayores y explora las estructuras anatómicas ya descritas. La forma de enfocar estos padecimientos puede ser muy variada, algunos autores lo hacen con base en entidades nosológicas, etiopatogenia, morfología, cambios de color o patrones histopatológicos. En este capítulo se abordan los padecimientos vulvares secundarios a procesos irritativos agudos y crónicos, relacionados con enfermedades inflamatorias, lesiones vesiculoampollares, discromías y tumores. Cabe mencionar también las malformaciones en la estructura, como es la hipertrofia del labio mayor o la papilomatosis vestibular, que se considera una variante normal, que afecta a 40% de las mujeres y se presenta como pápulas milimétricas, ligeramente elevadas y del color de la mucosa vestibular, que es donde se sitúan y no requieren tratamiento.

Dermatitis por contacto

Al igual que en la piel, puede ser alérgica o por irritante primario. Entre los irritantes más comunes están la orina, los cáusticos, usados en forma accidental; anticonceptivos de barrera (látex/diafragma), aerosoles para la higiene femenina, duchas, anestésicos, esteroides por vía tópica, jabones, oleorresinas de los condones y lubricantes usados en preservativos femeninos. En niñas lactantes es la causa

booksmedicos.org

Figura 159-1. Dermatitis por contacto por irritante primario.

Figura 159-2. Liquen simple crónico.

más común de dermatitis por contacto irritativa o dermatitis de la zona del pañal.

Las lesiones que pueden presentar son eritema, edema, vesículas o ampollas, y descamación (fig. 159-1), y a menudo se acompañan de prurito, ardor o dolor.

El diagnóstico se basa en los antecedentes clínicos y puede corroborarse con pruebas del parche (cap. 4); es muy importante tomar en cuenta los factores siguientes: antecedente de atopia, inicio rápido, episodios recurrentes y lavado frecuente con jabón (véase cap. 4).

Tratamiento. Evitar las sustancias irritantes, jabón y el frotamiento de la zona afectada. Se pueden utilizar lubricantes y antihistamínicos o esteroides de alta potencia por tiempo limitado por vía tópica, pero se debe tener en cuenta el riesgo de favorecer una candidosis.

De acuerdo con la Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades Vulvo-vaginales (ISSVD), las enfermedades que se agrupan como "dermatosis vulvares inflamatorias" son el liquen simple crónico, el liquen escleroso y el liquen plano. Las características clínicas e histológicas de estas tres entidades han permitido proponer una terminología uniforme, consensuada y ampliamente aceptada.

Liquen simple crónico

Predomina en mujeres posmenopáusicas, que presentan prurito local muy intenso —el dato más importante— y ansiedad, ocasionando el círculo vicioso de rascado-prurito-rascado. Es secundario a alteraciones locales, como dermatitis por contacto, infección local, psoriasis o xerosis. Puede ser bilateral o unilateral y por lo general afecta los labios mayores; hay placas con liquenificación, excoriaciones e hipopigmentación o hiperpigmentación residual. La evolución es crónica (fig. 159-2).

Tratamiento. Consiste en resolver el problema que lo originó, dar cuidados generales, como lubricantes y sustitutos de jabón, evitar el frotamiento y, en casos especiales, el tratamiento con un corticoide tópico de alta potencia es muy eficaz.

Liquen plano

Es una dermatosis frecuente que afecta la piel, folículos pilosos, uñas, y las mucosas oral y genital. Tiene una distribución mundial; corresponde al 1% de las dermatosis, afecta a ambos sexos y es más frecuente entre la tercera y quinta décadas de la vida. Se desconoce la etiopatogenia; se han propuesto factores genéticos, psicógenos, infecciosos y de autoinmunidad. Las formas clínicas son: liquen plano papulo-escamoso vulvar, donde hay pápulas eritematosas, violáceas, nacaradas brillantes, bien delimitadas, de aspecto reticular (cap. 49) que afectan los labios mayores y menores. El liquen plano erosivo vulvar que es la forma más común de presentación en la región genital; se manifiesta como eritema, edema, exulceración y, en ocasiones, el patrón reticulado blanquecino característico que permite hacer el diagnóstico clínico; existe ardor y dolor de intensidad variable, y dispareunia. El síndrome vulvovaginal-gingival consiste en la presencia de lesiones eritematosas erosivas con formación de cicatrices en vulva, vagina (puede haber estenosis de ésta) y cavidad oral (especialmente las encías); puede haber afección de otras mucosas. Se ha vinculado al HLA-DQB1*0201 y el liquen plano hipertrófico vulvar, que es el subtipo de lp vulvar menos frecuente, puede afectar el área perianal y el periné. Se caracteriza por lesiones muy queratósicas, de aspecto verrugoso, con un borde violáceo, pruriginosas. Plantea el diagnóstico diferencial con otras lesiones como la neoplasia intravulvar o el carcinoma escamoso invasivo, por lo que la biopsia es imperativa.

El estudio histopatológico muestra exulceración, hipergranulosis, acantosis, vacuolización de la capa basal, queratinocitos necróticos e infiltrado inflamatorio de linfocitos T con disposición en banda, en la unión dermoepidérmica (interfase), con aumento de otras células reguladoras de la inmunidad (macrófagos, células de Langerhans y dendrocitos $XIIIa^{+}$). El estudio de inmunofluorescencia directa revela depósitos de IgG, IgM, IgA y complemento, con presencia de células apoptósicas que muestran un patrón globular u ovoide.

booksmedicos.org

Tratamiento. Se realiza con esteroides por vía tópica o sistémica, o ambas; antihistamínicos por vía oral, e inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus por vía tópica. Así como los cuidados específicos de la zona: evitar el uso de jabón, frotamiento y usar ropa interior de algodón.

Liquen escleroso

Es sinónimo de craurosis vulvar o vulvitis atrófica. Tiene localización vulvoperineal, con disposición en "8", que incluye el surco interlabial, labios menores y mayores, clítoris y región perianal; se presenta en la infancia y en la posmenopausia. Su etiología es multifactorial, se describen factores genéticos, hormonales, infecciosos e inmunológicos, ya que acompaña a diversas enfermedades autoinmunes. En hasta el 75% de las mujeres con liquen escleroso se ha documentado una mayor producción de anticuerpos contra la proteína de la matriz extracelular 1 (ecm1); sin embargo, se desconoce la relevancia clínico-patogénica de esta asociación. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por hipocromía, eritema, atrofia y excoriaciones (fig. 159-3A); es sumamente pruriginoso. Se ha descrito la asociación con carcinoma epidermoide (2 al 5%) por lo que es necesario el seguimiento (cap. 49).

El estudio histopatológico muestra atrofia del epitelio, pérdida de anexos, telangiectasias, hialinización del colágeno y fragmentación de fibras elásticas (fig. 159-3B).

Tratamiento. Se emplean de primera elección esteroides potentes, el tacrolimus puede ser de segunda elección, ambos por vía tópica y antihistamínicos por vía oral.

Vitiligo. Es una leucodermia congénita o adquirida, localizada o diseminada; constituida por máculas acrómicas o hipocrómicas, debidas a melanocitos no funcionales o a falta de estos últimos. La evolución es crónica y se relaciona con enfermedades autoinmunes. Se desconoce la causa; se han propuesto factores genéticos; otras hipótesis son la neural, autoinmune, autodestructiva y psicológica (cap. 21). Puede afectar la mucosa oral o la genital, donde se manifiesta como manchas acrómicas o hipocrómicas (fig. 159-4). La evolución es crónica y asintomática.

En el estudio histopatológico se describe una etapa inflamatoria inicial, donde se presenta daño en la unión dermoepidérmica, con infiltrado inflamatorio de linfocitos. Hay escasos melanocitos dopa-positivos, y se observan gránulos de melanina en la capa basal. En las lesiones ya establecidas los melanocitos no son funcionales.

Tratamiento. Para lesiones en la vulva se usan esteroides tópicos de alta potencia y tacrolimus, ambos por vía tópica y por no más de tres meses.

Psoriasis

Es una dermatosis inflamatoria, crónica y recurrente, constituida por placas eritematoescamosas; se presenta en cualquier sitio de la piel, principalmente en piel cabelluda, codos, rodillas y región lumbar. Afecta a 0.05 a 4.8% de la población mundial. Es de origen multifactorial, con una base genética, metabólica e inmunitaria (cap. 48). En los genitales afecta principalmente las regiones pilosas, como pubis y labios mayores, y genera eritema, escamas y fisuras, la escama gruesa está ausente debido a la humedad del área y se presenta maceración (fig. 159-5). El diagnóstico diferencial es con la dermatitis seborreica.

Los datos histopatológicos de la psoriasis son muy característicos: hiperqueratosis con paraqueratosis, hiperplasia epidérmica con alargamiento de los procesos interpapilares, agranulosis, adelgazamiento de la lámina suprapapilar, microabscesos de Munro y pústulas espongiformes de Kogoj. En la psoriasis inversa las áreas intertriginosas (pliegues) muestran eritema homogéneo sin descamación o con descamación mínima, que en algunas ocasiones puede dar un aspecto de maceración y semejar candidosis. Esta forma clínica se exacerba en pacientes con infección por VIH/sida.

Tratamiento. En el área genital es por vía tópica, con esteroides solos o combinados con calcipotriol (véase cap. 169), o inhibidores de la calcineurina; si no hay respuesta

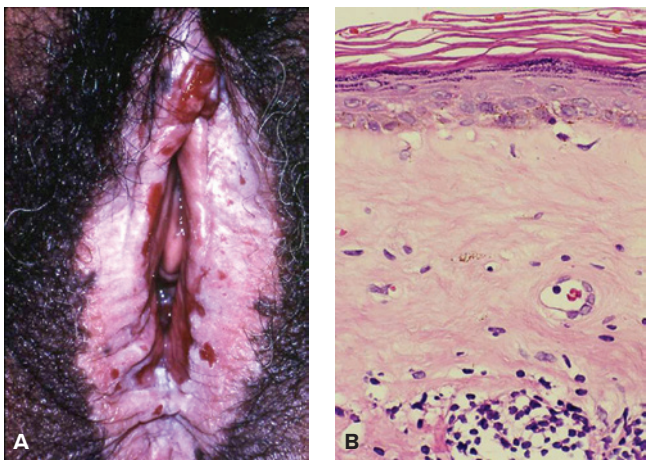


Figura 159-3. **A.** Liquen escleroso y atrófico: hipocromía y exulceraciones. **B.** Liquen escleroso: imagen histopatológica típica.

Figura 159-4. Vitiligo en la vulva.

booksmedicos.org

Figura 159-5. Psoriasis: placa eritematoescamosa bien delimitada.

adecuada se puede usar tratamiento sistémico con metotrexato (véase cap. 169), retinoides (véase cap. 169), ciclosporina A (véase cap. 169) o biológicos como adalimumab o etanercept (véase cap. 169).

Dermatitis seborreica

Se presenta en las regiones pilosas y seborreicas (cap. 8), por lo que se ubica en los labios mayores y el pubis, así como en los pliegues crurales. Las lesiones constan de abundante descamación fina, y eritema leve (fig. 159-6) menos intenso que en la psoriasis, con aspecto liso y brillante en los pliegues (cap. 8).

El diagnóstico es clínico, el dato de seborrea en piel cabelluda y cara es importante para hacer el diagnóstico.

Tratamiento. El tratamiento se realiza con esteroides de baja potencia por vía tópica.

Candidosis

Entre las infecciones del área, la más frecuente es la candidosis o candidiasis, provocada por levaduras del género *Candida*, saprofitas de esta región; puede ser una manifestación temprana de enfermedades como la diabetes, o depender del uso de antibióticos que alteran la flora normal, o de medicamentos como anticonceptivos orales y esteroides que disminuyen el sistema inmunitario, en cuyo caso se habla de factores patológicos; también existen factores fisiológicos, como la alteración secundaria al ciclo menstrual, o factores extrínsecos, como la actividad sexual. El cuadro clínico consta de eritema, leucorrea (fig. 159-7) y fetidez; los principales síntomas son prurito, irritación y ardor intensos en la zona (véase cap. 96).

Tratamiento. El tratamiento médico es el mismo que para la candidosis de otros sitios: imidazoles por vía tópica y oral, triazoles por vía oral, entre ellos el fluconazol y el itraconazol; a veces se usa anfotericina B liposomal o 5-fluocitocina (cap. 96). Localmente es necesario restablecer las características fisiológicas del área al restituir el pH ácido, lo cual se logra al evitar el lavado con jabón y usar productos que contengan ácido láctico.

Dermatofitosis

Son poco frecuentes en esta área, afectan exclusivamente la piel, en forma circinada, por fuera del periné y pubis. Las características morfológicas son las mismas que en otras localizaciones y el agente causal más común es *Trichophyton rubrum* (cap. 94). En esta zona es importante el diagnóstico diferencial con dermatitis seborreica.

Infección por virus del papiloma humano (VPH)

Es una enfermedad de transmisión sexual, común, contagiosa, se han identificado alrededor de 40 serotipos diferentes de VPH; los más frecuentes son VPH 6 y VPH 11; la presencia de otros serotipos como el 16 y 18 adquiere importancia por su relación con el cáncer cervical. Se observan lesiones planas o exofíticas, exuberantes que corresponden a los condilomas acuminados y sus variantes clínicas (fig. 159-8). Otros VPH causan las verrugas comunes que crecen en manos y pies (cap. 113).

Figura 159-6. Dermatitis seborreica.

Figura 159-7. Candidosis vulvar.

booksmedicos.org

En 2004 la Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades Vulvo-vaginales (ISSVD) creó una clasificación en donde se incluyeron las infecciones por VPH, como condiloma acuminado o condiloma gigante, y se catalogaron como neoplasias intravulvares I (NIV I). Los casos NIV 2 y 3 se aplicaron para lesiones epiteliales escamosas de alto grado. Dede la perpectiva dermatológica es de utilidad la identificación del NIV 2 para carcinomas *in situ* como la enfermedad de Bowen y papulosis bowenoide y el NIV 3 para el carcinoma epidermoide invasor.

En 2015, se hizo revisión de esta clasificación usada por los ginecólogos y anatomopatólogos y no incluida del todo en la nomenclatura dermatológica y se decidió que el término NIV se aplique solo para las lesiones de alto grado (antes NIV 2-3). La NIV I fue suprimida en la nueva clasificación porque la lesión histológica muestra datos reactivos a una infección por VPH y no existe evidencia de que sea una lesión precursora del cáncer. Por otro lado, el Proyecto de Terminología para las lesiones escamosas del tracto anogenital inferior asociados al VPH, ha propuesto que las lesiones de bajo grado se denominen "lesión intraepitelial escamosa de bajo grado" y para las que corresponderían al NIV 2 y 3 se les denomine "lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado."

El tratamiento se limita a desaparecer las lesiones y a estimular la respuesta inmune en el huésped. Los resultados son variados, tópicamente se emplea podofilotoxina al 0.5% en solución o crema, imiquimod al 5%, crioterapia o extirpación quirúrgica; en embarazadas es muy importante que la resolución del embarazo sea mediante cesárea a fin de evitar el contagio del producto al pasar por el canal del parto.

Papulosis bowenoide

Es una dermatosis con pápulas y placas pigmentadas de localización genital y perigenital, y datos histopatológicos de carcinoma *in situ*, causada por VPH de alto riesgo oncogénico, como los VPH 16 y 18. Se presenta principalmente en jóvenes, con antecedentes de condilomas acuminados y con seropositividad para VIH/sida. El diagnóstico diferencial es con queratosis seborreica. El estudio histopatológico muestra epitelio con acantosis irregular, donde se ven alteraciones en la morfología de los queratinocitos con atipia, mitosis anormales, queratinización individual, que semejan la enfermedad de Bowen (neoplasia intraepitelial bowenoide) o carcinoma epidermoide *in situ*. Además, hay hiperpigmentación en el epitelio (véase cap. 113).

Tratamiento. Consiste en la aplicación de 5-fluorouracilo o imiquimod o bien electrofulguración y curetaje.

Figura 159-8. Infección por VPH: condilomas acuminados.

Lesiones vesiculoampollares

Herpes simple

Es una infección muy común, sumamente contagiosa, que puede pasar inadvertida, causada por un virus DNA de la familia Herpesviridae, el virus del herpes simple (HSV-2), que puede provocar eritema multiforme como un fenómeno de hipersensibilidad (cap. 105).

Se caracteriza por cúmulos de vesículas, que se erosionan con facilidad y cubren la mucosa con una membrana amarillenta. La primoinfección puede pasar inadvertida o acompañarse de fiebre, artralgias, cefalea, adenopatía cervical y dispareunia. La infección herpética es recurrente; puede desencadenarse por traumatismo o fatiga, o coincidir con la menstruación. En las embarazadas que padecen esta infección el recién nacido puede quedar infectado en el momento del paso por el canal del parto.

El diagnóstico diferencial debe hacerse de pénfigo vulgar, eritema multiforme y estomatitis aftosa recurrente.

Tratamiento. Es sintomático, durante las primeras 48 h se administra aciclovir a dosis de 400 mg c/8 horas o 200 mg cinco veces al día por vía oral para acortar la evolución del cuadro y evitar complicaciones.

Herpes zóster

Es una reactivación del virus varicela zóster (VZV) o virus del herpes humano tipo 3 (HHV-3). Las lesiones son vesículas unilaterales muy dolorosas que progresan a úlceras siguiendo la trayectoria de un nervio sensitivo.

Tratamiento. Consiste en aciclovir, 800 mg/oral cinco veces al día durante siete días o famciclovir, 500 mg/oral cada 8 horas durante siete días. Para la neuralgia residual se puede usar gabapentina (1 800-3 600 mg/día), pregabalina (150-600 mg/día), amitriptilina (165 mg/día).

Pénfigo vulgar

Es una enfermedad autoinmune que afecta la piel y las mucosas oral y genital en adultos, con predominio en mujeres (cap. 38). Está documentada la presencia de autoanticuerpos contra las desmogleínas 1 y 3 que se encuentran en los desmosomas que unen a los queratinocitos; dependiendo

booksmedicos.org

Figura 159-9. Pénfigo vulgar: presencia de exulceraciones.

de cuáles de esas proteínas sean antigénicas se originan los dos grandes grupos clínicos de pénfigo: foliáceo (desmogleína 1) o vulgar (desmogleína 3). En el pénfigo foliáceo no se afectan las mucosas, y en el vulgar se observan eritema, vesículas, o ampollas o ambas; exulceraciones (figs. 159-9 y 159-10) y costras; se observa signo de Nikolsky.

En algunos casos de pénfigo vegetante (variante del vulgar), puede haber lesiones de aspecto tumoral o placas engrosadas hipertróficas. En 35% de los casos de pénfigo vulgar en la piel existe afección de la mucosa vulvovaginal.

Se acompaña de dolor, sensación urente, dispareunia, flujo y olor fétido. Los sitios más afectados son los labios menores y mayores, y el tercio inferior de la vagina, pero puede afectar toda la vulva y hasta el cérvix; en estos casos el diagnóstico por medio de estudio citológico vaginal puede ser difícil, y malinterpretarse como carcinoma epidermoide *in situ*. El estudio histopatológico muestra células acantolíticas dentro de una ampolla intraepitelial.

Tratamiento. Es sistémico; consta de corticoides, azatioprina (véase cap. 169), ciclosporina (véase cap. 169), metotrexato (véase cap. 169) o micofenolato de mofetilo y tratamiento tópico de sostén. Si hay poca respuesta a los medicamentos mencionados se pueden emplear medicamentos con un receptor soluble del TNF (Embrel) o anticuerpos monoclonales quiméricos como el rituximab o inmunoglobulina por vía intravenosa.

Eritema pigmentado fijo

Es una reacción a medicamentos que se caracteriza por presentarse en el mismo sitio cuando recurre; está constituida por una lesión eritematosa sobre la que se forman ampollas o vesículas que se resuelven dejando hiperpigmentación azul-grisácea, característica (fig. 159-11), se acompaña de ardor y dolor.

Los medicamentos que se han relacionado con mayor frecuencia a esta lesión son: sulfonamidas, antiinflamatorios no esteroideos, tetraciclinas, salicilatos, penicilinas, minociclinas o doxiciclina.

El estudio histopatológico muestra vacuolización de la capa basal, con formación de una ampolla subepidérmica, necrosis epitelial, con queratinocitos disqueratósicos, y presencia de pigmento melánico y melanófagos en el corion (que corresponde a la dermis en las mucosas) superficial.

Tratamiento. Es importante instituir medidas que disminuyan las molestias, como esteroides potentes por vía tópica y cuidados específicos; se trata de identificar el medicamento que ocasiona las lesiones, suspender y evitarlo.

Eritema multiforme

Es un proceso inflamatorio agudo caracterizado en la piel por lesiones acrales, con eritema, pápulas, vesículas, ampo-

Figura 159-10. Pénfigo vulgar: ampollas en el monte de Venus.

Figura 159-11. Eritema pigmentado fijo.

booksmedicos.org

llas y placas urticarianas; se observan lesiones en "diana". Puede asociarse con lesiones en las mucosas oral, genital, anal y conjuntival. En la mucosa vulvar se manifiesta con vesículas o ampollas que se rompen con rapidez y dejan exulceraciones.

La gravedad es variable; dependiendo de su intensidad y extensión se clasifica en mayor y menor (cap. 12). Evoluciona en 2 a 4 semanas y es recurrente.

La causa se relaciona con medicamentos (sulfas y anticonvulsivos), virus del herpes simple y *Mycoplasma pneumoniae*.

El diagnóstico diferencial se hace con pénfigo vulgar. El estudio histopatológico muestra necrosis de queratinocitos, edema en el corion, formación de vesículas o ampollas subepiteliales, infiltrado perivascular e intersticial por linfocitos, y edema de la pared de los vasos sanguíneos. Evoluciona en 3 a 4 semanas, puede haber recidivas.

Tratamiento. Alrededor del 50% de los pacientes no necesita tratamiento porque presenta resolución espontánea. En los casos graves con afección cutáneo-mucosa se requiere hospitalización, administración de inmunoglobulina IV, esteroides sistémicos, cuidados de equilibrio hidroelectrolítico, nutrición y antisépticos por vía tópica; se usan antivirales si se relaciona con infección herpética.

Aftosis recurrente

Las aftas en la vulva se presentan con menos frecuencia que en la cavidad oral, y se clasifican también como tipo menor, mayor o herpetiforme. Cuando se presentan en los dos sitios se llaman úlceras bipolares o aftosis bipolar. Se manifiestan principalmente en mujeres jóvenes con dos o más úlceras ovaladas, grandes y profundas, cubiertas por una seudomembrana blanquecina y rodeadas por un halo de eritema (fig. 159-12). Son muy dolorosas y recurrentes, y pueden acompañarse de fiebre, mal estado general y síntomas digestivos o respiratorios; se localizan principalmente en el vestíbulo y la cara interna de labio menor. Pueden dejar cicatriz (véase cap. 105).

Se desconoce la causa; se considera una respuesta citotóxica exagerada contra el epitelio mucoso, no hay asociación con otra enfermedad, se ha relacionado con infecciones, alteraciones nutricionales como avitaminosis B, anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de folatos, enfermedad celiaca o manifestación de la enfermedad de Behçet.

El diagnóstico es clínico, el estudio histopatológico revela inflamación aguda y crónica inespecífica, pero sirve para excluir otras entidades que presentan úlceras y exulceraciones y tienen datos histológicos característicos, como el pénfigo, el penfigoide de mucosas, liquen plano erosivo o eritema multiforme.

Tratamiento. Pueden usarse esteroides por vía tópica o intralesional; en casos graves se usan por vía oral, durante 7 a 10 días, talidomida (con anticoncepción estricta, cap. 82) (véase cap. 169), colchicina (véase cap. 169), dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169), o prednisona, esta última en dosis de 40 mg/día.

Figura 159-12 Aftas mayores cubiertas por fibrina.

Penfigoide

Es una enfermedad mucocutánea, crónica y recurrente, de causa autoinmune. Se incluye entre las enfermedades de la zona de la membrana basal porque se presenta producción de autoanticuerpos contra dos antígenos que se encuentran en dicha zona: mayor del penfigoide (BP230), y menor del penfigoide (BP180), que dan lugar al penfigoide ampolloso y penfigoide gestacional. En la variante de las mucosas o penfigoide ampollar cicatrizal, que es el que se presenta en la mucosa vulvar, se forman autoanticuerpos contra los antígenos BP180, laminina 5 (laminina 332) y epiligrina; esta última es un componente proteínico de la lámina lúcida e integrante de la zona de la membrana basal, ubicada en las placas de hemidesmosomas de los queratinocitos basales (véase el esquema 1-2).

Afecta a mujeres adultas y niñas, en quienes la sospecha clínica de este padecimiento por lo regular es baja; se observan eritema, erosiones y úlceras (fig. 159-13) en la mu-

Figura 159-13. Penfigoide.

booksmedicos.org

cosa vulvovaginal, con tendencia a cicatrización y a formación de sinequias y retracciones. Las lesiones son muy dolorosas; esto genera dispareunia, y dolor durante la micción. En el estudio histológico se aprecia una ampolla subepidérmica con numerosos eosinófilos en el corion y dentro de la ampolla. El estudio de inmunofluorescencia directa muestra IgG y C3. El diagnóstico clínico diferencial es con liquen plano erosivo.

Tratamiento. Se indican esteroides por vía tópica y sistémica, dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169) e inmunosupresores, inmunoglobulina por vía intravenosa y rituximab. En las niñas se ha reportado éxito con el tacrolimus tópico.

Lesiones pigmentadas

Melanosis racial

No es propiamente una enfermedad, es una pigmentación asintomática; constitucional, familiar y racial. Se presenta en el fototipo de piel IV-VI en 40% de la población mexicana. La presentación es en labios mayores y menores con pigmentación café oscuro o gris oscuro (fig. 159-14).

En el estudio histopatológico se observa hiperpigmentación de la capa basal del epitelio.

Tratamiento. No se requiere.

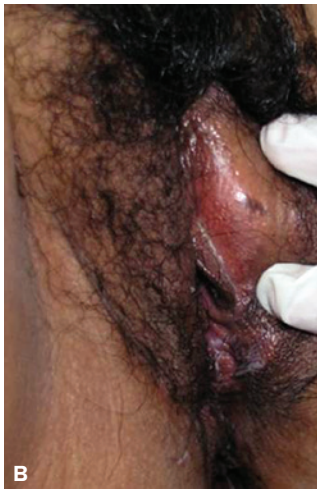
Melanosis de las mucosas

Lentigines

Son lesiones asintomáticas pequeñas, múltiples, bien circunscritas, de menos de 5 mm de diámetro, de color café claro u oscuro, que se encuentran en la mucosa vulvar, en cara interna de labios mayores (fig. 159-15A, B y C). Se presenta en 27% de las personas con piel morena, y en 7% de las de piel blanca. El estudio histopatológico muestra epitelio plano estratificado que adopta un patrón lentiginoso, con hiperpigmentación de la capa basal.

Tratamiento. No se requiere.

Figura 159-14. Melanosis racial.



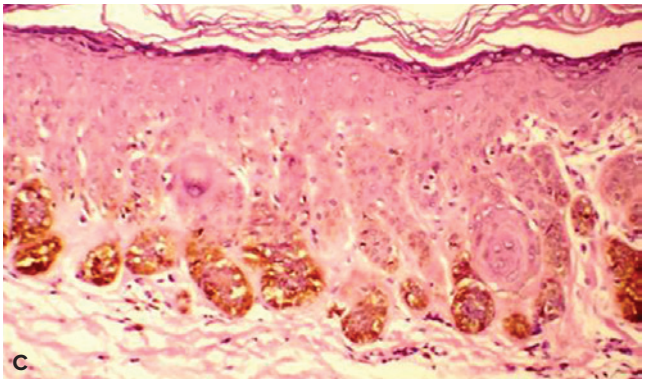


Figura 159-15. **A** y **B.** Lentigines. **C.** Lentigines: estudio histopatológico (HE 40×).

Melanosis vulvar

Es una pigmentación irregular que se presenta en la mucosa vulvar, en el labio mayor, constituida por una mancha de color café o negra, mal delimitada, mayor de 3 mm y por lo general única y asintomática (fig. 159-16A, B y C). Se presenta en 21% de las pigmentaciones vulvares.

En el estudio histopatológico se presenta un epitelio plano estratificado con acantosis irregular e hiperpigmentación de la capa basal, con aumento leve del número de melanocitos; en el corion se observan pigmento melánico y melanófagos. El diagnóstico diferencial es el melanoma.

Tratamiento. Se sugiere la extirpación para realizar el diagnóstico de certeza con el estudio histopatológico.

Lesiones melanocíticas

La proliferación de melanocitos en la región vulvar puede presentarse como lesión benigna que corresponde a los nevos; o maligna, que se denomina melanoma.

Los nevos están constituidos por melanocitos que se reúnen en nidos de diferentes tamaños y se localizan sólo en la epidermis, en la epidermis y la dermis o exclusivamente en la dermis o el corion. Son poco frecuentes, corres-

booksmedicos.org

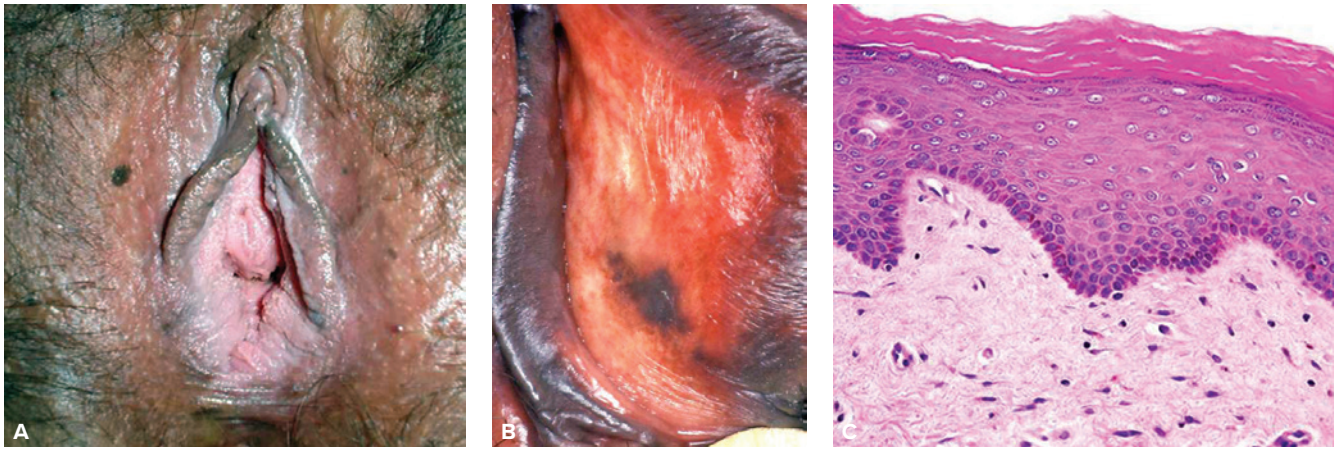


Figura 159-16. **A.** Melanosis vulvar. **B.** Melanosis vulvar: acercamiento. **C.** Melanosis vulvar: estudio histopatológico (HE 40×).

ponden a 7% de las lesiones pigmentadas en el área. Pueden ser únicos o múltiples, congénitos o adquiridos, se manifiestan entre la tercera y quinta décadas de la vida; son de crecimiento lento y asintomáticos.

Se localizan principalmente en el monte de Venus y los labios mayores, como lesiones pigmentadas, planas o elevadas, de superficie lisa, bien delimitados, de forma y tamaño variables (fig. 159-17). Cuando sobrepasan el tamaño de 6 mm y son irregulares se les llama nevo atípico tipo genital.

Se observan nidos de melanocitos regulares, cohesivos, sin atipia; por su localización se clasifican en nevos de unión, compuesto e intradérmico o intramucoso. Los nevos de unión se encuentran en la parte baja del epitelio, dan lugar a los nevos compuestos y pueden llegar a ser intramucosos.

El nevo atípico tipo genital presenta un patrón lentiginoso con atipia celular y diseminación de los melanocitos en el epitelio; puede confundirse con melanoma.

Tratamiento. Es quirúrgico cuando el diagnóstico clínico no es evidente.

Queratosis seborreica

Es una neoformación epitelial poco frecuente en la región vulvar. Se presenta alrededor de los 60 años de edad, por lo general es única y en esta área, cuando se relacionan con el VPH, las lesiones son numerosas. Habitualmente se encuentra en el monte de Venus, los labios mayores o los labios menores. Se presenta como placas queratósicas hiperpigmentadas, de color café oscuro o negro, condescamación en su superficie y de tamaño variable (fig. 159-18).

En el estudio histopatológico se observan mantos de células basaloides y escamosas, hiperqueratosis, seudoquistes córneos e hiperpigmentación. El diagnóstico diferencial comprende melanoma y carcinoma basocelular pigmentado.

El diagnóstico se confirma con el estudio histopatológico que revela datos semejantes a los que se observan en los otros sitios donde se presenta (cap. 152): células epiteliales basófilas, dispuestas en cordones o mantos, con o sin pigmento melánico.

Tratamiento. Después de tener la certeza diagnóstica con el estudio histopatológico, el tratamento es con curetaje, electrofulguración o aplicación de nitrógeno líquido.

Melanoma

Es la neoplasia maligna originada en los melanocitos. Constituye 1.3 a 10% de los tumores malignos en vulva.

Se desconoce la causa, porque en esta área anatómica no puede atribuirse a los factores vinculados en las otras

Figura 159-17. Nevos melanocíticos múltiples.

Figura 159-18. Queratosis seborreica.

booksmedicos.org

regiones (cap. 154). La edad de presentación es alrededor de los 50 años de edad. La localización más frecuente es el labio menor, uretra, clítoris, labio mayor, vagina, introito y cérvix. La lesión es una mancha pigmentada, irregular, mal delimitada, asimétrica, de color negro brillante, o bien una tumoración que puede ulcerarse (fig. 159-19A y B). Alrededor de 20% de los melanomas vulvares son multifocales, y 25% es amelanótico. Casi todas las lesiones son asintomáticas.

El estudio histopatológico muestra melanocitos atípicos en nidos, con mitosis anormales, localizados en el epitelio o en el corion, dependiendo del tipo histológico de que se trate, y del índice de profundidad de Breslow.

Tratamiento. Es oncológico: vulvectomía simple, vulvectomía radical o hemivulvectomía radical con disección ganglionar, el tipo de cirugía depende de la profundidad del tumor (nivel de Breslow) y de invasión ganglionar. En presencia de enfermedad avanzada se usan radioterapia y quimioterapia como paliación. Se ha empleado inmunoterapia adyuvante con interferón (IFN)-α2b que prolonga el tiempo sin recidiva y aumenta la supervivencia.

El melanoma vulvar metastatiza en etapas tempranas y la supervivencia a cinco años es de menos de 61%, la menor en relación a otras regiones de la piel.

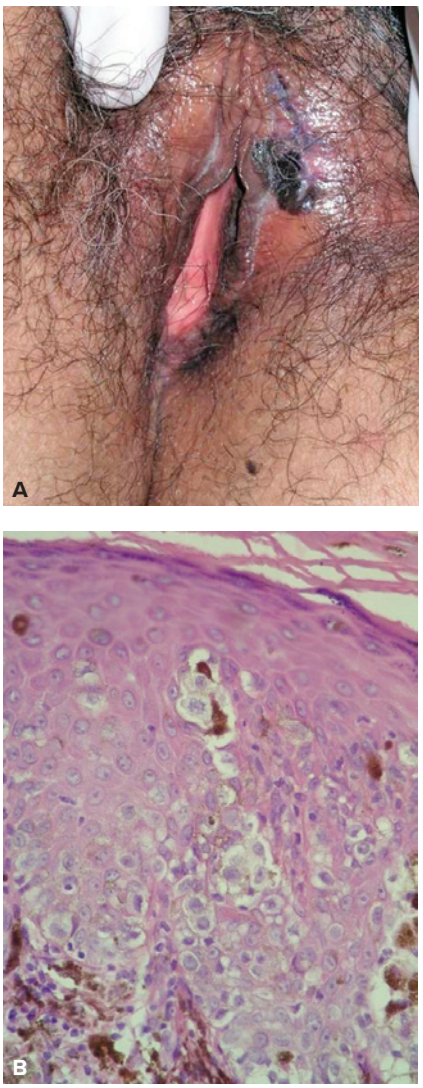


Figura 159-19. **A.** Melanoma en la cara interna del labio mayor. **B.** Melanoma, estudio histopatológico (HE 40x).

Carcinoma basocelular pigmentado

El carcinoma basocelular es el tumor más frecuente en la piel expuesta al sol, pero en la región vulvar es poco frecuente. Corresponde a 2 a 3% de los tumores malignos en la vulva. Se presenta alrededor de los 66 años de edad; se considera un tiempo de evolución de cinco años antes de hacer el diagnóstico. Por lo general la lesión es única. Se localiza en monte de Venus, los labios mayores o el introito, y se manifiesta como placas o neoformaciones nodulares, del color de la mucosa o pigmentadas, bien delimitadas, con borde en la periferia; puede ulcerarse y el tamaño es variable, dependiendo del tiempo de evolución (fig. 159-20).

En estos tumores la causa no es clara, dado que no existe exposición a las radiaciones ultravioleta; se ha vinculado con traumatismo local, irritación crónica, exposición a radiaciones ionizantes por tratamiento de carcinoma epidermoide previo, o presencia de liquen escleroso, no se ha descrito relación con el VPH.

Tratamiento. Consiste en la escisión quirúrgica, cirugía micrográfica, o aplicación de imiquimod. La enfermedad maligna es local; las metástasis son poco frecuentes, pero se han reportado más casos que en otras localizaciones. En alrededor de 20% de las pacientes se presenta recurrencia.

Neoplasias no pigmentadas

Neoplasias benignas

Estas neoplasias se clasifican en lesiones quísticas y sólidas, y estas últimas pueden ser de origen epitelial o mesenquimatoso (esquema 159-2).

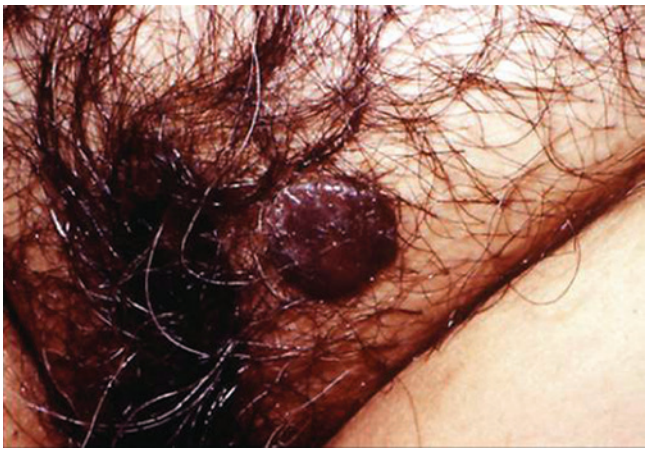
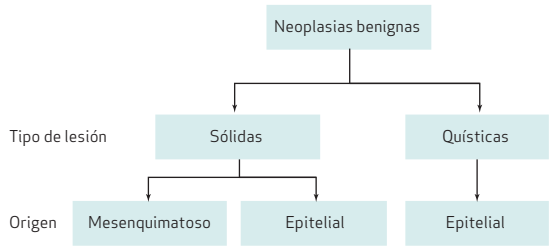


Figura 159-20. Carcinoma basocelular pigmentado.

booksmedicos.org



Esquema 159-2. Clasificación de los tumores benignos.

Lesiones quísticas

Corresponden a las originadas en la glándula de Bartholin y los quistes epidermoide, mucinoso y sebáceo.

Quiste epidermoide

Es una lesión solitaria o múltiple que se origina por la dilatación de un infundíbulo folicular que se llena de queratina; se presenta principalmente en los labios mayores; puede tener un aspecto blanquecino, amarillento o del color de la piel; de superficie lisa; el tamaño inicial es pequeño y va aumentando de manera paulatina (figs. 159-21A y B). Con el traumatismo se puede inflamar o romper, y provocar una reacción a cuerpo extraño.

El estudio histopatológico muestra una cavidad quística con epitelio plano estratificado y queratinizado con láminas laxas de queratina en su interior.

Tratamiento. Si existe reacción a cuerpo extraño se requiere tratamiento con antibióticos y antiinflamatorios para aliviar el dolor y las molestias. El tratamiento definitivo es quirúrgico, con escisión simple.

Quiste mucoso o vestibular

Se origina por persistencia del epitelio del seno urogenital o de las glándulas vestibulares menores (fig. 159-22A). Se localiza en la región vestibular de la vulva; por lo general es solitario.

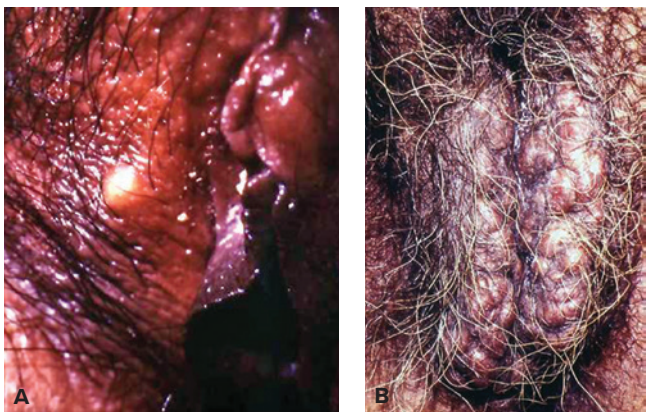


Figura 159-21. **A.** Quiste epidermoide solitario. **B.** Quistes epidermoides múltiples.

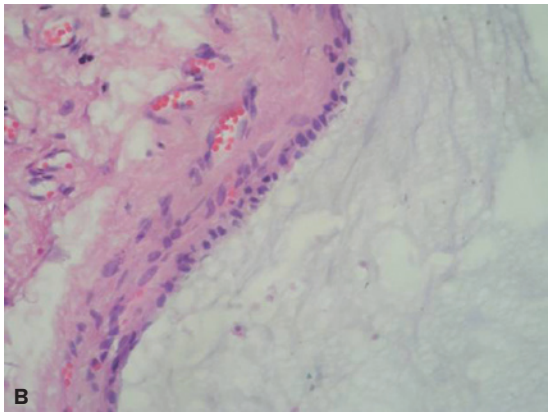


Figura 159-22. **A.** Quiste mucoso. Lesión de aspecto quístico, translúcida-azulada. **B.** Quiste mucoso: estudio histopatológico (HE 40×).

Es una lesión quística de 2 mm a 2 cm, que puede ser de color amarillento, translúcido o azulado, que al romperse deja salir un material mucoso claro; es asintomático.

El estudio histopatológico muestra una cavidad quística limitada por un epitelio cilíndrico estratificado, con células secretoras de mucina (fig. 159-22B).

Tratamiento. Es quirúrgico, cuando ocasiona molestias.

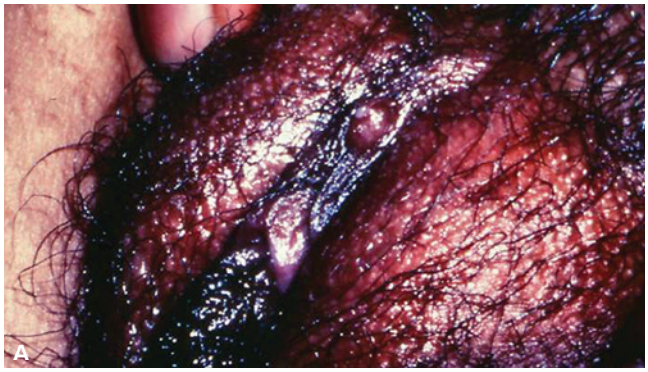
Lesiones sólidas

Entre las lesiones sólidas de origen epitelial se encuentran las siguientes.

Hidradenoma papilar

Es un tumor poco frecuente que se presenta predominantemente en la región genital (78% de los casos) o perianal (22%), pero se ha descrito en el párpado. En vulva se observa en los labios mayor y menor. Se manifiesta como una neoformación nodular de 0.5 a 2 cm, en domo, firme, de superficie lisa, del color de la piel o ligeramente eritematoso (fig. 159-23A). En ocasiones puede ser translúcido y tener aspecto de quiste; es asintomático. Si hay traumatismo ocasiona dolor y puede sangrar.

booksmedicos.org



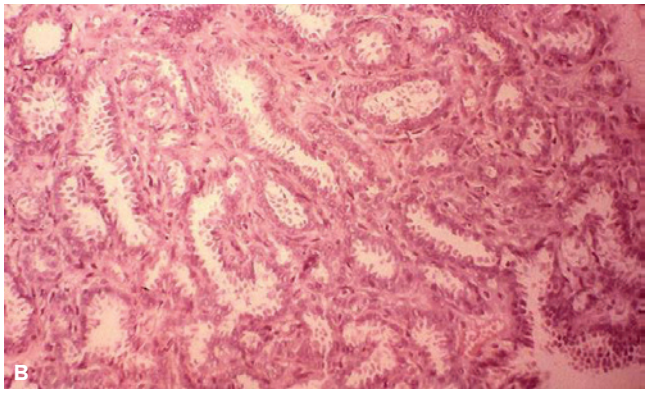
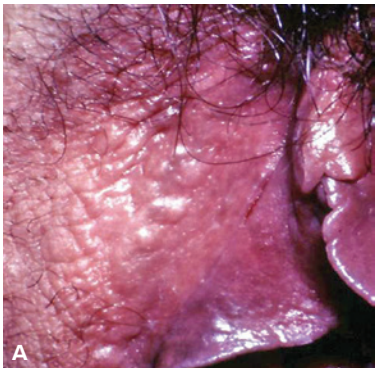


Figura 159-23. **A.** Hidradenoma papilar: ubicación característica. **B.** Hidradenoma papilar: estudio histopatológico (HE 40×).



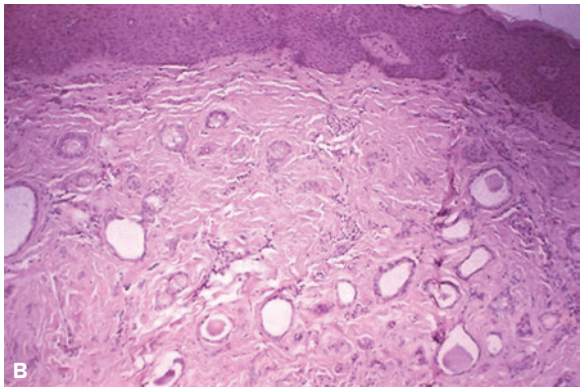


Figura 159-24. **A.** Siringomas. **B.** Siringomas: estudio histopatológico (HE 40×).

Durante mucho tiempo se atribuyó su origen a las glándulas sudoríparas apocrinas; en la actualidad se ha atribuido a las glándulas semejantes a las mamarias que se encuentran en este sitio.

Se observan epitelio de 1 o 2 capas cilíndrico apocrino, decapitación apical, células con abundante citoplasma granular y eosinófilo, y puede haber fibrosis focal de estroma adyacente (fig. 159-23B). Se han descrito los siguientes porcentajes de elementos: glandulares (7%), papilares (68%) y mixto (21%).

Tratamiento. Es quirúrgico con escisión simple.

Siringomas

Son tumores benignos que se derivan de las glándulas sudoríparas ecrinas. Se manifiestan en mujeres después de la pubertad, pero existen casos descritos en niñas. Su localización más frecuente es en los párpados. Cuando aparecen en la región genital afectan los labios mayores, se considera que tienen receptores hormonales para progesterona y estrógenos, con resultados contradictorios.

Se reportan tres formas clínicas: 1) papular, la presentación más frecuente, con lesiones múltiples, pequeñas (1 a 4 mm), amarillentas (fig. 159-24A). 2) como placas liquenificadas, que semejan liquen simple crónico 3) la variante tipo milia de aspecto quístico blanquecinas. Son pruriginosos.

En el estudio histológico a nivel del corion se ven cordones y estructuras quísticas pequeñas, con material amorfo en su interior; la pared está compuesta por 1 o 2 hileras de células cúbicas con citoplasma pálido o eosinófilo, y luz central con cutícula rodeada de estroma fibroso (fig. 159-24B). Los agregados epiteliales pueden adoptar la forma de coma que es característico de esta entidad. Las células son positivas para citoqueratinas CK7 y CK10, con técnica de inmunohistoquímica, lo que manifiesta su origen ecrino.

Tratamiento. Puesto que el tratamiento tiene éxito limitado, sólo se intenta cuando las lesiones son sintomáticas. Se han empleado esteroides por vía tópica cuando hay prurito; láser de CO_2, solo o combinado con ácido tricloroacético, curetaje, dermabrasión, criocirugía y electrodesecación.

Entre las lesiones sólidas de origen mesenquimatoso se encuentran las siguientes:

Fibromas

Los más frecuentes en esta zona son los fibromas pediculados, pólipo fibroepitelial o acrocordon, si sus dimensiones son de milimetros; son del color de la piel, blandos, depresibles, y de tamaño variable; cuando tienen un mayor tamaño son pedunculados, se presentan con mayor frecuencia en los pliegues inguinales y se llaman pólipos fibroepiteliales, que son excepcionales en la superficie del monte de Venus o labios mayores (fig. 159-25).

booksmedicos.org

Figura 159-25. Fibroma blando.

Figura 159-26. **A** y **B.** Malformación vascular. **C.** Angiomas seniles.

Tratamiento. Quirúrgico con escisión o corte simple.

Hemangiomas y malformaciones vasculares

En la vulva se puede presentar cualquier tipo de malformación vascular o angiomas como los que se describen en el capítulo 144.

Los *angiomas en cereza* son las malformaciones más frecuentes en mujeres mayores de 40 años de edad, en el pubis y los labios mayores. Se presentan como lesiones por lo general asintomáticas, de 3 a 6 mm, y de color rojo o violáceo (fig. 159-26).

En el estudio histopatológico se observan vasos capilares dilatados.

Tratamiento. No se requiere, excepto que presenten sangrado, en cuyo caso se procede a extirpación quirúrgica simple o electrofulguración.

Los *angioqueratomas* se pueden presentar en esta área, pero son más frecuentes en varones.

Linfangiomas

Son malformaciones que consisten en ectasias o hiperplasias linfáticas o lesiones secundarias a obstrucción linfática por edema crónico; se localizan principalmente en los labios mayores; son pequeñas lesiones de aspecto nodular, rojizas o pálidas. A veces se observan lesiones semejantes a vesículas, pero pueden ser tumorales, verrugosos, vegetantes o papilomatosos.

Neoplasias malignas

Las neoplasias malignas que se presentan en este sitio son el carcinoma epidermoide, la enfermedad de Paget extramamaria, el carcinoma basocelular y el melanoma maligno.

Carcinoma epidermoide

Es el tumor maligno más frecuente en la vulva; corresponde a 90% de los casos. El carcinoma escamoso de vulva comprende dos entidades etiopatogénicas diferentes: La infección por el virus del papiloma humano (VPH) que se asocia causalmente a una proporción de carcinomas de vulva, el resto se desarrolla a partir de lesiones precursoras secundarias a dermatopatías crónicas como liquen escleroso y liquen plano. Afecta las mucosas y submucosas, la morfología es muy variada, se presenta como lesiones eritematosas, blanquecinas, atróficas, exulceradas o lesiones tumorales exofíticas de crecimiento rápido (fig. 159-27).

En estas entidades las alteraciones histológicas se localizan dentro del epitelio, y constan de alteración de la estructura y forma de los queratinocitos, que presentan atipia, mitosis anormales, necrosis y queratinización individual, y más tarde infiltran el corion y se hacen invasivos.

La NIV se subdivide en dos categorías histológicas con diferencias tanto clínicas como epidemiológicas. La NIV tipo común, condilomatosa, basaloide o mixta, generalmente relacionado con VPH (16 y 18) y la NIV tipo diferenciado (cuadro 159-1).

booksmedicos.org

Cuadro 159-1. Tipos clínico-patológicos de la neoplasia vulvar intraepitelial

Tabla 1. Tipos clínico-patológicos de la neoplasia vulvar intraepitelial (NIV)		
Tipo histológico NIV	VPH NIV tipo común	No VPH NIV tipo diferenciado
Edad	20-40 años	> 40 años
Presencia de VPH	+++	-
Condilomas	+	-
Citología anormal	+	-
Inmunodepresión, VIH	+	-
Focos lesionales	Múltiple	Único
Neoplasias asociadas del TGI	++	-
Asociación con dermatosis inflamatorias	-	++
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Marcadores moleculares	Integración VPH p16 y p14	Mutación p53

NIV, neoplasia intravulvar; TGI, tracto genital inferior; VPH, virus del papiloma humano.

Modificado de AEPCC-Guía: Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). Publicaciones AEPCC, noviembre 2015" ISBN 978-84-608-3825-8 Edición: 1ª, noviembre 2015 Copyright@ AEPCC 2015

Tratamiento. Depende del tipo y estadio de la neoplasia. En la fase intraepitelial se usa escisión quirúrgica, aplicación de 5-fluorouracilo o imiquimod por vía tópica. En las fases invasivas el tratamiento es quirúrgico oncológico.

Enfermedad de Paget

Se clasifica en mamaria y extramamaria. La forma mamaria predomina en mujeres entre los 40 y 60 años de edad, y afecta el pezón o la areola. La forma extramamaria, que puede ser primaria o vincularse a un carcinoma de origen genitourotelial, se presenta luego de los 50 años; es más frecuente en mujeres que en varones, y afecta vulva, pene y escroto, periné, ombligo, axila, párpado o canal auditivo. Se manifiesta como placas eritematosas con descamación, erosionadas, pruriginosas, de lento crecimiento, que pueden confundirse con dermatosis inflamatorias (fig. 159-28A).

Figura 159-27. Carcinoma epidermoide invasivo.

En la epidermis se observan células claras, grandes, dispersas, de núcleo grande pleomórfico e hipercromático, con nucleolos aparentes; presentan mucina y son PAS-positivas o azul alciano-positivas. Los anticuerpos empleados en el estudio inmunohistoquímico son para citoqueratina 7 y el oncogén *c-erb* 2 (fig. 159-28B). Las células neoplásicas también pueden observarse en los folículos pilosos y en los conductos de las glándulas sudoríparas.

Tratamiento. Es quirúrgico si la lesión es pequeña o está bien limitada; si no se usa la técnica de cirugía micrográfica, se aplica 5-fluorouracilo o imiquimod, o se da radioterapia.

159b Enfermedades de los genitales masculinos

Introducción

La piel del pene constituye una fina envoltura, fácilmente deslizable sobre los planos profundos y con una coloración ligeramente más obscura que la del resto del tegumento. En la zona más distal se encuentra el prepucio, que forma un manguito cutáneo envolviendo al glande mediante el surco balanoprepucial, y otra anterior libre conocida con el nombre de orificio prepucial. El glande tiene una configuración cónica con un vértice u orificio del meato uretral y una base a modo de relieve circular y saliente llamado corona del

booksmedicos.org

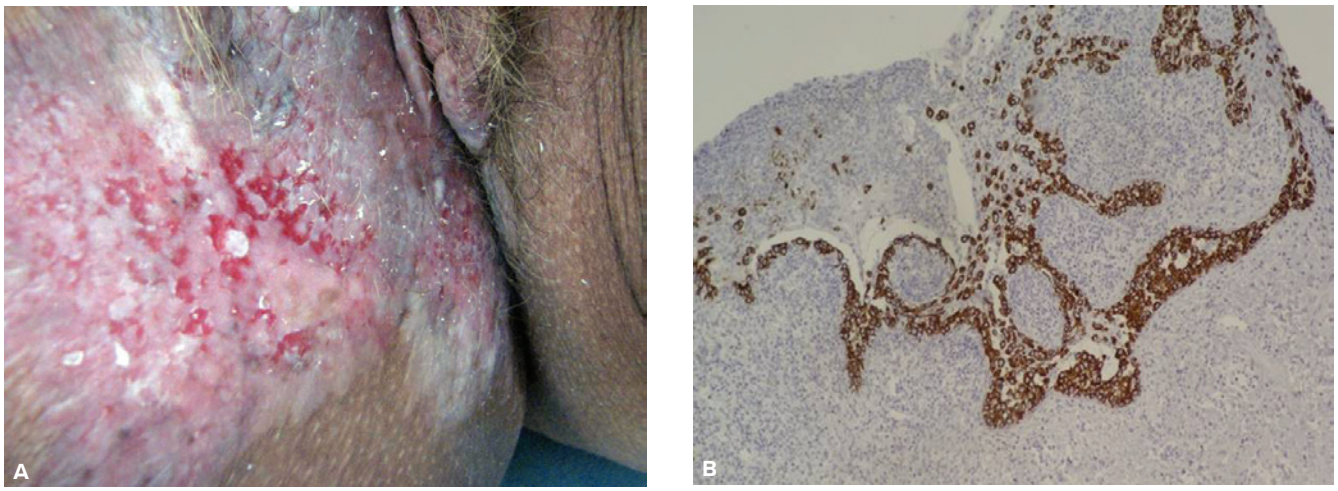


Figura 159-28. **A.** Enfermedad de Paget extramamaria. **B.** Enfermedad de Paget: inmunotinción para citoqueratina 7 (40×).

glande. En su cara inferior se observa un surco mediolongitudinal, en el cual en su parte más proximal se inserta el frenillo. El glande está recubierto de una fina mucosa en cuya superficie hay abundantes papilas (fig. 159-29). En la submucosa de la corona y del surco balanoprepucial están las glándulas de Tyson que secretan una sustancia llamada esmegma. En los varones con frenillo corto, fimosis o sin circuncidar, se acumula en el espacio balanoprepucial. En los varones circuncidados su limpieza es más sencilla. Si la higiene no es adecuada, provoca irritación e inflamación del glande (balanitis), del prepucio (postitis) o de ambos (balanopostitis).

Las dermatosis del área genital son muy variadas, van desde lesiones benignas simples hasta aquellas más complejas, con repercusiones sistémicas o lesiones premalignas, como indica el cuadro 159-2.

Independientemente de su gravedad, despiertan un grado de ansiedad significativo en la mayoría de los pacientes, lo que requiere diagnóstico preciso basado sobre todo en la historia clínica y sexual, así como en el examen físico apropiado. Eventualmente, son necesarios exámenes complementarios y biopsia para una conclusión diagnóstica.

Lesiones benignas

Pápulas perladas

Papilas coronales o pápulas peneanas perláceas, son angiofibromatosas, exofíticas, con un tamaño promedio de entre 1 a 2 mm, pueden estar acuminadas o dispuestas en forma anular, de coloración rosada, amarillenta o color piel. Su prevalencia es del 14 a 48%. Se observan sobre to-

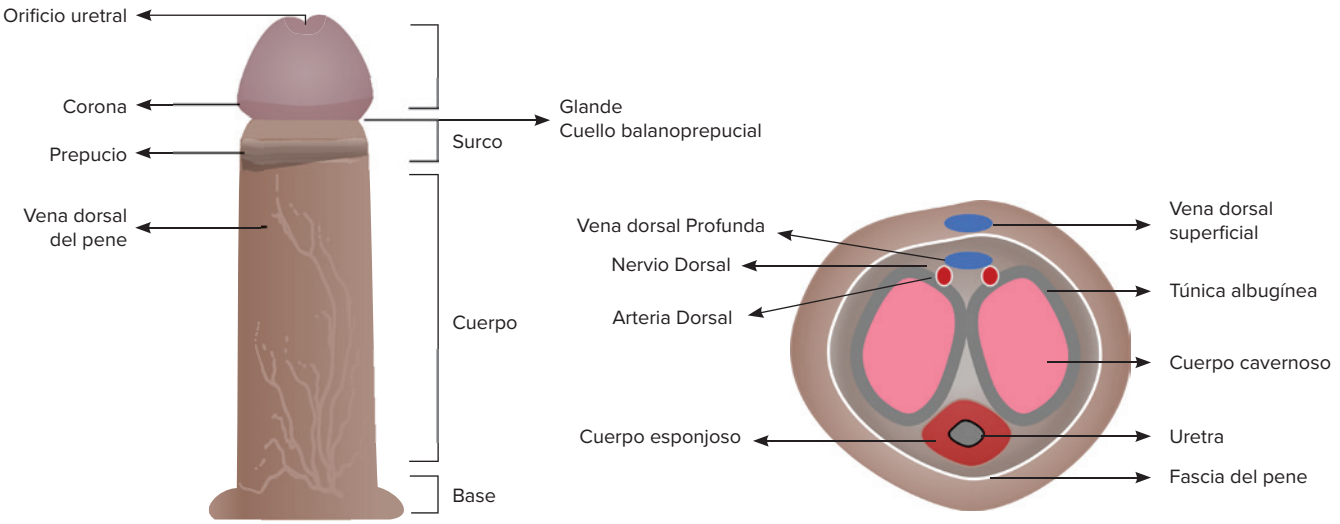


Figura 159-29. **A.** Esquema longitudinal del pene. **B.** Corte transversal del pene.

booksmedicos.org

Cuadro 159-2. Clasificación de las principales dermatosis en genitales masculinos.

Inflamatorias	Infecciosas		Lesiones benignas	Lesiones malignas y premalignas
Vitiligo	**Bacterianas**	**Balanitis**	Pápulas de Fordyce	
			Acrocordones	
	Impétigo	Balanitis de Zoon	Queratosis seborreicas	Eritroplasia de Queyrat
	Eritrasma	Balanitis por *Candida*	Quistes epidérmicos	
	Celulitis y erisipela		Calcinosis idiopática escrotal	
	Gonorrea	Balanitis xerótica		
Liquen plano	Gangrena de Fournier	**Lesiones vasculares**	Pápulas perladas	Papulosis bowenoide
	Chancroide		Nevos	
	Sífilis	Hemangiomas	Acantosis *nigricans*	
	Granuloma inguinal	Angioqueratomas de Fordyce	Liquen simple crónico	
	Linfogranuloma venéreo	Angioqueratomas de Fabry		
		Flebitis de Mondor		
		Lagos venosos		
		Linfedema		
		Linfaectasia		
Liquen escleroso	**Fúngicas**	**Úlceras no infecciosas**		Enfermedad de Bowen
				Carcinoma epidermoide
	Candidiasis	Síndrome de Behcet		
	Tiña genital	Pioderma gangrenoso		
	Micosis profundas			
Dermatitis por contacto	**Víricas**	**Farmacodermias**		Carcinoma basocelular
Hidradenitis supurativa	Herpes simple	Steven-Johnson		Melanoma
	Herpes zóster	Eritema pigmentado fijo (fig. 159-30)		
	Condilomas			
	Molusco contagioso	NET		
Psoriasis	**Parásitos y protozoos**		**Psicodermatosis**	Kaposi
Dermatitis seborreica			Síndromes de disestesia y dolor crónico genital	Buschke-Lowenstein
	Escabiosis			
	Pediculosis			
	Tricomoniasis			
	Leishmaniasis			
	Amebiasis			
Artritis reactiva	**Tuberculosis**		**Iatrogénicas**	Paget extramamario
			Síndrome del escroto rojo	

booksmedicos.org

Figura 159-30. Eritema pigmentado fijo en región inguinal y prepucio. Cortesía Dr. Ricardo Pérez Alfonso.

do en jóvenes no circuncidados, localizándose, en la mayoría de los casos, en el surco balanoprepucial (fig. 114-1). Su principal diagnóstico diferencial es con el condiloma acuminado. No presentan ninguna sintomatología y generalmente no necesitan tratamiento a excepción de aquellos pacientes que deseen removerlos por motivos estéticos (fig. 159-31). Se puede optar por la crioterapia, curetaje, electrofulguración y ablación con láser de CO_2, pudiendo dejar cicatriz residual o hipercromías postinflamatorias en fototipos más elevados.

Figura 159-31. Quiste epidérmico localizado en escroto. Cortesía Dr. Ricardo Pérez Alfonso.

Pápulas de Fordyce

Son anomalías de las glándulas sebáceas que se manifiestan como pequeños gránulos blancos coalescentes y a veces solitarios, localizados en cuerpo del pene, prepucio y glande. Son asintomáticos y su tratamiento es meramente de carácter estético, pudiendo ser utilizados retinoides tópicos, electrocoagulación y láser CO_2 (fig. 159-32).

Nevos

Son máculas hipercrómicas, de color marrón oscuro y forma bien delimitada, sus bordes son en general regulares. Sus diagnósticos diferenciales son, principalmente, los melanomas, verrugas, queratosis seborreica y carcinoma epidermoide. En la presencia de duda, la biopsia de la lesión está indicada, a fin de excluir enfermedad maligna.

Figura 159-32. **A.** Angioqueratomas de Fordyce, localizados en región escrotal. **B.** Linfedema y ectasia en región escrotal, secundaria a fístulas y abscesos recurrentes en paciente con hidradenitis.

booksmedicos.org

Acantosis *nigricans*

Consiste en el espesamiento e hiperpigmentación de la piel prepucial, escrotal y pliegues inguinales, asintomáticos. (fig. 116-2). Está relacionado a enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, síndrome metabólico, endocrinopatías, neoplasias y algunos fármacos, como niacina. No requiere tratamiento más que el control de la patología sistémica. Se pueden utilizar retinoides tópicos para mejorar el aspecto y coloración de las lesiones.

Queratosis seborreicas

Son lesiones tumorales y maculares benignas, aumentando su incidencia con la edad y en personas de tez oscura. Estas neoformaciones son inicialmente planas, pudiendo ser hipercrómicas con coloraciones castaño-oscuras. Quizá sean más claras, inclusive siendo del mismo color que la piel subyacente. Son de superficie aterciopeladas, grasientas al tacto, evolucionando muchas veces en lesiones verrugosas y exofíticas. En región inguinal suelen ser húmedas y menos queratósicas que las localizadas en escroto y cuerpo del pene.

El diagnóstico es clínico, sin embargo, en caso de duda se puede realizar una biopsia por rasurado. El tratamiento es quirúrgico (curetaje y electrofulguración).

Acrocordones

Lesiones pediculadas; de color piel, ligeramente pigmentada; localizadas en pliegues inguinales, son de aproximadamente 1-2 milímetros pudiendo alcanzar tamaños mayores. Común en personas obesas y con resistencia a la insulina, así también como en hipertensos (fig. 139-1). El diagnóstico es clínico y en pacientes con múltiples lesiones y afección a todos los pliegues, es necesario descartar una alteración metabólica. El tratamiento es quirúrgico, mediante el rasurado con tijeras o electrofulguración.

Liquen simple crónico

Afecta principalmente a personas entre la cuarta y quinta décadas de la vida, generalmente en personas con un componente psicogénico importante. Suele afectar el escroto y regiones inguinales y suprapúbicas. Se presenta como placas liquenificadas de tamaño variable. Las lesiones son secundarias al prurito constante en las mismas áreas, inducidas por el calor, sudor, enfermedades metabólicas y estrés psicológico (véase cuadro 159-3).

Además, puede presentarse en el transcurso de alguna dermatosis inflamatoria como psoriasis, eczema atópico y de contacto. El tratamiento se basa en interrumpir el ciclo de comezón y rascado subsecuente. Se debe orientar al paciente a controlar los factores desencadenantes. Hidratar la zona afectada con un hidratante a base de urea al 20% y ciclos cortos de corticosteroides de mediana potencia, de preferencia mometasona furoato al 0.1% debido a su bajo poder atrofogénico.

Cuadro 159-3. Principales causas de purito en región genital.

Prurito anal idiopático
Dermatitis atópica
Dermatitis de contacto
Dermatitis seborreica
Liquen simple crónico
Liquen escleroso
Líquen plano
Psoriasis
Impétigo
Eritrasma
Herpes simple
Candidiasis
Tiñas
Pediculosis
Escabiosis

Quistes epidérmicos

Los quistes epidérmicos con frecuencia se localizan en el escroto y cuerpo del pene.

En algunas ocasiones se presentan sobre cicatrices localizadas en el pene. Son neoformaciones benignas derivadas del ectodermo embrionario. Son de consistencia dura y por lo general asintomáticos. Su tratamiento es quirúrgico o conservador, debido a que no presentan ningún riesgo para el paciente, más allá del incomodo estético que generan.

Calcinosis escrotal idiopática

Nódulos asintomáticos múltiples en la piel del escroto cuyo contenido se caracteriza por presentar depósitos de calcio en la dermis del escroto. Su etiopatogenia no está bien establecida, algunos autores sugieren que se debe a la calcificación distrófica de estructuras preexistentes como quistes epidérmicos, dartros escrotal y quistes miliares de los ductus ecrinos. La teoría más aceptada es que se originan de quistes epidérmicos inflamados que se rompen causando depósitos de calcio alrededor de los detritos celulares. Afecta a jóvenes de entre 20 y 40 años, aunque hay reportes en la literatura de casos en un rango de 9 a 85 años.

Clínicamente, se manifiesta por nódulos de localización escrotal, de coloración amarillenta, que tienden a aumentar de tamaño y número, en forma lenta en años o décadas; presentan una consistencia dura a la palpación y ocasionalmente se rompen, eliminando a través de la piel un material blanquecino pastoso.

Suelen ser asintomáticos, aunque pueden acompañarse de prurito. El tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica, no obstante, se sugiere un manejo conservador debido a la naturaleza benigna de las lesiones.

booksmedicos.org

Balanitis

Consiste en cualquier proceso inflamatorio que afecta la mucosa del glande, independiente de su agente etiológico. Si el proceso se extiende hasta el prepucio, pasa a denominarse balanopostitis. Genera edema y eritema de las estructuras afectadas. Puede darse como consecuencia de agentes físicos como traumas repetidos y contacto con sustancias irritativas y alergénicas; además de agentes infecciosos que están relacionados generalmente con la humedad de la región genital e higiene inadecuada. El diagnóstico es eminentemente clínico, en caso de dudas se podrá realizar una biopsia (fig. 159-33).

Balanitis de Zoon

Inflamación crónica y benigna que afecta a varones no circuncidados de mediana edad y adultos mayores. Se caracteriza por ser una placa solitaria, eritematosa, bien delimitada y brillante, localizándose en la superficie del glande y prepucio (fig. 151-10). Su curso es crónico y asintomático, no obstante, puede estar acompañado de disuria y prurito.

El cuadro es secundario a la retención de orina y detritos celulares y crecimiento bacteriano, desencadenando la inflamación crónica. Otros factores importantes incluyen fricción y humedad.

Sus principales diagnósticos diferenciales son la eritroplasia de Queyrat y el liquen plano erosivo. En la histopatología podemos observar la ausencia de estrato córneo y granuloso, espongiosis con un infiltrado dérmico en banda constituido por células plasmáticas (Balanitis de células plasmáticas). El tratamiento de elección es la postectomía, aunque también pueden emplearse mometasona tópica, tacrolimus, mupirocina y láser CO_2. Se debe orientar al paciente medidas básicas de higiene y utilizar un limpiador de preferencia con PH ácido.

Figura 159-33. Balanitis. Cortesía Dr. Ricardo Pérez Alfonso.

Balanitis xerótica o liquen escleroso atrófico

Dermatosis inflamatoria crónica de la piel del prepucio y del glande y a veces él escroto. Su etiología es multifactorial diversos agentes como falta de higiene, traumatismo, irritación crónica, infiltración linfocitaria por linfocitos T, enfermedades autoinmunes, infecciones por Epstein Barr y *Borrelia*. Se demostró mutaciones en el HLA II DQ7 y DRB1/12.

Se manifiesta por placas atróficas de coloración blanquecina, eritematosas y violáceas, acompañadas con telangiectasias, grietas y erosiones que impiden la retracción prepucial, pudiendo afectar el meato uretral, provocando estenosis. Al comienzo es asintomático, y en estadios avanzados presenta induración, prurito, sangrado y disuria. En 0.3-4.9% de los pacientes se constata aparición de carcinoma espinocelular. El estudio histopatológico demuestra hiperqueratosis, acantosis, hialinización de fibras colágenas con un infiltrado linfocitario en banda y vacuolización de la membrana basal.

El tratamiento médico consiste en el uso de esteroides tópicos de alta potencia (propionato de Clobetasol 0,05% y furoato de mometasona 0.01%). El tratamiento quirúrgico es la postectomía. Con un porcentaje considerable de remisión total.

Balanitis por *Candida*

Es la causa más común de balanitis, su agente etiológico es la *Candida albicans*. Se presenta con hiperemia y edema de la piel del prepucio y glande, con lesiones puntiformes, erosivas y ligeramente descamativas, de coloración blanquecina, acompañadas de prurito intenso y ardor (fig. 96-10). Los factores predisponentes son la falta de higiene, diabetes, inmunosupresión, uso de esteroides tópicos y antibióticos de amplio espectro.

El diagnóstico es clínico y puede confirmarse por examen directo de la secreción sub-prepucial utilizando KOH o cultivo en medio de Sabouraud.

El tratamiento debe realizarse con antifúngicos tópicos (clotrimazol 1%) y sistémicos con fluconazol 150 mg/oral dosis única, además de orientaciones higiénicas y conductuales.

Lesiones vasculares

Hemangiomas

Proliferación anormal de células endoteliales de canales vasculares displásicos, puede presentarse como una anomalía vascular congénita o la revascularización de un hamartoma peneano previo. También se cree que podrían desarrollarse tras un trauma previo. Los hemangiomas generalmente se clasifican en capilares, cavernosos, arteriovenosos, venosos y mixtos. Pueden estar compuestos de vasos cuyas paredes son anormales y que no pueden identificarse como arteriales o venosas.

booksmedicos.org

Aparecen a cualquier edad, y su presentación habitual es como lesiones compresibles de color rojo brillante, o bien placas de tamaños variables, cuando se encuentran completamente desarrollados pueden dar la impresión de megalopenia o tamaño aumentado del pene. Generalmente son asintomáticos. En ocasiones se manifiestan con dolor a la erección, ulceración y hemorragia. Existen casos asociados a síndromes vasculares como el de Kasabach-Merritt (Agrandamiento del hemangioma, trombocitopenia y coagulopatía de consumo) y el síndrome de Klippel-Trenaunay (fig. 144-5).

El diagnóstico es clínico. La ecografía Doppler color se utiliza fundamente para diferenciar el tipo de flujo y clasificarlos. Como tratamiento se han descrito en la literatura el uso terapia con láser con ND YAG 1064 nm, cirugía y esclerotherapia con tetradecilsulfato de sodio, solución salina hipertónica y polidocanol.

Angioqueratomas de Fordyce

Consisten en lesiones papulares azuladas y violáceas trombosadas, adoptando coloraciones negruzcas. Se localizan principalmente en el escroto, son asintomáticas y sólo necesitan tratamiento cuando provocan sangrado importante.

La electrocoagulación o láser son buenas opciones terapéuticas.

Angioqueratomas de Fabry

Son lesiones muy similares a las de Fordyce, sin embargo, se encuentran diseminados por el cuerpo. Forma parte de un cuadro clínico de una enfermedad sistémica hereditaria ligada al cromosoma X, cuyo defecto enzimático se encuentra en la enzima α-galactosidasa, acumulándose glucolípidos de membrana los vasos sanguíneos. El tratamiento es específico para la enfermedad y se basa en la sustitución enzimática con agalsidase alpha (Replagal) y agalsidase beta (Fabrazyme). Es una enfermedad progresiva y comúnmente causa la muerte del paciente por trastornos cardiovasculares antes de los 50 años.

Flebitis de Mondor

Común en hombres jóvenes con vida sexual activa, consiente en un proceso inflamatorio agudo con lesión endotelial de la vena dorsal superficial del pene. Clínicamente, se manifiesta con signos flogísticos locales asociados al endurecimiento del trayecto de la vena. La resolución se produce espontáneamente en pocas semanas. Los antiinflamatorios y calor local pueden amenizar los síntomas. En casos recalcitrantes se recomienda realizar un eco Doppler a fin de descartar una trombosis, en estos casos se recomienda optar por la remoción quirúrgica de la vena dorsal del pene.

Flebectasias adquiridas del glande o lagos venosos

Son similares a los hemangiomas cavernosos, consisten en pequeños nódulos azulados asintomáticos que se atenúan con la digitopresión y aumentan con la erección. Se localizan en glande, escroto y cuerpo del pene. La extracción quirúrgica o electrocauterización debe realizarse sólo con el objetivo de resolver problemas estéticos.

Lesiones linfáticas

Se derivan de la deficiencia del drenaje linfático genital, provocando linfedema y linfaectasia. Pueden ser congénitas o adquiridas, como en casos de filariasis, radioterapia pélvica, procedimientos quirúrgicos y casos severos de hidradenitis supurativa con acometimiento genital. El tratamiento generalmente es conservador, salvo en aquellos en los casos en que hay compromiso de la función eréctil y miccional.

Lesiones inflamatorias

Vitiligo

El vitiligo limitado a los genitales se ha observado en menos de 0.3% de la población masculina. El cuadro clínico consiste en manchas alemánicas de crecimiento centrífugo y tamaños variable, rodeadas de piel de características normales. Son asintomáticas (fig. 21-5). El diagnóstico es clínico y en caso de duda diagnóstica, habrá de practicarse una biopsia. Es fundamental la búsqueda de anticuerpos antitiroideos y niveles de hormona estimulante de tiroides a fin de descartar enfermedad tiroidea autoinmune.

Las opciones terapéuticas incluyen el uso de esteroides tópicos de alta potencia (propionato de Clobetasol 0,05%), una vez al día y durante no más de 3 meses. Actualmente el furoato de mometasona 0.01% es de primera elección pues tiene bajo potencial atrofogénico. Los inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus en concentración de 0.1%, pueden utilizarse por hasta 18 meses y son una alternativa segura a el uso de esteroides tópicos, pudiendo inclusive utilizarse en asociación en casos refractarios. Se puede asociar el uso de UVB-nb o UVA junto con el uso de sustancias fotosensibilizantes como la kelina 2-4% en forma tópica, 8-MOP y extracto de *Brossimun gaudichaudii trecul* en cápsulas orales. La opción quirúrgica incluye injertos de piel autóloga, trasplante de melanocitos cultivados, la radiofrecuencia fraccionada y el excimer láser de 380 nm.

Dermatitis por contacto

La dermatitis genital por contacto puede ser alérgica o irritativa. Entre las principales sustancias desencadenantes podemos encontrar a los productos de higiene, preservativos, espermicidas, perfumes, medicamentos tópicos y ropas sintéticas, como indica el cuadro 159-4.

Se manifiesta como placas, vesiculosas eccematizadas y algunas veces liquenificadas muy pruriginosas y en algunos casos edematizadas.

El diagnóstico es clínico y debe surgir la sospecha en paciente con irritación crónica que no tengan ninguna dermatosis inflamatoria, infecciosa o enfermedad de base previamente conocida. En caso de duda, el diagnóstico puede corroborarse mediante biopsia de piel (figs. 4-8 y 4-9).

booksmedicos.org

Cuadro 159-4. Alérgenos relevantes en la dermatitis por contacto genital.

Euxyl® K 400 (metildibromoglutaronitrilo)
Kathon® CG (isotiazolinona)
Lidocaína y anestésicos tópico
Neomicina
Caucho
Látex
Espermicidas
Mitomicina C

El tratamiento consiste en identificar el agente causal (mediante prueba del parche); y evitar el contacto con el mismo. Se administra esteroides tópicos de mediana potencia (betametasona, mometasona) o bien inhibidores de la calcineurina durante períodos cortos junto con el uso de antihistamínicos orales.

Liquen plano

El glande se encuentra afectado en hasta el 25% de los hombres con liquen plano genital. Se manifiesta como pápulas violáceas con un patrón reticular blanco (conocido como estrías de Wickham). Son lesiones muy pruriginosas, en ocasiones se pueden ulcerar (fig. 49-2 y 49-7). La etiología es desconocida, se cree que disbiosis en el microbioma y activación de la inmunidad innata (linfocitos Th17, Th1) son sus principales etiologías, puede estar asociado al uso de captopril, betabloqueantes e infecciones con virus de la hepatitis C.

El diagnóstico es clínico, cuando la lesión es ulcerada, debe ser biopsiada para la confiabilidad histopatológica. Los hallazgos histopatológicos son acantosis, hipergranulosis, degeneración vacuolar de la membrana basal e infiltrado inflamatorio en banda de linfocitos T en la unión dermoepidérmica.

El tratamiento es a base de corticoides tópicos de alta potencia, inhibidores de la calcineurina, análogos de la vitamina D para el alivio sintomático. La resolución suele ser espontánea y en tiempo variable. En casos recalcitrantes se pueden utilizar corticosteroides intralesionales y terapia inmunosupresora sistémica (metrotexato, ciclosporina, azatioprina, talidomida) así también como el uso de retinoides orales (acitretina).

Dermatitis seborreica

Ocurre en áreas con alta presencia de *P. ovale* como es la piel del cuero cabelludo, rostro y pubis. Pacientes con VIH suelen presentar una forma aislada en región genital. Clínicamente se observa un discreto eritema con mínima descamación en el cuerpo del pene y escroto, extendiéndose al pliegue inguinal, raras veces afectando al glande y prepucio (fig. 8-9). El curso es crónico y recidivante con diversos episodios durante años o décadas. Se trata con ketoconazol 2% o ciclopiroxolamina en forma de champús, tacrolimus, corticosteroides de potencia media asociados al ácido salicílico y preparados magistrales con alquitrán de hulla al 5%.

Artritis reactiva o síndrome de Reiter

Artritis reactiva que aparece como complicación de una infección urogenital *(Chlamydia trachomatis)* o intestinal (*Shigella, Salmonella, Campylobacter)*. Se caracteriza por la tríada artritis, uveítis y uretritis. Las lesiones genitales afectan al glande formando pústulas y vesículas indoloras. Pueden romperse formando costras, dando lugar a la balanitis circinada en 12% a 70%. Es autolimitada en el transcurso de unas pocas semanas o meses. Su tratamiento es con el uso de corticosteroides tópicos de baja potencia.

Psoriasis

El 29-40% de los pacientes presentará afectación genital. Hay una activación anormal de los linfocitos CD4 y CD8 y con aumento de TNF-a, y citoquinas proinflamatorias IL17, IL23 e IL12. Se ha sugerido que la presencia de HLA Cw6 y el antígeno clase II DRB1*0701/2 del MHC condicionan una aparición más temprana de la enfermedad.

En la zona genital es infrecuente encontrar las típicas placas queratósicas que encontramos en la psoriasis, debido a la humedad de la región genital estas placas se encuentran maceradas, formando placas eritematosas con bordes irregulares bien delimitados. El glande es el sitio más afectado con frecuencia en pacientes no circuncidados, pudiendo involucrar la cara interna del prepucio. En algunos casos la enfermedad se limita a la región genital e interglútea sin necesidad de presentar placas diseminadas.

Si sólo se afecta la ingle se denomina psoriasis invertida, pudiendo desarrollarse la forma en placas o pustulosa en estas áreas (figs. 48-6 y 159-34).

El diagnóstico es clínico y se confirma por medio de biopsia de piel. Su tratamiento incluye el uso de clobetasol tópico, tacrolimus, calcipotriol y alquitrán al 5%. El uso de terapia sistémica con biológicos e inmunosupresores está indicado para la psoriasis extensa que no responde a tratamiento tópico.

Hidradenitis supurativa

Enfermedad inflamatoria crónica que afecta la unidad folicular, provocando hiperqueratosis folicular, con taponamiento del folículo pilosebáceo, lo que genera inflamación y aumento de la quimiotaxis de neutrófilos, células inflamatorias y citoquinas proinflamatorias, (TNF-a, IL17,23,1 y 12). Se debe también a la activación anormal del inflamasoma NLRP3 y a la deficiencia del receptor antagonista de IL36 (IL36RA), dicha interleucina forma parte la familia de la interleucina 1, con actividad proinflamatoria, se encuen-

booksmedicos.org

Figura 159-34. Psoriasis vulgar, placas localizadas en glande. Cortesía Dr. Ricardo Pérez Alfonso.

tra presente en queratinocitos deficientes, esto se debe a la falta de actividad de una enzima llamada gamma secretasa, fundamental en los procesos de queratinización, la queratina formada es muy lábil promoviendo la producción de detritus y estimulando la expresión de citoquinas inflamatorias (fig. 159-35).

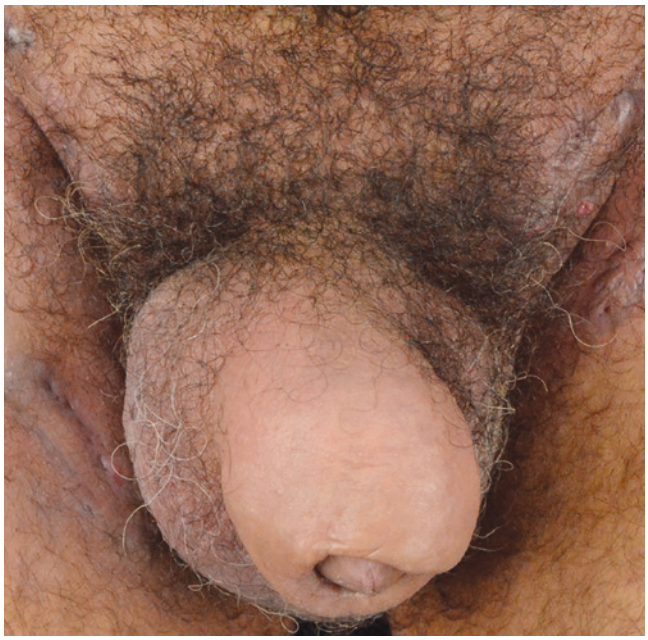


Figura 159-35. Paciente con hidradenitis supurativa Hurley III. Linfedema y ectasia en prepucio y región escrotal.

El microbioma cutáneo se encuentra alterado, con mayor número de anaerobios *P. acnes* y *Staphylococcus epidermidis*. Esto da lugar a una densa biopelícula (Biofilm) bacteriana dentro del folículo, en las fístulas y en lesiones crónicas, estimulando más el proceso autoinflamatorio y creando un ciclo vicioso. Dentro de las comorbilidades podemos encontrar obesidad, resistencia a la insulina y tabaquismo. También el hiperandrogenismo y hormonas sexuales masculinas estimulan la secreción sebácea y queratinización folicular.

Las lesiones afectan pliegues (ingle, axilas y debajo de las mamas), zona perianal y genital, y regiones ectópicas (esternal, miembros inferiores, rostro y cuero cabelludo).

La clínica es muy variable, desde casos leves con pápulas, pústulas y nódulos subcutáneos recurrentes, hasta más graves con abscesos profundos con fibrosis, úlceras y fístulas con exudado purulento (figs. 75-1 y 75-2). Las cicatrices pueden ser hipertróficas y predisponen en casos extremos a carcinomas espinocelulares.

En el hombre dichas lesiones pueden incapacitar el desempeño sexual, ya que el material secretado muchas veces genera olor desagradable, la formación de cicatrices, ulceras, y la inflamación crónica puede llevar a la formación de linfedema y linfaectasia del miembro provocando aumento del prepucio y región escrotal, esto produce un dolor muy pronunciado y dificulta la micción y la higiene de estas áreas.

El diagnóstico es clínico. La gravedad de la enfermedad se clasifica mediante el score de Hurley (I, II, III).

En casos leves puede tratarse con clorhexidina, clindamicina 1% loción aplicada dos veces al día, o tetraciclinas orales, con predilección por la doxiciclina 100 mg/día hasta 3 meses, además de trimetoprim-sulfametoxazol. Como terapia alternativa se utiliza el zinc, retinoides orales (acitretina), ciclosporina, metrotexato y bloqueadores hormonales (inhibidores de 5-alfa reductasa) y metformina. En casos recalcitrantes se debe escoger la terapia biológica con anti-TNF-a, como infliximab o adalimumab (180 mg semana 0, 80 mg semana 2, y después 40 mg semanales).

Es indispensable la modificación del estilo de vida, mejorar la higiene, promover la pérdida de peso y minimizar la fricción en las zonas afectadas, así también como tratar el tabaquismo. El tratamiento quirúrgico es a veces necesario con escisión amplia y profunda de las regiones afectadas. Se puede utilizar el uso de láser de CO_2, Nd-YAG 1063 nm, y depilación con diodo, esto con el fin de evitar la fricción y obstrucción con pelos, además de tener un leve efecto antiinflamatorio.

Úlceras no infecciosas

Síndrome de Behçet

Vasculitis autoinmune sistémica crónica y recidivante de pequeños vasos, tiene una predisposición genética (HLA-B51). La tríada clásica incluye úlceras orales aftosas, úlceras genitales y uveítis. Como manifestaciones sistémicas se puede constatar el compromiso de articulaciones y altera-

booksmedicos.org

ciones neurológicas, gastrointestinales, pulmonares, vasculares, genitourinarias, y oftalmológicas (figs. 164-7 a 164-9).

Las lesiones genitales son generalmente dolorosas y pueden presentarse en los estadios iniciales en 18%. Estas lesiones son de forma ovalada o redonda con una base necrótica gris-amarillenta, poseen un halo eritematoso. En casos raros puede haber trombosis de la vena dorsal del pene.

En los hombres, las lesiones se producen con mayor frecuencia en el escroto y con menos frecuencia en el glande y el cuerpo del pene. Suelen persistir durante 10 a 30 días, a menudo dejan cicatrices en escroto; por lo que, en ausencia de lesiones activas, se debe buscar evidencia de cicatrices escrotales cuando se tiene sospecha de Behçet.

No existe una prueba específica; el diagnóstico es clínico y se basa en gran medida de la presencia de signos mucocutáneas. Su diagnóstico diferencial es con otras causas de ulceración genital (chancro, chancroide, HSV). El tratamiento de las úlceras genitales incluye el uso de corticosteroides tópicos potentes, como terapia sistémica se utiliza la dapsona, colchicina, pentoxifilina, ciclosporina, e inhibidores de TNF-α.

Pioderma gangrenoso

Es una dermatosis neutrofílica, forma lesiones ulcerosas, se encuentra asociado con enfermedad de compromiso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, vasculopatías, colagenopatías, artritis reumatoide, VIH, hepatitis B, C, linfomas y enfermedades mieloproliferativas (figs. 164-3 y 164-4).

Las úlceras se encuentran el pene y escroto, y sitios periostomales. Las lesionas inician como una pústula dolorosa que se rompe, formando una úlcera que se agranda progresivamente. Son de fondo limpio con bordes elevados, eritematosos o violáceos, en lesiones avanzadas el lecho se encuentra necrótico y pueden tener un halo de color rojo brillante que se extiende hasta 2 cm afectando piel no comprometida.

El diagnóstico es clínico. Se puede realizar biopsia si necesaria. En caso de sospecha de enfermedad intestinal se recomienda una colonoscopia y endoscopia exploratoria; ante enfermedades reumatológicas o colagenopatías, se recomienda la búsqueda de ANA, FR, PCR, VHS y biomarcadores específicos.

El manejo de primera línea consiste en curaciones diarias de la úlcera, evitar traumatismos y aplicar por vía tópica tacrolimus o corticosteroides de mediana a alta potencia. El tratamiento sistémico se basa en el uso de esteroides orales a dosis altas (prednisona 1 a 2 mg/kg/d); ciclosporina a dosis de 4 a 5 mg/kg y en últimas instancias se utilizan inhibidores de TNF-a (infliximab, adalimumab).

Farmacodermias

Eritema fijo medicamentoso

El exantema fijo medicamentoso se produce 1 a 2 semanas después de la exposición inicial a una medicación por vía oral; con exposiciones posteriores la lesión se repite en la misma ubicación dentro de 24 horas. Los sitios típicos de participación incluyen los labios, la cara, las manos, los pies y los genitales. Las lesiones son generalmente solitarias, placas inflamatorias violáceas en el eje del pene o glande con bordes claros que pueden ampollar y erosionar, suelen estar asociado con dolor y prurito (fig. 11-4). Las lesiones se curan con el tiempo, pudiendo dejar manchas hiperpigmentadas. Entre los fármacos relacionados al cuadro podemos a citar a los barbitúricos, sulfonamidas, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, penicilinas y tetraciclinas. El tratamiento consiste en la suspensión inmediata del agente causal y la administración de un esteroide tópico potente hasta mejoría del cuadro.

Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Afecta piel y mucosas, y 50-70% de los casos son consecuencia de una reacción medicamentosa. El fármaco produce una reacción citotóxica directa en la epidermis, provocando necrosis celular. En general, se acompaña de numerosas lesiones cutáneas que consisten en placas eritematosas circulares, con centro blanco (figs. 13-1 y 13-2). En caso de NET lo que se observa son grandes desprendimientos epidérmicos (figs. 14-1 y 14-2). Sus manifestaciones genitales incluyen eritema, erosiones y sinequias o estenosis del pene, región perianal y meato urinario; estas complicaciones pueden requerir cirugía.

Diversos antibióticos y anticonvulsivos son los culpables típicos y deben ser discontinuados inmediatamente. El diagnóstico se basa en la clínica y la biopsia cutánea permite despejar la duda diagnóstica (figs. 13-3 y 14-3). El manejo es clínico pudiendo ser usado inmuglobulinas endovenosas, ciclosporina 5 mg/kg y medidas de soporte en una unidad de cuidados intensivos.

Dermatosis infecciosas

Bacterianas

Impétigo

Es una infección superficial de la piel, que generalmente afecta a niños menores de 6 años. Casi siempre es debida a *Staphylococcus aureus*, con *Streptococcus pyogenes* en segundo lugar de frecuencia. Se suele dar concomitantemente en pacientes con eccemas atópicos o de contacto. Los factores predisponentes son la humedad, traumatismos, y mala higiene. Las lesiones son vesículas de 2-4 mm de diámetro que, al romperse, dejan una costra melicérica. Existe una variedad ampollar causadas por las toxinas exfoliativas tipo A y B del *S. aureus grupo II*, dichas toxinas se unen a la desmogleína 1, causando acanto lisis. En la forma ampollar se pueden observan la formación múltiples vesículas de que crecen formando ampollas de hasta 5 centímetros. El diagnóstico es clínico. Se recomienda realizar cultivo de secreciones para identificar el germen y su susceptibilidad antibacteriana (véase cap. 72).

booksmedicos.org

En formas leves se pueden utilizar antibióticos tópicos como la mupirocina 2% o el ácido fusídico 3 veces al día por hasta 2 semanas. En casos más extensos los antibióticos orales pueden ser iniciados (cefalexina, eritromicina, clindamicina o amoxicilina/ clavulanato).

Eritrasma

Es una infección cutánea crónica causada por *Corynebacterium minutissimum*, bacteria positiva al Gram, común en los países tropicales, frecuente en diabéticos, ancianos, y personas con higiene deficiente. Las lesiones se localizan en los pliegues cutáneos y zonas húmedas del cuerpo. En región genital se caracteriza por fomar placas irregulares y rojizas, forman finas escamas pardas que descaman y generalmente provocan un olor desagradable tanto en cuerpo del pene, escroto y región inguinal. Su diagnóstico es clínico. Mediante la luz de Wood se observa el brillo fluorescente característico de color rojo coral confirmando su diagnóstico (fig. 80-1). Para su tratamiento se pueden utilizar jabones con triclosán, clorhexidina o iodopovidona, se utilizan tópicos como el ácido fusídico, mupirocina y eritromicina. En casos recalcitrantes las tetraciclinas orales parecen ser efectivas.

Celulitis y erisipela

Causada por gérmenes positivos al Gram. Puede ser causada por una infección local o sistémica. Los signos y síntomas incluyen dolor, eritema, calor e hinchazón del pene. El tratamiento es con antibióticos sistémicos que cubran el *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. El seguimiento debe llevarse a cabo con la demarcación de la zona de afectada para permitir valorar la respuesta al tratamiento y regresión de la enfermedad.

Gonorrea

Causada por *Neisseria gonorrhoeae*, se presenta como una uretritis aguda purulenta a los cinco días del contacto sexual, si el gonococo infecta el saco prepucial se produce una balanopostitis caracterizada por múltiples erosiones, pústulas y ulceraciones en las que se puede visualizar o cultivar el gonococo (fig. 51-23). El tratamiento es con doxiciclina l00 mg por siete días, azitromicina 1 g dosis única o ceftriaxona 250 mg IM dosis única, dejando en forma ambulatoria doxiciclina por siete días.

Gangrena de Fournier

La fascitis necrotizante del periné, llamada gangrena de Fournier es una rara afección asociada con una alta tasa de mortalidad. Causada por una infección polibacteriana mixta en la que intervienen gérmenes aerobios y anaerobios.

Se produce con mayor incidencia en hombres se encuentra asociado a las siguientes comorbilidades, diabetes mellitus, alcoholismo, VIH, cáncer, desnutrición, edad avanzada, infecciones del sistema genitourinario y anorrectal.

Se caracteriza por la rápida progresión de los signos y síntomas que van desde la formación de celulitis a la instalación de isquemia y necrosis de la región perineal con descargas purulentas, crepitaciones y mal olor. A menudo se presenta con dolor escrotal, edema y eritema; con signos sistémicos que incluyen fiebre, escalofríos y taquicardia. Es una emergencia quirúrgica y se prefiere el desbridamiento de las lesiones en conjunto con el uso de antibióticos sistémicos de amplio espectro.

Chancroide

El chancroide es una infección de transmisión sexual causada por *Haemophilus ducreyi*. Inicia como una pápula blanda que se convierte en una úlcera purulenta socavada y dolorosa. Pueden ser solitarias o múltiples y con frecuencia están asociados con linfoadenopatía supurativa local (figs. 52-1 a 52-3). Las lesiones aparecen entre los 3 a 10 días después de la transmisión. Su diagnóstico es clínico y se consigue si se cumplen los siguientes criterios: Presencia de una o más úlceras genitales dolorosas con linfoadenopatía regional, sin evidencia de infección por *T. Palladium*, por lo menos 7 días después de la aparición de las úlceras y pruebas de HSV en el exudado de la úlcera negativas.

El tratamiento es curativo y se recomienda el uso de eritromicina, 500 mg V.O. cada 6 h durante 7 días, ceftriaxona, 250 mg I.M. dosis única, azitromicina, 1 g V.O. dosis única y ciprofloxacino, 500 mg V.O. 2 veces por día, durante 3 días. Los pacientes deben ser examinados 3 a 7 días después de la iniciación de la terapia ya que el éxito del tratamiento debe resultar en la mejoría sintomática en un plazo de 3 días y mejora objetiva dentro de los 7 días de iniciado el tratamiento. Si no hay mejoría clínica, se debe pesquisar VIH u otra infección sexualmente transmitida. En algunos casos la resolución de linfoadenopatía es más lenta y puede requerir aspiración con aguja, incisión o drenaje.

Sífilis

Es causada por el *Treponema pallidium*. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas, se divide en temprana (menos de un año) y tardía (más de un año) (figs. 51-1 a 51-4). También puede ser latente (serología positiva con exploración física normal) o activa. Frecuente en homosexuales y pacientes con VIH. Se trasmite por contacto sexual directo, vía transplacentaria y transfusión sanguínea. El periodo de incubación de la sífilis primaria es de unos 21 días, después de lo cual aparece una pápula en el sitio de inoculación que, posteriormente, se ulcera formando el chancro, que mide aproximadamente de 1 a 2 cm de diámetro, se caracteriza por ser de borde elevado, indurado e indoloro, a veces acompañado de ganglios inguinales que tiende a resolverse sin tratamiento en un lapso de 3-6 semanas.

La sífilis secundaria se manifiesta semanas o meses después de la aparición del chancro y 25% de los pacientes manifiestan síntomas sistémicos como rash cutáneo, linfoadenopatía, hepatitis, alopecia/efluvio, alteraciones neurológicas y oftalmológicas. El microorganismo no es cultivable. El mejor método diagnóstico se realiza en lesiones prima-

booksmedicos.org

rias (chancro) utilizando la técnica de campo oscuro, mientras que la sífilis secundaria puede verificarse mediante serología. Las primeras pruebas que se deben realizar son las no treponémicas (VDRL, RPR), en caso de ser positivas, se confirman con las pruebas treponémicas mucho más específicas (FTA-ABS, MHA-TP, TP-PA, TP-EIA).

El tratamiento de elección es la penicilina G benzatínica, dependiendo de la fase de la enfermedad se la administra de la siguiente forma: temprana (< 1 año), dosis única intramuscular de 2.4 millones de unidades; tardía (> 1 año) o de duración incierta, tres dosis intramusculares de 2.4 millones de unidades, separadas por intervalos de 7 días. En caso de alergia a la penicilina, se puede recurrir al uso de azitromicina, doxiciclina, o ceftriaxona.

Granuloma inguinal

El granuloma inguinal o donovanosis es una infección causada por *Klebsiella granulomatis* (*Calymmatobacterium granulomatis*), una bacteria pleomórfica, negativa al Gram. Se transmite principalmente por vía sexual, contaminación fecal y autoinoculación. Endémica en India, Papúa Nueva Guinea, Brasil, Sudáfrica y Australia. El periodo de incubación dura de 3 a 40 días; se manifiesta como una pequeña pápula que se rompe formando una lesión granulomatosa ulcerativa no dolorosa de fácil sangrado en los genitales y la región perineal, en ausencia de linfoadenopatías.

Se pueden presentar granulomas subcutáneos, denominados pseudobubones, y extenderse a la pelvis, órganos abdominales, huesos y cavidad oral (fig. 52-6). Se han descrito 4 formas de presentación: ulcerogranulomatosa, verrucosa, ulceronecrótica y cicatricial. El diagnóstico se realiza mediante la visualización de cuerpos de Donovan en preparados de tejido o biopsia y se recomienda tratar con azitromicina 1 g por vía oral en dosis única o 500 mg diarios durante 3 semanas o hasta que todas las lesiones estén completamente resueltas. También se pueden usar de forma alternativa doxiciclina, ciprofloxacina, eritromicina o trimetoprim-sulfametoxazol.

Linfogranuloma venéreo

El linfogranuloma venéreo es una enfermedad de transmisión sexual causada por los serotipos L1, L2 y L3 de *Chlamydia trachomatis*. Es endémica en África, Asia, Sudamérica y América Central. La enfermedad se subdivide en 3 estadios.

La manifestación inicial se presenta de 3 a 30 días después de la exposición con pequeñas pápulas y pústulas no dolorosas que se erosionan formando úlceras pequeñas herpetiformes, estas se resuelven espontáneamente después de una semana. El segundo estadio inicia 2 a 6 semanas después de la lesión primaria y se caracteriza por linfadenitis dolorosa, fiebre y malestar general. Se presenta como linfoadenopatías inguinales o femorales unilaterales. Los ganglios infectados en la región inguinal tienden a coalescer formando masas (signo del surco), y en un tercio de los pacientes se pueden romper y generar tractos sinuosos (figs. 52-4 y 52-5).

La infección puede evolucionar a un tercer estadio. En varones puede dejar secuelas como deformidades en el pene (pene en saxofón). Para el diagnóstico se deben tener en cuenta factores como la sospecha clínica, características epidemiológicas y la detección de la *Chlamydia trachomatis* en cultivo, por inmunofluorescencia directa o PCR. Se recomienda tratar a estos pacientes con doxiciclina 100 mg por vía oral, 2 veces al día durante 21 días, o eritromicina 500 mg por vía oral, 4 veces al día durante 21 días.

Fúngicas

Candidiasis

Su agente causal es la levadura *Candida albicans*, el diagnóstico es clínico y puede confirmarse por examen directo de la secreción sub-prepucial utilizando hidróxido de potasio o cultivo. Pueden causar balanopostitis, eritema y maceración inguinal y perianal, se caracteriza por ser lesiones muy pruriginosas (fig.96-11). Pacientes inmunocomprometidos y diabéticos son los más afectados así también como aquellos individuos en uso de antibioticoterapia de usa prolongado. Como tratamiento se utiliza antimicóticos sistémicos y orales (clotrimazol y fluconazol).

Tiña genital

Causadas por dermatofitos, *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*. Son infrecuentes en la región genital. *Trichophyton rubrum* es el agente etiológico más habitual en países tropicales. Clínicamente se manifiesta como placas eritematosas, descamativas y a veces pigmentadas con bordes elevados; rara vez se puede presentar como pústulas o pápulas pequeñas, eucrómicas, con discreta descamación en el glande. Se han descrito diversas formas de presentación en el escroto, entre ellas la pseudomembranosa, la verrucosa, la fávica, la liquenificada y como granuloma tricofítico. Su producen por la extensión de una *tinea cruris*, por autoinoculación de una *tinea pedis*; y por transmisión sexual. (figs. 94-14 a 94-19).

El examen directo y el cultivo para hongos son los métodos utilizados para confirmar el diagnóstico. El manejo se realiza con antimicóticos tópicos o sistémicos (imidazoles, alilaminas). Terbinafina 250 mg al día durante 2 a 4 semanas o itraconazol 100 mg día durante una semana. Ciclopirox, miconzaol o clotrimazol como terapia tópica.

Pitiriasis versicolor

Se trata de una infección micótica superficial, frecuente en áreas tropicales, su localización en el pene es poco común. Causada por *Malassezia spp*., se localiza en áreas seborreicas (véase cap. 95). El esmegma depositado en el saco prepucial favorece la colonización de este microorganismo por su alto contenido lipídico; sin embargo, factores como el bajo pH vaginal disminuyen su crecimiento. Se han reportado casos de lesiones hipopigmentadas, así como placas circinada y descamativas en el glande y corona del pene. Su diagnóstico es clínico y se puede confirmar mediante un

booksmedicos.org

examen micológico directo, en el cual se observan hifas y esporas que dan un aspecto de espaguetis con albóndigas. Se puede tratar con tópicos a base de sulfuro de selenio, piritionato de cinc, ciclopiroxolamina, clotrimazol y ketoconazol, y agentes sistémicos como fluconazol, itraconazol y ketoconazol en los casos más graves.

Micosis profundas

Las micosis profundas pueden comprometer los genitales y manifestarse en forma de úlceras o balanitis; su presentación es inusual y ocurre en individuos inmunocomprometidos. *Cryptococcus neoformans* puede ocasionar una balanopostitis necrosante dolorosa en varones infectados por el VIH, y *Penicillium marneffei* induce una balanitis ulcerativa. Ambas patologías cursan con síntomas sistémicos y linfoadenopatía regional. Se requiere de cultivo micológico, PCR o ELISA para lograr el diagnóstico de ambas.

El tratamiento consiste en la administración inicial de anfotericina B endovenosa (0.6 mg/kg/día) durante dos semanas, seguida de itraconazol oral (200 mg/12 h) durante 10 semanas.

Cuadro 159-5. Esquema de tratamiento del herpes genital.

Infección primaria
Aciclovir 400mg c/8 h o 200 mg 5 veces al día VO
Famciclovir 250 mg c/8 h VO
Valaciclovir 1000 mg c/12 h VO
Duración: 7 a 10 días.
Casos graves
Aciclovir IV 5 – 10 mg/kg/cada 8 h por 2 a 7 días o hasta la mejoría clínica
Posteriormente continuar con tratamiento VO hasta completar al menos 10 días
Terapia supresora (> 6 episodios al año)
Aciclovir 400 mg VO c/12 h
Famciclovir 250 mg VO c/12 h
Valaciclovir 500 mg una vez al día o 1 gr VO una vez al día
Duración: estudios hasta 6 años

Víricas

Herpes simple

Es causado por el virus del herpes simple tipo 2, presente en infecciones genitales. Su forma de transmisión es sexual con un período de incubación de 2 a 12 días. La infección puede ser primaria, cuando el paciente no presenta anticuerpos preexistentes contra VHS 2; o secundaria, cuando hay infección genital por VHS 1 y anticuerpos anti-VHS 2 o por VHS 2 y anticuerpos anti-VHS 1.

La presentación clínica de la infección primaria puede ser asintomática o presentar manifestaciones leves, también puede cursar con disuria, úlceras, fiebre y ganglios inguinales. Las lesiones suelen resolverse en 20 días. En la infección secundaria hay menos lesiones y menos síntomas (fig. 105-6).

El diagnóstico es clínico y puede confirmarse con cultivo, PCR, inmunofluorescencia directa y la prueba de Tzanck, en donde se observa la presencia de células gigantes multinucleadas. El tratamiento debe iniciarse dentro de las primeras 72 horas del contacto, sin embrago esta no erradica la infección. Se utilizan en la infección primaria, el aciclovir 400 mg 8/8 h VO, famciclovir 250 mg 8/ 8 h VO, valaciclovir 1000 mg 12/12 hs VO. La terapia puede ir de 4 a 10 días (cuadro 159-5).

Herpes zóster

Causado por el virus varicela zóster (VVZ). Una vez sucedida la primoinfección, el virus permanece latente en los ganglios dorsales donde pueden reactivarse y precipitar el cuadro clínico (véase cap. 107). Entre los factores de riesgos se encuentran la inmunosupresión, trastornos congénitos de la inmunidad celular, enfermedades crónicas y ancianos. El padecimiento tiene mayor incidencia después de los 50 años, con una tasa de recurrencia del 1-4.

La infección inicia como vesículas eritematosas agrupadas. En pacientes inmunocompetentes las lesiones se resuelven en 7 a 10 días y suelen afectar un dermatoma, aunque pueden involucrar 2 a 3 dermatomas vecinos, casi siempre torácicos y lumbares; 75% de los pacientes afectados manifiesta dolor de tipo neurítico en el pródromo de la enfermedad, generalmente en días o semanas previos a la aparición de lesiones. La neuralgia postherpética es la complicación más común, afectando a 15% de los pacientes. El diagnóstico es clínico. La inmunofluorescencia directa o PCR sirven como auxilio ante duda diagnóstica.

Si se instituye dentro de las primeras 72 horas, el tratamiento acorta la duración de las lesiones, mejora la neuritis y disminuye el riesgo de neuralgia postherpética. Los esquemas recomendados son: aciclovir 800 mg/oral, 5 veces al día; famciclovir 500 mg/oral, 3 veces al día; y valaciclovir 1 000 mg/oral, 3 veces al día. Respecto a la neuralgia postherpética, son útiles los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina (hasta 165 mg/día), la gabapentina (1 800-3 600 mg/día) y pregabalina (150-600 mg/día).

Condilomas

Es la enfermedad de transmisión sexual más común, afecta alrededor de 1-2% de la población sexualmente activa. Casi siempre secundaria a VPH de bajo riesgo (6 y 11). Las lesiones pueden ser sésiles o pediculadas, con aspecto verrucoso. Predominan en el área anogenital, son susceptibles a trauma; su crecimiento es progresivo, pueden formar lesiones de gran tamaño. En general son asintomáticas, aunque pueden provocar prurito, ardor y sangrado intermitente (figs. 114-1 y 114-2).

booksmedicos.org

Cuadro 159-6. Tratamiento de condilomas y verrugas genitales.

Tratamiento	Dosis
Imiquimod 5% tópico	Tres veces por semana una vez al día. Antes de acostarse. Duración: hasta 16 semanas
Podofilotoxina 0.5% tópica	Aplicar dos veces al día por 3 días consecutivo. Descansar 4 días. Duración: hasta 4 ciclos
Crioterapia	Aplicación de nitrógeno líquido por 10-20 seg (2 ciclos), se debe de repetir cada 1 o 2 semanas
Cirugía	Rasurado, electrocauterización, curetaje
Ácido tricloroacético 50-90% tópico	Una aplicación semanal

Su diagnóstico es clínico y es preferible practicar una biopsia confirmatoria. El tratamiento no va dirigido a retirar mecánicamente las lesiones (curetaje, crioterapia, electrocoagulación) y el uso de imiquimod, 5-fluorouracilo, podofilina, podofilotoxina y cauterización con ácido tricloroacético.

Molusco contagioso

Se presentan como pequeñas lesiones color piel en forma de cúpula con umbilicación central. Pueden estar presentes en genitales o muslos, es causado por el virus *Molluscipoxvirus*, perteneciente a la familia *Poxviridae*. Común en niños menores de 6 años.

Las lesiones se resuelven espontáneamente dentro de 6 a 12 meses sin dejar cicatriz, sin embargo, se recomienda tratarlas cuando afectan genitales (fig. 108-2). El tratamiento requiere la eliminación física a través de crioterapia, curetaje o láser, por lo general bajo anestesia local. Se pueden también utilizar podofilina y podofilotoxina tópica.

Micobacterias

Tuberculosis

Las infecciones por micobacterias en los genitales son poco comunes; existen pocos casos reportados de tuberculosis en el pene (véase cap. 83). Se puede presentar por la reactivación de una tuberculosis latente y en infecciones primarias se ha observado que la transmisión ocurre por vía sexual o contaminación con ropa infectada.

Pacientes con tuberculosis intestinal o genitourinaria avanzada tienen mayor riego de presentar lesiones anogenitales, estas se caracterizan por la aparición de nódulos edematosos amarillentos que erosionan y forman úlceras dolorosas, blandas, irregulares, de bordes mal definidos y pueden perforar tejidos circundantes. Se han informado tubercúlides nódulo-necróticas que se manifiestan como úlceras grandes, profundas y dolorosas que pueden ser múltiples. También se ha descrito el chancro tuberculoso, caracterizado por úlceras no dolorosas bien delimitadas, con una base indurada granular principalmente en el glande en pacientes circuncidados. En pacientes no tratados puede generar la destrucción del glande.

La biopsia de piel ayuda al diagnóstico de tuberculosis si se demuestra la presencia de granulomas epitelioides y lo confirma si la coloración de Ziehl-Neelsen es positiva. Se puede solicitar un PCR en caso de duda.

Para el manejo se tiene en cuenta el régimen antituberculoso convencional de 2 fases. La primera es una fase intensiva de 2 meses en la cual se administra rifampicina, pirazinamida, isoniazida y etambutol, y durante la segunda fase se suministra rifampicina e isoniazida durante 4 meses.

Infestaciones por protozoarios y parásitos

Escabiasis

Causada por el ácaro *Sarcoptes scabiei*, se transmite a través de persona a persona a través del paso de ácaros hembras gestantes durante el contacto sexual. Los síntomas aparecen típicamente de 2 a 6 semanas después de la infestación, y la transmisión pueden ocurrir en ausencia de síntomas. (véase cap. 88).

Los síntomas incluyen erupciones en piel y prurito intenso con exacerbaciones nocturnas. En la dermatoscopia pueden observarse líneas serpiginosas formando túneles.

En inmunodeficientes, debilitados e individuos malnutridos, las lesiones pueden infectarse secundariamente y volverse hiperqueratosicas formando placas extensas gruesas, formando el cuadro conocido como sarna costrosa (escabiosis noruega). El diagnóstico se realiza mediante un examen microscópico de muestras de piel con la demostración de ácaros, huevos, o materia fecal (fig. 159-36).

En hombres se manifiestan como pequeños nódulos eritematosos e infiltrados al tacto, localizados en el pene y escroto.

Figura 159-36. Escabiasis. Nódulos eritematosos en cuerpo y base del pene.

booksmedicos.org

El tratamiento consiste en tópicos a base de permetrina 5% como terapia de primera línea y regímenes orales con ivermectina, 200 mg/kg. La forma costrosa debe ser tratada con terapia de combinación con permetrina tópica e ivermectina oral.

Pediculosis

Causada por el *Phtirius pubis*, se caracteriza por prurito intenso y pápulas (fig. 87-8). El tratamiento puede ser con permetrina 5% o ivermectina tópica 0.5%.

Tricomoniasis

Ocasionada por *Tricomona vaginalis* un protozoo que ha sido asociado con la formación de balanopostitis y abscesos en el rafe medio. Se observa fundamentalmente en jóvenes. Clínicamente se presenta como una balanitis erosiva, pero superficial. Puede cursar con uretritis, ganglios inguinales y erosiones en prepucio. Su tratamiento es con metronidazol oral durante 10 días.

Leishmaniasis

Clínicamente se presenta como nódulos de crecimiento progresivo que ulceran. Pueden acompañarse de fiebre, astenia y ganglios regionales (véase cap. 90). Su diagnóstico es por hallazgo histológico. El tratamiento se realiza de forma convencional con antimoniales pentavalentes como primera línea.

Amebiasis

Causada por *Entamoeba histolytica* es una infestación común en América del Sur y sureste de Asia, se manifiesta en forma de úlceras genitales y perianales muy dolorosas. Común en varones homosexuales. Las úlceras con frecuencia se inician en el ano y se extienden hasta formar grandes y profundas ulceraciones dolorosas de límites serpiginosos. (figs. 93-1 a 93-4) Su tratamiento consiste en el uso sistémico de metronidazol, iodoquinol, paromomicina o furoato de diloxanida y tinidazol.

Lesiones tumorales malignas y premalignas

Tumores intraepiteliales

Papulosis bowenoide

Es considerada como un carcinoma espinocelular *in situ* de bajo grado que se caracteriza por la presencia de múltiples máculas o pápulas milimétricas que pueden confluir formando placas color piel, acastañadas y violáceas; las lesiones pueden ser hiperqueratósicas y aterciopeladas al tacto.

Generalmente se observan en genitales. El agente etiológico VPH sobre todo el serotipo 16 y con menos frecuencia los serotipos 18, 31, 33, 39 y 52.

Tiene baja probabilidad de progresión a carcinoma espinocelular invasor (1 a 2.6%).

Sus principales diagnósticos diferenciales son: eritroplasia de Queyrat, enfermedad de Bowen y queratosis seborreicas.

En la histopatología podemos encontrar hiperqueratosis con focos de paraqueratosis, hipergranulosis, queratinocitos vacuolados, acantosis irregular y ocasionalmente papilomatosis; en dermis pueden existir infiltrados linfohistiocitarios perivasculares, dilatación capilar y melanófagos en dermis profunda. Su tratamiento se basa en la escisión quirúrgica, 5-fluorouracilo tópico, electrocoagulación, crioterapia, laserterapia, retinoides tópicos, interferón alfa, beta y gamma, podofilina y bleomicina intralesional.

Eritroplasia de Queyrat y enfermedad de Bowen

Son carcinomas *in situ* del epitelio escamoso. Común en hombres de 20 a 60 años no circuncidados. Se presentan en forma de placa bien delimitada, roja, brillante y aterciopelada, pudiendo ser única o múltiple. Generalmente la lesión se localiza en el pene, en el caso de la eritroplasia de Queyrat y en el perineo en el caso de la enfermedad de Bowen (fig. 153-8). Tiene asociación con infección por VPH, principalmente subtipos 16 y 18. El diagnóstico se realiza a través de biopsia. Si la lesión que sobrepasa la capa epidérmica se considera carcinoma espinocelular invasivo. El tratamiento se realiza a través de la resección local con margen 5 mm o crioterapia.

Tumores infiltrantes

Son tumores que sobrepasan la epidermis.

Carcinoma epidermoide

Representan menos del 1% de las neoplasias malignas del hombre en los países desarrollados; sin embargo, puede llegar al 20% en determinadas regiones de África y Oriente Medio. Afecta hombres con más de 50 años (fig. 153-4). La mala higiene, el VPH, y las infecciones a repetición son los principales factores de riesgo. El crecimiento es local y raramente ocurre metástasis hematógena. Puede presentarse con ganglios inguinales por respuesta inflamatoria o bien como metástasis por diseminación linfática. El diagnóstico se realiza a través de la biopsia de la lesión y el tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica.

Carcinoma verrucoso

También llamado condiloma gigante o tumor de Buschke-Löwenstein (fig. 114-5). La etiología es desconocida y el principal factor contribuyente es la preexistencia de una infección por VPH o bien una dermatosis preexistente como liquen escleroatrófico. Es un tipo de carcinoma epidermoide de crecimiento lento, agresivo y localmente invasivo, sin embargo, se caracteriza por ser poco infiltrante, con un pronóstico favorable. Se ubica preferente en glande o surco

booksmedicos.org

balanoprepucial. Suele formar una gran masa exofítica, verrucosa y vegetante (fig. 159-37). El diagnóstico es a través de la biopsia y el tratamiento es la resección quirúrgica.

Carcinoma basocelular

Raro en la región genital (véase cap. 152). Se presenta como una úlcera genital de crecimiento lento. A la dermatoscopia se puede evidenciar el patrón con vasos arboriformes y estructuras periféricas en forma de hojas de arce. El diagnóstico se realiza por biopsia y el tratamiento con exéresis de la lesión.

Melanoma

Neoplasia rara en la región genital (véase cap. 154). Una lesión hiperpigmentada se vuelve sospechosa cuando tiene un rápido crecimiento, bordes mal delimitados y sangramiento o ulceración. Su ubicación más frecuente es en el glande y presenta metástasis de forma rápida, su pronóstico depende del diagnóstico precoz. El tratamiento es la amputación del miembro, con linfadenectomía total ilioinguinal en la eventualidad de que los ganglios linfáticos estén afectados.

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi es de origen endotelial asociado con el herpes virus humano tipo 8, puede ocurrir en inmunocompetente y con más frecuencia en individuos inmunocomprometidos. En pacientes Inmunocompetente, los genitales rara vez están comprometidos (véase cap. 150). En contraste, en inmunodeprimidos y portadores de VIH, puede manifestarse inicialmente con lesiones genitales.

Se caracterizan por máculas pigmentadas, de crecimiento lento de coloración azulada, rojas o violáceas; cuando están presentes en genitales son generalmente solitarias, purpúricas o azuladas.

Figura 159-37. Carcinoma verrucoso en región escrotal. Cortesía Dr. Antonio Guzmán Fawcett.

Las lesiones con frecuencia surgen en el glande y pueden estar asociadas con obstrucción uretral y retención urinaria. El diagnóstico se realiza mediante biopsia y el tratamiento de lesiones solitarias puede incluir la escisión quirúrgica, ablación con láser y quimioterapia intralesional. La radioterapia se puede utilizar en caso de enfermedad locorregional, para la enfermedad diseminada, la quimioterapia sistémica es el tratamiento de elección.

Enfermedad de Paget extramamaria

La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) es una neoplasia intraepitelial poco común que se presenta clínicamente en forma de lesiones de aspecto eccematoso que aparecen en localizaciones cutáneas ricas en glándulas sudoríparas apocrinas como la vulva, seguida en orden de frecuencia por el escroto, la región perianal y la axila. En la biopsia se caracterizan por la presencia, en la epidermis de unas células grandes con citoplasma amplio y pálido (véase cap. 156).

La enfermedad de Paget en los genitales masculinos puede comenzar en el pene, el escroto o en los pliegues inguinales, para luego extenderse excéntricamente, alcanzando en ocasiones hasta el abdomen (véase cuadro 159-7). Aparecen como placas bien delimitadas persistentes eritematosas, o pardo eritematosas, de diámetros variables entre uno y varios centímetros. Pueden causar prurito o sangrado ocasional, e incluso con la evolución del cuadro pueden erosionarse, ulcerarse y formar costras o descamar. En estados más avanzados pueden palparse adenomegalias regionales.

Como diagnóstico diferencial puede ser confundida con la enfermedad de Bowen o melanoma, por la presencia de células pagetoides. Se le puede distinguir de la enfermedad de Bowen por la tinción positiva con anticuerpos para citoqueratinas de bajo peso molecular y la ausencia de queratinas epidérmicas 10 y 11. En el caso de sospecha de melanoma, el HMB45 resulta un marcador melanocítico sensible y especifico.

Cuadro 159-7. Clasificación por estadios de la enfermedad de Paget extramaria.

Estadio	Descripción	Tratamiento
I	Células de Paget en epidermis perianal y anexos sin carcinoma primario	Resección local amplia
IIA	Enfermedad de Paget con carcinoma asociado de anexos cutáneos	Resección local amplia
IIB	Enfermedad de Paget con carcinoma anorrectal asociado	Resección abdominoperineal
III	Enfermedad de Paget con carcinoma asociado diseminado a ganglios inguinales	Resección abdominoperineal con vaciamiento inguinal
IV	Enfermedad de Paget con metástasis a distancia del carcinoma subyacente	Quimioterapia, radioterapia o tratamiento local paliativo

booksmedicos.org

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica amplia o la cirugía micrográfica de Mohs. Otras modalidades de tratamiento incluyen el uso de radioterapia, láser de CO_2 y ND-YAG, el 5FU y el imiquimod al 5%.

Síndromes de disestesia y dolor crónico genital

El diagnóstico se realiza en ausencia de signos dermatológicos primarios cuando el paciente refiera sintomatología florida. Los síntomas genitales incluyen picazón, enrojecimiento excesivo, ardor y malestar, en algunos casos los síntomas impiden que el paciente se siente. Pueden estar acompañados de dismorfofobia, depresión y psicosis (véase cap. 50). El prurito de la uretra puede llevar a la inserción de un cuerpo extraño en un intento de aliviar la sensación. Normalmente en casos de dolor crónico genital la piel se encuentra normal y los pacientes cursan con dolor en el pene, y escroto. La base neurofisiológica de la patogenia de estos síndromes es poco conocida. El prurito puede ser atribuible a la radiculopatía lumbosacra. El diagnóstico es clínico, en ausencia de lesiones que sugieran otra patología. Se recomienda la evaluación neurológica y psicológica, en estos casos se pueden utilizar la doxepina, amitriptilina y paroxetina.

Lesiones por iatrogenia

Síndrome del escroto rojo

El síndrome del escroto rojo o escrotal dependiente de corticosteroides es una situación que involucra tanto al médico como al paciente, debido al uso crónico de corticoesteroides en la región genital, muchas veces prescripto en el transcurso de alguna patología pruriginosa que no fue bien diagnosticada. El diagnóstico es clínico y se sustenta en hallazgos físicos que se caracterizan por presentar piel friable, eritema persistente en escroto que puede extenderse hacia el prepucio. Se sugiere realizar una buena anamnesis a fin de descartar alguna enfermedad de base. La sospecha se origina a través de la narración del problema por parte del paciente, implicando ardor, dolor local, prurito crónico e intermitente.

Muchas veces relata historia de numerosos tratamientos fallidos, con mejoría temporal solo con corticoterapia tópica, sin embargo, el cuadro se exacerba con la interrupción del tratamiento. La histopatología no es específica, se observa piel con capilares dilatados y un infiltrado inflamatorio inespecífico.

El diagnóstico diferencial es muy amplio, eccema de contacto, celulitis, *tinea cruris* y candidiasis, intertrigo, psoriasis inversa, entre otras. El tratamiento consiste en la reducción progresiva del corticoide tópico, con posterior suspensión. Se recomienda el empleo de medidas generales tales como el uso de ropa holgada, detergentes sintéticos con PH fisiológicos y emolientes. Detectar factores que lo precipiten: ejercicio, actividad sexual, fricción, calor, entre otros.

Como terapia oral podemos usar antihistamínicos de primera generación con propiedades sedativas (hidroxizina, doxepina, clorfenamina). En casos recalcitrantes se pueden utilizar pregabalina, amitriptilina o gabapentina asociados al uso de doxiciclina oral.

Bibliografía

AEPCC-Guía: Dermatosis inflamatoria de la vulva (liquen escleroso, liquen plano y liquen simple crónico). Coordinador: Andía D. Autores: Cararach M., Castro M., García A., Juliá M., Mascaró J.M., Quílez J.C., Ramírez M., Ramón y Cajal J. M. Revisores-editores: Torné A., del Pino M. Publicaciones AEPCC. 2016; pp: 1-52. ISBN: 978-84-617-6416-7 Copyright@ AEPCC 2016.

AEPCC-Guía: Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). *Publicaciones AEPCC*, noviembre 2015" ISBN 978-84-608-3825-8 Edición: 1ª, noviembre 2015 Copyright@ AEPCC 2015.

Agrawal SK, Bhattacharya SN, Singh N. *"Pearly penile papules: a review"*. Int J Dermatol 2004: 43; 199-201.

Akhyani M, Chams-Datvachi C, Naraghi Z, *et al*. *Cervicovaginal involvement in pemphigus vulgaris: a clinical study of 77 cases*. Br J Dermatol 2008; 158:478-82.

Alcaide Carrascosa L, Pérez Willson JJ, Castro A. *Papulosis Bowenoide en pene Dos casos con buena respuesta a crioterapia*; María; Arch. Argent. Dermatol. 2016; 66 (4): 118-121.

Arias Martínez FJ, Barbado Hernández G, Pérez Martín C, Pérez De Ayala V, Casal Esteban JJ, Vázquez Rodríguez. *Evaluación de pacientes con enfermedad de Fabry en la Argentina*. Medicina (B. Aires). 2010; 70(1).

Bacaj P, Burch D. *Human Papillomavirus Infection of the Skin Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:700–705; doi: 10.5858/ arpa.2017-0572-RA).

Bari O, Cohen PR. *Successful Management of Zoon's Balanitis with Topical Mupirocin Ointment: A Case Report and Literature Review of Mupirocin-Responsive Balanitis Circumscripta Plasmacelluaris*. Dermatol Ther (Heidelb). 2017 Jun;7(2): 203-210.

Beddouche A, Ouaziz H, Zougaghi S, Alaoui A, Dergamoun H, El Sayegh H, Iken A, Benslimane L, Nouini Y. *[Deep dorsal penile vein thrombosis revealing Behçet's disease]*. Pan Afr Med J. 2016 May 6;24:17.

Bittencourt Campaner A, Leme Fernandes G, de Araujo Cardoso F, Verrinder Veasey J. *Vulvar melanoma: relevant aspects in therapeutic management*. An Bras Dermatol. 2017; 92(3): 398–400.doi: 10.1590/abd1806-4841.20174941

Bunker CB, Shim TN. *Male Genital Lichen Sclerosus. Indian Journal of Dermatology*. 2015;60(2):111-117.

booksmedicos.org

Cernadas SF, Cerviño E, Vázquez MP, González L, Alba LH. *Pólipo fibroepitelial vulvar gigante*. Prog Obstet Ginecol. 2014;57(9):429-431.

Chih-Chieh C, Hsien-Ching C. *Vestibular Papillomatosis*. N Engl J Med 2008; 358:1495.

Christopher B. Bunker and William M. Porter. Chapter 111 *Dermatoses of the Male Genitalia*. Rook's textbook of dermatology 9th edition; Wiley, Oxford, 2016, Vol. III, 111.36, 3148.

Cubilla JAG, Abdalla BMZ, Oyafuso LK, Criado PR, (2018). *Immunological Pathways in Hidradenitis Suppurativa: Current Concepts and Innovative Therapies*. Clin Res Dermatol Open Access 5(1): 1-7.

Dayal, Surabhi, and Priyadarshini Sahu. *"Zoon Balanitis: A Comprehensive Review."* Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases 37.2 (2016): 129–138. PMC. Web. 6 July 2018.

de Giorgi V, Massi D, Salvini C, *et al. Pigmented seborrheic keratoses of the vulva clinically mimicking a malignant melanoma: a clinical, dermoscopic-pathologic case study.* Clin Exp Dermatol 2005; 30:17-9.

Dionísio M, Gentile L, Damiao R. *Dermatopatias genitais masculinas*, revista eletrônica da comissão de ensino e treinamento da SBU, Vol. 4 (1): 21-31;2016.

Edmonds EVJ, Hunt S, Hawkins D, et al. *"Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients".* JEADV 2012; 26: 730-737.

Edwards L, Lynch PJ. *Genital Dermatology Atlas. Second edition*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2011

Edwards SK. *European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization*. European guideline for the management of balanoposthitis. Int J STD AIDS. 2001;12(Suppl3):68-72.

Farhi D. *The clinical and histopathological description of geometric phagedenism (pyoderma gangrenosum) by Louis Brocq one century ago*. Arch Dermatol 2008;p:144(6):755

Fistarol S, Itin P. *"Diagnosis and Treatment of Lichen Sclerosus An Update"*. Am J Clin Dermatol (2013); 14: 27-47.

Fleury AC, Junkins-Hopkins JM, Diaz-Montes T. *Vulvar basal cell carcinoma in a 20-year-old: Case report and review of the literature*. Gynecol Oncol Case Rep. 2011;2(1):26-7.

Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. *A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus*. J Am Acad Dermatol 2014; 71:84-91.

Gupta S, Ajith C, Malhotra S, Kumar B. *Bipolar aphthosis presenting as mutilating genital ulcers in women.* Indian J Dermatol Venereol Leprol 2004; 70(6):357-60.

Garcia R. *et al.* (2012). *Actualización de la enfermedad de Behçet. A propósito de 2 casos en atención primaria*. Semergen. 2012;38(1):33-39.

García-Domínguez A, Vega-Memije ME, Lacy-Niebla RM. *Frecuencia de dermatosis vulvovaginales en 36 años*. Dermatología Rev Mex 2018; 62(1):19-26.

Gomes Tarlé R, Machado do Nacimiento L, Távora Mira M, Silva de Castro CC. *"Vitiligo - Part 1" [Vitiligo. Parte 1].* An Bras Dermatol (en inglés) (Brasil: Sociedade Brasileira de Dermatologia) **89** (3): 461-470.

González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Ocampo-Candiani J, González-Gonzalez JG, Gomez-Flores M. *Manifestaciones cutáneas de la resistencia a la insulina: De una postura bioquímica a un diagnóstico y gestión clínica*. Dermatol Ther (Heidelb). 2017 Mar; 7 (1): 37-51.

Gutiérrez Oliveros T *et al. Pioderma gangrenoso en el pene, Dermatología* Rev Mex 2011;55(1):40-46.

Harmon CB, Connolly SM, Larson TR. *Condom-related allergic contact dermatitis*. J Urol. 1995 Apr;153(4):1227-8. PubMed PMID: 7869508.

Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, *et al. "Pearly penile papules: Still no reason for uneasiness"*. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 50-54.

Huang Y-H, Chuang Y-H, Kuo T-T, *et al. Vulvar syringoma: A clinicopathologic and immunohistologic study of 18 patients and results of treatment.* J Am Acad Dermatol 2003; 48:735-9.

Illescas Megias V, Saez Barranquero F, Rojo Carmona LE, Bonilla Parrilla R, Ruiz Escalante JF, Marquez Moreno AJ. *Hemangioma of the glans penis*. Arch Esp Urol. 2014 May;-67(4):357-9.

Jagadeesan S, Shenoy P. *Arthropathy in Dermatology: A Comprehensive Review. Indian Dermatology Online Journal*. 2017;8(2):79-93. doi:10.4103/idoj.IDOJ_25_17.

James W, Berger T, Eiston D. *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. (10th ed.). Saunders. 2005. ISBN 0-7216-2921-0.

Kalra S, Chawla A. *Diabetes and balanoposthitis*. Review. J Pak Med Assoc. 2016 Aug; 66(8):1039-41.

Kavala M, Can B, Zindanci I, Kocatürk E, Türkoglu Z, Büyükbabani N, Koc M. *Vulvar pruritus caused by syringoma of the vulva*. Int J Dermatol 2008;47:831-832.

Koufakis T, Gabranis I. *Fordyce angiokeratoma. The Pan African Medical Journal*. 2014;19:376.

Kourosh AS, Yancey KB. *Pathogenesis of mucous membrane pemphigoid*. Dermatol Clin 2011; 29:479-484.

Lebeau S, Mainetti C, Masouyé I, *et al. Localized Childhood Vulvar Pemphigoid Treated with Tacrolimus Ointment*. Dermatology 2004; 208:273-275.

Leeuw, J de; Assen, YJ; Bjerring, P; Neumann, HA Martino. *"Treatment of vitiligo with khellin liposomes, UV light and blister roof transplantaion"*. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011; 25.74-81.

Link RE, Rosen T. *Cutaneous diseases of the external genitalia*. In: Wein A, editor. Campbell's urology, Vol. 1. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 387–420.

Lotti T, Buggiani G, Prignano F. *Prurigo nodularis and lichen simplex chronicus*. Dermatol Ther. 2008; 21: 42-46.

Lugo Rivera O y col. *Patología cutánea del pene*, Rev Cent Dermatol Pascua, Sep-Dic 1999, Vol. 8, Núm. 3, 133-142.

Lui PC, Fan YS, Lau PP, *et al. Vulvar basal cell carcinoma in China: a 13-year review*. Am J Obstet Gynecol 2009; 200:514e1-e5.

Lynch PJ, Moyal-Barroco M, Bogliatto F, *et al. 2006 ISSVD Classification of vulvar dermatosis. Pathologic Subsets and Their Clinical Correlates*. J Reprod Med 2007; 52:3-9.

Mateus C, Fortier-Beaulieu M, Lhomme C, *et al. Basal cell carcinoma of the vulva: 21 Cases.* Ann Dermatol Venereol 2001; 128:11-5.

Meeuwis KA, de Hullu JA, Massuger LF, van de Kerkhof PC, van Rossum MM. *Genital psoriasis: A systematic literature review on this hidden skin disease*. Acta Derm Venereol. 2011 Jan;91(1):5-11.

booksmedicos.org

Mondal S, Biswal DK, Pal DK. *Cavernous hemangioma of the glans penis*. Urol Ann. 2015 Jul-Sep;7(3):399-401.

Mouzakis JA, Liu S, Cohen G. *Rapid Response of Facial Vitiligo to 308nm Excimer Laser and Topical Calcipotriene*. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2011;4(6):41-44.

Murzaku EC, Penn LA, Hale CS, Pomeranz MK, Polsky D. *Vulvar nevi, melanosis, and melanoma: An epidemiologic, clinical, and histopathologic review*. J Am Acad Dermatol. 2014;71:1241–1249.

Palacios-Narváez D, Toussaint-Caire S, García-Domínguez A, Ruiz-Arriaga L, Lacy-Niebla RM, Vega-Memije ME. *Determination of Estrogen and Progesterone Receptors by Immunohistochemistry in Vulvar Syringomas*. Dermatol Clin Res. 2018; 4(1): 213-217.

Park YY, Kim M, Cheong C, Kim SK, Song SY, Chung KY, Kim NK. *Perianal Paget disease: a report of 2 cases*. Ann Surg Treat Res. 2017 Dec;93(6):336-341.

Peña-Romero AG, Díaz-González JM, Domínguez-Cherit J, Domínguez-Soto L. *Patología dermatológica genital*. Dermatología CMQ 2013; 11:288-300.

Pereira Garzón CM, Valbuena M. *Diagnóstico de las dermatosis infecciosas que afectan los genitales masculinos*; Piel 2017;32:485-96

Phiske MM. *An approach to acanthosis nigricans*. Indian Dermatol Online J. 2014 Jul;5(3):239-49.

Pipkin C. *Erosive Diseases of the Vulva*. Dermatol Clin 2010; 28:737-751.

Poletti Vázquez *et al*. *Síndrome de enrojecimiento genital y corticodependencia*, Dermatología CMQ 2012 ; 10 (1): 21 – 24.

Poon F, De Cruz R, Hall A. *Acitretin in erosive penile lichen planus*. Australas J Dermatol. 2017 Aug;58(3):e87-e90. doi: 10.1111/ajd.12506.

Rodríguez-Faba O, Parra-Muntaner L, Gómez-Cisneros SC, Martín-Benito JL, Escaf-Barmadah S. *Trombosis de la vena dorsal del pene (Flebitis de Mondor): Aportación de un nuevo caso.* Actas Urol Esp [Internet]. 2006 Ene; 30(1): 80-82.

Sánchez Tadeo MT, Pérez Rivera M, Barba Gómez JM. *Siringomas vulvares: reporte de caso y revisión de la literatura*. DermatologíaCMQ2017;15(1):34-37.

Schoeffler A, Roth B, Causeret A, *et al*. *Vulvar Cicatricial Pemphigoid of Childhood*. Ped Dermatol 2004; 21:51-53.

Scully C. *Clinical practice. Aphthous ulceration*. N Engl J Med 2006; 355:165-72.

Sehgal VH, Gangwani OP. *Genital fixed drug eruptions*. Genitourinary Medicine. 1986;62(1):56-58.

Sehgal VN, Pandhi D, Khurana A. *Nonspecific genital ulcers*. Clin Dermatol 2014; 32(2):259–74.

Sehgal VN, Srivastava G. *Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs*. Int J Dermatol. 2006; 45: 897-908.

Singh GK, Chatterjee M, Verma R. *Cyclosporine in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid*. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013 Sep-Oct;79(5):686-92.

Stamm AW, Kobashi KC, Stefanovic KB. *Urologic Dermatology: A Review*. Curr Urol Rep. 2017 Aug;18(8):62.

Sufrin G, Huben R. *Benign and malignant lesions of the penis*. In: Gillenwater JY, ed. Adult and Pediatric Urology, 2nd ed. Chicago: year Book; 1991: 1997-2042.

Tcheun WJ, Selim MA, Herndon JE, *et al*. *Clinicopathologic study of 85 cases of melanoma of the female genitalia*. J Am Acad Dermatol 2012; 67:598-605.

Teichman JMH, Mannas M, Elston DM. *Noninfectious Penile Lesions*. Am Fam Physician. 2018 Jan 15;97(2):102-110.

Truscott J, Abebe A, Donkers K, Segers D. *Recognizing common parasitic infestations*. JAAPA. 2017 May;30(5):1-6

Vega-Memije ME, Cortés-Franco R, Waxtein L, Domínguez-Soto L. *Lesiones pigmentadas vulvares en mujeres Latinoamericanas. Estudio clínico-patológico de 100 casos*. Med Cut Iber Lat 2000; 28:27-30.

Vives F, García-Perdomo HA, Ocampo-Flórez GM. *Giant lymphedema of the penis and scrotum: a case report*. Autopsy & Case Reports. 2016;6(1):57-61.

Xie S, Ding L, Xiong Z, Zhu S. *Implications of Th1 and Th17 cells in pathogenesis of oral lichen planus. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2012 Jun;32(3):451-7.

Yura, Emily *et al*. *Cutaneous Lesions of the External Genitalia, Medical Clinics*, Volume 102, Issue 2, 279–300.

Zikry J, Chapman LW, Korta DZ, Smith J. *Scrotal Melanoma: A Systematic Review of Presentation, Treatment, and Outcomes*. Dermatol Surg. 2017 Jun;43(6):765-770.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN XXI

Miscelánea

Contenido

Capítulo 160. Úlcera venosa de la pierna
Capítulo 161. Eritema nudoso
Capítulo 162. Eritema anular centrífugo
Capítulo 163. Granuloma anular
Capítulo 164. Dermatosis neutrofílicas
Capítulo 165. Papilomatosis confluente y reticulada
Capítulo 166. Pitiriasis liquenoide
Capítulo 167. Pelagra
Capítulo 168. Vasculitis y púrpuras
Capítulo 169. Principales fármacos utilizados en dermatología
Capítulo 170. Tumores cutáneos benignos como marcadores de enfermedades sistémicas
Capítulo 171. Dermatología hospitalaria
Capítulo 172. Cirugía dermatológica y cosmética
Capítulo 173. Cirugía de Mohs
Capítulo 174. Láser en dermatología
Capítulo 175. Dermatología y tecnología de la información

Úlcera venosa de la pierna

CAPÍTULO 160

Sinonimia

Úlcera crónica de la pierna, complejo vascular de pierna, úlcera varicosa, úlcera por estasis.

Definición

Síndrome multilesional de las extremidades inferiores que en etapas avanzadas origina úlceras de profundidad variable, con poca tendencia a la curación, producidas por necrosis tisular. Afecta piel, hipodermis, vasos y en muy raras ocasiones tejidos más profundos. La causa de las mismas se debe a hipertensión venosa.

Datos epidemiológicos

Es frecuente en la consulta dermatológica mundial; la incidencia se estima entre 0.2 y 1% de la población. En México la prevalencia de enfermedad venosa es de 71.3% y, de éstos, 1.3% presenta úlcera venosa activa y 1.5% cerrada. Ocurre en ambos sexos, predomina en mujeres y empeora con el embarazo; suele aparecer entre los 40 y 50 años de edad y es rara antes de los 30. Entre 80 y 90% de las úlceras en las piernas son venosas, y 5 a 10%, arteriales. En Estados Unidos se calcula un número de 500 000 a 600 000 pacientes afectados y se estima que ocasiona una pérdida de dos millones de días productivos al año. Es un problema médico grave en mayores de 65 años de edad, con costos anuales de 1 000 millones de dólares en Estados Unidos y de 7 000 millones en el mundo.

Etiopatogenia

Las úlceras venosas de pierna son ocasionadas por el incremento en la presión venosa ambulatoria. La causa de este aumento en la presión puede deberse a insuficiencia del sistema valvular de las venas de las extremidades inferiores, a procesos trombóticos y postrombóticos o a la falla de la bomba de los gastrocnemios por alteraciones propias de estos músculos o de la articulación del tobillo. Tales procesos pueden ocurrir debido a una predisposición hereditaria, por desgaste natural o traumatismos.

Las alteraciones cutáneas son secundarias a procesos no bien entendidos generados por este aumento en la presión. Se ha desechado la teoría de que se debían a la continua fuga de fibrinógeno de los capilares que producía el depósito de fibrina pericapilar que, a su vez, generaba un obstáculo para la libre difusión del oxígeno y los nutrimentos que

booksmedicos.org

terminaría por causar muerte celular. Hay evidencia más sólida de que se trata de un proceso inflamatorio donde debido a la estasis, los leucocitos se adhieren a las paredes vasculares, migran y se activan en los tejidos provocando inflamación en los pacientes con insuficiencia venosa. A esta hipótesis se le conoce como la teoría del atrapamiento leucocitario microvascular.

Dicho estado de inflamación crónica, a su vez, genera un aumento en la metaloproteasa 2 (MMP-2) que se encuentra elevada en lipodermatoesclerosis, enfermedad venosa crónica y en exudado de úlceras venosas crónicas. Esta actividad elevada de MMP-2 podría generar la degradación de la matriz extracelular que, a su vez, provocaría la formación de úlceras. La fibrosis presente en la lipodermatoesclerosis y en los pacientes con úlcera venosa podría explicarse por la liberación a cargo de los propios neutrófilos, de factor de crecimiento transformante beta 1, el cual promueve la formación de colágeno o anormal y es una citosina profibrótica. Además, existe extravasación de eritrocitos que causa concentraciones elevadas de ferritina y hierro tisulares que, a su vez, activarían mayor cantidad de inflamación mediada tanto por MMP-2 como estrés oxidativo. Por si esto fuera poco, la hipertensión venosa prolongada puede dar origen a linfedema secundario lo que hace aún más complicado el cuadro.

Cuadro clínico

Afecta el tercio inferior de las piernas, en especial alrededor de los maleolos. Se distinguen tres fases que corresponden a las etapas evolutivas: 1) *fase de edema*, 2) *dermatitis ocre* (figs. 160-1 a 160-3) y 3) *ulceración* (figs. 160-4 y 160-5).

En etapas tempranas existe *edema leve* y *pigmentación café* en el tercio inferior de una o ambas piernas, con várices.

Figura 160-1. Tromboflebitis.

Figura 160-2. Dermatitis ocre.

Después se hace más ostensible la pigmentación oscura (ocre) y se presenta eritema, manchas purpúricas y dermatitis por rascado o por aplicación de sustancias tópicas (fig. 160-6). Con frecuencia aparecen placas de atrofia con coloración aperlada y telangiectasias periféricas conocidas como atrofia blanca.

Figura 160-3. Úlcera de pierna, etapa inicial.

booksmedicos.org

Figura 160-4. **A.** Úlcera crónica de piernas. **B.** Complejo cutáneo vascular de pierna.

En etapas avanzadas se observan *úlceras*, primero superficiales y luego profundas, grandes, de bordes irregulares y fondo sucio o con presencia de tejido de granulación rojo a violáceo. El exudado es abundante y cuando existe linfedema puede haber datos de linfostasis verrugosa (fig. 160-7). La palpación de pulsos pedios y tibiales posteriores descarta que se trate de etiología arterial.

Complicaciones

Infecciones agregadas, dermatitis por contacto y aparición de neoplasias malignas en úlceras de larga evolución.

Figura 160-6. Úlcera bilateral de pierna.

Figura 160-5. Úlcera muy crónica con fibrosis perilesional.

Figura 160-7. Linfostasis verrugosa.

booksmedicos.org

Datos de laboratorio y gabinete

No son de fácil disponibilidad. La ecografía dúplex, si se sospecha enfermedad venosa, puede detectar trombosis aguda o crónica, cambios postrombóticos, patrones de flujo obstructivo y reflujo. La venografía es un procedimiento que ha caído en desuso. La ecografía intravascular sirve en lesiones focalizadas.

Diagnóstico diferencial

Úlceras arteriales (fig. 160-8), ectima (fig. 77-1), celulitis, tuberculosis nodular profunda ulcerada (fig. 83-10), carcinomas epidermoides y basocelulares, micobacteriosis cutánea ulcerosa (fig. 84-2), sífilis tardía y úlceras en lepra (fig. 82-17), entre otros.

Aspectos sociales

El padecimiento dura toda la vida; afecta la calidad de vida de quienes las padecen y requiere tratamiento prolongado, lo que dificulta su manejo adecuado. Aunque en la literatura se dice que estas úlceras son poco dolorosas, esto es equivocado pues pueden causar dolor muy importante, en especial cuando se infectan. Además, el costo del tratamiento es elevado y con frecuencia también generan al paciente problemas económicos.

Tratamiento

El estándar de oro en el manejo de la úlcera venosa de pierna es la compresión de la extremidad. Existen dos tipos de compresión que pueden usarse: elástica e inelástica.

La compresión elástica consiste en aplicar vendajes que se distienden al aplicar fuerza y vendar con ellos la extremidad desde los dedos hasta debajo de la rodilla. El vendaje genera compresión de afuera hacia adentro en reposo, pero al contraerse los gastrocnemios la presión es menor. Los vendajes compresivos pueden ser de diversas capas y existen ya sistemas multicapa que brindan la compresión necesaria para lograr la cicatrización (Profore®, Proguide®, Dynaflex®, Comprifore®).

La compresión inelástica consiste en generar una pared rígida o semirrígida alrededor de los gastrocnemios, esto hace que en reposo el paciente no tenga compresión, pero al deambular y contraerse contra esta barrera, la presión dentro del compartimiento se eleva provocando el flujo venoso hacia el corazón. El ejemplo más conocido de compresión inelástica es la bota de Unna, la cual se prepara colocando a baño María 90 mL de agua con 30 g de grenetina, se agregan luego 30 g de óxido de cinc y 50 mL de glicerina; cuando la mezcla está caliente se sumergen vendas elásticas, se dejan enfriar y se venda la pierna afectada; al secarse la pasta se forma una bota cuyo primer recambio se hace a las 72 horas y después puede dejarse cada semana. Se dispone comercialmente de vendas prefabricadas para aplicación inmediata (Viscopaste®, Gelocast®, Flexidress®, VendaVend®).

El manejo del paciente con úlcera venosa debe ser multidisciplinario, principalmente entre el dermatólogo y el cirujano vascular o angiólogo que puede llevar a cabo una valoración más precisa y porque existen opciones quirúrgicas para reducir las recurrencias.

El reposo con la pierna elevada sobre el nivel del corazón reduce el edema y es un buen adyuvante al igual que ejercicios para mejorar la función de bomba de los gastrocnemios. Para prevención secundaria una vez que la úlcera ha cicatrizado el paciente deberá usar medias o calcetas compresivas (más de 30 mmHg). No se recomienda su uso antes porque es difícil colocarlas cuando existe una herida o dermatitis perilesional.

En cuanto al manejo de la herida, es preciso seguir los principios de la preparación del lecho de la herida que consiste en desbridar el tejido necrótico, tratar la infección si ésta está presente y colocar apósitos adecuados para absorber el exudado (maggotterapia) con *Lucilia Sericata*.

Para desbridar la herida, dado que no suelen ser muy profundas, se pueden emplear hidrogeles (Intrasite gel®, SAF gel®, Restore hydrogel®, Curafil®, Purilon®), ungüentos con colagenasa (Ulcoderma®) o realizar un curetaje suave. Otra opción recientemente aprobada para su uso médico es la larvaterapia.

En el tratamiento de las heridas con sobrecarga bacteriana se prefiere el uso de antisépticos como los apósitos con plata, cadexómero de yodo o polihexametilenbiguanida. Los antibióticos tópicos no deben ser utilizados pues pueden provocar dermatitis por contacto y resistencia bacteriana.

Sobre el adecuado control del exudado, es factible utilizar apósitos diversos dependiendo de la cantidad de exudado que la herida produzca. Para exudado bajo es pertinente emplear hidrocoloides (Duoderm®, Ultec Pro®, Restore®, Nuderm®, Restore hydrocolloid®, Tegaderm hidrocoloide®). Son particularmente útiles los apósitos de espuma hidrofílica o de poliuretano porque no traumatizan la herida y absorben grados variables de exudado (Allevyn®, Kendall Foam®, Omniderm®, Biatain®). En heridas con gran cantidad de exudado se recomienda el uso de apósitos de alginato de calcio (Curasorb®, Algisite M®, Tegaderm alginato®, Kaltostat®) o bien apósitos de fibra pura de carboximetil celulosa (Aquacel®).

En los casos que lo requieren, además se cuenta con terapias avanzadas o adyuvantes como sustitutos de piel, matrices biológicas de colágeno o hialuronato, electroestimulación, presión negativa, entre los principales. Otra opción en heridas cuyo lecho ya se encuentra con tejido de granulación es la aplicación de injertos. Se usan injertos autólogos epidérmicos (laminares) o dermoepidérmicos en aplicación directa o tras el cultivo *in vitro* de queratinocitos y/o fibroblastos obtenidos previamente. Existen injertos alogénicos epidérmicos (EpiFast®), dérmicos (Dermagraft®, Invitrx®) o compuestos (Apligraf®, Orcel®). Los primeros contienen sólo queratinocitos, los segundos fibroblastos en

booksmedicos.org

una matriz de colágeno bovino y los terceros son la combinación de ambos proveyendo de un verdadero equivalente cutáneo. También existen factores de crecimiento recombinante, como el derivado de plaquetas (Regranex®) y el epidérmico (Heberprot®); sin embargo, su uso en úlceras venosas no ha sido bien justificado. Además, los últimos estudios sobre el tema han demostrado que mientras se aplique compresión, es poco el impacto de todos estos apósitos. De forma oral, y sólo como coadyuvantes en el tratamiento, también se usan los llamados flebotónicos y hemorreológicos entre los que se encuentran la pentoxifilina y la mezcla de hesperidina y diosmina, mismos que actúan al promover el tono vascular venoso y aumentar la flexibilidad del eritrocito, lo que disminuye su deposición y degradación, además de que favorece el flujo.

La pentoxifilina se administra en comprimidos de 400 mg, tres veces al día, después de cada comida, durante no menos de ocho semanas, y de preferencia seis meses. Su principal inconveniente es que origina irritación gástrica y náuseas.

160a • Úlceras arteriales

Aparecen después de los 45 años de edad en sujetos con ateroesclerosis, antecedentes de diabetes, dislipidemia y/o tabaquismo. Son muy dolorosas y el dolor se agrava cuando el paciente está acostado, al elevar la extremidad o realizar actividad física (claudicación). Las úlceras sobrevienen en sitios distales, son redondas o en cuña y con el borde cortado a pico. El lecho es necrótico o pálido y son profundas (fig. 160-8). Los pulsos periféricos se encuentran muy disminuidos o ausentes, y el reflejo capilar está prolongado con la piel perilesional pálida y pérdida de los anexos. El tratamiento consiste en la revascularización y en medidas generales que mejoren la irrigación. Su manejo requiere tratamiento en equipo con el cirujano vascular o angiólogo.

Figura 160-8. Úlcera arterial con necrosis central.

160b • Úlcera hipertensiva o de Martorell

Se presenta en personas con hipertensión descontrolada por muchos años. La fisiopatología es una arterioesclerosis subcutánea isquémica que disminuye el diámetro arteriolar y, con ello, la perfusión. Las úlceras se ubican al tobillo en la zona laterodorsal y a la zona del tendón de Aquiles. Inician con una ampolla roja o violácea que con rapidez evoluciona a escara y más tarde a úlcera de forma irregular y bordes negros o violáceos. El manejo debe incluir control del dolor, desbridamiento del tejido necrótico y después terapia húmeda y compresión.

Bibliografía

Arenas R, Atoche C. *Úlceras por complejo vasculocutáneo de pierna. Seguridad y eficacia en el tratamiento con pentoxifilina (estudio doble ciego en 30 pacientes)*. Dermatología Rev Mex 1988; 32:34-8.

Carter MJ, Tingley-Kelley K, Warriner RA. *Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: A systematic review and metaanalysis*. J Am Acad Dermatol 2010; 63:668-79.

Chaby G, Senet P, Vaneau M, *et al. Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review*. Arch Dermatol. 2007; 143:1297-1304.

Contreras-Ruiz J, Escotto-Sánchez I. *Úlceras venosas*. En: Contreras-Ruiz J. *Abordaje y manejo de las heridas.* Intersistemas Editores. México. 2012:271-95.

De Carvalho MR, Peixoto BU, Silveira IA, *et al. A Meta-analysis to Compare Four-layer to Short-stretch Compression Bandaging for Venous Leg Ulcer Healing*. Ostomy Wound Manage 2018;64(5):30-37.

Green J, Jester R, McKinley R, Pooler A. *The impact of chronic venous leg ulcers: a systematic review*. J Wound Care 2014; 23(12):601-12.

Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, *et al. Venous leg ulcer: Incidence and prevalence in the elderly*. J Am Acad Dermatol 2002; 46:381-6.

O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, *et al. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 12:CD003557.

booksmedicos.org

O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, *et al*. *Compression for venous leg ulcers*. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11:CD000265.

O'Meara S, Martyn-St James M. *Alginate dressings for venous leg ulcers*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4:CD010182.

O'Meara S, Martyn-St James M. *Foam dressings for venous leg ulcers*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 5:CD009907.

Palfreyman S, Nelson EA, Michaels JA. *Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2007; 335:244.

Palomares MP, Ortiz SR, Arenas R. *Úlceras de pierna. Tratamiento con pentoxifilina en 24 pacientes*. Dermatología Rev Mex 1991; 35:397-406.

Phillips TJ, Dover JS. *Leg ulcers*. J Am Acad Dermatol 1991; 25(6):965-87.

Raju S, Negién P. *Chronic venous insufficiency and varicose veins*. N Eng J Med 2009; 360:2319-27.

Scallon C, Bell-Syer SE, Aziz Z. *Flavonoids for treating venous leg ulcers*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 5:CD006477.

Shiman MI, Pieper B, Templin TN, *et al*. *Venous ulcers: A reappraisal analyzing the effects of neuropathy, muscle involvement, and range of motion upon gait and calf musclefunction*. Wound Repair Regen 2009; 17:147-52.

Sinha S, Sreedharan S. *Management of venous leg ulcers in general practice a practical guideline*. Aust Fam Physician 2014; 43(9):594-8.

Tang JC, Marston WA, Kirsner RS. *Wound Healing Society (WHS) venous ulcer treatment guidelines: what's new in five years?* Wound Repair Regen 2012; 20:619-37.

Trent JT, Falabella A, Eaglstein WH, *et al*. *Venous ulcers: pathophysiology and treatment options*. Ostomy Wound Manage 2005; 51:38-56.

Vuerstaek JD, Reeder SW, Henquet CJ, Neumann HA. *Arteriolosclerotic ulcer of Martorell*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010; 24:867-74.

booksmedicos.org

Eritema nudoso

CAPÍTULO 161

Sinonimia

Dermatitis contusiforme, eritema nudoso.

Definición

Síndrome de hipersensibilidad, de origen múltiple, se considera la paniculitis más frecuente. Se caracteriza por nudosidades eritematosas, calientes y dolorosas, por lo general simétricas que predominan en las regiones extensoras de las extremidades inferiores. Es de evolución aguda y puede ser recurrente. Es la expresión de una paniculitis septal sin vasculitis y el tratamiento depende de la causa.

Datos epidemiológicos

La frecuencia varía de acuerdo con factores raciales, geográficos y causales. La incidencia anual es de 1 a 5/100 000. Es la paniculitis más frecuente (41%). Se presenta a cualquier edad, predomina en mujeres (5-7:1) entre la segunda y cuarta décadas de vida. En lepra se presenta en 50 a 60% de los pacientes lepromatosos.

Etiopatogenia

La causa es variada: infecciosa (62%), fármacos, enfermedades sistémicas y procesos malignos. La patogénesis exacta no se conoce, resulta del depósito de complejos inmunes en las vénulas de los septos del tejido celular que dan lugar a una paniculitis neutrofílica.

Depende fundamentalmente de la faringitis por un estreptococo β hemolítico del grupo A, puede ser idiopática (16 a 72%) (cuadro 161-1). Algunos lo clasifican en: *a)* relacionado con adenopatía hiliar: sarcoidosis (síndrome de Löfgren: adenopatía hiliar, poliartritis aguda y eritema nudoso), tuberculosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, infección por *Chlamydia* o *Yersinia*; *b)* vinculado con síntomas gastrointestinales: enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), enfermedad de Behçet, gastroenteritis bacteriana (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*), pancreatitis y cáncer de páncreas, y *c)* otras entidades relacionadas: embarazo y anticonceptivos orales, medicamentos como sulfas, bromuros y yoduros, enfermedad reumática, síndrome de Sweet y el eritema nudoso en lepra (una forma de reacción leprosa tipo II que es un proceso vasculítico mediado por complejos inmunitarios y que se relaciona con la destrucción de *Mycobacterium leprae*, con el tratamiento antileproso, o con todos o una combinación de los anteriores).

El eritema nudoso se considera una respuesta de hipersensibilidad tardía tipo IV a una gran variedad de antígenos que originan la formación de complejos inmunitarios que se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos septales de la hipodermis; en el embarazo la hipersensibilidad parece ser a estrógenos y progesterona. También han quedado comprendidos la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral-αII (TNFαII). Se cree que la localización en las extremidades inferiores depende de factores como el riego sanguíneo, efectos gravitacionales sobre el sistema venoso y el tipo de sistema linfático en esas áreas.

Cuadro clínico

Consiste en la aparición súbita de nudosidades de casi 1 a 5 cm de diámetro, eritematosas, profundas, más bien palpables que visibles, calientes y dolorosas que duran días o semanas y son resolutivas (fig. 161-1), algunos autores las denominan nódulos inflamatorios. Se localizan de manera bilateral y simétrica en las porciones extensoras de las extremidades inferiores; afectan principalmente rodillas y tobillos, aunque pueden presentarse en forma diseminada (fig. 161-2). Pueden confluir y formar placas eritematosas; en raras ocasiones ocurre afección de otras localizaciones, como tronco, extremidades superiores, cuello y cara.

Cuadro 161-1. Eritema nudoso: causas comunes en adultos.

- **Idiopático (30-50%)**
- **Medicamentos**
  - Anticonceptivos orales
  - Sulfamidas
  - Penicilina
- **Infecciones**
  - Estreptococo B hemolítico (10-60%)
  - M. tuberculosis
  - Infecciones ARS
  - *Yersinia* sp (niños)
- **Embarazo**
- **Enfermedades sistémicas**
  - Linfoma de Hodgkin
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - Sarcoidosis (10-20%)
  - Beçhet
  - Virales
  - Micosis

booksmedicos.org

Figura 161-1. Nudosidad eritematosa, profunda y dolorosa.

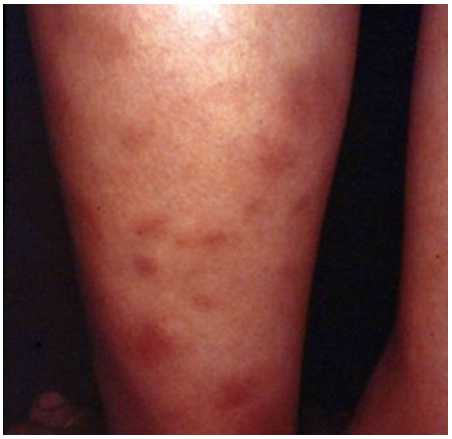


Figura 161-3. Eritema nudoso, manchas violáceas o eritema contusiforme.

Más tarde adquieren un tinte purpúrico para luego tener una coloración amarillo-verdosa (eritema contusiforme) (fig. 161-3). Se resuelve de manera espontánea en el transcurso de 3 a 6 semanas sin dejar cicatriz.

En ocasiones se presenta fiebre de 38 a 39 °C, fatiga, malestar general, artralgias, cefalalgia, dolor abdominal, vómito o diarrea; la yersiniosis predomina en niños y se sospecha ante síntomas gastrointestinales de evolución corta. Es factible que haya lesiones epiesclerales y conjuntivitis flictenular. Son manifestaciones poco comunes las linfadenopatías, la hepatomegalia, la esplenomegalia y la pleuritis.

En el eritema nudoso en lepra las manifestaciones cutáneas son más extensas, afectan tronco, cara y extremidades superiores; son más inflamatorias y recidivantes, y rara vez se ulceran (fig. 161-4). En países como México, el eritema nudoso extenso y de repetición es lepra en tanto no se demuestre lo contrario. Existen manifestaciones extracutáneas, como síntomas generales, neurales y viscerales. El eritema nudoso-necrosante de Harter es muy raro, se manifiesta por nudosidades gigantes con necrosis central, que da lugar a una ulceración y luego a una cicatriz.

Algunas variantes clínicas son el eritema nudoso migratorio o paniculitis nodular migratoria subaguda de Vilanova y Piñol, y el eritema nudoso crónico.

Datos histopatológicos

Es una paniculitis septal sin vasculitis. Se ve un infiltrado inflamatorio en el ámbito septal, que varía dependiendo de la evolución; al inicio hay edema, hemorragia y neutrófilos que se extienden hacia áreas periseptales de los lóbulos de grasa (figs. 161-5 y 161-6).

En la dermis se observa un infiltrado perivascular superficial y profundo compuesto principalmente por linfocitos. En raras ocasiones se aprecia un infiltrado por eosinófilos. En lesiones tardías el infiltrado inflamatorio es difuso, existe un engrosamiento septal intenso; los septos se vuelven fibróticos y quedan sustituidos por granulomas; el granuloma radiado de Miescher está conformado por nódulos de histiocitos pequeños con distribución radiada alrededor de una hendidura central. En la reacción leprosa tipo eritema nudoso se presenta vasculitis intensa con infiltrado de

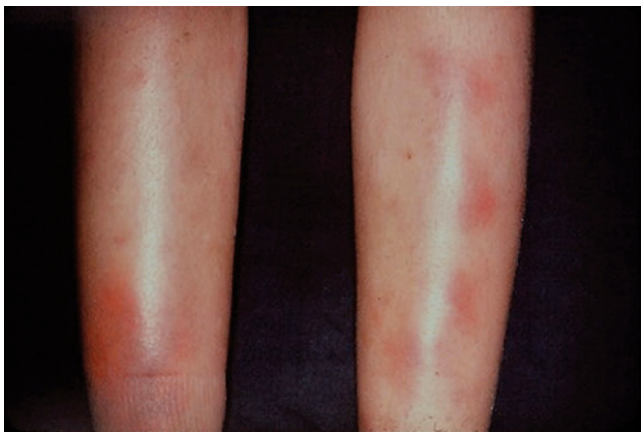


Figura 161-2. Eritema nudoso en las extremidades inferiores.

Figura 161-4. Eritema nudoso en reacción leprosa tipo II.

booksmedicos.org

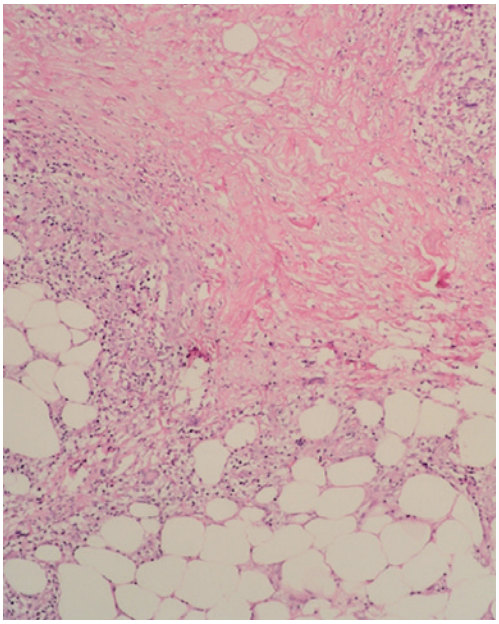


Figura 161-5. Paniculitis sin vasculitis (HE, 40×).

neutrófilos, linfocitos y con frecuencia se observan histiocitos espumosos que contienen bacilos. Afecta la hipodermis, y los vasos pueden presentar necrosis fibrinoide en sus paredes, y trombos luminares.

Datos de laboratorio

Dependiendo de la causa sospechada pueden practicarse biometría hemática, sedimentación eritrocítica, títulos de antiestreptolisina O, examen general de orina, exudado faríngeo, radiografía de tórax, PPD y prueba de embarazo. En *Yersinia*, cultivo de heces y pruebas serológicas.

Diagnóstico diferencial

Eritema indurado de Bazin (fig. 83-9), enfermedad de Weber-Christian, tromboflebitis (fig. 160-1), vasculitis cutáneas (cap. 168), granuloma anular subcutáneo, poliarteritis nudosa, linfoma cutáneo de células B (figs. 157-5, 157-9), lupus profundo (fig. 33-1), morfea profunda y nódulos reumatoides.

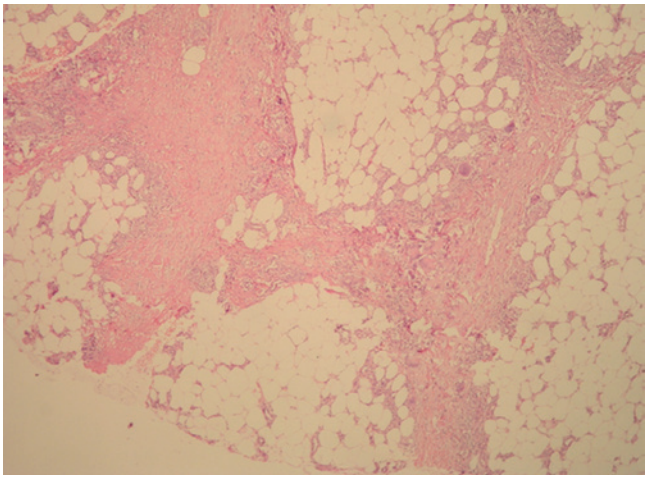


Figura 161-6. Paniculitis septal (HE, 40×).

Tratamiento

Puede ser recomendable el reposo en cama, vendaje de compresión y elevación de las piernas. Como los brotes son autolimitados muchas veces la terapia es sólo sintomática. En algunos casos se requiere el uso de antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina, 100 a 150 mg/ día, o el naproxeno, 500 mg/día, ibuprofeno o ácido acetilsalicílico que controlan los síntomas. Para las lesiones persistentes se administra yoduro de potasio, 400 a 900 mg/ día. Rara vez se necesitan glucocorticoides (prednisona, 40 mg/día) (véase cap. 169) o colchicina, 0.6 a 1.2 mg dos veces al día (véase cap. 169) e hidroxicloroquina, 200 mg dos veces al día; en casos recalcitrantes se han usado tetraciclinas. Los biológicos anti-TNF deben excluirse en TB (cuadro 161-2). En eritema nudoso en lepra el mejor tratamiento es la talidomida (véase cap. 169).

Pronóstico

Casi siempre existe remisión espontánea en 3 a 4 semanas. Los casos graves pueden durar hasta seis semanas. Las recidivas son raras, dependen de la causa. En lepra el eritema nudoso de repetición puede llevar a amiloidosis renal y hepática.

Cuadro 161-2. Tratamiento de eritema nudoso.*

AINE (indometacina)	Colchicina, YK
Tópicos	Ungüentos heparinoides oclusivos
Enfermedad grave	Prednisona
Recalcitrante	Corticosteroides IL
Enfermedad recurrente o crónica	Dapsona, hidroxicloroquina
Otros	Anti TNF, talidomida, MTX

*Basado en casos y series, AINE antiinflamatorios no esteroideos, YK yoduro de potasio, MTX metotrexato.

booksmedicos.org

Bibliografía

Acosta KA, Haver MC, Kelly B. *Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: an update*. Am J Clin Dermatol 2013;14(3):215-22.

Asz-Sigall D, López L, Vega ME, Arenas R. *Eritema nudoso*. Dermatología CMQ 2005; 3(3):276-85.

Blake T, Manahan M, Rodins K. *Erythema nodosum a review of an uncommon panniculitis.* Dermatol Online J 2014; 16;20(4):22376.

Boh EE, Faleh al-Smadi RM. *Cutaneous manifestations of gastrointestinal diseases*. Dermatol Clin 2002; 20:533-546.

Davis MD. *Response of recalcitrant erythema nodosum to tetracyclines*. J Am Acad Dermatol 2011; 64(6):1211-2.

Hafsi W, Haseer Koya H. *Erythema, Nodosum. StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.

Marcoval J, Moreno A, Mañá J. *Papular sarcoidosis of the knees. A clue for the diagnosis or erythema nodosum-associated sarcoidosis*. J Am Acad Dermatol 2003; 49(1).

McKenna JK, Leiferman KM. *Dermatologic drug reactions*. Immunol Allergy Clin N Am 2004; 24:399-423.

Panush RS. *Weber-Christian diseases and other forms of panniculitis*. UpToDate 2003:1-13.

Passarini B, Infusino SD. *Erythema nodosum*. G Ital Dermatol Venereol 2013; 148:413-17.

Requena L, Sánchez-Yus E. *Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis*. J Am Acad Dermatol 2001; 45:163-183.

Requena L, Yus ES. *Erythema nodosum*. Dermatol Clin 2008; 26(4):425-38.

Ter Poorten MC, Thiers B. *Panniculitis*. Dermatol Clin 2002; 20(3):26-38.

Vega-Memije ME, Hojyo-Tomoka M, Domínguez-Soto L. *Paniculitis. Estudio clínico patológico de 320 casos*. Dermatología Rev Mex 2005; 49(1):1-7.

Zaki SA, Shanbag P. *Erythema nodosum as the presenting feature of rheumatic heart disease*. Indian Pediatr 2011; 48(7):584.

Zamora-Hernández MC, Memije Vega ME, Domínguez Soto L. *Eritema nudoso: reporte de 84 casos. Estudio retrospectivo en el Hospital General Dr. Manuel Gea González*. Dermatología Rev Mex 2003; 47(2):66-70.

booksmedicos.org

Eritema anular centrífugo

CAPÍTULO 162

Definición

Dermatosis eritematosa de evolución crónica y lenta, caracterizada por lesiones anulares con bordes infiltrados y un collarete interno de escamas. Es de origen desconocido, es posible que sea una reacción de hipersensibilidad a diferentes antígenos; no existe tratamiento específico.

Datos epidemiológicos

Es rara; afecta por igual a todos los grupos de edad y a cualquier sexo, con predominio en adolescentes y adultos; se han descrito casos en recién nacidos y niños. En un estudio de 90 casos en Alemania se considera una entidad clínico-patológica no específica que puede corresponder a lupus, dermatitis o enfermedad de Lyme cutánea.

Etiopatogenia

Enfermedad inflamatoria de causa desconocida; algunos no lo consideran una entidad clínico-patológica específica, sino un modelo de respuesta clínica. Es el miembro más frecuente del grupo de los eritemas figurados y probablemente sea una reacción de hipersensibilidad a un estímulo desconocido, mediada por factores inmunitarios; en ocasiones es familiar.

Se le ha relacionado con infecciones virales (molusco contagioso, herpes zoster, virus de Epstein-Barr), bacterianas (*Borrelia burgdorferi, Pseudomonas*), parasitarias (áscaris, *Phtirus pubis*) o micóticas que siguen una evolución paralela; ingestión de fármacos como diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, salicilatos, clorotiazidas, espironolactona, tiacetazona, tiomalato de oro, etizolam, amitriptilina, diclofenaco, finasterida, interferón-alfa, ribavirina, rituximab, ustekinumab, y antipalúdicos; alimentos como el tomate o queso azul elaborado con una especie de *Penicillium*; enfermedades del colágeno (lupus, enfermedad de Sjögren) y trastornos tiroideo (hipertiroidismo), inflamatorio intestinal o se ha considerado una enfermedad paraneoplásica, en este caso es más frecuente en mujeres, casi siempre precede el diagnóstico de malignidad, es recurrente e incluso se ha denominado PEACE (*paraneoplastic erythema annulare centrifugum eruption*); se ha relacionado tanto con tumores malignos sólidos (37.5%) como con leucemias, linfomas y mieloma múltiple (62.5%); así como con el embarazo, endocrinopatías autoinmunes, enfermedad de Crohn, síndrome hipereosinofílico, e infección por VIH.

Un concepto controversial considera las variedades que siguen: una túmida que podría ser una expresión de lupus eritematoso; una espongiótica, que corresponde a una dermatitis periecrina (*eritema papulatum centrifugum*), y un seudolinfoma que se relaciona con enfermedad de Lyme. Se ha descrito un eritema anular familiar (*gyratum perstans*) con patrón de herencia autosómica dominante. Es cuestionable una forma vinculada con el estrés.

Clasificación

Clásico (profundo) y superficial.

Cuadro clínico

La *forma clásica* se localiza preferentemente en el tronco, nalgas y raíces de las extremidades; se caracteriza por una o varias lesiones que se inician como pápulas o placas urticariales que se extienden en dirección periférica, migran 2

162a • Eritemas figurados

Entidades de etiología desconocida caracterizadas por lesiones eritematosas con o sin descamación, circinadas, arciformes o policíclicas con expansión periférica y que pueden ser fijas o migratorias. Por lo general son de curso crónico y recidivante, sin tratamiento específico.

Eritema anular centrífugo.
Eritema *gyratum repens* (paraneoplásico, cap. 151).
Eritema crónico *migrans* (enfermedad de Lyme, cap. 85).
Eritema marginado reumático (fiebre reumática).
Eritema necrolítico migratorio (glucagonoma).
Eritema anular familiar o *gyratum perstans* (eritema anular centrífugo AD).
Eritema anular de la infancia o eritema figurado neutrofílico.
Lupus eritematoso neonatal (cap. 107).

booksmedicos.org

Figura 162-1. Eritema anular centrífugo.

a 3 mm por día y originan lesiones arciformes o policíclicas, hemicírculos que se abren con lentitud y dejan la parte central sana; el borde es eritematoso infiltrado y presenta un collarete de escamas situadas en la parte interna del anillo (figs. 162-1 y 162-2).

La *forma superficial* es pruriginosa, casi no presenta bordes infiltrados, la superficie es más escamosa, y en ocasiones se observan vesículas, lesiones purpúricas y telangiectasias.

La evolución es asintomática, crónica y lenta, con remisiones y exacerbaciones; puede haber prurito leve. Se resuelve en 4 a 6 semanas, casi siempre en un promedio de nueve meses, pero puede persistir varios decenios. Hay una variedad clínica que recurre cada año.

Datos histopatológicos

En la epidermis hay acantosis, hiperqueratosis con paraqueratosis, y puede haber espongiosis; en la dermis media y profunda se aprecian alrededor de los vasos sanguíneos infiltrados inflamatorios en manguito de tipo agudo, con linfocitos y algunos eosinófilos e histiocitos, con afección vascular leve. En la forma superficial el infiltrado está en la dermis papilar; en la profunda no hay cambios epidérmicos, puede presentarse vacuolización de unión dermoepidérmica y queratinocitos necróticos.

Datos de laboratorio

Eosinofilia en sangre periférica. Se practicarán los exámenes correspondientes a las enfermedades relacionadas.

Diagnóstico diferencial

Pitiriasis rosada (fig. 45-1), eccemátides seborreicas (fig. 104), tiñas (figs. 94-9 a 94-12), eritema polimorfo (fig. 12-1), granuloma anular (fig. 163-1), lupus eritematoso discoide (fig. 31-1), eritema crónico migratorio (fig. 85-1), eritema *gyratum repens* (fig. 151-1A), reacciones medicamentosas (fig. 11-8) así como linfomas (fig. 157-4).

Tratamiento

Ninguno es específico. Se debe buscar la enfermedad fundamental y tratarla de forma específica. De manera empírica se ha usado dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 mg/día (véase cap. 169), o solución de yoduro de potasio, 3 g/día durante varios meses; en ocasiones se utiliza el alquitrán de hulla. Pueden ser útiles los glucocorticoides tópicos o sistémicos (véase cap. 169), los antihistamínicos y los inmunosupresores. También se han empleado calcipotriol (véase cap. 169), metronidazol, inhibidores de calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus) y UVB de banda angosta; el autor ha usado con éxito la talidomida (cap. 82) en dos casos (véase cap. 169).

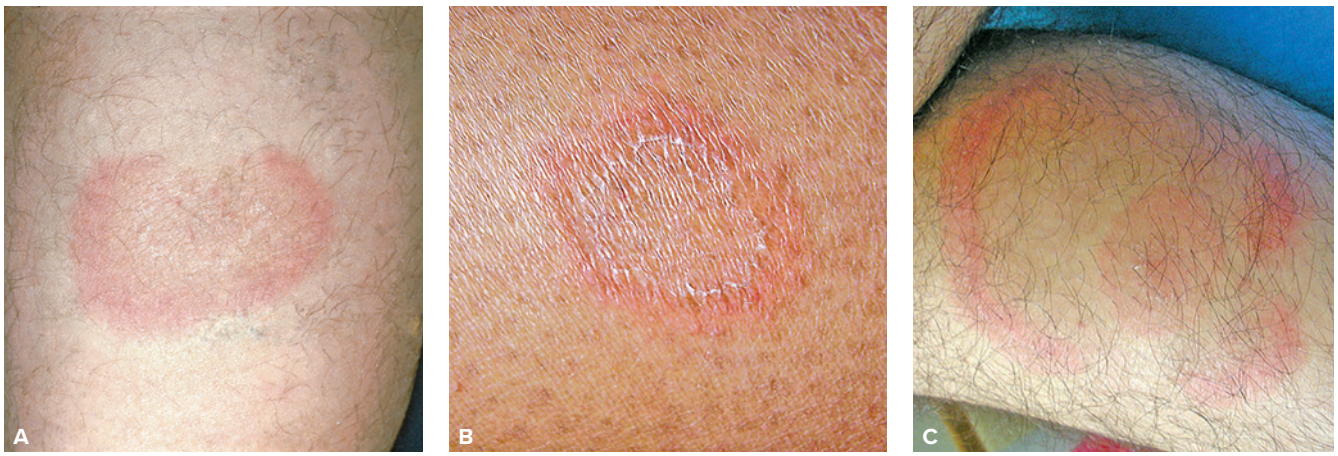


Figura 162-2. A, B y **C.** Eritema anular centrífugo.

booksmedicos.org

Bibliografía

Chodkiewicz HM, Cohen PR. *Paraneoplastic erythema annulare centrifugum eruption: PEACE*. Am J Clin Dermatol 2012; 13(4):239-46.

Chou WT, Tsai TF. *Recurrent erythema annulare centrifugum during ustekinumab treatment in a psoriatic patient*. Acta Derm Venereol 2013; 93(2):208-9.

García Muret MP, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM, *et al*. *Annually recurring erythema annulare centrifugum: a distinct entity?* J Am Acad Dermatol 2006; 54(6):1091-5.

González-Vela MC, González-López MA, Val-Bernal JF, *et al*. *Erythema annulare centrifugum in a HIV-positive patient*. Int J Dermatol 2006; 45(12):1423-5.

Ibrahim SF, Pryor J, Tausk FA. *Stress-induced erythema annulare centrifugum*. Dermatol Online J 2009; 15(4):15.

Kaminsky A. *Eritemas figurados*. Actas Dermosifiliogr 2009; 100 (Supl.2):8080-1009.

Mandel VD, Ferrari B, Manfredini M, Giusti F, Pellacani G. *Annually recurring erythema annulare centrifugum: a case report*. J Med Case Rep 2015 22;9:236.

McDaniel B, Cook C. *Erythema Annulare Centrifigum*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.

Meena D, Chauhan P, Hazarika N, *et al*. *Aceclofenac-Induced Erythema Annulare Centrifugum*. Indian J Dermatol 2018; 63(1):70-72.

Mendes-Bastos P, Coelho-Macias V, Moraes-Fontes MF, *et al*. *Erythema annulare centrifugum during rituximab treatment for autoimmune haemolytic anaemia*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(8):1125-7.

Ohmori R, Kikuchi K, Yamasaki K, Aiba S. *A new type of annular erythema with perieccrine inflammation: erythema papulatum centrifugum*. Dermatology 2013; 226(4):298-301.

Toledo-Alberola F, Betlloch-Mas I. *Eritemas anulares en la infancia*. Actas Dermosifiliogr 2010; 101(6):473-84.

Ziemer M, Eisendle K, Zelger B. *New concepts on erythema annulare centrifugum: a clinical reaction pattern that does not represent a specific clinicopathological entity*. Br J Dermatol 2009; 160(1):119-26.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 163

Granuloma anular

Definición

Dermatosis benigna de origen desconocido, caracterizada por nódulos pequeños con disposición anular, que forman lesiones únicas o múltiples; el estudio histológico muestra un granuloma en empalizada y alteraciones necrobióticas;* es de evolución crónica y puede curar solo.

Datos epidemiológicos

La distribución es universal; la prevalencia e incidencia varía de 0.1 a 0.4% representa 0.034% de la consulta dermatológica. Es más común en mujeres (3:1); dos terceras partes se ven en menores de 30 años; las formas generalizadas se presentan en 15%, son más frecuentes durante el sexto y séptimo decenios de la vida, y 30 a 40% se relaciona con diabetes mellitus tipo 2.

Etiopatogenia

Es desconocida. Se han propuesto tuberculosis, alteraciones reumáticas vasculares o tiroideas, diabetes, virus (Epstein-Barr, VZ, VIH), picaduras de insectos, mesoterapia, infección por *Borrelia* y factores genéticos, pero ninguno se ha confirmado con certeza. En la aparición del granuloma anular interviene un proceso de degeneración y muerte del tejido conjuntivo que podría deberse a vasculitis mediada por factores inmunitarios, o presencia de un factor de inhibición de los macrófagos en el suero, además de hipersensibilidad mediada por linfocitos, disfunción de monocitos, o podría considerarse un fenómeno primario inducido por traumatismos (tatuajes, vacunas), fármacos (talidomida, topiramato, alopurinol, inmunoterapia con anti-PD1 como pembrolizumab) u otros factores.

La forma generalizada se relaciona con el antígeno HLA-Bw35, y su vínculo con diabetes no es concluyente. El fenómeno que domina en la patogenia del granuloma anular diseminado parece ser una respuesta mediada por células; se ha demostrado la presencia de linfocinas séricas que inhiben la migración de macrófagos *in vitro*. También se ha observado activación de macrófagos dérmicos, a causa de incremento de la actividad lisosomal, que libera colagenasa y elastasa, las cuales podrían intervenir en el fenómeno necrobiótico. La resolución ante traumatismo o biopsia ha sido atribuida a la formación de tejido de granulación, remodelación de la matriz extracelular y neovascularización, que tornarían menos activos a los fibroblastos y macrófagos, y regresarían las proteínas de matriz extracelular a cifras normales. La forma relacionada con malignidad en ancianos, forma diseminada, atípica y recalcitrante. La terapia antirretroviral y los inhibidores del factor de necrosis tumoral-α, pueden mejorar o exacerbar.

Clasificación

I. Formas típicas: clásica, diseminada y limitada a la cara.
II. Formas atípicas: eritematosa, nodular subcutánea, perforante, papular diseminada o umbilicada, lineal o segmentaria de placas e intersticial.

Cuadro clínico

Las lesiones elementales son nódulos semiesféricos que varían en tamaño desde el de una cabeza de alfiler hasta el de un chícharo o guisante; se agrupan en placas que tienden a aplanarse en el centro; las lesiones persisten en la periferia. Son de color rosado, blanco-amarillento o del color de la piel normal; por lo general son asintomáticas y desaparecen sin dejar cicatriz en 2 años (50%).

La *forma clásica* es la que se ve más a menudo (75%); afecta principalmente las extremidades, con predominio en manos, pies, antebrazos y maléolos. Las lesiones anulares son únicas o múltiples; varían de 0.5 a 7 cm, y tienen bordes bien limitados (figs. 163-1 a 163-3). En la forma diseminada o generalizada (15%), las lesiones están ampliamente distribuidas y se cuentan por decenas o centenas (figs. 163-4 y 163-5); tienden a la cronicidad y a la recidiva.

La *forma limitada a la cara* es poco frecuente. La *eritematosa* origina nódulos pequeños y liquenoides sobre placas eritematosas. La *nodular subcutánea* o *profunda* es frecuente en niños, sobre todo en piel cabelluda, manos, piernas y nalgas (fig. 163-6); existen nódulos subcutáneos inflamatorios (seudorreumáticos), se clasifica entre los "nódulos seudorreumatoides". La *perforante* predomina en mujeres, en las extremidades; se manifiesta por nódulos umbilicados, a veces cubiertos de costras. La *papular diseminada* genera lesiones umbilicadas múltiples en niños y se presenta una forma de distribución lineal o segmentaria. La intersticial da placas que

* Algunos dermatopatólogos usan el término necrobiosis para designar la degeneración de las fibras de colágeno.

booksmedicos.org

Figura 163-1. Granuloma anular.

Figura 163-2. Granuloma anular, secundario a tatuaje.

Figura 163-3. Granuloma anular en una mujer diabética.

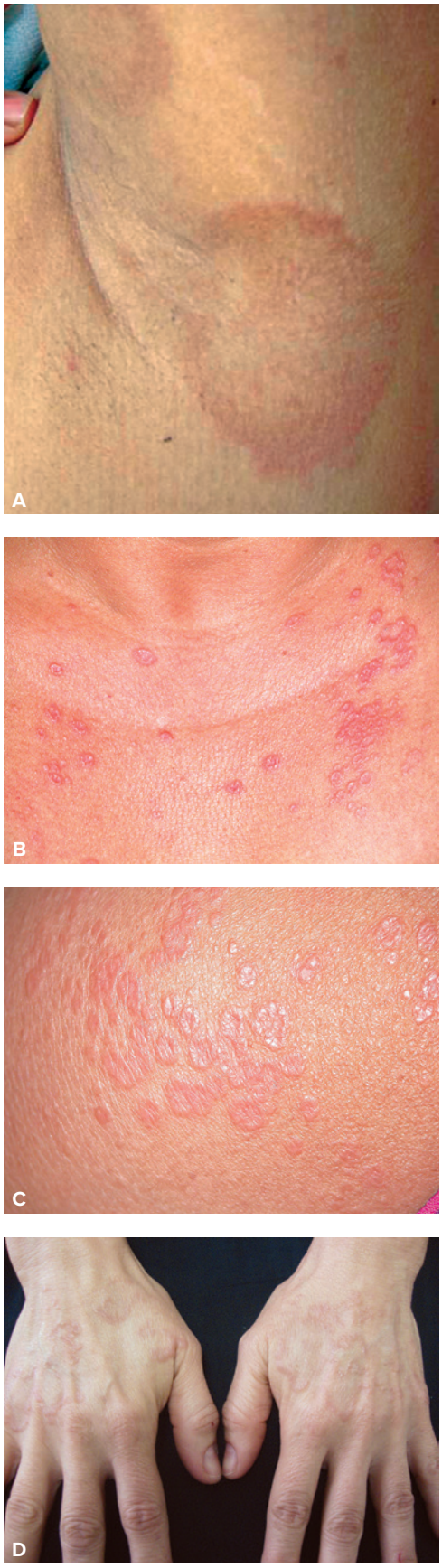


Figura 163-4. A, B, C y D. Granuloma anular diseminado.

booksmedicos.org

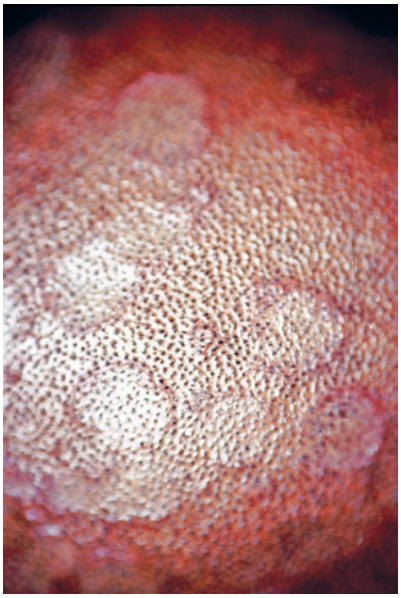


Figura 163-5. Granuloma anular de piel cabelluda.

recuerdan una morfea; la variante de placas puede ser muy extensa y se confunde con la eruptiva. Pueden presentarse de forma simultánea por lo menos dos patrones clínicos.

Datos histopatológicos

Se divide en 4 formas: intersticial (57.9%), en empalizada (26.3%), sarcoidal y mixta. En el primero no hay granulomas bien formados, los histiocitos y linfocitos se disponen en forma difusa mezclados con colágeno alterado; esta presentación es la más común (60%). La forma en empalizada se encuentra principalmente en la dermis superior y media, con degeneración focal del colágeno, proceso inflamatorio reaccional y fibrosis. La degeneración puede ser completa o incompleta; con hematoxilina y eosina aparece de color pálido y homogénea, con escasos núcleos picnóticos (fig. 163-7); está rodeada de histiocitos ordenados en empalizada, radiados alrededor de haces de colágeno, con infiltrado de células linfoides y fibroblastos, así como presencia de mucina abundante; esta última queda de manifiesto mediante una tinción de hierro coloidal. La epidermis es normal.

En la forma perforante, parte del colágeno se libera a través de una "vía de eliminación transepidérmica". La forma subcutánea es una paniculitis septal con degeneración basófila del colágeno, granulomas en empalizada, grandes áreas de necrobiosis y mucina.

Diagnóstico diferencial

Necrobiosis lipoídica (fig. 119-1), urticaria (fig. 20-1), tiña del cuerpo (figs. 94-9 a 94-12), liquen plano (figs. 49-4 y 49-7), eritema *elevatum diutinum* (fig. 164-1), eritema anular centrífugo (fig. 162-1), eritema crónico migratorio (fig. 85-1), lepra tuberculoide (fig. 82-8), tubercúlides nodulares (figs. 83-11 y 83-12), secundarismo sifilítico (figs. 51-5 y 51-6), granuloma anular endémico en Nigeria (que para algunos es una variedad de granuloma anular propiamente dicho). En el estudio histológico es muy semejante a la necrobiosis lipoídica y al nódulo reumatoide.

Tratamiento

Dado que puede curar de manera espontánea (50%) o después de la biopsia, crioterapia o incisión la evaluación del tratamiento es difícil. Se recomiendan las cloroquinas y yoduro de potasio. Pueden emplearse glucocorticoides por vía intralesional, local o sistémica (véase cap. 169), así como la dapsona o la diaminodifenilsulfona (DDS) (véase cap. 169),

Figura 163-6. Granuloma papular diseminado.

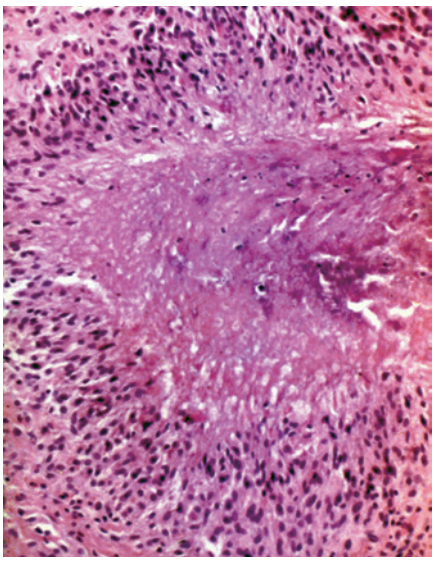


Figura 163-7. Granuloma en empalizada (HE, 40×).

booksmedicos.org

clorpropamida, clofazimina, niacinamida, doxiciclina, vitamina E, e incluso extirpación; metotrexato en dosis bajas semanales (véase cap. 169); algunos casos responden a dosis mensuales de una combinación de rifampicina, 600 mg; ofloxacina, 400 mg, y minociclina, 100 mg, durante 3 a 5 meses. En las formas diseminadas o relacionadas con diabetes se usa acitretina, isotretinoína, clorambucil, melfalán, ciclosporina A (véase cap. 169), ácido fumárico, inhibidores de calcineurina como tacrolimus al 0.1%, imiquimod al 5%, derivados biológicos del tipo inhibidores de TNF-alfa como adalimumab, infliximab; PUVA (psoralenos-luz ultravioleta A), UVB de banda angosta, terapia fotodinámica con ácido α-aminolevulínico al 20%, láser pulsado de anilinas, excimer o fototermólisis fraccionada. En la forma perforante se prefiere la dapsona (véase cap. 169).

Se ha propuesto la terapia radial pulsada (RPT), que forma parte de la terapia extracorpórea de ondas de choque (ESWT).

Bibliografía

Bégon E, Petitjean B, Bachmeyer C. *Long-term efficacy of methotrexate in a patient with generalized granuloma annulare*. Ann Dermatol Venereol 2013; 140(2):136-7.

Charollais R, Aubin F, Roche-Kubler B, Puzenat E. *Two cases of granuloma annulare under anti-PD1 therapy*. Ann Dermatol Venereol 2018; 145(2):116-119.

Dabski K, Winkelmann RK. *Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients*. J Am Acad Dermatol 1989; 20:39-47.

Dornelles SI, Poziomczyk CS, Boff A, *et al*. *Generalized perforating granuloma annulare*. An Bras Dermatol 2011; 86 (2):327-31.

Huynh TN, Jackson JD, Brodell RT. *Tattoo and vaccination sites: Possible nest for opportunistic infections, tumors, and dysimmune reactions*. Clin Dermatol 2014; 32(5):678-84.

Lo Schiavo A, Ruocco E, Gambardella A, *et al*. *Granulomatous dysimmune reactions (sarcoidosis, granuloma annulare, and others) on differently injured skin areas*. Clin Dermatol 2014; 32(5):646-53.

López-Navarro N, Castillo R, Gallardo MA, *et al*. *Successful treatment of perforating granuloma annulare with 0.1% tacrolimus ointment*. J Dermatolog Treat 2008; 11:1-2.

Marcus DV, Mahmoud BH, Hamzavi IH. *Granuloma annulare treated with rifampin, ofloxacin, and minocycline combination therapy*. Arch Dermatol 2009; 145(7):787.

Martín-Sáez E, Fernández-Guarino M, Carrillo-Gijón R, *et al*. *Eficacia de dapsona en granuloma anular diseminado: reporte de caso y revisión de la literatura*. Actas Dermosifiliogr 2008; 99(1):64-8.

Mickel M, Kunstfeld R, Crevenna R. *Granuloma Annulare and Radial Pulse Therapy: Preliminary Findings*. J Clin Aesthet Dermatol 2018; 11(1):32-34.

Naka F, Strober BE. *Methotrexate treatment of generalized granuloma annulare: a retrospective case series*. J Dermatolog Treat 2018 Mar 14:1-5. doi: 10.1080/09546634.2018.1447075.

Patrizi A, Gurioli C, Neri I. *Childhood granuloma annulare: a review*. G Ital Dermatol Venereol 2014;146(6):663-74.

Schmieder SJ, Schmieder GJ. *Granuloma Annulare*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018-2017 Oct 8.

Wang J, Khachemoune A. *Granuloma Annulare: A Focused Review of Therapeutic Options*. Am J Clin Dermatol. 2017 Dec 11. doi: 10.1007/s40257-017-0334-5.

Wells RS, Smith MA. *The natural history of granuloma annulare*. Br J Dermatol 1963; 75:199-205.

Werchau S, Enk A, Hartmann M. *Generalized interstitial granuloma annulare-response to adalimumab*. Int J Dermatol 2010; 49(4):457.

Ziemer M, Grabner T, Eisendle K, *et al*. *Granuloma annularea manifestation of infection with Borrelia?* J Cutan Pathol 2008; 35(11):1050-7.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 164

Dermatosis neutrofílicas

Son un grupo de enfermedades caracterizadas por presentar un infiltrado inflamatorio compuesto por polimorfonucleares y desencadenado por una cascada de citosinas. Se asocian con frecuencia a enfermedades sistémicas cuyo tratamiento de elección son los glucocorticoides orales. En este capítulo se consideran el eritema *elevatum diutinum*, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet y enfermedad de Behçet.

Eritema *elevatum diutinum*

Definición

Dermatosis rara, de causa desconocida y evolución crónica, caracterizada por placas simétricas, eritematopigmentadas, elevadas y persistentes, con predominio en las salientes óseas de las extremidades. El estudio histológico muestra vasculitis necrosante leucocitoclástica en las etapas tempranas y fibrosis en las tardías. Puede relacionarse con enfermedades autoinmunitarias, hemáticas, infecciosas, reumáticas y neoplásicas.

Datos epidemiológicos

Afecta a ambos sexos; predomina entre los 30 y 60 años de edad; en las mujeres aparece a una edad más temprana. Se han informado alrededor de 100 casos en la literatura médica mundial y cuatro en México. Destaca el vínculo con hiperparaproteinemia, enfermedades hematólogicas como gammapatía IgA, mieloma múltiple, enfermedades infecciosas, inmunológicas, malignas y con infección por VIH.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa; se ha relacionado con depósitos de complejos inmunes en vasos pequeños, disparados por un antígeno desconocido que podrían ser bacterianos o virales, con aumento de la quimiotaxis de neutrófilos.

Clasificación

I. De Bury: lesiones resolutivas en mujeres jóvenes con antecedente de gota o reumatismo.
II. De Hutchinson: lesiones persistentes y diseminadas en varones adultos.

Cuadro clínico

Se localiza de manera simétrica en las superficies de extensión de las extremidades, sobre todo en dorso y dedos de las manos, codos, rodillas, tobillos y dedos de los pies, con menor frecuencia en las palmas de las manos y plantas de los pies, caras anteriores de las piernas, caras de extensión de los brazos y antebrazos, y nalgas; en ocasiones afecta los pabellones auriculares, pene y mucosa oral. Se caracteriza por placas eritematovioláceas o pigmentadas, de un color café-marrón, elevadas y a veces semiesféricas, con aspecto nodular o seudoqueloideo, de uno o varios centímetros de diámetro, con superficie lisa, bien limitadas, que pueden presentar vesículas, ampollas, petequias o zonas de esfacelo (figs. 164-1 y 164-2). La enfermedad es crónica; las lesiones persisten años.

Se presenta ardor o parestesias leves. Algunas lesiones evolucionan por brotes de remisiones y exacerbaciones que duran meses; otras presentan cambios de turgencia y color que duran horas o días; por las tardes son más elevadas, firmes y de color más intenso; empeoran con el frío y mejoran con el calor; al desaparecer dejan pigmentación residual o atrofia leve. A diferencia de otras vasculitis, en que las lesiones individuales por lo general se resuelven sin dejar secuela, en esta enfermedad, las lesiones inflamatorias agudas son seguidas por la formación de nódulos fibrosos. Su evolución es crónica y progresiva y de forma ocasional las

Figura 164-1. Eritema *elevatum diutinum*.

booksmedicos.org

Figura 164-2. Eritema *elevatum diutinum*: lesiones diseminadas.

lesiones involucionan de modo espontáneo dejando zonas atróficas hipopigmentadas e hiperpigmentadas.

No afecta el estado general; cuando aumentan los signos de inflamación suelen acompañarse de artralgias y dolor en las lesiones. Se ha relacionado con otras dermatosis neutrofílicas y con anormalidades hematológicas, como gammapatía monoclonal de IgA (13%), mieloma múltiple y mielodisplasia; también con carcinoma de próstata, artritis reumatoide, policondritis y anticuerpos antifosfolípido. De modo más reciente se ha relacionado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+, del tipo 1) incluso como primer signo de la infección.

Datos histopatológicos

En la dermis, y en ocasiones en el tejido celular, se encuentra vasculitis necrosante leucocitoclástica, con infiltrado perivascular de neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y plasmocitos (células plasmáticas). En fase temprana existen necrosis fibrinoide y polvo nuclear (fragmentos de núcleo que quedan luego de lisis celular); en la tardía es posible encontrar tejido de granulación y fibrosis concéntrica e infiltrado inflamatorio mixto compuesto principalmente por neutrófilos, así como depósitos extracelulares de colesterol, de ahí el término "colesterolosis extracelular".

Datos de laboratorio

La inmunofluorescencia directa revela depósitos de inmunocomplejos en las paredes de los vasos y alrededor de estos últimos. En el estudio inmunohistoquímico y en la microscopia electrónica se han encontrado en el infiltrado macrófagos con tinción positiva para Mac-387.

Diagnóstico diferencial

Sarcoma de Kaposi (fig. 150-1), xantomas (figs. 122-2 y 122-3), granuloma anular (fig. 163-1), vasculitis de Gougerot (fig. 168-3), linfomas cutáneos (fig. 157-3), lepra lepromatosa nodular (figs. 82-3 y 82-4), tofos causados por gota (fig. 118-1), psoriasis (fig. 48-1), eritema pernio o sabañones (fig. 32-7), queloides (fig. 1-7) y enfermedad de Sweet (figs. 164-5 y 164-6). Se considera un simulador histológico y se confunde con otras vasculitis leucocitoclásticas y dermatosis neutrofílicas (fig. 168-8), vasculitis urticariana, granuloma facial, sarcoma de Kaposi (figs. 150-1 y 150-2), xantogranuloma necrobiótico, angiomatosis bacilar.

Tratamiento

El mejor tratamiento consiste en dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 a 200 mg/día durante varios meses. Otros son colchicina, 1 a 2 mg/día o clofazimina, 100 a 200 mg/día. También se ha usado la combinación de nicotinamida, 100 mg con tetraciclina, 250 mg, tres veces al día, ambas por varias semanas. Algunos pacientes muestran respuesta a glucocorticoides, ciclofosfamida, pentoxifilina, cloroquinas, fenformina, plasmaféresis y hasta remoción quirúrgica en lesiones que han evolucionado a un estadio más fibrótico.

Pioderma gangrenoso

Definición

Es una enfermedad neutrofílica rara de causa desconocida, que se caracteriza por una úlcera crónica que suele acompañar a enfermedades sistémicas (17 a 74%), en especial colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI).

Datos epidemiológicos

Predomina en el grupo de mediana edad; es raro en niños, predomina en mujeres. El periostomal en el 15% de piodermas.

Etiopatogenia

Alteración de neutrófilos con disfunción de la inmunidad celular y humoral, con fenómeno de patergia (20%) (cap. 12), ante estímulos inespecíficos, como intervención quirúrgica, traumatismos y exposición a yoduro de potasio. El periostomal se relaciona con ileostomía o colostomía y enfermedad inflamatoria intestinal.

Clasificación

Clásico o ulceroso, pustular, ampollar, vegetante, periostomal.

Cuadro clínico

Por lo general se ve una sola úlcera, pero a veces son varias, coalescentes, con predominio en las extremidades inferiores, nalgas, abdomen y cara; tienen una base necrótica, bordes irregulares de color púrpura, y aspecto de tejido de

booksmedicos.org

Figura 164-3. **A**, **B** y **C.** Pioderma gangrenoso. **D.** Pioderma gangrenoso: antes de tratamiento con corticosteroides. **E.** Pioderma gangrenoso: después de tratamiento con corticosteroides.

granulación (fig. 164-3); inicia de manera repentina como una pequeña lesión nodular o pustular, de crecimiento rápido y destructivo.

La evolución es crónica, de meses a años; es asintomática o dolorosa, y al curar deja una zona de atrofia. En la boca puede haber pioestomatitis vegetante (fig. 164-4).

En 50% es exclusivamente cutánea. Las enfermedades principales con que se relaciona son: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide seropositiva, poliartritis simétrica de pequeñas articulaciones seronegativa, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, algunas gammapatías paraproteinémicas, enfermedades hematopoyéticas malignas y mieloma múltiple. Existe una forma superficial de avance lento y más benigna. En 5% es periostomal; que puede presentarse por lo general del primero al octavo meses del acto quirúrgico. Algunos consideran una variante maligna que se observa en varones jóvenes y se ubica en cabeza y cuello; no hay bordes socavados ni eritema; es posible que sea sistémica, que no haya enfermedad relacionada, o que coexista con anormalidades neurológicas. En 40 a 50% es idiopática.

En vista de las dificultades para el diagnóstico se han propuesto como datos clave: úlceras en piernas o periostomales de más de cuatro semanas de evolución, aspecto crateriforme, bordes socavados, exudado purulento, cicatrices cracribiformes (en coladera) y comorbilidades sistémicas, en especial enfermedad inflamatoria intestinal. Considerar en el diagnóstico de toda úlcera posquirúrgica que no cicatriza, que no tenga respuesta a antibióticos y/o tenga cultivos negativos. Un ejemplo clásico es la posmamoplastia.

El término **patergia** alude a una respuesta eritematosa local, de tipo papular o pustular que aparece luego de un

Figura 164-4. Pioestomatitis vegetante.

booksmedicos.org

pinchazo con aguja de calibre 20, administrando 1 mL de solución fisiológica y su respectiva lectura a las 48 horas. Este hallazgo es muy sugestivo del diagnóstico y tiene comprobación histopatológica.

Datos histopatológicos

En la epidermis se aprecia necrosis y ulceración. La dermis muestra edema, infiltración masiva por neutrófilos, trombosis y necrosis de vasos de pequeño y mediano calibres. Se han descrito vasculitis necrosante, necrosis fibrinoide y leucocitoclasia.

Datos de laboratorio

Anemia, hierro sérico bajo, hipergammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia, leucocitosis y sedimentación eritrocítica aumentada.

Diagnóstico diferencial

Fascitis necrosante (fig. 76-4), ectima (fig. 77-1), micobacteriosis cutánea ulcerosa (fig. 84-2), amibiasis cutánea (fig. 93-1), complejo cutáneo vascular de la pierna (fig. 160-4), pénfigo vegetante, loxoscelismo; condiciones trombofílicas, vasculitis.

Tratamiento

Control de la enfermedad fundamental. Ningún tratamiento es siempre efectivo. Los tratamientos locales pueden consistir en: yodopovidona, nitrato de plata al 0.5%, peróxido de benzoílo, hexaclorofeno, permanganato de potasio y, en especial, acetónido de triamcinolona. Como tratamientos sistémicos, los más consistentes se han obtenido al prescribir prednisona y ciclosporina, siendo el esquema más sugerido: prednisona, 60 a 80 mg/día, ciclosporina A, 5 a 10 mg/kg/día.

Otros tratamientos admitidos con diferentes niveles de evidencia son: sulfasalazina, 1 a 4 g cuatro veces al día; dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 a 200 mg/día; minociclina, 100 a 200 mg/día; talidomida (con anticoncepción estricta, cap. 82), 200 a 400 mg/día; colchicina, 1 a 2 mg/día; clofazimina, 200 a 300 mg/día; yoduro de potasio; isotretinoína; inmunosupresores como ciclofosfamida, 150 mg/día; azatioprina, 150 a 300 mg/día e incluso micofenolato de mofetilo; metotrexato; tacrolimus; mostaza nitrogenada, y cámara hiperbárica.

El desbridamiento está contraindicado (ya que es agravador inmediato del cuadro clínico por fenómeno de Koëbner). Cuando la cirugía es inevitable en los pacientes con una historia de pioderma gangrenoso, el cirujano debe hacerse consciente de este riesgo realizando incisiones quirúrgicas lo más corto posible; podrían aplicarse injertos de piel alogénicos. Se han usado compuestos biológicos como etanercept, adalimumab, infliximab, efalizumab o alefacept. No ha tenido efecto la larvoterapia (*magotterapia*) con *Lucilia sericata*.

Síndrome de Sweet

Sinonimia

Dermatosis neutrofílica febril aguda.

Definición

Dermatosis neutrofílica que se caracteriza por pápulas y placas infiltradas y recurrentes que afectan cualquier región del cuerpo. Se acompañan de fiebre, malestar general y leucocitosis periférica; puede ser idiopática o clásica y relacionarse con fármacos o ser paraneoplásica. Muestra respuesta a glucocorticoides o a inmunosupresores.

Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial; afecta a cualquier raza, edad y sexo, y predomina en mujeres entre los 30 y 50 años de edad; se ha relacionado con el embarazo.

Etiopatogenia

Es multifactorial; depende de una reacción de hipersensibilidad a antígenos bacterianos, virales o tumorales; la forma clásica muestra vínculo con procesos infecciosos de las vías respiratorias o el tubo digestivo, con el embarazo, vacunas o trastornos inflamatorios.

También se ha relacionado con fármacos (factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]), carbamazepina, hidralazina, ácido transretinoico, etinilestradiol, minociclina, trimetoprim-sulfametoxazol, tumores (procesos hematológicos y tumores sólidos) o es idiopática.

En algunos pacientes se han demostrado anticuerpos contra antígenos citoplasmáticos de los neutrófilos, con la participación de las interleucinas (IL)-1, IL-6 e IL-8; el interferón-γ (IFN-γ), y el G-CSF.

Clasificación

Clásico, asociado a malignidad e inducido por fármacos.

Cuadro clínico

Afecta como exantema polimorfo tronco, extremidades y cara; caracterizándose por pápulas o placas infiltradas únicas o múltiples, dolorosas, de aspecto edematoso y translúcido, de bordes netos, abollados "en montaña" y crecimiento rápido (figs. 164-5 y 164-6); a veces son circinadas, anulares, subcutáneas o pustulares; se resuelven sin dejar cicatriz. En 30% son recurrentes. Hay fenómeno de patergia. Se acompañan de fiebre, malestar general, artralgias, conjuntivitis, epiescleritis y aftosis relacionados a las lesiones cutáneas, y mialgias. Se ha descrito su vinculación con lesiones tipo eritema nudoso o paniculitis neutrofílica en extremidades inferiores, con una variante de celulitis gigante y dermatosis neutrofílica en manos.

booksmedicos.org

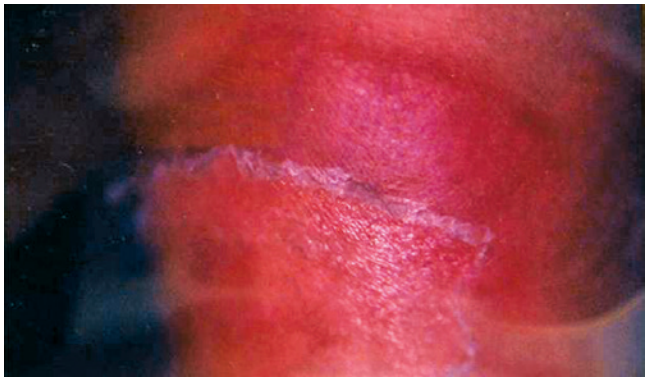


Figura 164-5. Síndrome de Sweet.

Se relaciona con infecciones de las vías respiratorias y el tubo digestivo; colitis ulcerosa crónica idiopática; enfermedad de Crohn; enfermedad de Behçet; artritis reumatoide; sarcoidosis; enfermedad tiroidea; embarazo; enfermedad granulomatosa crónica; deficiencia de complemento; bronquiolitis obliterante; leucemia mieloide aguda; carcinomas: genitourinario, de mama y gastrointestinal, y enfermedades autoinmunitarias. Si las manifestaciones clínicas son atípicas se vinculan con mayor frecuencia con enfermedad maligna, las más frecuentes son hematológicas. Puede haber afección sistémica importante y afección de múltiples órganos. Tiende a la recurrencia en un 25% de los casos.

Datos histopatológicos

Edema de la dermis papilar, infiltrado dérmico neutrofílico difuso y edema intenso en las dermis papilar y reticular superficial; puede haber leucocitoclasia sin daño vascular (no hay vasculitis) y presencia de linfocitos y eosinófilos; en las formas profundas se observa paniculitis septal; se ha descrito una forma atípica histiocitoide. En la inmunofluorescencia directa pueden observarse depósitos de IgG, IgM y C3, pero no son específicos.

Figura 164-6. Síndrome de Sweet: lesiones infiltradas.

Datos de laboratorio

Leucocitosis periférica con neutrofilia e incremento de la sedimentación eritrocítica: en la forma paraneoplásica se observa anemia, neutropenia o trombocitopenia; en presencia de afección renal hay proteinuria y aumento de compuestos azoados.

Diagnóstico diferencial

Eritema multiforme (fig. 12-4), eritema nudoso (fig. 161-2), urticaria (fig. 20-1), eritema *elevatum diutinum* (fig. 164-1), erisipela (fig. 76-1), celulitis (fig. 76-3), linfomas (fig. 157-4), lepra dimorfa (fig. 82-11), lupus túmido (fig. 31-9) y reacciones medicamentosas, vasculitis o paniculitis.

Tratamiento

El de primera línea consta de prednisona, 60 mg/día, o metilprednisolona en dosis altas durante periodos breves (la histología y la respuesta dramática a la corticoterapia oral caracterizan el proceso); en formas localizadas se da triamcinolona por vía intralesional. Otras opciones terapéuticas son: colchicina, 1 a 2 mg/día, o yoduro de potasio, 1 g/día. El tratamiento de segunda línea consiste en dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 mg/día; ciclosporina A, 5 mg/kg/día; clofazimina o indometacina. Pueden usarse otros inmunosupresores, como azatioprina, 2.5 mg/kg/día, ciclofosfamida, 2 a 3 mg/kg/día, y clorambucil, 6 a 8 mg/kg/día; inmunoglobulina, interferón-α, etretinato, talidomida (con anticoncepción estricta, cap. 82), o compuestos biológicos como el etanercept e infliximab. El periostomal requiere, además de los inmunospresores locales y sistémicos, manejo quirúrgico que incluye cierre del ostoma y resección intestinal.

Enfermedad de Behçet

Sinonimia

Enfermedad de Adamantiades-Behçet.

Definición

Dermatosis inflamatoria crónica, neutrofílica, sistémica, autoinmunitaria, de origen desconocido, probablemente viral; se caracteriza por úlceras (aftas orales, por lo menos tres episodios en un periodo de 12 meses) y genitales, así como por afección ocular, cutánea, articular, gastrointestinal, cardiaca y neurológica; el sustrato es una vasculopatía.

Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial, endémica en el Mediterráneo, Japón y Turquía, y rara en América y Europa occidental. Hoy día, los casos se reportan con mayor prevalencia en

booksmedicos.org

Irán. Ha sido descrita también como la enfermedad que ha seguido la antigua ruta de la seda (por las tierras que recorrió en su travesía Marco Polo). Es más frecuente en varones, con una proporción de 5:1. Se presenta a cualquier edad, con predominio durante el tercer y quinto decenios de la vida. La prevalencia es de 0.3 a 1 por 10 000 habitantes.

Etiopatogenia

Es una enfermedad autoinmunitaria, con una reacción humoral o celular aberrante, tal vez iniciada por virus (HSV-1) o bacterias, principalmente estreptococo o *Mycobacterium tuberculosis*; está determinada genéticamente (HLA-B51) y se desencadena por un factor ambiental. Puede haber alteración de la función de los linfocitos T, en especial disminución de los linfocitos T supresores; los cambios histomorfológicos dependen de citocinas como la IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* [GM-CSF]); también hay aumento de la función de los neutrófilos, como fagocitosis y generación de aniones superóxido; se encuentran complejos inmunitarios circulantes y activación de complemento. El incremento de óxido nítrico parece ser la causa del proceso inflamatorio y la actividad.

En quienes tienen afección ocular se relaciona con el haplotipo HLA-B5; en los que presentan artritis, con HLAB27, y en la afección mucocutánea, con HLA-B12; también se ha encontrado vínculo con HLA-Bw51, principalmente en Japón y en el Mediterráneo.

Clasificación

I. Mucocutánea.
II. Artrítica (con uno o más signos mucocutáneos).
III. Neurológica (cerebro y alguna de las manifestaciones de los tipos 1 y 2 o todas).
IV. Ocular (uveítis o vasculitis retiniana, con alguna de las manifestaciones de los tipos 1, 2 y 3 o todas).

Se caracteriza por los signos mayores que siguen:

a) *Úlceras orales* (90 a 100%) en paladar, lengua, labios, carrillos o faringe; son lesiones de tipo afta mayores o menores, o herpetiformes, dolorosas y que curan sin dejar cicatriz (fig. 164-7); ocurren alrededor de tres recurrencias al año.
b) *Úlceras genitales* (64 a 88%), que son profundas, dolorosas y dejan cicatriz y atrofia; se localizan en vulva, vagina, glande, escroto y área perineal.
c) *Afección ocular* (27 a 90%), principalmente uveítis posterior, pero puede haber conjuntivitis, queratitis y neuritis óptica (fig. 164-8).
d) *Lesiones cutáneas* (48 a 88%), que son polimorfas, como pápulas, vesículas, pústulas, erupciones acneiformes, seudofoliculitis, dermografismo y eritema nudoso; es posible que haya lesiones papulonodulares, tromboflebitis superficial, síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso y vasculitis. Puede haber signos menores, que comprenden afección articular (18 a 64%), como artritis deformante (oligoartritis asimétrica no erosiva); cardiovascular (7 a 37%), como tromboflebitis y aneurismas; del sistema nervioso central (10 a 29%) y gastrointestinal, en especial afección ileocecal (0 a 59%), pulmonar, renal, genital, así como epididimitis y orquitis.

Figura 164-7. Enfermedad de Behçet: lesiones orales.

Para el diagnóstico se ha sugerido la presencia de tres criterios mayores o dos mayores y dos menores, aunque puede haber formas incompletas.

La evolución es crónica y recidivante en días a meses, con fiebre y ataque al estado general. La afección ocular se presenta durante los primeros dos años, y en 20% puede ocasionar ceguera. Se ha relacionado con policondritis recidivante y esclerodermia.

Según el estudio histopatológico puede ser vascular o extravascular, con vasculopatía (que afecta vasos de dermis y tejido celular) o sin ella, y acneiforme. Es una reacción

Figura 164-8. Enfermedad de Behçet: lesiones oculares.

booksmedicos.org

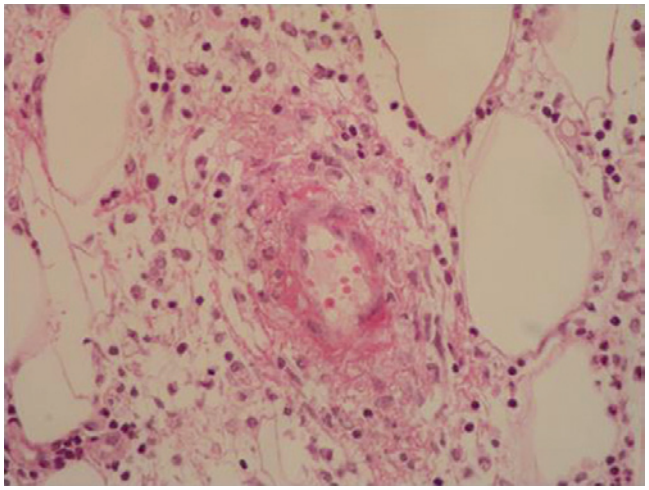


Figura 164-9. Vasculitis neutrofílica.

vascular neutrofílica, con trombosis o sin ella (fig. 164-9); puede haber necrosis y depósito de fibrina mural, o ser una verdadera vasculitis leucocitoclástica. A veces existen histiocitos. Las lesiones acneiformes no están bien documentadas, la imagen es supurativa o de foliculitis granulomatosa.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye enfermedades asociadas a HLAB27, aftas (fig. 105-8), penfigoide de mucosas, pénfigo, infecciones herpéticas y bacterianas (figs. 105-1 y 105-3), sífilis (fig. 51-10), sida (fig. 53-8), enfermedades del tejido conjuntivo como lupus, enfermedad neurológica de origen isquémico, artritis, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, poliarteritis nodosa y reacciones a fármacos (fig. 12-7).

Datos de laboratorio

Los datos de laboratorio pueden mostrar leucocitosis y eosinofilia, anticuerpos antinucleares y autoanticuerpos contra la mucosa oral; incremento de proteína C reactiva y de complemento (C9), sedimentación eritrocítica acelerada, y decremento de la proporción CD4:CD8. Si se presenta nefropatía se observa microhematuria o proteinuria, o ambas. Existe patergia o signo de Adamantiades-Behçet (reactividad cutánea exagerada, con formación de pápula o pústula, a antígenos inespecíficos introducidos por escarificación y pinchazos estériles) en 40 a 88%, sobre todo en áreas endémicas.

El pronóstico es incierto, y depende de la gravedad y los tipos de tejidos afectados; es peor en varones.

Tratamiento

La terapia de primera línea para aftas orales y genitales es empleando un corticosteroide tópico de alta potencia en formulación usando como vehículo un gel o una pomada (clobetasol, halobetasol). De manera alternativa, los corticosteroides intralesionales (acetónido de triamcinolona 5 mg/mL) pueden ser empleados para las aftas mayores y menores graves. Otras terapias tópicas que aceleran la cura o disminuyen el dolor relacionado con aftas orales, incluyen lidocaína viscosa al 2 a 5% aplicada de modo directo a las lesiones, sucralfato, tetraciclina suspensión y ungüento, tacrolimus tópico 0.1%.

Son eficaces la prednisona, 60 mg/día; talidomida, 100 a 400 mg/día (cap. 82); colchicina, 1 a 2 mg/día; levamizol, 150 mg dos veces por semana; dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 mg/día y ciclosporina A, 5 mg/kg/día, o ácido 5-aminosalicílico; azitromicina e isotretinoína; se administran otros inmunosupresores, como la azatioprina, 2.5 mg/kg/día, ciclofosfamida, 2 a 3 mg/kg/día, y clorambucil, 6 a 8 mg/kg/día; interferón α2b recombinante; factor de transferencia; tratamiento fibrinolítico; plasmaféresis; vacuna Sabin y aciclovir; se han usado compuestos biológicos inhibidores de TNF: infliximab, etanercept y adalimumab; otros biológicos como alentuzumab, anakinra, apremilast, canakinumab, ustekinumab. Localmente se han empleado tetraciclinas, glucocorticoides y anestésicos; en los ojos, midriáticos y glucocorticoides; en la boca, higiene, medicación sintomática y soluciones con tetraciclinas y eritromicina; es necesario evitar fumar cigarrillos, y la ingestión de alimentos irritantes, alcohol y conservador.

Otras dermatosis neutrofílicas

Hidradenitis neutrofílica ecrina

Ocurre en pacientes con leucemia mieloide aguda en tratamiento con quimioterapia (citarabina, daunorbicina). Desaparece espontáneamente al suspender la quimioterapia, aunque puede recurrir en otros ciclos. Se utilizan corticosteroides sistémicos, antiinflamatorios no esteroideos y dapsona.

También puede afectar niños en forma de dermatosis benigna autolimitada predominante en verano. Se caracteriza por pápulas o placas eritematoedematosas con neutrófilos en los conductos secretores de las glándulas ecrinas y necrosis epitelial. Existe una variante en niños sanos de hidradenitis plantar idiopática con evolución rápida y lesiones inflamatorias edematosas.

Síndrome dermatosis-artritis asociado a enfermedad intestinal

Se observa en pacientes sometidos a *bypass* intestinal, a otras cirugías gastrointestinales o con enfermedad inflamatoria intestinal. El cuadro clínico es semejante a la enfermedad del suero, con mialgias, artritis y exantema cutáneo inflamatorio. La patogénesis involucra el sobrecrecimiento bacteriano intestinal con formación de complejos inmunes. El tratamiento incluye la reanastomosis del intestino, corticosteroides, dapsona y antibióticos con acción antiinflamatoria como las tetraciclinas.

booksmedicos.org

Dermatitis neutrofílica reumatoide

Más frecuente en pacientes con artritis reumatoide (AR) seropositiva, grave y de larga evolución. Las lesiones cutáneas son pápulas, nódulos o placas en la superficie extensora de las extremidades y asintomáticas. Resuelven espontáneamente o con mejoría de la AR. Tratamiento con corticosteroides, dapsona y antimaláricos.

Enfermedad de Still del adulto

Se caracteriza por fiebre diaria, artritis, máculas y pápulas color salmón, evanescentes, que coinciden con picos febriles. El tratamiento depende de la gravedad, AINE, corticosteroides, ciclosporina, metotrexate y derivados biológicos.

Bibliografía

Acosta–García J, Aguilar García C. *Pioderma gangrenoso*. Med Int Méx 2014; 30:92-98.

Afifi L, Sanchez IM, Wallace MM, *et al*. *Diagnosis and management of peristomal pyoderma gangrenosum: A systematic review*. J Am Acad Dermatol 2018; 78(6):1195-1204.e1.

Apalla Z, Kanatli L, Sotiriou E, *et al*. *Histiocytoid Sweet syndrome*. Clin Exp Dermatol 2011; 36(5):562-3.

Arbesfeld S, Kurban AK. *Behçet's disease: new perspectives on an enigmatic syndrome*. J Am Acad Dermatol 1988; 19 (5):767-79.

Ashchyan HJ, Nelson CA, Stephen S, *et al*. *Neutrophilic dermatoses. Part II. Pyoderma gangrenosum and other bowel and arthritis associated neutrophilic dermatoses*. J Am Acad Dermatol. 2018 Apr 10. pii: S0190-9622(18)30503-6.

Barksdale S, Busam K, Barnhill R. *Vasculitis and Related Disorders*. En: Barnhill R, Croson A, *et al*. *Textbook of Dermatopathology*. 2a. ed. McGraw-Hill. New York 2004:205-207.

Berk DR, Bayliss SJ. *Neutrophilic dermatoses in children*. Pediatr Dermatol 2008; 25(5):509-19.

Callejas-Rubio JL, Sánchez-Cano D, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N. *Tratamiento de la enfermedad de Behçet con adalimumab*. Med Clin (Barc) 2008; 131(11):438-9.

Chang P, Tschen J, Benavente J. *Eritema elevatum diutinum en un paciente con HIV*. DCMQ 2008; 6(4):143-5.

Comfere N, Gibson L. *Erythema elevatum diutinum*. En: Wolff K. Lowell A, Katz S, *et al. Fitzpatrick´s Dermatology in General Medicine*. 7th ed. McGraw-Hill. New York 2008:1616-1619.

Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia SKT, Crook JE, *et al*. *The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria*. JEADV 2014; 28(3):338-347.

Galeone M, Arunachalam M, Bassi A, *et al*. *Erythema elevatum diutinum*. QJM. 2014; 107(3):227-8.

García-Benítez V, Reyes E, García L, Orozco R. *Pioderma gangrenoso: asociación con enfermedades sistémicas y evolución clínica en 14 pacientes*. Dermatología Rev Mex 1999; 44(1):10-6.

Hadi A, Lebwohl M. *Clinical features of pyoderma gangrenosum and current diagnostic trends*. J Am Acad Dermatol 2011; 64:950-4.

High WA, Hoang MP, Stevens K, *et al*. *Late-stage nodular erythema elevatum diutinum*. J Am Acad Dermatol 2003; 49(4):764-7.

Imbernón-Moya A, Collado-Ramos P, Díaz-Delgado R. *Behçet Disease*. Actas Dermosifiliogr. 2018 May 31. pii: S0001-7310(18)30207-2. doi: 10.1016/j.ad.2017.06.025.

Jurado F, Sánchez D. *Pioderma gangrenoso*. Dermatología Rev Mex 2004; 48(1):28-43.

Miller J, Yentzer BA, Clark A, *et al*. *Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies*. J Am Acad Dermatol 2010; 62:646-54.

Momen SE, Jorizzo J, Al-Niaimi F. *Erythema elevatum diutinum: a review of presentation and treatment*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(12):1594-602.

Nelson CA, Stephen S, Ashchyan HJ, *et al*. *Neutrophilic dermatoses. Part I. Pathogenesis, Sweet syndrome, neutrophilic eccrine hidradenitis, and Behçet's disease*. J Am Acad Dermatol. 2018 Apr 10. pii: S0190-9622(18)30504-8.

Parren LJ, Nellen RG, van Marion AM, *et al*. *Penile pyoderma gangrenosum: successful treatment with colchicine*. Int J Dermatol 2008;47 Suppl 1:7-9.

Prat L, Bouaziz JD, Wallach D. *Neutrophilic dermatoses as systemic diseases*. Clin Dermatol 2014; 32:376-388.

Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. *Gastrointestinal Behçet's disease: a review*. World J Gastroenterol 2015;21(13):3801-12.

Vargas-Martínez F, Arenas R. *Eritema elevatum diutinum: artículo de revisión*. DCMQ 2008; 6(4):252-61.

Zeraiq L, Lindahl KH, Bygum A. *Sweet syndrome manifestations*. Ugeskr Laeger. 2018 May 14;180(20). pii: V10170786.

Ziemer M, Koehler MJ, Weyers W. *Erythema elevatum diutinum-a chronic leukocytoclastic vasculitis microscopically indistinguishable from granuloma faciale?* J Cutan Pathol 2011; 38(11):876-83.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 165

Papilomatosis confluente y reticulada

Sinonimia

Enfermedad de Gougerot y Carteaud, seudoatrofodermia *colli*.

Definición

Dermatosis crónica de causa desconocida, restringida a las caras anterior y posterior del tórax, y caracterizada por placas reticulares de color café (marrón) claro, crónicas y asintomáticas. No existe tratamiento específico.

Datos epidemiológicos

Se han informado alrededor de 100 casos, seguramente es subdiagnosticada. Afecta a ambos sexos, con cierto predominio en varones y en la raza negra y japoneses. Aparece después de la pubertad, es más frecuente de los 18 a los 25 años de edad, y hay casos familiares.

Etiopatogenia

Se desconoce; hay hipótesis que plantean factores genéticos o endocrinos. Algunos autores han considerado una reacción secundaria a *Malassezia* spp. (antes *Pityrosporum orbiculare* o *P. ovale*), aunque el consenso actual es que la presencia de esta levadura es coincidente (30%); también se menciona la presencia de un actinomiceto aerobio coco grampositivo *Dietzia papillomatosis* (*Actinomyces dietzia*), y se ha señalado que toxinas bacterianas pueden afectar la queratinización o que los superantígenos pueden inducir producción de moléculas de adherencia y citocinas en queratinocitos. Se ha relacionado con obesidad, acantosis *nigricans*, atopia, enfermedad de Cushing, irregularidades menstruales, hirsutismo, intolerancia a la glucosa, diabetes y alteraciones tiroideas; mejora al bajar de peso o durante el embarazo. Hay una queratinización anormal con proliferación epidérmica inducida por un factor de crecimiento epidémico y un receptor de tirosinacinasa; en el estudio inmunohistoquímico se ha encontrado aumento de involucrina y de queratinas K1-16 en estrato granuloso y Ki-67 en la capa basal y de Malpighi.

Clasificación

I. Papilomatosis *punctata* pigmentada y *verrucosa*.
II. Papilomatosis confluente y reticulada.
III. Papilomatosis numular confluente.
IV. Dermatosis hiperqueratósica de la cabeza y el cuello por *Malassezia*.

Cuadro clínico

Se ubica fundamentalmente en el tronco, en las regiones esternal, interescapular y epigástrica; rara vez aparece en el cuello, las extremidades y la cara. Está constituida por lesiones papilomatosas de color café claro que se elevan 1 a 4 mm desde la superficie cutánea; se agrupan en placas con disposición reticulada; en piel muy blanca las manchas pue-

Figura 165-1. **A** y **B.** Papilomatosis confluente y reticulada.

booksmedicos.org

Figura 165-2. Papilomatosis confluente: lesiones extensas en el tronco.

den ser eritematosas y, en individuos morenos pueden ser hipopigmentadas. Su evolución es crónica, sin síntomas o con prurito leve (figs. 165-1 y 165-2). En 15% hay recidivas. Se ha propuesto denominar dermatosis hiperqueratósica de cabeza y de cuello por *Malassezia* a la localización facial con predominio en mejillas, con placas hiperqueratósicas; hay una variante hiperqueratósica con líneas onduladas en el tronco.

Datos histopatológicos

Hiperqueratosis ortoqueratósica con disminución de la granulosa o falta de ella, así como incremento o decremento del pigmento en la basal (fig. 165-3).

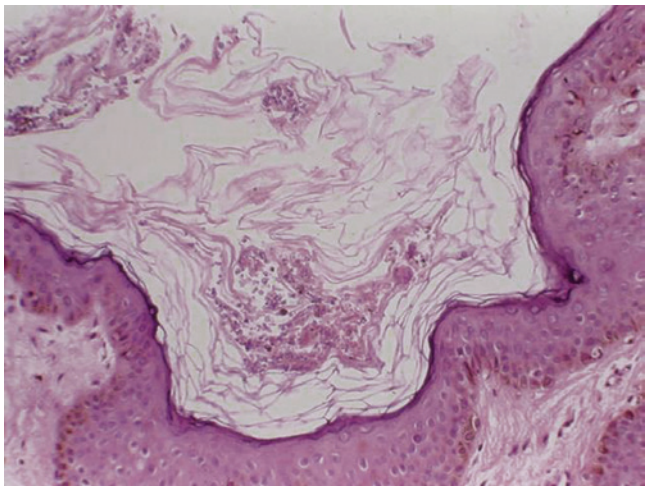


Figura 165-3. Papilomatosis confluente: hiperqueratosis y presencia de levaduras (PAS, 40×).

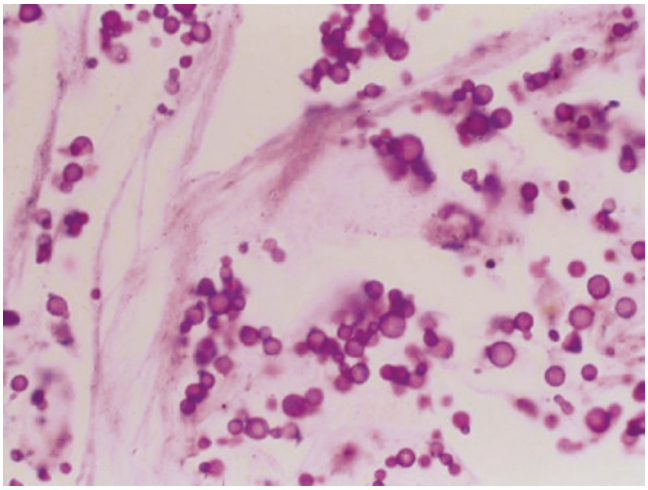


Figura 165-4. Acercamiento, presencia de *Malassezia* sp. (PAS, 100×).

Hay papilomatosis de grado variable, y en la dermis superficial un leve infiltrado inespecífico monomorfo y perivascular; puede haber fragmentación de fibras elásticas. Es posible que se observen levaduras de *Malassezia* spp. en zonas de hiperqueratosis (fig. 165-4).

La dermatoscopia corresponde a las alteraciones histopatológicas: manchas color marrón con bordes poco definidos, cubiertos con escama blanca y presencia de depresiones y elevaciones que dan el aspecto cerebriforme (“*sulcy and gyri*”).

Diagnóstico diferencial

Pitiriasis versicolor (fig. 95-3), enfermedad de Darier (figs. 59-1 y 59-2), verrugas planas (fig. 113-8), acantosis *nigricans* benigna o seudoacantosis *nigricans* (fig. 116-1), amiloidosis (figs. 117-1 a 117-3), prurigo pigmentoso (fig. 165-5).

Tratamiento

No hay uno específico. Se han informado mejorías, probablemente por un efecto queratolítico, con hiposulfito de sodio al 20% en solución acuosa, y disulfuro de selenio en champú aplicado varias semanas a diario; algunos pacientes mejoran con cremas de tretinoína al 0.1%, vitamina A, tacrolimus, tazaroteno, calcipotriol, tacalcitol, ketoconazol, o capsaicina; también se ha usado hidroquinona, alquitrán de hulla, 5-fluoroacilo e incluso fototerapia, crioterapia y dermoabrasión. Por vía sistémica, han sido útiles la doxiciclina, la azitromicina, claritromicina, y por vía tópica el fusidato sódico (ácido fusídico), cefdinir y mupirocina 2% en crema durante un mes. Se usan con buenos resultados minociclina, 100 a 200 mg/día durante 1 a 3 meses; acitretina, 10 a 20 mg/día, o isotretinoína, 0.5 mg/kg/ día, por vía oral, pero suele haber recidiva al suspenderlos.

booksmedicos.org

Algunas mujeres mejoran durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos orales. Los casos relacionados con ovarios poliquísticos han mejorado con anticonceptivos a base de etinilestradiol y drospirenona.

165a Prurigo pigmentoso

Dermatosis inflamatoria de causa desconocida que predomina en mujeres asiáticas y pieles morenas de 16 a 30 años de edad; se conocen cerca de 200 casos, pero fuera de Asia se han descrito unos 30. Afecta en forma bilateral y simétrica el pecho, la espalda y la nuca; tiene una fase inflamatoria con lesiones de placas eritematosas pruriginosas y una fase de resolución con lesiones reticulares y pigmentadas. Ambos estadios pueden coexistir (fig. 165-5).

Algunos autores han cuestionado si sólo se trata de la fase inflamatoria de la papilosis confluente.

Es excepcional la presencia de lesiones vesiculoampollares. En la biopsia hay hiperqueratosis, espongiosis, pigmentación de la basal, infiltrado de neutrófilos y más tarde linfohistiocitario perivascular, superficial y profundo; puede haber vesículas subepidérmicas y queratinocitos necróticos (fig. 165-6). Muestra respuesta al tratamiento con minociclina, doxiciclina, azitromicina y dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS).

Figura 165-5. Prurigo pigmentoso.

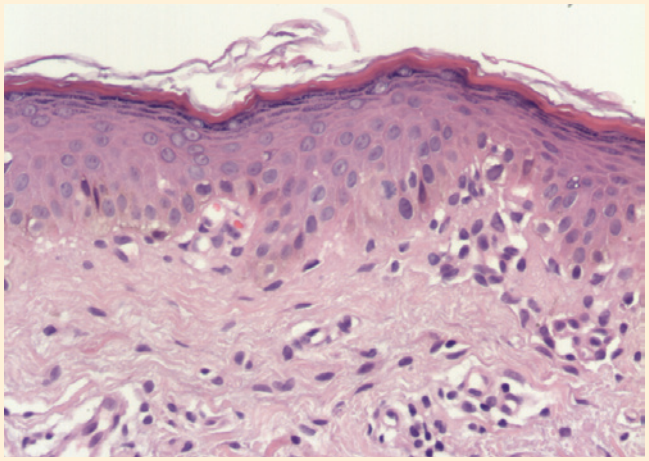


Figura 165-6. Vacuolización focal de la capa basal y leve infiltrado perivascular por linfocitos (HE, 40×).

Bibliografía

Carbajosa J, Vega-Memije E, Álvarez-Paque L, *et al*. *¿Cuál es la relación de Pityrosporum ovale con la papilomatosis reticulada y confluente de Gougerot y Carteaud? Comentarios a propósito de cuatro estudios histológicos y micológicos*. Dermatología Rev Mex 1995; 39(5):265-7.

Carlin N, Marcus L, Carlin R. *Gougerot-Carteaud Syndrome Treated with13-cis-retinoic Acid*. J Clin Aesthet Dermatol 2010; 3(7):56-7.

Carrillo-Esper R, Carrillo LD, Carrillo JR. *Papilomatosis reticulada y confluente de Gougerot-Carteaud*. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. Med Int Mex 2008; 24(4):313-8.

Chiam LY, Goh BK, Lim KS, Ng SK. *Prurigo pigmentosa: a report of two cases that responded to minocycline.* Clin Exp Dermatol 2009; 34(8):e584-6.

Davis MD, Weening RH, Camilleri MJ. *Confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome) a minocycline responsive dermatosis without evidence for yeasts in pathogenesis. A study of 39 patients and proposal of diagnostic criteria*. Br J Dermatol 2006; 154:287-93.

De Francesco V, Quinkenstein E, Mariuzzi L, *et al*. *Bullous prurigo pigmentosa*. Eur J Dermatol 2006; 16(2):184-6.

Ferreira LM, Diniz LM, Ferreira CJ. *Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud: report of three cases*. An Bras Dermatol 2009; 84(1):78-81.

Filho FB, Quaresma MV, Coelho-Resende F, *et al*. *Confluent and reticulate papillomatosis of Gougerto et Carteaud and obesity: dermoscopic findigs*. Ann Bras Dermatol 2014;89 (3):507-9.

Gönül M, Cakmak SK, Soylu S, *et al*. *Successful treatment of confluent and reticulated papillomatosis with topical mupirocin*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22(9):1140-2.

booksmedicos.org

Hudacek KD, Haque MS, Hochberg AL, *et al. An unusual variant of confluent and reticulated papillomatosis masquerading as tinea versicolor*. Arch Dermatol 2012;148(4):505-8.

Ilkovitch D, Patton TJ. *Is prurigo pigmentosa an inflammatory version of confluent and reticulated papillomatosis?* J Am Acad Dermatol 2013;69(4):e193-5.

Le C, Bedocs PM. Confluent And Reticulated Papillomatosis Stat Pearls [Internet]. 2017.

Lu PH, Hui RC, Yang LC, *et al. Prurigo pigmentosa: a clinicopathological study and analysis of associated factors*. Int J Dermatol 2011; 50(1):36-43.

Montemarano AD, Hengge M, Sau P, *et al. Confluent and reticulated papillomatosis: response to minocycline*. J Am Acad Dermatol 1996; 34:253-6.

Pham-Ledard A, Ezzedine K, Couprie B, *et al. [Facial confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome) or hyperkeratotic head and neck Malassezia dermatitis?]*. Ann Dermatol Venereol 2010; 137(6-7):451-4.

Rodríguez-Carreón A, Arenas-Guzmán R, Fonte-Ávalos V, *et al. Papilomatosis reticulada y confluente de Gougerot Carteaud. Un caso con excelente respuesta a minociclina.* Gac Med Mex 2008; 144(1):67-70.

Rodríguez-Díaz E, Blanco S, Álvarez-Cuesta C, *et al. Prurigo pigmentoso*. Actas Dermosifiliogr 2005; 96(7):441-5.

Scheinfeld N. *Confluent and reticulated papillomatosis: a review of the literature*. Am J Clin Dermatol 2006; 7:305-13.

Shevchenko A, Valdes-Rodriguez R, Hsu S, Motaparthi K. *Prurigo pigmentosa: Case series and differentiation from confluent and reticulatedpapillomatosis*. JAAD Case Rep 2017; 4(1):77-80.

Tamraz H, Raffoul M, Kurban M, *et al. Confluent and reticulated papillomatosis: clinical and histopathological study of 10 cases from Lebanon*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27(1):e119-23.

Tirado-Sánchez A, Ponce-Olivera RM. *Tacrolimus in confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot Carteaud*. Int J Dermatol 2013; 52(4):513-4.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 166

Pitiriasis liquenoide

Definición

Es una dermatosis de origen desconocido, más frecuente en niños y jóvenes. Se presentan lesiones diseminadas con pápulas rosadas o purpúricas y descamación fina, que en la forma crónica evolucionan por brotes, mientras en la forma aguda lo hacen por lesiones vesiculopustulares que se ulceran (fig. 166-1); por lo general se trata de una enfermedad benigna que remite de manera espontánea. Se ha relacionado con un agente infeccioso y en ocasiones constituye un trastorno clonal de células T, por lo que podría ser un proceso reactivo inmunitario, o asociado con enfermedad maligna, o ambos. En el pasado se estudiaba dentro de las parapsoriasis en gotas.

Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial, rara, y afecta a todas las razas; constituye menos de 0.1% de la consulta dermatológica. Predomina en niños y adultos jóvenes varones. La forma crónica es más frecuente que la aguda; se han descrito 40 casos de esta última.

Etiopatogenia

Se desconoce la causa; se ha demostrado un infiltrado clonal de células T, más en la forma aguda (en la que predominan células CD8+) que en la crónica (en la que predominan células CD4+) y formaría parte del espectro de un trastorno linfoproliferativo de células T. Existen infiltrados citolíticos de células T con destrucción epidérmica variable. Se relaciona con respuesta a antígenos extraños medicamentosos o infecciosos, como infecciones bacterianas (estreptococo), parasitarias (*Toxoplasma gondii*) o virales (por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B19, herpesvirus 7 y 8 y virus de inmunodeficiencia humana [VIH]). Las características moleculares y fenotípicas, y su relación con parapsoriasis, micosis fungoide y otros trastornos linfoproliferativos, catalogan a la pitiriasis liquenoide como una *discrasia linfoide cutánea*.

Figura 166-1. Pitiriasis liquenoide.

Clasificación

I. Pitiriasis liquenoide crónica (PLC).
II. *Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta* (PLEVA).

Cuadro clínico

La *forma crónica de Juliusberg* (PLC) es benigna. Predomina en el tronco y la parte proximal de las extremidades, y a veces en el dorso de las manos, en los pies y en la cara; se han descrito formas localizadas. Se caracteriza por pápulas de color rosado o café, de 1 a 10 mm de diámetro, cubiertas por escamas finas y adherentes; evoluciona en años, con brotes que duran 3 a 6 semanas, y que no dejan cicatriz, sino sólo manchas pigmentadas o hipopigmentadas (figs. 166-2 y 166-3). Esta forma puede acompañarse de amigdalitis de repetición.

En algunos pacientes se ha observado superposición de las formas crónica y aguda, por lo que hay autores que sólo consideran una entidad con tres modelos clínicos: difuso o generalizado, central (en tronco, cuello y parte proximal de extremidades) y acral. A pesar de considerarse un trastorno linfoproliferativo de células T, es excepcional y, para muchos autores cuestionable, la transformación en papulosis linfomatoide y linfoma cutáneo de células T, linfoma de Hodgkin u otros linfomas.

La *pitiriasis liquenoide aguda* (PLEVA, siglas en inglés) es de inicio repentino y generalizada, afecta más el tronco y la parte proximal de las extremidades y puede afectar mucosas. Está constituida por pápulas purpúricas, por lo general asintomáticas, de 1 a 3 mm, con escamas finas sobre las que pueden aparecer vesículas o pústulas que a veces se tornan hemorrágicas o necróticas; dejan cicatrices varioli-

booksmedicos.org

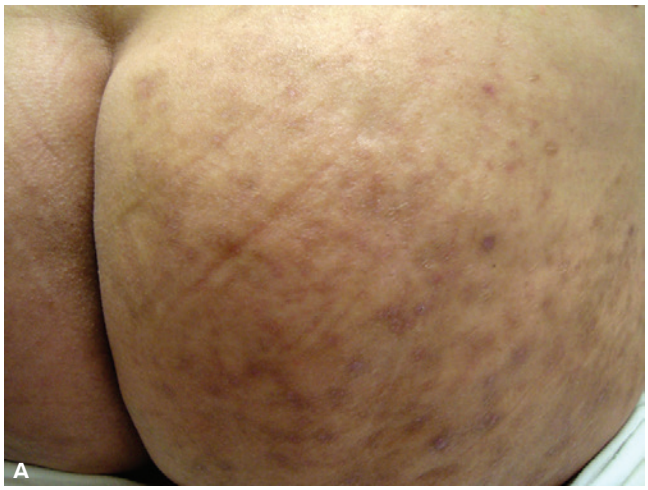


Figura 166-2. **A, B** y **C.** Pitiriasis liquenoide crónica.

Figura 166-3. Pitiriasis liquenoide: lesiones residuales.

formes o manchas hiperpigmentadas e hipopigmentadas (fig. 166-1). La *enfermedad de Mucha-Habermann* es una variante grave, con úlceras necróticas y afección sistémica. Evoluciona de manera crónica, con brotes agudos; al principio sobrevienen febrícula y artralgias. Se ha relacionado con infección por virus de Epstein-Barr y con linfomas citotóxicos, y puede ser letal.

Algunos autores consideran también a la *pitiriasis leucomelanodérmica*, que se caracteriza por manchas hipocrómicas o acrómicas con descamación fina en el cuello y los brazos; no está claro si constituye una entidad aparte o es consecuencia de las formas anteriores.

Datos histopatológicos

Hay una dermatitis de interfase, con vacuolización de la basal, infiltrado linfocítico en la unión dermoepidérmica o perivascular, y edema en la dermis superficial y en el endotelio; exocitosis, paraqueratosis, edema intercelular o espongiosis mínima, necrosis de queratinocitos y extravasación de eritrocitos. En la forma aguda puede haber necrosis de la epidermis y reacción vascular linfocítica. En el estudio inmunohistoquímico en la PLEVA predominan los linfocitos CD8+ y en la PLC, los CD8+ o CD4+. Si se encuentran células CD30+ o linfocitos atípicos debe considerarse la posibilidad de papulosis linfomatoide.

Datos de laboratorio

Leucocitosis y disminución de la proporción entre CD4 y CD8.

Diagnóstico diferencial

Psoriasis en gotas (fig. 48-13), liquen plano (fig. 49-1), secundarismo sifilítico (fig. 51-6), pitiriasis rosada, reacciones por mordedura de artrópodos, dermatosis medicamentosas (fig. 11-5), varicela, eritema multiforme, y ante todo con papulosis linfomatoide, con la que comparte varias caracterís-

booksmedicos.org

ticas inmunohistológicas, excepto la presencia de linfocitos CD30+ grandes y atípicos ausentes en la pitiriasis (fig. 157-6).

Tratamiento

Mejora en verano y cura sola en 3 a 10 meses, pero puede persistir 5 a 10 años; los niños después de la pubertad presentan mejoría. Se recomienda, en su caso, suspender el medicamento relacionado, y dar tratamiento médico o quirúrgico de padecimientos faringoamigdalinos. Localmente se administran emolientes como glicerolado neutro de almidón, linimento oleocalcáreo o algún otro lubricante, solo o con queratolíticos como la urea, o bien, alquitrán de hulla.

A menudo se logran remisiones con dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), 100 a 200 mg/día (véase cap. 169); eritromicina, 20 a 40 mg/kg/día; minociclina 100 a 200 mg/día u otras tetraciclinas; éstos se usan más por su efecto antiinflamatorio que antibiótico. Una alternativa es la pentoxifilina por vía oral; están indicados antihistamínicos si existe prurito; es útil la exposición moderada a la luz solar, y la fototerapia con luz ultravioleta B de banda estrecha (NB-UVB) durante 4 a 8 semanas.

Los tratamientos de segunda línea son tacrolimus por vía tópica, metotrexato, ciclosporina (véase cap. 169), acitretina, prednisona, PUVA o terapia fotodinámica.

Bibliografía

Ackerman BA. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases: An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis*, 2nd ed. Baltimore-Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997:98.

Aydogan K, Saricaoglu H, Turan H. *Narrowband UVB (311 nm, TL01) phototherapy for pityriasis lichenoides*. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2008; 24(3):128-33.

Costa-Silva M, Calistru A, Sobrinho-Simões J, *et al*. *Pitiryasis Lichenoides et Varioliformis Aacuta Associated With Human Herpesvirus 7*. Actas Dermosifiliogr 2018;109(7):e6-e10.

de Unamuno Bustos B, Ferriols AP, Sánchez RB, *et al*. *Adult pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides: a clinical variant of mycosis fungoides*. Int J Dermatol 2014; 53(11):1331-8.

Gelmetti C, Rigoni C, Alessi E, *et al*. *Pityriasis lichenoides in children: a long-term follow-up of eighty-nine cases*. J Am Acad Dermatol 1990; 23:473-8.

Martinez-Escala ME, Sidiropoulos M, Deonizio J, *et al*. γδ *T cell-rich variants of pityriasis lichenoides and lymphomatoid papulosis: benign cutaneous disorders to be distinguished from aggressive cutaneous* γδ *T cell lymphomas*. Br J Dermatol 2015; 172(2):372-9.

Romani J, Puig L, Fernández MT, de Moragas JM. *Pityriasis lichenoides in children: clinic-pathologic review of 22 patients*. Pediatr Dermatol 1998; 15:1-6.

Sotiriou E, Patsatsi A, Tsorova C, *et al*. *Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease: a case report and review of the literature*. Acta Derm Venereol 2008; 88(4):350-5.

Wahie S, Hiscutt E, Natarajan S, Taylor A. *Pityriasis lichenoides: the differences between children and adults*. Br J Dermatol 2007; 157(5):941-5.

Weinberg JM, Cristal L, Chooback I, *et al*. *The clonal nature of pityriasis lichenoides*. Arch Dermatol 2002; 138:1063-7.

Wood GS, Hu Ch, Garrett AL. *Parapsoriasis and pityriasis lichenoides*. En: Wolff K. Lowell A. Katz S, *et al*. *Fitzpatrick´s Dermatology in General Medicine*. 7th ed. McGraw-Hill. New York 2008:236-243.

Zegpi MS, Ruiz FM, Porras NK. *Pitiyriasis Lichenoides: Case report and review of the literature*. Rev Chil Pediatr 2015; 86(2):121-5.

booksmedicos.org

Pelagra

CAPÍTULO 167

Sinonimia

Mal de la rosa, enfermedad de Gaspar Casal.

Definición

Enfermedad sistémica por deficiencia de ácido nicotínico y sus vitámeros; se expresa más en piel, mucosas y sistema nervioso central (SNC); la dermatosis es bilateral y simétrica, con predominio en las partes expuestas a la luz solar; se caracteriza por eritema, descamación, ampollas y pigmentación. Se conoce como la enfermedad de las cuatro "D": dermatosis, diarrea, demencia y defunción; esta última ocurre en ausencia de tratamiento, por insuficiencia multiorgánica.

Es factible que ocurra un síndrome pelagroide por causas múltiples.

Datos epidemiológicos

Es endémica en países no industrializados, con índices altos de desnutrición, donde el maíz y otros cereales constituyen la base de la alimentación, como en Sudáfrica, China, India y Latinoamérica. Predomina en campesinos y en zonas de clase socioeconómica baja de conglomerados urbanos. Se han descrito epidemias en refugiados de Mozambique y en Cuba; en 1990, la epidemia de Malawi, que afectó a casi 900 000 refugiados, fue la más extensa desde la Segunda Guerra Mundial; se han descrito brotes epidémicos en zonas de conflictos bélicos y hambruna. En Estados Unidos prácticamente ha desaparecido como enfermedad carencial, pero tiene incidencia ante dietas con predominio a base de cereales, ancianos que viven solos, enfermos mentales, diabéticos, personas con malabsorción intestinal o con tumores carcinoides y en alcoholismo crónico por desnutrición, trastornos gastrointestinales y deficiencia de vitamina B.

En México es posible encontrarla en todo el país, con predominio en la península de Yucatán, quizá porque para elaborar la masa de maíz, éste se lava hasta 12 veces, de modo que el agua arrastra la niacina, debido a su alta solubilidad.

Etiopatogenia

Enfermedad por carencia celular de una vitamina (vitamina B_3) compuesta por dos vitámeros con la misma acción vitamínica: el ácido nicotínico o niacina, y la nicotinamida o niacinamida. La falta de triptófano y niacina origina falta de coenzimas I (nucleótido de difosfopiridina) y II (nucleótido de trifosfopiridina) que son las formas oxigenada y reducida de la nicotinamida, esenciales para el transporte de energía y el metabolismo celular. Se ven afectados los procesos de glucólisis, metabolismo de aminoácidos y proteínas y generación de uniones fosfato de alta energía. La disminución de la actividad de estas enzimas causa inhibición de la reparación de las células dañadas en tejidos con recambio celular alto, como piel y tubo digestivo, o con grandes necesidades de energía, como el cerebro.

El mecanismo de fotosensibilidad (fototóxica) puede estar relacionado con la deficiencia de las coenzimas I y II que son importantes en la reparación de la epidermis dañada por la radiación ultravioleta o por una deficiencia de ácido urocánico que protege contra radiación UVB o incremento de ácido 5-alfa-aminolevulínico y porfirinas fotorreactivas; por otra parte, la mejoría con el ácido nicotínico se debe a su participación en los procesos respiratorios en los tejidos, esencial para el metabolismo de glucosaminoglucanos.

Los valores diarios recomendados de niacina son de 15 a 20 mg, y de triptófano exógeno, de 60 mg. La avitaminosis se debe a suministro inadecuado de niacina, o de su precursor, el triptófano, y a veces a la presencia de sustancias antiniacina, como isoniazida, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) y cloranfenicol; las tres primeras inhiben la síntesis de las coenzimas; la isoniazida actúa además por competencia con la nicotinamida, y el 5-FU inhibe la conversión de triptófano en niacina. También se ha relacionado con anticonvulsivos que, como estructuras análogas a la niacina, inhiben de forma competitiva o bien se unen a la vitamina B_6 (piridoxina) impidiendo su síntesis. Éstos son por frecuencia fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, etosuximida, ácido valproico, y con etionamida, protionamida y pirazinamida; se observan manifestaciones pelagroides ante el síndrome carcinoide, por conversión anormal y/o depleción (secuestro) para sintetizar niacina, con la consecuente depleción en la formación de serotonina; esta deficiencia y la de ácido quinurénico puede relacionarse con depresión y otros trastornos neurológicos.

Las carencias dependen de múltiples causas, que suelen combinarse: una dieta inadecuada o malabsorción intestinal, aumento de las necesidades metabólicas (embarazo y amamantamiento), interferencia con el transporte y con la utilización (alcoholismo crónico), o la administración de los antagonistas mencionados; se ha señalado la deleción de nicotinamida en anorexia nerviosa, colitis ulcerosa, en-

booksmedicos.org

fermedad de Crohn, gastroenterostomía y en el síndrome de desgaste en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Algunos investigadores han planteado la posible existencia de una "antiniacina" en el maíz, que no se ha identificado. El maíz no origina la pelagra, como alguna vez se creyó, sino que su proteína es incompleta y tiene poco triptófano (factor PP, preventivo de pelagra), aminoácido precursor del ácido nicotínico. Es muy probable que la frecuencia baja de pelagra en Mesoamérica se deba al procesamiento del maíz antes de su consumo en forma de tortillas, pues el nixtamal es tratado con hidróxido de calcio, lo que permite la liberación de niacina a partir de ciertas formas conjugadas.

También se cree que las altas cantidades de leucina en el sorgo y otros cereales pueden causar pelagra por trastornos del metabolismo del triptófano y la niacina. En la conversión de triptófano en niacina intervienen también otras vitaminas, como vitamina B_6 (piridoxina) y B_1 (tiamina). Por otra parte, el café, que forma parte de la dieta, contiene trigonelina, un alcaloide que en presencia de calor se transforma en ácido nicotínico.

Clasificación

1. Primaria y secundaria.
2. Pelagra de niños, de adolescentes, de ancianos, formas incompletas, pelagra sin pelagra.

Se considera primaria si se produce por carencia del consumo de niacina, y secundaria cuando es por interferencia en la absorción o el procesamiento de la misma. La clasificación 2 es incompleta, pero sencilla y práctica.

Cuadro clínico

La dermatosis es bilateral y simétrica; aparece en partes expuestas a la luz solar (cara, cuello, manos, dorso de pies) (fig. 167-1), y zonas de roce y fricción (codos, rodillas, muñecas, escroto y vulva) (fig. 167-2); se caracteriza por eritema intenso, edema, ardor, formación de ampollas y posteriormente descamación, piel gruesa y pigmentación de color café (marrón) oscuro (fig. 167-3). Se han considerado casi patognomónicas las lesiones en la zona del escote que emiten una prolongación hacia el mango del esternón; las primeras se denominan "collar de Casal" (fig. 167-4) y su prolongación, "corbata" (fig. 167-3). En las manos se forma el guantelete pelagroso, y las fisuras palmoplantares en las palmas de las manos y plantas de los pies dan el aspecto de "piel de ganso" (fig. 167-2).

Los pliegues muestran maceración (fig. 167-5). En las zonas seborreicas, como las aletas nasales y las mejillas, se observan tapones foliculares hiperqueratósicos también conocidos como disebácea. En la boca existen signos de desnutrición, como queilitis angular y glositis; esta última origina inflamación y dolores linguales, y después atrofia de papilas filiformes (fig. 167-1). Sobrevienen faringitis y esofagitis

Figura 167-1. Pelagra: lesiones en partes expuestas y mucosas.

dolorosa, con odinofagia, así como vómito y diarrea; rara vez se presenta laringitis y disfonía. Pueden sobrevenir anemia, amenorrea, abortos y pérdida de peso.

Como manifestaciones del SNC hay irritabilidad, astenia, anorexia, bradipsiquia, cefalea, insomnio, amnesia anterógrada y retrógrada, así como trastornos de la conducta que pueden degenerar en psicosis; incluso se ha relacionado con delirio de parasitosis; en general, la demencia es tardía. También puede haber trastornos del sistema nervioso periférico, como disminución de la sensibilidad y la movilidad.

Figura 167-2. Pelagra: guantelete pelagroso.

booksmedicos.org

Figura 167-3. Pelagra: "collar de Casal"; ampollas y signo de la corbata.

En niños se observa falta de crecimiento; predominan el edema y los cambios en el pelo, como alopecia difusa, pérdida del brillo y decoloración en bandas (pelo en bandera). En adolescentes, los cambios mentales son muy intensos. En ancianos las lesiones dejan cierto grado de atrofia, y suele haber cambios ungueales, como fragilidad, estrías y leuconiquia.

Las formas incompletas ocurren en personas con desnutrición crónica, con piel de aspecto ictiosiforme o "curtido" (fig. 167-6). En quienes se exponen desnudos a la luz solar, como los enfermos mentales, la dermatosis es generalizada. En la "pelagra sin pelagra" existen lesiones sistémicas no cutáneas.

Figura 167-4. Pelagra: "collar de Casal".

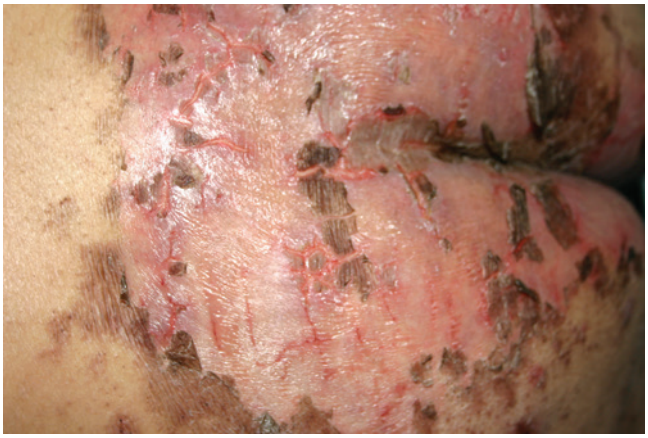


Figura 167-5. Pelagra. Lesiones maceradas en pliegues.

En los últimos 90 años no ha variado ni el tratamiento ni los criterios diagnósticos basados en la clínica. Las alteraciones neurodigestivas poco específicas y el diagnóstico que precisa de un alto índice de sospecha, por lo general se basa en las alteraciones cutáneas, que son mucho más específicas.

Datos histopatológicos

En la fase aguda se pueden observar ampollas intraepidérmicas o subepidérmicas con necrosis epidérmica. Las ampollas son intraepidérmicas por una balonización excesiva de los queratinocitos. En la fase crónica se observan hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis moderada, palidez de la epidermis superior (como en la acrodermatitis enteropá-

Figura 167-6. Desnutrición: lesiones pelagroides.

booksmedicos.org

tica y el eritema necrolítico migratorio) e hiperpigmentación de la capa basal. Existe un leve infiltrado de linfocitos en la dermis superficial; puede haber vasodilatación y extravasación de eritrocitos, así como balonización de queratinocitos.

Datos de laboratorio

En la actualidad no existe ninguna prueba ni marcador de laboratorio que sea útil para el diagnóstico. En la práctica no se valoran las cifras séricas ni urinarias de triptófano, nicotinamida, dinucleótido de adenina ni niacina. Las concentraciones urinarias bajas de piridona o metilnicotinamida (<0.8/mg) indican deficiencia de niacina. Los niveles de 5-OH indolacético en orina de 24 horas podría ser un marcador útil y su aumento podría deberse a un tumor carcinoide. En suero, son signos indirectos de malnutrición, hipoalbuminemia y anemia.

Diagnóstico diferencial

Dermatitis solar (fig. 18-1), dermatitis por fotosensibilizantes (figs. 4-7 y 11-6), lupus eritematoso (fig. 31-1), porfirias (porfiria y seudoporfiria cutánea *tarda*) (figs. 120-1 a 120-5), kwashiorkor, ictiosis vulgar y laminar (figs. 56-1 y 56-2); enfermedad de Hartnup por deficiencia de aminoácidos, que se caracteriza por síntomas cutáneos similares a los de pelagra, ataxia cerebelosa y, en ocasiones, retraso mental.

Tratamiento

Alimentación suficiente, completa, equilibrada y adecuada, con evitación de hábitos nocivos. Se recomienda una dieta blanda, con alto contenido de proteínas, triptófano y niacina; debe incluir carnes, pescado, leche, huevos, semillas de gramíneas y vegetales verdes. La respuesta rápida a una alimentación adecuada o a suministros de vitaminas constituye una prueba terapéutica.

La dosis de nicotinamida es de 50 a 100 mg 2 a 3 veces al día; se administra junto con complejo B. La dosis inicial es de 100 mg de niacinamida/6 h para pasar a 50 mg/8 h cuando el paciente mejore. Además, se adiciona suplementos de cinc, piridoxina y magnesio, ya que actúan como cofactores. Localmente se aplican pastas inertes. Debido al potencial terapéutico de la niacina en el síndrome de desgaste, se ha propuesto el nombre de factor preventivo de sida. La pelagra es una enfermedad de índole social, por lo que el tratamiento incluye también la lucha contra el alcoholismo, la pobreza, la insalubridad y el analfabetismo. Un caso de delirio de parasitosis secundario a pelagra desapareció con administración de ácido nicotínico.

Bibliografía

Badawy AA. *Pellagra and alcoholism: a biochemical perspective*. Alcohol 2014; 49(3):238-50.

Bourges H. *La pelagra y la niacina*. Cuadernos de nutrición IV, 1984; 7(1):3-10.

Brown TM. *Pellagra: an old enemy of timeless importance*. Psychosomatics 2010; 51(2):93-7.

Delgado-Sanchez L, Godkar D, Niranjan S. *Pellagra: rekindling of an old flame*. Am J Ther 2008; 15(2):173-5.

Hegyi J, Schwartz RA, Hegi V. *Pellagra: dermatitis, dementia and diarrhea*. Int J Dermatol 2004; 43(1):1-5.

Hui S, Heng L, Shaodong W, *et al*. *Pellagra affecting a patient with Crohn's disease*. An Bras Dermatol 2017; 92(6):879-881.

Karthikeyan K, Tapa DM. *Pellagra and skin*. Int J Dermatol 2002; 41:476-81.

Luthe SK, Sato R. *Alcoholic Pellagra as a Cause of Altered Mental Status in the Emergency Department*. J Emerg Med. 2017; 53(4):554-557.

Lyon VB, Fairley JA. *Anticonvulsant-induced pellagra*. J Am Acad Dermatol 2002; 46:597-9.

Nogueira A, Duarte AF, Magina S, Azevedo F. *Pellagra associated with esophageal carcinoma and alcoholism*. Dermatol Online J 2009; 15:8.

O'Gorman SM, Murphy GM. *Photoaggravated Disorders*. Dermatol Clin 2014; 32: 385-398.

Okan G, Yaylaci S, Alzafer S. *Pellagra: will we see it more frequently?* J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(3):365-6.

Piqué-Durán E, Pérez-Cejudo JA, Cameselle D, *et al*. *Pelagra: estudio clínico, histopatológico y epidemiológico de 7 casos*. Actas Dermosifiliogr 2012; 103(1):51-58.

Prakash R, Gandotra S, Singh LK, *et al*. *Rapid resolution of delusional parasitosis in pellagra with niacin augmentation therapy*. Gen Hosp Psychiatry 2008; 30(6):581-4.

Stratigos JD, Katsambas A. *Pellagra: a still existing disease?* Br J Derm 1977; 96(1):99-106.

Sugita K, Kabashima K, Nomura T. *Role of prostaglandin E2EP2/EP4 signaling in the development of photosensitivity in pellagra*. J Dermatol Science 2013; 69(2):e85-e85.

Wan P, Moat S, Anstey A. *Pellagra: a review with emphasis on photosensitivity*. Br J Dermatol 2011; 164(6):1188-200.

booksmedicos.org

Vasculitis y púrpuras

Colaboración: Carlos García Rementería

CAPÍTULO 168

Vasculitis

Definición

Enfermedades inflamatorias cutáneas, o sistémicas, o ambas, de las paredes vasculares, con necrosis fibrinoide e infiltrado de leucocitos polimorfonucleares y rara vez linfocitario o granulomatoso. Se relacionan con procesos infecciosos, enfermedades subyacentes, fármacos, o pueden ser idiopáticas. Se caracterizan fundamentalmente por púrpura palpable que predomina en las extremidades inferiores. Se clasifican de acuerdo con el tamaño de los vasos afectados o por el tipo de infiltrado.

Etiopatogenia

El mecanismo de producción de una vasculitis leucocitoclástica se explica por una reacción de antígeno-anticuerpo tipo III (Gell y Coombs) con activación del complemento; presencia de leucocitos y monocitos que se adhieren al endotelio vascular e infiltran las paredes de los vasos, con desgranulación, y liberación de enzimas catalíticas y radicales libres. En la patogenia intervienen factores como los estados de hipercoagulabilidad, frío o la presencia de antígenos que inician el daño vascular y lo incrementan.

En las vasculitis linfocíticas o trombóticas, o ambas, se ha sugerido una reacción tipo II citotóxica de IgG e IgM contra las células endoteliales. Las vasculitis granulomatosas dependen de una reacción tipo IV o de hipersensibilidad tardía mediada por células. Algunas vasculitis muestran vínculo con anticuerpos anticitoplasmáticos dirigidos contra proteínas localizadas en los lisosomas de los neutrófilos y en los gránulos de los monocitos (*antineutrophil cytoplasmic antibodies* [ANCA]); estos anticuerpos presentan dos modelos principales, los cuales son el citoplasmático (c-ANCA) que se dirige contra la proteinasa 3, y el perinuclear (p-ANCA) que se dirige contra la mieloperoxidasa.

Cuadro clínico

La presentación más común es la *púrpura palpable* (50%). Se localiza principalmente en las extremidades inferiores y en zonas de presión o declive. Se caracteriza por pápulas milimétricas violáceas que no desaparecen a la digitopresión, pero con el tiempo se tornan más oscuras y dejan hiperpigmentación residual (fig. 168-1). En la *vasculitis de vasos de pequeño calibre* pueden observarse manchas purpúricas, lesiones papulonecróticas, vesículas, ampollas y placas urticariformes (fig. 168-2). En las *vasculitis de vasos de mediano calibre* se presentan úlceras necróticas, *livedo reticularis*, nudosidades e infartos digitales (fig. 168-3).

Figura 168-1. Púrpura palpable.

Figura 168-2. Vasculitis: manchas purpúricas y placas urticariformes.

booksmedicos.org

Figura 168-3. **A**, **B** y **C.** Vasculitis: lesiones necróticas.

Clasificación

No hay un sistema universal aceptado, y las clasificaciones de las vasculitis dependen de criterios clínicos, histológicos e inmunológicos. Con base en el tipo de infiltrado se clasifican en leucocitoclásticas, linfocíticas y granulomatosas. El *American College of Rheumatology* (1990) y la *Consensus Conference at Chapell-Hill* (1993) las clasifican de acuerdo con el calibre del vaso afectado en: de vasos de pequeño calibre (arteriolas, vénulas y capilares <50 µm de diámetro), de vasos de mediano calibre (arterias viscerales de 50 a 150 µm) y de vasos de gran calibre (aorta y vasos de la cabeza y el cuello >50 µm) (cuadro 168-1). Las vasculitis de vasos de pequeño calibre se subdividen en mediadas por inmunocomplejos y relacionadas con ANCA (cuadro 168-2).

Cuadro 168-1. Clasificación de las vasculitis con base en el calibre del vaso.

A.	Vasculitis de grandes vasos
	Arteritis de Takayasu
	Arteritis temporal
B.	Vasculitis de medianos vasos
	Poliarteritis nudosa (PAN)
	Enfermedad de Kawasaki
C.	Vasculitis de pequeños vasos
	Granulomatosis de Wegener (GW)
	Síndrome de Churg-Strauss (SCS)
	Poliangitis microscópica (PAM)
	Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS)
	Vasculitis crioglobulinémica esencial
	Vasculitis leucocitoclástica cutánea

Nota: esta clasificación no contempla la vasculitis urticariana, el eritema *elevatum diutinum*, el granuloma facial, vasculitis de enfermedad de tejido conjuntivo, vasculitis séptica ni vasculitis livedoide. (Modificado de la *Consensus Conference at Chapell Hill,* 1993.)

Vasculitis de vasos de pequeño calibre

1. Vasculitis leucocitoclástica cutánea (por hipersensibilidad)

Es predominantemente cutánea, y es rara la afección sistémica. Cuando no hay degeneración de neutrófilos (leucocitoclasia) suele emplearse el término de vasculitis por hipersensibilidad; algunos autores utilizan el término vasculitis necrosante cuando hay afección de vasos sanguíneos de mayor calibre ubicados en la dermis profunda y la hipodermis. Las causas son muy diversas, el diagnóstico se establece por exclusión de otras vasculitis (cuadro 168-3). Se manifiesta por púrpura palpable que predomina en las extremidades inferiores y sitios de traumatismo (fig. 168-4); por lo general es asintomática, aunque puede haber prurito o dolor. Ocurre como un episodio único que se resuelve de

Cuadro 168-2. Vasculitis de pequeños vasos.

A.	Mediadas por inmunocomplejos
1.	Vasculitis leucocitoclástica cutánea (vasculitis por hipersensibilidad)
2.	Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS)
3.	Vasculitis urticariana
4.	Crioglobulinemia
5.	Enfermedad de tejido conjuntivo
6.	Eritema *elevatum diutinum*
B.	**Relacionadas con ANCA**
1.	Granulomatosis de Wegener (GW)
2.	Poliangitis microscópica (PAM)
3.	Síndrome de Churg-Strauss (SCS)

booksmedicos.org

Cuadro 168-3. Principales causas de vasculitis leucocitoclásticas.

Relacionadas con enfermedades del tejido conjuntivo
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Dermatomiositis
Discrasias sanguíneas
Crioglobulinemia
Enfermedad maligna
Procesos linfoproliferativos
Fármacos
Infecciones
Estreptococo β-hemolítico
Virus de las hepatitis B y C
Staphylococcus aureus

Modificado de Borrego-Hernando L, Domínguez JD. Enfermedades vasculares y trastornos hemorrágicos. En: Iglesias-Díez L, Guerra-Tapia A, Ortiz-Romero PI. *Tratado de Dermatología*. Madrid. McGraw-Hill Interamericana, 2a ed. 2004:401-17.

manera espontánea en semanas a meses; recurre en 10% de los enfermos. El estudio de inmunofluorescencia directa (*direct immunofluorescence* [DIF]) se debe practicar en las primeras 48 a 72 horas; resulta positivo en 50% de los casos, con depósito granular de IgG, IgM y C3 en las paredes de los vasos.

2. Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS)

Púrpura palpable no trombocitopénica de causa desconocida; se ha relacionado con infecciones de las vías respiratorias por estreptococo β-hemolítico, *Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr (EBV), virus de las hepatitis B y C, y parvovirus B19, o bien con fármacos, y excepcionalmente con linfoma y carcinoma. Más de 90% de los casos se presenta en menores de 10 años, con una proporción entre varón y mujer de 2:1. La tétrada característica consta de púrpura palpable (100%), artritis, o artralgias, o ambas (60 a 75%), afección gastrointestinal (50 a 75%) y renal (niños 20%, adultos 50%).

Figura 168-4. Vasculitis por hipersensibilidad.

El inicio es repentino, con pródromos como malestar general, cefalea, fiebre, poliartralgias y dolor abdominal. Se presenta una dermatosis diseminada, con tendencia a la simetría, en el tronco, las extremidades y los glúteos (fig. 168-1). Predomina en las caras de extensión de los brazos, así como en los codos, las piernas, las rodillas, muslos y nalgas; rara vez afecta la cara y las mucosas. Se observa púrpura palpable, con manchas eritematosas puntiformes, pápulas, petequias y lesiones urticariformes; puede haber necrosis y ulceración. En el sistema digestivo hay dolor abdominal de tipo cólico que se acompaña o no de melena; se han descrito casos de invaginación intestinal con perforación. Las poliartralgias no son migratorias; afectan las muñecas, los codos, las caderas, rodillas y tobillos, y se acompañan de edema de las manos y los pies (27%).

La afección renal se manifiesta como glomerulonefritis focal y segmentaria con hematuria y proteinuria, y es el principal factor pronóstico de la enfermedad. Pueden presentarse orquitis, mononeuritis, crisis convulsivas y parálisis, y afección ocular, cardiaca y del sistema nervioso central (SNC). Casi siempre se resuelve en semanas o meses, puede haber recurrencias; 2% de los enfermos evoluciona hacia insuficiencia renal crónica.

El estudio de DIF muestra IgA (IgA1 e IgA2), IgM y C3 en las paredes vasculares y en el mesangio glomerular; la IgA sérica está alta (22%). Si la proteinuria persiste más de tres meses está indicada la biopsia renal. La endoscopia gastrointestinal puede mostrar inflamación y lesiones purpúricas inespecíficas.

3. Vasculitis crioglobulinémica

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se precipitan del plasma a bajas temperaturas. Se sugiere que el depósito de IgM e IgG precipitado por baja temperatura activa el complemento, lo que lleva a inflamación, obstrucción del vaso y finalmente a isquemia. Existen dos tipos principales de crioglobulinemias: monoclonal y mixta.

Crioglobulinemia monoclonal (tipo I). Representa 25%, está ligada a la presencia de IgG o IgM monoclonal y rara vez a cadenas ligeras. Se relaciona con procesos malignos como el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, el linfoma no Hodgkin o leucemia linfocítica crónica; en ocasiones no se encuentra una causa (en cuyo caso se denomina esencial). Es una vasculopatía trombótica sin evidencia de vasculitis. Puede ser asintomática o presentarse como *livedo reticularis*, cianosis acral o púrpura retiforme con ulceración focal desencadenada por el frío o agravada por el mismo.

Crioglobulinemia mixta (tipo II). Se relaciona con una inmunoglobulina monoclonal IgM dirigida contra una IgG policlonal (tipo II) o dos o más policlonales (tipo III). Muestra vínculo con infecciones (tipo II) como hepatitis B y C (75%) e infección por EBV, o con enfermedades autoinmunitarias (tipo III) como artritis reumatoide (46%), lupus eri-

booksmedicos.org

tematoso sistémico o síndrome de Sjögren. En 50% de los afectados no se encuentra una enfermedad subyacente (mixta esencial). Se caracteriza por púrpura palpable, fenómeno de Raynaud, úlceras, pústulas, placas urticariformes y necrosis digital, que predominan en las extremidades; puede haber neuropatía periférica, artralgias y síndromes nefrótico y nefrítico.

El estudio de inmunofluorescencia directa revela depósitos granulares de IgM y C3 en vasos de calibres pequeño y mediano. Las cifras de crioglobulinas en el suero no se correlacionan con la gravedad.

4. Vasculitis urticariana

Predomina en mujeres en el quinto decenio de la vida. Se caracteriza por placas urticariformes diseminadas al tronco y la porción proximal de extremidades, que duran más de 24 horas, se acompañan de sensación de ardor o dolor, y no generan prurito. Al resolverse dejan lesiones purpúricas o una hiperpigmentación residual (fig. 168-5). Puede acompañarse de artralgias (60%), artritis (28%), glomerulonefritis (15%), uveítis, dolor abdominal, afección pulmonar, episcleritis, fiebre, angioedema, seudotumor cerebral, fenómeno de Raynaud y convulsiones. Puede ser idiopática o relacionarse con síndrome de Sjögren (32%), lupus eritematoso (20%), hepatitis B y C, infección por EBV, mieloma múltiple por IgA, gammapatía por IgM, reacciones a fármacos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE]), abuso de cocaína, exposición a la luz solar, neoplasias hemáticas, frío y ejercicio.

Hay una forma hipocomplementémica que predomina en mujeres, en la cual hay mayor afección sistémica (artritis, asma, afección gastrointestinal y renal) y en 50% de los enfermos muestra vínculo con lupus eritematoso sistémico. La forma normocomplementémica por lo general es idiopática, autorresolutiva y limitada a piel. En el estudio de DIF se observa depósito de inmunoglobulinas y complemento en 70% de los pacientes.

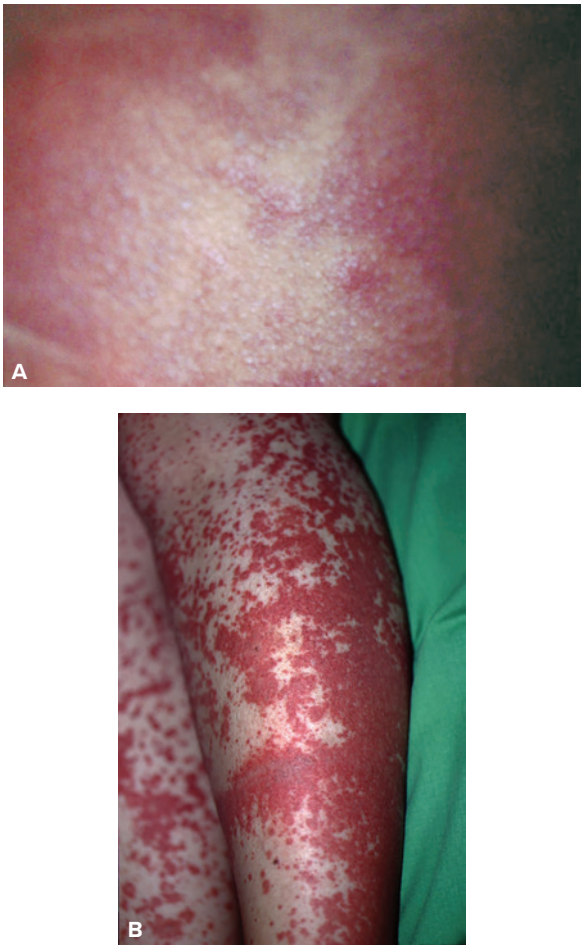


Figura 168-5. **A.** Vasculitis urticariana. **B.** Poliangitis.

5. Vasculitis relacionada con enfermedad del tejido conjuntivo

Vasculitis linfocítica o leucocitoclástica. Se manifiesta por púrpura palpable, *livedo reticularis*, gangrena y pápulas necróticas. Rara vez se presenta como manifestación única; muestra vínculo con artritis reumatoide (15%), lupus eritematoso o síndrome de Sjögren (20 a 30%). En el lupus se relaciona con mal pronóstico, y en el síndrome de Sjögren con afección del SNC. Predomina en varones de mediana edad, fumadores, con títulos altos de factor reumatoide, y puede haber mononeuritis múltiple.

6. Poliangitis microscópica (PAM)

Vasculitis sistémica vinculada con glomerulonefritis focal y segmentaria así como con p-ANCA (50 a 60%). Predomina en varones de mediana edad y cursa con síntomas renales (80 a 90%) y afección pulmonar (25 a 50%). Hay lesiones cutáneas (30 a 50%), como púrpura palpable, ulceraciones y nudosidades; puede haber fiebre, pérdida de peso, mialgias y artralgias.

7. Granulomatosis con poliangitis (GPA)

Se le conocía como "granulomatosis de Wegener". En 2011, el *American College of Rheumatology*, la *American Society of Nephrology* y la *European League Against Rheumatism* recomendaron que el nombre cambiara. Es una vasculitis granulomatosa con afección de la parte alta de las vías respiratorias, los pulmones (80%) y los riñones (18 a 77%). Se relaciona con c-ANCA (75 a 80%); afecta a ambos sexos, es más frecuente en caucásicos, y predomina entre los 25 y 50 años de edad. Empieza como un síndrome parecido a gripe, con afección de la parte alta de las vías respiratorias, con epistaxis, rinitis y sinusitis, y daño posterior del parénquima pulmonar y renal. En las extremidades inferiores hay púrpura palpable, pápulas necróticas, nudosidades y ulceraciones tipo pioderma gangrenoso. El cuadro clínico es grave, con fiebre, artralgias, pérdida de peso y glomerulonefritis focal y difusa. Puede haber daño articular, ocular, pericárdico, neurítico y sordera sensorial.

8. Síndrome de Churg-Strauss (SCS)

Vasculitis granulomatosa que se relaciona con p-ANCA (50 a 60%), con afección pulmonar, asma y eosinofilia periférica.

booksmedicos.org

Aparece en la edad adulta en ambos sexos. Hay afección cutánea (40 a 70%), con púrpura palpable, nudosidades, *livedo reticularis*, necrosis y placas de tipo eritema multiforme. Predomina la afección pulmonar con hipertensión arterial y daño renal (30%). Se han descrito tres fases de la enfermedad: 1) rinitis alérgica, pólipos nasales y asma de inicio durante la adultez (promedio 35 años); 2) neumonía eosinofílica (síndrome de Loeffler) o gastroenteritis, o eosinofilia periférica, o todas o una combinación de las anteriores, y 3) fase granulomatosa (afección renal y cardiaca). Puede haber diarrea hemorrágica por úlceras gástricas o perforación intestinal, hematuria, artralgias, vasculitis de arterias coronarias, carditis, convulsiones y neuropatía periférica.

Vasculitis de vasos de mediano calibre

1. Poliarteritis nudosa (PAN)

Vasculitis sistémica o cutánea que afecta las arterias de mediano y pequeño calibres. Puede ser idiopática o relacionarse con enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide y lupus eritematoso); hepatitis C y el antígeno de superficie de la hepatitis B, abuso de anfetaminas, persistencia de títulos altos de anticuerpos antiestreptolisina O, y leucemia de células pilosas. Predomina en varones adultos de 40 a 60 años de edad, evoluciona por brotes, y puede haber síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, malestar general y artralgias. Existe afección cutánea (en 20 a 50%) con púrpura palpable, úlceras con necrosis, *livedo reticularis* y nudosidades (figs. 161-1 y 161-2). En la forma sistémica predominan el daño renal (70%) y la hipertensión arterial (50%). Puede haber afección de articulaciones, músculos, vasos coronarios (infarto del miocardio) y SNC (enfermedad cerebrovascular). La afección de nervios motores y sensitivos produce mononeuritis múltiple (60%). Puede haber daño en los vasos retinianos y perforación intestinal; la afección pulmonar es excepcional.

Hay eritrosedimentación alta, anemia crónica y leucocitosis. Los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide y los ANCA resultan negativos; los p-ANCA resultan positivos sólo en 20% de los enfermos.

La PAN puramente cutánea se manifiesta por nudosidades en las extremidades inferiores y *livedo reticularis*. Representa 10% de las poliarteritis y predomina entre los niños y jóvenes; la evolución es crónica y por brotes. Muestra vínculo con infección por estreptococo, parvovirus B19, virus de la hepatitis B y enfermedad inflamatoria intestinal; también con mononeuritis múltiple (20%) con afección distal y alteraciones en la electromiografía. La evolución hacia la forma sistémica es excepcional.

2. Enfermedad de Kawasaki (síndrome mucocutáneo ganglionar)

Enfermedad de causa desconocida, se relaciona con la producción de superantígenos por un proceso infeccioso. Es una vasculitis aguda y multisistémica que predomina en niños y adolescentes. Se caracteriza por fiebre, conjuntivitis, afección orofaríngea, adenopatías cervicales, trombocitosis y vasculitis de las coronarias. En la piel se observa un exantema polimorfo, eritema perineal, edema y eritema palmo-plantares que se resuelven con descamación periungueal distal (figs. 168-6 y 168-7).

Figura 168-6. Enfermedad de Kawasaki.

El diagnóstico se establece al documentarse cinco de los siguientes criterios: 1) fiebre de más de cinco días; 2) conjuntivitis bilateral sin exudado; 3) exantema polimorfo; mucosa oral: labios fisurados, lengua "en fresa", eritema difuso oral o faríngeo; 5) linfadenopatía cervical: ganglios >1.5 cm, unilateral, dolorosa. El diagnóstico diferencial es con síndrome de choque tóxico, síndrome estafilocócico de la piel escaldada, escarlatina, sarampión y otros exantemas virales, rickettsiosis y síndrome de Stevens-Johnson.

Figura 168-7. Enfermedad de Kawasaki: eritema palmar.

booksmedicos.org

Vasculitis de vasos de gran calibre

Son arteritis de células gigantes de vasos de gran calibre, como la arteritis temporal y de Takayasu, ambas de origen desconocido. Las lesiones en la piel son inespecíficas y poco frecuentes; pueden observarse infartos cutáneos secundarios a la oclusión arterial.

Diagnóstico diferencial

Eritema polimorfo (fig. 12-1), lupus eritematoso sistémico (fig. 32-2), púrpuras (figs. 168-8 a 168-11), edema hemorrágico agudo de la niñez.

Datos de laboratorio

Son necesarios y deben orientarse de acuerdo con los datos recabados en el interrogatorio y el examen físico. Se utilizan para confirmar la vasculitis, clasificarla y determinar si existe afección sistémica, un proceso desencadenante, o ambos. Es preciso realizar biometría hemática, química sanguínea, eritrosedimentación, tiempos de coagulación, examen general de orina, sangre oculta en heces, anticuerpos antinucleares y ANCA.

De acuerdo con los datos clínicos, se solicitan crioglobulinas, perfil viral de hepatitis, factor reumatoide y cifras de C3, C4 y CH50. Los p-ANCA predominan en la poliangitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss, mientras que los c-ANCA en la granulomatosis con poliangitis (antes granulomatosis de Wegener). En la púrpura de Henoch-Schönlein la concentración sérica de IgA se encuentra alta (20 a 30%), mientras que en el síndrome de Churg-Strauss puede observarse eosinofilia periférica.

Datos histopatológicos

Las vasculitis leucocitoclásticas se caracterizan por necrosis de la pared de los vasos con depósito de material fibrinoide, edema de células endoteliales, infiltrados de neutrófilos con leucocitoclasia (polvo nuclear) y extravasación de eritrocitos. Cuando hay necrosis está implícito el infiltrado por neutrófilos (fig. 168-8). La vasculitis leucocitoclástica con eosinófilos se observa en vasculitis alérgicas o por fármacos. Puede llegar a observarse oclusión total de la luz, con destrucción del vaso.

En las vasculitis linfocíticas el infiltrado es mononuclear y más leve. Algunos no la consideran una verdadera vasculitis, sino un proceso reactivo o resolutivo y, por tanto, una reacción vascular linfocítica. En las vasculitis granulomatosas se observan granulomas formados por zonas de necrosis rodeadas por neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y células gigantes. En el síndrome de Churg-Strauss hay granulomas en empalizada con eosinófilos, mientras que en la poliarteritis nudosa, una arteritis segmentaria de arterias de pequeño y mediano calibres.

La crioglobulinemia monoclonal se caracteriza por extravasación de eritrocitos y depósito de un material hialino PAS-positivo. Más que una vasculitis, hay una vasculopatía trombótica con un infiltrado perivascular monocítico. Diversas coagulopatías y la atrofia blanca presentan cambios oclusivos similares. En la crioglobulinemia mixta se observa vasculitis leucocitoclástica con extravasación de eritrocitos y depósitos de hemosiderina. En la vasculitis urticariana se observa también vasculitis leucocitoclástica con presencia de neutrófilos y eosinófilos.

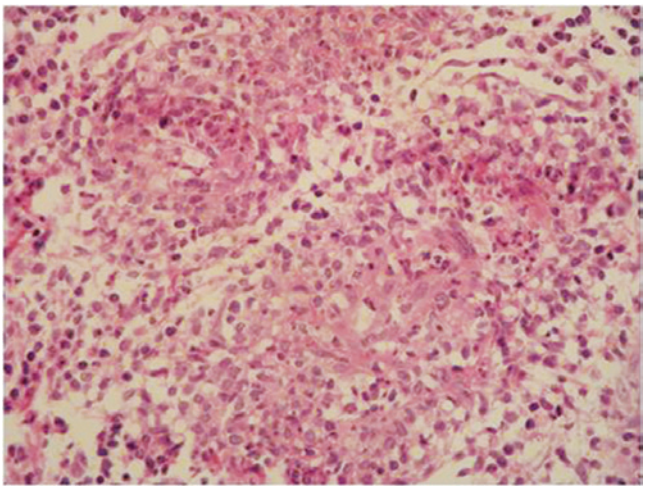


Figura 168-8. Vasculitis leucocitoclástica (HE, 40×).

Tratamiento

Depende de la causa desencadenante, si se encuentra. El reposo mejora las lesiones cutáneas. Los glucocorticoides son el mejor tratamiento, y están indicados cuando hay progresión de la enfermedad, o afección neurológica, renal o sistémica. Ante una evolución prolongada se pueden utilizar dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS), cloroquinas, AINE, colchicina o nicotinamida. En casos graves se requieren inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina, metotrexato, ciclofosfamida, melfalán o plasmaféresis. En las crioglobulinemias vinculadas con virus de hepatitis B o C el tratamiento incluye interferón-α (IFN-α) y ribavirina. Cuando se encuentre un cuadro infeccioso, ha de tratarse con antibióticos específicos.

Púrpuras

Definición

Extravasación de eritrocitos en piel o mucosas, que se manifiesta por petequias, equimosis, hematomas o hemorragias; el recuento plaquetario puede ser normal o estar disminuido, y la causa es muy variada.

Clasificación

Hay muchas maneras de clasificar las púrpuras. En este capítulo se clasifican de acuerdo con la forma de las lesiones y el tamaño de las mismas:

booksmedicos.org

I. Petequias.
II. Púrpura macular.
III. Equimosis.
IV. Púrpura palpable.
V. Púrpura retiforme sin inflamación.
VI. Púrpura retiforme con inflamación.

I. Petequias

Las petequias son lesiones purpúricas de menos de 4 mm de diámetro. Se producen por disminución del número de plaquetas o de la función de las mismas, o por traumatismo, aumento de la presión intravascular, deficiencias vitamínicas, o como consecuencia de una inflamación vascular leve.

a) Trombocitopenia. Las más importantes de ellas son la púrpura trombocitopénica idiopática; púrpura trombocitopénica trombótica; coagulación intravascular diseminada; infiltración, fibrosis o insuficiencia de médula ósea; y la trombocitopenia por medicamentos, entre ellos quinina, quinidina, o quimioterapia; las petequias por lo general se presentan con recuentos plaquetarios <20 000/mm^3.
b) Función anormal de plaquetas. Se debe a defectos funcionales plaquetarios congénitos o hereditarios; trombocitosis (>1 000 000/mm^3) secundaria a enfermedades mieloproliferativas; o por los defectos funcionales adquiridos por ingestión de AINE, gammapatía monoclonal, o insuficiencia renal, o una combinación de los anteriores.
c) Causas no plaquetarias. Aquí se reconocen el aumento súbito de la presión intravascular (maniobra de Valsalva, accesos de tos, vómito repetido, ligaduras, otros); traumatismo; deficiencia de vitamina C (petequias perifoliculares), y procesos inflamatorios mínimos como púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström y las erupciones purpúricas pigmentadas.

II. Púrpura macular

Estas lesiones miden 5 a 9 mm de diámetro. Se presentan en casos de púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström, infección o inflamación en pacientes con trombocitopenia, y en casos tempranos y poco inflamatorios de vasculitis de vasos de pequeño calibre.

III. Equimosis

Las equimosis son lesiones purpúricas >1 cm de diámetro. Son una manifestación de problemas de coagulación, fragilidad vascular, o traumatismo en aquellos pacientes con trombocitopenia. Los problemas de coagulación más comunes incluyen el uso de anticoagulantes orales, insuficiencia hepática, deficiencia de vitamina K, y algunos casos de coagulación intravascular diseminada.

La fragilidad vascular es consecuencia de daño actínico, uso de esteroides tópicos o sistémicos, deficiencia de vitamina C (escorbuto), amiloidosis sistémica, o síndrome de Ehlers-Danlos.

IV. Púrpura palpable

La púrpura palpable es una manifestación de inflamación vascular y se presenta con eritema temprano prominente. No siempre obedece a procesos inmunitarios de vasculitis. La causa más común es la vasculitis leucocitoclástica por inmunocomplejos secundaria a medicamentos, neoplasias, enfermedad del suero, infecciones (estreptococo), hepatitis viral, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, y enfermedades del tejido conjuntivo (principalmente artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico). También se observa en las vasculitis pauciinmunitarias como aquellas asociadas a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos o ANCA (granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss), eritema *elevatum diutinum*, y síndrome de Sweet (la vasculitis es un hallazgo raro). Finalmente, hay casos de púrpura palpable que no se deben a vasculitis, incluyendo el eritema multiforme, la pitiriasis liquenoide aguda (PLEVA), algunas púrpuras pigmentarias, y la púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström.

V. Púrpura retiforme sin inflamación

La púrpura retiforme se presenta como lesiones purpúricas en patrón reticulado o en forma de red. A veces las lesiones no se conectan perfectamente entre ellas y aparecen como piezas adyacentes de rompecabezas. La causa de la púrpura retiforme sin inflamación es muy variada. En forma práctica se puede dividir de la siguiente forma:

a) Oclusión por trombo plaquetario microvascular. Las causas principales son: necrosis por heparina, trombocitosis en enfermedades mieloproliferativas, hemoglobinuria paroxística nocturna, púrpura trombocitopénica trombótica (por lo general la púrpura ocurre por trombocitopenia).
b) Oclusión por eritrocitos o reticulocitos. Anemia de células falciformes y otras anemias hemolíticas graves.
c) Oclusión por microorganismos. Fúngica (mucormicosis y aspergilosis en pacientes con alteraciones inmunitarias), ectima gangrenoso (*Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos), y estrongiloidiasis diseminada.
d) Alteraciones de coagulación. Deficiencias cuantitativas o funcionales de las proteínas C y S (hereditarias, coagulación intravascular diseminada, necrosis por warfarina, y posinfección); y anticuerpos antifosfolípidos/anticoagulante lúpico.
e) Coagulopatía vascular. Vasculopatía livedoide/atrofia blanca, papulosis atrófica maligna (enfermedad de Degos), y síndrome de Sneddon (livedo reticular con accidentes cerebrovasculares).
f) Aglutinación por frío. Crioglobulinemia monoclonal (la mixta se presenta con púrpura palpable secundaria a vasculitis leucocitoclástica), criofibrinogenemia, y aglutininas por frío (rara vez oclusión; más frecuentemente hemólisis).

booksmedicos.org

g) Embolización o depósito de cristales. Émbolos de colesterol, endocarditis marántica,* mixoma auricular, síndrome hipereosinofílico (cristales de globulinas).
h) Misceláneos. Calcifilaxia cutánea.

Púrpura retiforme con inflamación

Es una púrpura reticulada con eritema periférico prominente; su presencia es indicativa de vasculitis o vasculopatía.

a) Inflamación de vasos sanguíneos en la dermis.
- Vasculitis por IgA.

b) Inflamación de vasos sanguíneos en la dermis y el tejido celular subcutáneo.
- Granulomatosis con poliangitis (granulomatosis de Wegener).
- Síndrome de Churg-Strauss.
- Crioglobulinemia mixta.
- Vasculitis reumática (lupus eritematoso, artritis reumatoide).
- Poliarteritis nudosa.
- Poliangitis microscópica.

c) Inflamación de vasos/oclusión/constricción.
- Vasculitis séptica.
- Perniosis.
- Vasculopatía livedoide.
- Pioderma gangrenoso.

A continuación se presentan algunos ejemplos de las púrpuras más frecuentes:

1. Púrpura inducida por fármacos

Sinonimia

Púrpura medicamentosa.

Definición

Púrpura aguda, consecutiva a la administración de algunos medicamentos o sustancias químicas; el mecanismo de producción es tóxico o inmunitario; puede o no ser trombocitopénica.

Datos epidemiológicos

Se presenta en todas las razas, con predominio en mujeres, con una proporción de 3:1, y en mayores de 50 años de edad. Constituye 2% de las dermatosis medicamentosas.

Etiopatogenia

El mecanismo de producción es tóxico o inmunitario; en este último el fármaco actúa como hapteno; se une a las plaquetas y desencadena una reacción de antígeno-anticuerpo, lo que suscita destrucción plaquetaria.

Entre los medicamentos causales están: los AINE, alcaloides, antibacterianos, diuréticos, anticonvulsivos; se informan de manera específica el trimetoprim-sulfametoxazol, la quinina, la quinidina, fenilbutazona, indometacina, alil-isopropil-acetil urea (Sedormid), ampicilina, carbamazepina y sales de oro. La púrpura puede ser: *a)* hipomegacariocítica o amegacariocítica, y ésta, a su vez, puede depender de destrucción inmunitaria de plaquetas (quinina, sulfonamidas, penicilina, ácido acetilsalicílico, fenobarbital, metildopa) o de efecto citotóxico directo (ristocetina), o *b)* normomegacariocítica o hipermegacariocítica (estrógenos, alcohol, antimitóticos, benzol, cloranfenicol, fenilbutazona, radiaciones ionizantes).

Cuadro clínico

Aparecen de manera súbita sensación de calor y escalofríos, y se instala con rapidez una dermatosis con tendencia a la generalización, constituida por petequias, pápulas, placas eritematoescamosas y ampollas, sobre todo en la mucosa oral, donde suelen ser hemorrágicas (fig. 168-9). Puede observarse hemorragia del tubo digestivo y las vías urinarias.

Datos histopatológicos

Los datos de la biopsia son inespecíficos; en la dermis se observan extravasación de eritrocitos y signos de vasculitis linfocítica o leucocitoclástica, sin depósitos fibrinoides.

Datos de laboratorio

Trombocitopenia de 10 000 plaquetas/mL o menos, megacariocitos, anemia por deficiencia de hierro.

Tratamiento

Interrupción del fármaco y hospitalización en el transcurso del periodo agudo. Hay controversia en torno a los glucocorticoides, y deben reservarse para casos graves; se administra prednisona, 0.5 a 2 mg/kg/día durante una semana, con reducción progresiva. Puede requerirse de transfusión plaquetaria. En pacientes seleccionados que presentan actividad fibrinolítica disminuida puede usarse el anabólico estanozolol durante 1 a 3 semanas.

2. Dermatosis purpúrica pigmentada progresiva

Sinonimia

Púrpura de Schamberg, púrpura eccematoide pruriginosa de Doukas y Kapetanakis, púrpura anular telangiectoide de Majocchi, dermatitis liquenoide purpúrica y pigmentada de Gougerot y Blum, y liquen *aureus* o purpúrico.

Definición

Engloba un grupo heterogéneo de dermatosis de evolución benigna y crónica, localizadas principalmente en las extremi-

* Endocarditis trombótica no bacteriana por presencia de vegetaciones estériles en válvulas cardiacas. Se presenta en pacientes con lupus, alteraciones de la coagulación, catéteres intravasculares, y en adenocarcinomas productores de mucina.

booksmedicos.org

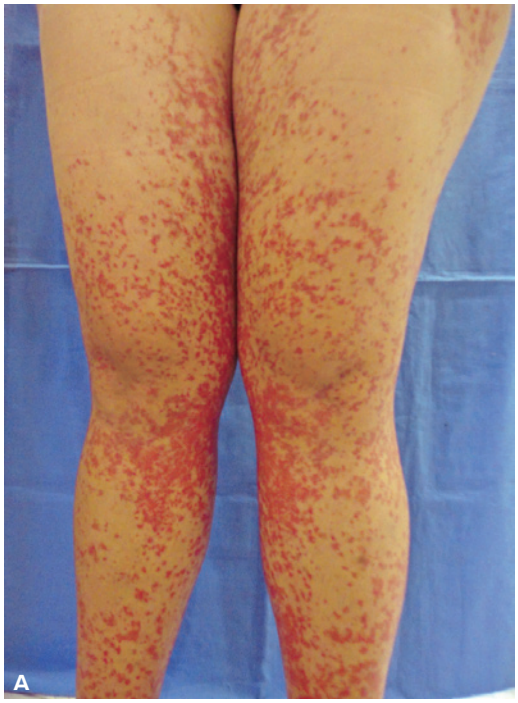


Figura 168-9. **A** y **B.** Púrpura medicamentosa.

dades inferiores, y constituidas por petequias y pigmentación café (marrón), de aspecto clínico variado, sin trastornos hematológicos ni insuficiencia venosa. Se trata de varias capilaritis de causa desconocida, con imagen histopatológica semejante y sin tratamiento eficaz.

Datos epidemiológicos

Se desconoce su frecuencia exacta; es más bien rara. Aparece principalmente en jóvenes o en adultos de 40 a 60 años de edad, con predominio en varones. Algunos casos ocurren durante la niñez.

Etiopatogenia

Se ha sugerido herencia autosómica dominante. No está clara la naturaleza de las alteraciones inmunitarias. Se cree que participa una hipersensibilidad causada por antígenos desconocidos, probablemente bacterianos, y se postulan alteraciones de la reactividad celular, y depósitos de inmunocomplejos con inmunoglobulinas en vasos papilares o sin ellas; al parecer esta púrpura representa una reacción inmunitaria mediada por citocinas, y depende de hipersensibilidad tardía.

El resultado es una capilaritis, con incremento de la permeabilidad y fragilidad de los vasos y sin insuficiencia venosa ni alteraciones inmunitarias. Las investigaciones histoquímicas han mostrado infiltrados dérmicos constituidos por linfocitos CD4+, CD1a+, células dendríticas y monocitos. Hay expresión alta de receptores de molécula de adherencia celular (*intercellular adhesion molecule* [ICAM-1]), antígeno relacionado con la función de linfocitos-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1* [LFA-1]) y molécula de adherencia de endotelio-leucocito (*endothelial-leukocyte adhesion molecule-1* [ELAM-1]).

Clasificación

Hay cuatro variedades: dermatitis pigmentada progresiva de Schamberg, púrpura anular telangiectoide de Majocchi, dermatitis liquenoide purpúrica y pigmentada de Gougerot-Blum, y púrpura eccematoide de Doukas-Kapetanakis. Estas variedades muestran relación clínica e histopatológica, y se han separado así únicamente por pequeños detalles topográficos, morfológicos o sintomáticos implícitos en su denominación. Por ejemplo, se ha postulado que la púrpura de Majocchi podría ser una etapa temprana de la de Schamberg.

Cuadro clínico

Las lesiones predominan en las extremidades inferiores; regularmente en el dorso de los pies, los tobillos o las regiones pretibiales, aunque pueden presentarse en cualquier sitio. Produce manchas de color café-anaranjado, de pocos milímetros de diámetro, redondas e irregulares, y petequias en "pimiento rojo", aisladas o en placas anulares de 1 a 3 cm de diámetro, con atrofia ligera. También pueden observarse algunas pápulas liquenoides, con eritema y descamación (figs. 168-10 a 168-12).

El comienzo es insidioso, la evolución crónica, y el prurito leve; en ocasiones cura sola. Se ha señalado fragilidad capilar, demostrada por los resultados positivos en la prueba del torniquete.

Datos histopatológicos

En la epidermis aparecen paraqueratosis, espongiosis y exocitosis. En la dermis superficial puede observarse vasculitis linfocítica, edema de endotelios, extravasación de eritrocitos e infiltrados perivasculares de linfocitos, histiocitos y escasos neutrófilos y mastocitos (células cebadas). En lesiones antiguas se descubren depósitos de hemosiderina (fig. 168-13).

booksmedicos.org

Figura 168-10. Púrpura pigmentada progresiva.

Datos de laboratorio

No es necesario realizar exámenes de laboratorio. La eritrosedimentación, el recuento plaquetario, el tiempo de sangrado y las proteínas séricas resultan normales. A veces hay eosinofilia.

Diagnóstico diferencial

Dermatitis por contacto (fig. 4-2), en especial una variedad purpúrica inducida por colorantes textiles; complejo cutáneo vascular de la pierna (fig. 160-4), enfermedad de Ehlers-Danlos (fig. 66-1), otras púrpuras (figs. 168-2 a 168-9).

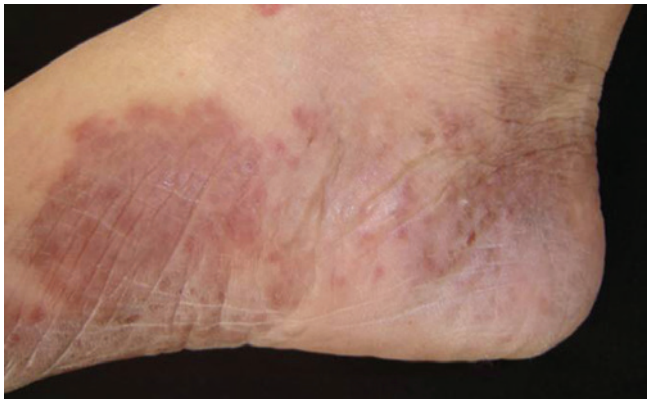
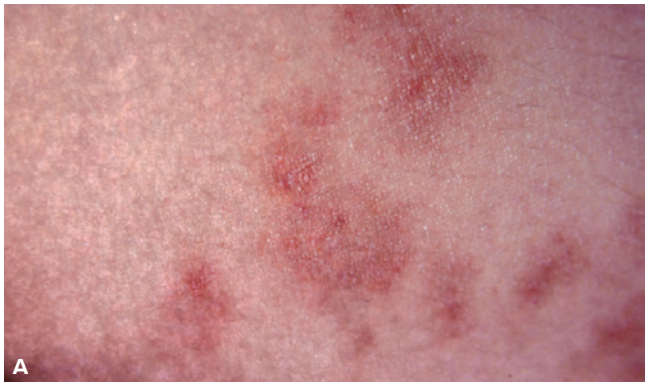


Figura 168-11. Púrpura pigmentada progresiva.



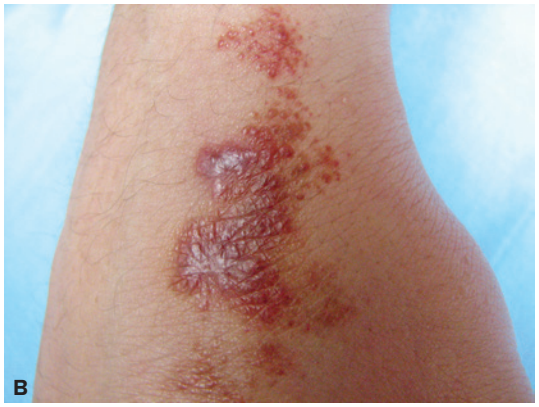


Figura 168-12. **A.** Dermatosis purpúrica pigmentada progresiva. **B.** Púrpura pigmentada progresiva (*liquen aureus*).

Tratamiento

Ninguno es eficaz; se recomiendan medias elásticas, reposo relativo y ejercicios para los músculos de las piernas. Son útiles los emolientes, los antihistamínicos y el ácido acetilsalicílico. Los glucocorticoides tópicos sólo son sintomáticos. Se puede administrar pentoxifilina, 400 mg 2 a 3 veces al día; griseofulvina, 500 a 1 000 mg al día, o tratamiento con PUVA (psoralenos más luz ultravioleta A).

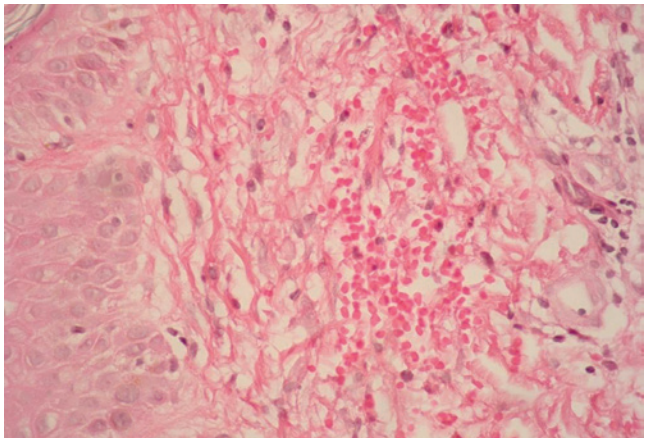


Figura 168-13. Púrpura pigmentada (HE, 40×).

booksmedicos.org

168a Vasculopatía livedoide (atrofia blanca, *livedo reticularis* con úlceras, vasculitis hialinizante segmentaria)

Es la manifestación de una vasculopatía trombogénica de los vasos dérmicos y capilares, con formación de trombos de fibrina y oclusión. Se ha demostrado deficiencia en la actividad de plasminógeno en la zona afectada. Predomina en mujeres de alrededor de 30 años de edad. Se relaciona con lupus eritematoso, esclerodermia y crioglobulinemia. Se caracteriza por cicatrices blanquecinas, nacaradas, rodeadas de eritema, telangiectasias e hiperpigmentación. Las lesiones son asintomáticas en tanto no se ulceran; estas úlceras son dolorosas con bordes netos y lineales, pueden relacionarse con púrpura palpable, ampollas o edema; la evolución es crónica, con exacerbaciones y remisiones.

En el estudio histopatológico se observa engrosamiento de las paredes de los vasos con degeneración hialina de la adventicia vascular, sin infiltrado inflamatorio. La DIF resulta positiva para IgM y fibrina. Las medidas generales consisten en mantener la extremidad elevada y en reposo, con cuidados propios de la úlcera. Se pueden utilizar anticoagulantes, pentoxifilina y ácido acetilsalicílico.

168b Vasculitis séptica

Se origina por *Neisseria meningitidis* y a veces por estafilococos, estreptococos o neumococos. En la piel se observan lesiones purpúricas palpables muchas veces con pústulas centrales, equimosis y zonas de necrosis; predominan en extremidades y sitios de presión, aunque pueden ser diseminadas (fig. 168-14). El paciente está grave, con sepsis y coagulación intravascular diseminada.

Figura 168-14. Vasculitis séptica.

En la biopsia se observa trombosis de los vasos, acompañada o no de vasculitis leucocitoclástica. En la meningococemia se pueden observar las bacterias en los trombos y en los vasos. El tratamiento consta de antibióticos intravenosos y medidas terapéuticas para la coagulación intravascular.

Bibliografía

Barnadas M, Perez E, Gich I. *Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leucocytoclastic vasculitis*. Int J Dermatol 2004; 43:19-26.

Bib Alavi A, Hafner J, Dutz JP, *et al. Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach*. J Am Acad Dermatol. 2013 Dec;69(6):1033-1042.e1. Epub 2013 Sep 9.

Borrego-Hernando L, Domínguez JD. *Enfermedades vasculares y trastornos hemorrágicos*. En: Iglesias-Díez L, GuerraTapia A, Ortiz-Romero PI. *Tratado de Dermatología*. Madrid. McGraw-Hill Interamericana 2a ed. 2004:401-17.

Carlson JA. *The histological assessment of cutaneous vasculitis*. Histopathol 2010; 56:3-23.

Carlson JA, Ng BT, Chen KR. *Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis*. Am J Dermatopathol 2005; 27(6):504-28.

Chen KR, Carlson JA. *Clinical approach to cutaneous vasculitis*. Am J Clin Dermatol 2008; 9(2):71-92.

Craven A, Robson J, Ponte C, *et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS)*. Clin Exp Nephrol. 2013 Oct;17(5):619-21. Epub 2013 Aug 31.

Crowson AN, Mihm M, Magro C. *Cutaneous vasculitis: a review*. J Cutan Pathol 2003; 30(3):161-73.

Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, *et al. American College of Rheumatology, American Society of Nephrology, European League Against Rheumatism. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis*. Arthritis Rheum 2011;63(4):863.

Fiorentino D. *Cutaneous vasculitis*. J Am Acad Dermatol 2003; 48(3):311-40.

booksmedicos.org

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, *et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1

Kamesh L, Harper L. *ANCA positive vasculitis*. J Am Soc Nephrology 2002; 13:1953-1960.

Kang Y, Park JS, Ha YJ. *Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura*. J Korean Med Sci. 2014 Feb;29(2):198-203. Epub 2014 Jan 28.

Magro CM, Schaefer JT, Crowson AN, *et al. Pigmented purpuric dermatosis: classification by phenotypic and molecular profiles*. Am J Clin Pathol. 2007 Aug;128(2):218-29.

Piram M, Mahr A. *Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge*. Curr Opin Rheumatol. 2013 Mar;25(2):171-8.

Sardana K, Sarkar R, Sehgal VN. *Pigmented purpuric dermatoses: an overview*. Int J Dermatol. 2004 Jul;43(7):482-8.

Wiik A. *Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis*. Rheumatol 2002; 41:481-3.

booksmedicos.org

Principales fármacos utilizados en dermatología

CAPÍTULO 169

Colaboración: Edoardo Torres-Guerrero
Colaboración iconográfica digital: Llary Laudith Navarro Durán

Introducción

Los orígenes de la farmacología dermatológica se remontan a la era de las culturas tempranas de Oriente Medio.

En el pasado, el tratamiento dermatológico constaba principalmente del alivio de los síntomas. La farmacopea dermatológica ha avanzado con rapidez durante el siglo pasado y la comprensión de los procesos de afección mejoró. Con los avances de la tecnología y la ciencia, ahora se dispone de medicamentos encaminados a combatir procesos mórbidos específicos.

Este capítulo tiene como finalidad brindar al estudiante un panorama general acerca de los principales grupos de medicamentos disponibles en el arsenal terapéutico dermatológico. Evidentemente este texto no sustituye a la experiencia clínica, sin embargo, se incluyen los aspectos históricos, estructurales, mecanismos de acción, indicaciones, contraindicaciones, precauciones y efectos secundarios de cada una de las principales familias de fármacos empleados en dermatología en una forma breve, a fin de server como guía que permita al lector seleccionar el tratamiento más adecuado. Se omiten algunos datos y dosificaciones, que éstas pueden consultarse en los capítulos correspondientes.

Interacciones

La administración de medicamentos por vía sistémica por lo general comprende la ingesta, vías intravenosa, intramuscular y subcutánea. Se emplean cuando no es posible obtener efectos terapéuticos con los medicamentos por vía tópica.

Las interacciones ocurren cuando los alimentos, el alcohol u otras sustancias alteran la actividad específica de un medicamento en el organismo. Tales interacciones pueden ser farmacocinéticas –como los cambios en absorción, distribución, metabolismo o eliminación del medicamento– o farmacodinámicas, y ocasionar antagonismo o efectos aditivos que dependen de receptores similares, o actividad fisiológica. Un paso fundamental es la monooxigenación por enzimas del citocromo P450, las cuales constituyen una familia de hemoproteínas presentes en todos los tejidos, pero bastante concentradas en las células hepáticas. En dermatología, una de las isoenzimas más importantes es la citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) que metaboliza astemizol, antiarrítmicos, cortisol, ciclosporina A, estradiol, tacrolimus, itraconazol y ketoconazol, entre otros.

El metabolismo se determina genéticamente y las personas se clasifican en metabolizadores rápidos o lentos; por tanto, la medicación concomitante, las sustancias químicas o ciertos alimentos pueden inducir o inhibir la actividad enzimática.

La inducción incrementa la biotransformación y, por ende, disminuye la concentración del medicamento; por ejemplo, son inductores de CYP 3A la carbamazepina, la fenitoína, el cortisol, dexametasona, griseofulvina, rifampicina y fenobarbital (véase el cap. 1).

Por otro lado, los inhibidores reducen la biotransformación y permiten el aumento de las concentraciones del fármaco, con incremento potencial de su toxicidad; por ejemplo, cimetidina, eritromicina, etinilestradiol, ciprofloxacina, sulfametoxazol, itraconazol y ketoconazol, así como el jugo de toronja, que parece actuar por un efecto farmacocinético de una furocumarina o por flavonoides como la narigenina y quercetina.

Es importante reconocer los factores de riesgo de una interacción medicamentosa, como cualquier modificación en un régimen terapéutico, disfunción renal o hepática, y uso de productos con margen terapéutico estrecho, como warfarina, anticonceptivos, anticonvulsivos, benzodiacepinas, terfenadina, astemizol, litio, digoxina y teofilina, o de fármacos inductores o inhibidores de las enzimas citocromo P450.

Cuadro 169-1. Medicamentos frecuentemente empleados en dermatología.

• Glucocorticoides
• Retinoides
• Antipalúdicos (antimaláricos)
• Biológicos (inmunomoduladores por bioingeniería)
• Análogos de la vitamina D
• Dapsona (DDS/diaminodifenilsulfona)
• Talidomida
• Metotrexato
• Azatioprina
• Ciclosporina A
• Ciclofosfamida
• Colchicina

Los corticosteroides tópicos y antihistamínicos se detallan en el capítulo 1, Los biológicos se mencionan específicamente en el capítulo 48, Psoriasis.

booksmedicos.org

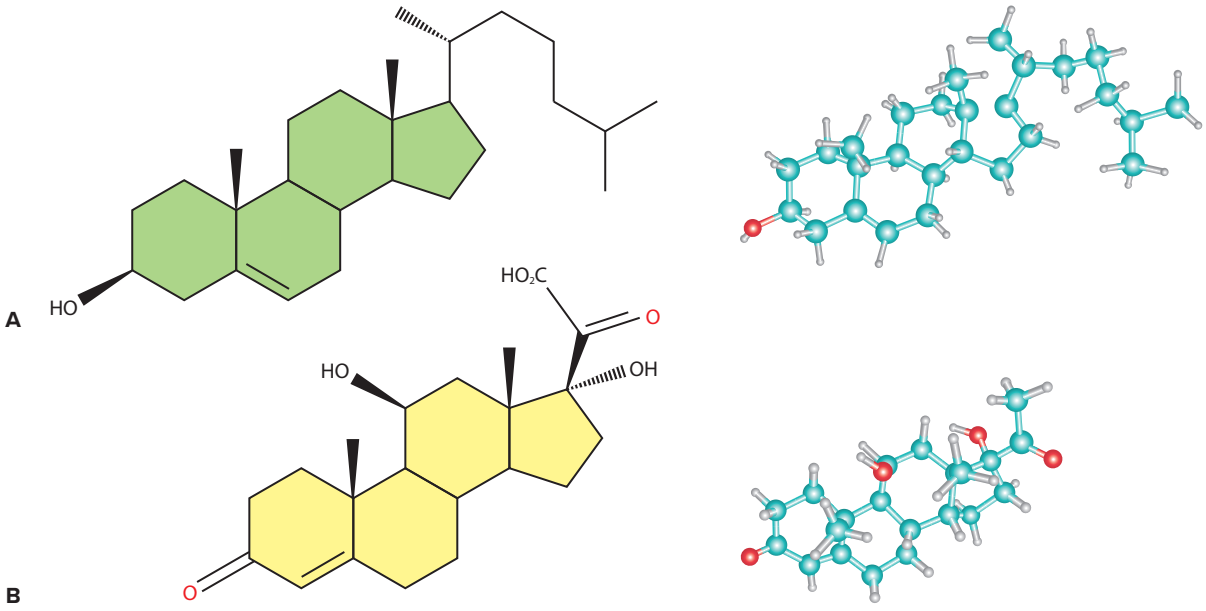


Figura 169-1. Estructuras químicas de **A,** colesterol y **B,** cortisol.

Glucocorticoides

Antecedentes

La era de los corticosteroides inició hace más de 60 años. El descubrimiento de la cortisona se debe a Tadeus Reichtein y Edward C. Kendall, quienes de manera simultánea lograron caracterizar su estructura química. En 1949, Hench y colaboradores realizaron los primeros ensayos clínicos con esta sustancia con la finalidad de tratar la artritis reumatoide, identificando tanto sus efectos benéficos como tóxicos, lo que les mereció el premio Nobel al año siguiente. En 1951, Sulzberger y colaboradores fueron los primeros en usar la hidrocortisona tópica para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel, con resultados exitosos en enfermedades eccematosas y en 1982 Johnson y Lázarus establecieron el régimen terapéutico intravenoso en pulsos, con la finalidad de disminuir los efectos colaterales de estos fármacos.

Estructura química

Todos los esteroides comparten una estructura básica de cuatro anillos de colesterol, con tres anillos hexano y un anillo pentano (fig. 169-1). Los cambios a la estructura química han permitido la síntesis de preparaciones tópicas con diferentes propiedades como solubilidad, lipofilia, afinidades a receptores y absorción percutánea.

A fin de conseguir estos objetivos se realizaron cambios importantes, entre los que se listan los siguientes:

1. Introducción de una doble ligadura entre C1 y C2 para obtener prednisolona, aumentando la afinidad de la molécula con su receptor.
2. Inclusión de un grupo halogenado (flúor) en C6 y/o en C9, para proteger el anillo esteroideo de la conversión metabólica.
3. Hidroxilación, metilación o adición de un grupo acetónido en C16 para incrementar la penetración cutánea.
4. Esterificación en C17 o C21, para aumentar la lipofilia.

Del mismo modo, las modificaciones en la estructura básica han permitido el desarrollo de formulaciones sistémicas con diferentes potencias, incremento de la vida media, aumento de los efectos mineralocorticoides y vías de metabolismo.

El tratamiento con glucocorticoides por vía sistémica se emplea principalmente en enfermedades graves.

Indicaciones

En general, es mejor reservar los glucocorticoides para tratar padecimientos agudos que ponen en peligro la vida, o para controlar exacerbaciones de padecimientos crónicos (cuadro 169-2).

Efectos colaterales

Los glucocorticoides por la vía sistémica generan muchos efectos adversos, casi todos dependientes de la dosis. A corto plazo, pueden aparecer complicaciones tales como problemas psiquiátricos, cataratas, miopatías, necrosis avascular e hipertensión.

A largo plazo, pueden aparecer alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrólitos con alcalosis hipopotasémica, edema e hipertensión; puede presentarse un incremento en la susceptibilidad para infecciones diversas, riesgo de

booksmedicos.org

Cuadro 169-2. Enfermedades cutáneas susceptibles de tratarse con esteroides por vía sistémica.

Requieren tratamiento a largo plazo	Dermatosis que requieren tratamientos de ataque y a corto plazo
Pénfigo vulgar	Dermatitis por contacto diseminada
Penfigoide ampollar	Dermatitis atópica extensa
Herpes gestacional	Liquen plano
Vasculopatías	Dermatitis exfoliativa
Dermatomiositis	Eritema nudoso
Lupus eritematoso sistémico	Necrólisis epidérmica tóxica
Fascitis eosinofílica	Síndrome de Stevens-Johnson
Sarcoidosis	

reactivación de tuberculosis; favorer el desarrollo de úlcera péptica, miopatías con predominio en los grupos musculares proximales de las extremidades, alteraciones conductuales, cataratas, osteoporosis (principalmente de los cuerpos vertebrales y arcos costales), osteonecrosis, alteraciones en el crecimiento y desarrollo (cuando son administrados a niños) y síndrome de Cushing.

Precauciones

Los glucocorticoides deben disminuirse de manera progresiva tan pronto como sea posible. Nunca deben suprimirse repentinamente ya que conlleva el riesgo de una crisis de insuficiencia suprarrenal aguda. Este último es un trastorno agudo que pone en peligro la vida, como consecuencia de la deficiencia de cortisol y aldosterona, y se caracteriza por debilidad, con signos y síntomas gastrointestinales como dolor abdominal intenso, náuseas y vómito; así como deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, debilidad, letargia e hipotensión.

Los análisis de laboratorio revelan hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia e hiperazoemia prerrenal. Puede haber cambios electrocardiográficos secundarios a la elevación del potasio sérico.

El tratamiento inmediato de las crisis suprarrenales incluye la reanimación con líquidos, glucocorticoides y mineralocorticoides para sustituir el volumen, y corregir los déficit de glucosa y de sodio. El cristaloide de elección es la solución de dextrosa al 5% con solución salina isotónica (D_5NS), la cual debe iniciarse de inmediato con una carga, y conjuntamente se pasan 100 mg de hidrocortisona por vía intravenosa rápida, seguidos de la adición de 100 mg a la solución intravenosa de base. En casos refractarios quizá se requiera administrar hidrocortisona adicional y/o vasopresores para dar el apoyo adecuado al paciente.

Posterior a este episodio, es posible que sea necesario brindar tratamiento sustitutivo hasta por un año con prednisona (para reemplazar la función glucocorticoide), fludrocortisona (para suplir la función mineralocorticoide) y, en el caso de las mujeres, sustitución de estrógenos, antes de recuperar por completo la función suprarrenal, secundaria a una supresión prolongada.

Retinoides

Antecedentes

A principios del siglo xx, Wolbach apreció la importancia de los retinoides en la biología cutánea, al observar que algunos animales con déficit de vitamina A presentaban alteraciones de la queratinización, como hiperqueratosis epidérmica, metaplasia escamosa de las mucosas y ciertas enfermedades precancerosas. Posteriormente, las propiedades antiqueratinizantes de la vitamina A llevarían a pioneros como Von Stuettgen y Bollag a administrar retinoides por vía tópica y sistémica para el tratamiento de trastornos de la queratinización.

En 1955 se sintetizó por primera vez la isotretinoína, pero los ensayos clínicos correspondientes se retrasaron dos años. En 1972, Bollag, en el marco de su programa de investigación para descubrir retinoides con mejores márgenes terapéuticos, desarrolló dos retinoides aromáticos: el etretinato y la acitretina.

En 1977, durante el Congreso Mundial de Dermatología, en México, se dieron a conocer los estudios relacionados con estos nuevos compuestos; unos años atrás se había lanzado al mercado el primer retinoide tópico: la tretinoína.

Estructura química

Los retinoides son estructural y funcionalmente análogos de la vitamina A. En la actualidad se reconocen tres generaciones de retinoides: la primera incluye a la tretinoína (ácido todo-*trans*-retinoico), isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) y alitretinoína (ácido 9-*cis*-retinoico), los cuales se sintetizaron mediante la modificación química del grupo polar final y de la cadena lateral poliénica de la vitamina A. La segunda generación comprende a los retinoides aromáticos como la acitretina y el etretinato (fuera del mercado debido a su muy prolongada vida media) y son el producto de la sustitución del grupo cíclico final de la vitamina A por diferentes sistemas de anillo con y sin radicales; por último, pertenecen a la tercera generación (aritenoides) el bexaroteno, tazaroteno y adapaleno, los cuales resultan de ciclar la cadena lateral poliénica (fig. 169-2).

Farmacocinética y mecanismo de acción

La biodisponibilidad oral de todos los retinoides se incrementa de modo considerable cuando son ingeridos con alimentos, sobre todo con comidas grasas, debido a su alta lipofilia. Se metabolizan sobre todo en hígado, en donde sufren oxidación, formando metabolitos inactivos y polares, en tanto que se eliminan por vía biliar y/o renal.

booksmedicos.org

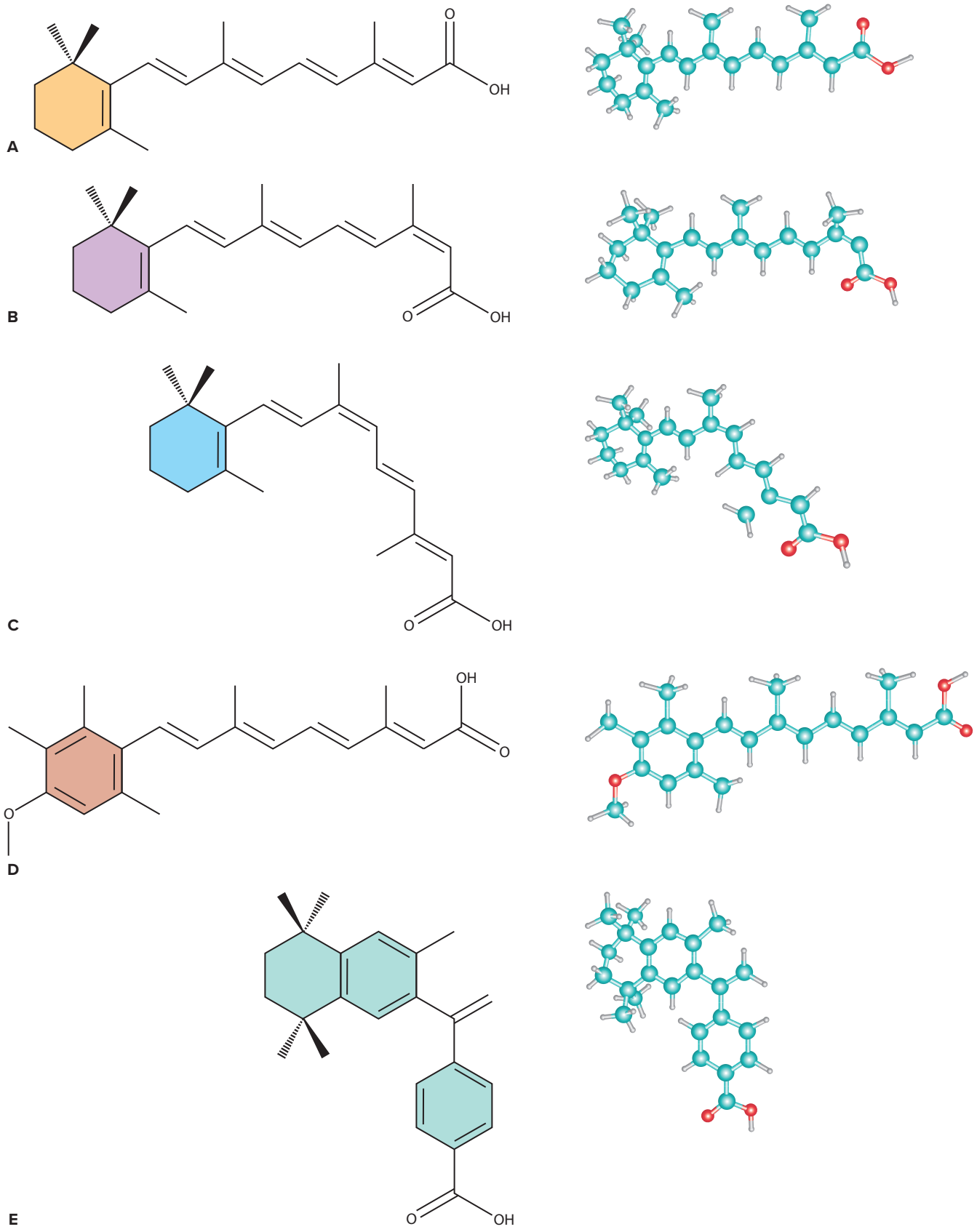


Figura 169-2. Estructuras químicas del **A,** ácido retinoico; así como los integrantes de las diferentes generaciones de retinoides sistémicos actualmente disponibles; **B,** isotretinoína; **C,** alitretinoína; **D,** acitretina y **E,** bexaroteno.

booksmedicos.org

Las vidas medias varían en función de las modificaciones estructurales de cada compuesto, siendo de 7 a 9 horas para bexaroteno, 20 horas para isotretinoína, 2 días para acitretina y hasta de 120 días para etretinato.

La acción de los retinoides, en general, se ejerce a través de la proteína de unión retinol citoplasmática, así como del receptor de retinoide nuclear, activando y regulando la transcripción de genes. Hay dos clases de receptores nucleares de retinoides: el del ácido retinoico (RAR) y el receptor X de retinoides (RXR); mismos que pertenecen a una superfamilia de receptores nucleares que actúan como factores de transcripción activados por ligandos. Así, modulan e inducen la expresión del factor de crecimiento epidérmico, promueven la diferenciación celular epidérmica, inhiben la promoción tumoral, ejercen acciones inmunomoduladoras, regulan el crecimiento de epitelios hiperproliferativos e influyen en la diferenciación terminal de células de epitelios no queratinizados o metaplásicos.

Tienen efectos sobre la reducción de tonofilamentos, disminución en la cohesión de corneocitos, alteran las funciones de barrera de la epidermis e incrementan las pérdidas transepidérmicas de agua.

En general, a pesar de lo ya expresado, muchos de los efectos de los retinoides en las enfermedades dermatológicas todavía no son comprendidos del todo; sin embargo, con el conocimiento sobre la existencia de diferentes tipos y distribuciones de receptores, dímeros, elementos de respuesta hormonal y proteínas reguladoras; se sabe que la acción retinoidea está mediada por múltiples vías y sus efectos son resultado de la activación o inhibición compleja de una gran cantidad de genes regulados de forma coordinada.

Indicaciones

La administración de los retinoides tópicos debe ajustarse a las reacciones irritativas en la piel, lo que significa que puede resultar necesario disminuir la concentración o la frecuencia de las aplicaciones.

En cuanto a los retinoides sistémicos, la toxicidad sistémica y las alteraciones en los análisis de laboratorio, obligan a hacer una cuidadosa selección de los pacientes y a realizar controles analíticos continuos. A continuación se mencionan las indicaciones terapéuticas aprobadas para cada uno de los retinoides disponibles en la actualidad.

Retinoides sistémicos de primera generación

Isotretinoína. Es un compuesto fisiológico que se forma en condiciones normales a partir del metabolismo de la vitamina A. De todos los retinoides naturales y sintéticos, sólo la isotretinoína oral suprime de manera significativa la formación de sebo, de modo que es el tratamiento de elección en pacientes con acné noduloquístico, conglobata y *fulminans*, o en aquellos pacientes con acné resistente a otras terapias.

Alitretinoína oral. Ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del eccema crónico de manos refractario a corticoides tópicos potentes, y ha sido aprobada en Europa y Estados Unidos para este uso, mientras que su forma en gel está aprobada para el tratamiento tópico del sarcoma de Kaposi cutáneo. No se encuentra disponible en México.

Retinoides sistémicos de segunda generación

Acitretina. Es el principal metabolito y compuesto con actividad farmacológica del etretinato. Muestra eficacia clínica en el tratamiento de la psoriasis en grandes placas, resistente a tratamiento, eritrodérmica y de Von Zumbusch.

Retinoides sistémicos de tercera generación

Bexaroteno. Fue aprobado en 1999 en Estados Unidos para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T avanzado o resistente por lo menos a alguna otra forma de tratamiento.

Es posible que actúe regulando la diferenciación y proliferación celulares e induciendo y promoviendo la apoptosis.

Otros usos de los retinoides

A continuación se mencionan los usos no aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA), en los que estos fármacos han mostrado buenos resultados.

- Alteraciones de la queratinización como: ictiosis en diferentes formas, enfermedad de Darier, pitiriasis *rubra pilaris*, queratodermias y el síndrome de Papillon-Lefèvre.
- Rosácea y enfermedades relacionadas: hidradenitis supurativa, foliculitis pustulosa eosinofílica (enfermedad de Ofuji), foliculitis eosinofílica asociada a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), pioderma facial, edema facial sólido y celulitis disecante.
- Quimioprofilaxis de procesos neoplásicos: xeroderma pigmentoso, síndrome de nevos basocelulares y neoplasias cutáneas en pacientes postrasplantados.
- Procesos neoplásicos: queratoacantoma, hiperplasia sebácea, leucoplaquia, síndrome de Muir-Torre, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, sarcoma de Kaposi e histiocitosis de células de Langerhans.
- Otras: atrofodermia vermiculada, uleritema ofriógenes, papilomatosis confluente y reticulada de Gougerot y Carteaud, acroqueratosis paraneoplásica de Bazex, mucinosis folicular, lupus eritematoso, granuloma anular, liquen escleroso y dermatosis pustular subcórnea.

Efectos colaterales

Los retinoides sistémicos son potentes teratógenos y las malformaciones fetales constituyen la principal preocupación al momento de indicar tratamiento a mujeres en edad fértil. La gama de alteraciones incluye hidrocefalia, microcefalia, anotia, aplasia o hipoplasia del conducto auditivo externo, alteraciones en el *septum* cardiaco, microftalmía,

booksmedicos.org

anomalías del esqueleto axial y craneofaciales. En algunas ocasiones las alteraciones provocan nacimientos prematuros, abortos espontáneos u óbitos.

A nivel de piel y mucosas se producen disminución en la síntesis de sebo, adelgazamiento del estrato córneo y alteración de la función de barrera cutánea; con lo que aparece queilitis como signo más precoz del tratamiento; más tarde se manifiestan sequedad de la mucosa oral y fragilidad de la mucosa nasal con la consiguiente epistaxis.

Hay xerosis de la piel, con descamación palmar y plantar que en ocasiones también se acompaña de la aparición de grietas y fisuras a nivel de los pulpejos. Asimismo, es posible que aparezca xeroftalmía e irritación ocular con nictalopía, adelgazamiento y fragilidad ungueal, fotosensibilidad y, en ocasiones, efluvio telógeno. Como efectos gastrointestinales se ha observado dolor abdominal, náuseas y diarrea. A nivel musculoesquelético se han documentado dolor óseo, rigidez y calambres musculares; e hiperostosis a nivel de columna vertebral. Se ha reportado osteoporosis en personas tratadas con etretinato.

Como alteraciones en los resultados de laboratorio se producen hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. En presencia de una dislipidemia previa, un aumento grave de los valores de lípidos por retinoides (en especial con bexaroteno) puede promover la aparición de xantomas eruptivos e incluso de pancreatitis hemorrágica aguda. Otras alteraciones analíticas incluyen la elevación en las transaminasas hepáticas, así como de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (DHL) y bilirrubina circulantes. Estas anomalías vuelven a la normalidad al cabo de 2 a 4 semanas sin necesidad de descontinuar el tratamiento, aunque en el 1% de enfermos llegan a ocurrir reacciones persistentes o éstas se agravan. Si la elevación de estos valores supera tres veces el límite superior normal, la terapéutica debe suspenderse.

Por último, se ha observado neutropenia en hasta 28% de pacientes con linfoma cutáneo de células T tratados con bexaroteno tras la cuarta semana de iniciada la terapia.

Contraindicaciones y precauciones

El embarazo constituye una contraindicación absoluta (categoría X), por lo que debe realizarse una prueba de embarazo antes de administrar estos compuestos. Una vez descartado este factor, es preciso implementar algún tratamiento anticonceptivo durante al menos un mes antes de iniciar la administración de retinoides y, si se emplea acitretina, debe prohibirse la ingesta de alcohol y/o continuar los anticonceptivos por 2 a 3 años después de finalizado el régimen terapéutico; mientras que con la isotretinoína o bexaroteno es suficiente establecer tales prohibiciones durante un mes. Del mismo modo, suele recomendarse a los varones que pretenden tener hijos, eviten el tratamiento sistémico con retinoides. Estos fármacos tampoco se recomiendan durante la lactancia. Debe proscribirse el tratamiento simultáneo con fármacos asociados a hipertensión intracraneana, como los que pertenecen a la familia de las tetraciclinas, ya que puede desarrollarse seudotumor cerebral.

Es recomendable realizar una determinación de lípidos icos al momento de iniciar tratamiento sistémico con retinoides, teniendo un control mensual durante los dos primeros meses y, posteriormente, a intervalos de 2 a 3 meses. Si el tratamiento es con bexaroteno, los controles iniciales deben tener una periodicidad de cada dos semanas al inicio y, además, si existen valores anormales iniciales, se recomienda iniciar atorvastatina junto al bexaroteno a fin de reducir el riesgo de pancreatitis.

Existen informes que sugieren una asociación entre el tratamiento del acné con isotretinoína y depresión intensa con psicosis e, incluso, con intentos de suicidio; sin embargo, estudios epidemiológicos realizados a gran escala no lo han demostrado. No obstante, es preciso mantener una vigilancia estrecha en enfermos con síntomas depresivos o ideas suicidas.

Antipalúdicos (antimaláricos)

Antecedentes

Los antipalúdicos (o antimaláricos) son fármacos que se conocen desde hace más de 300 años. La quinina y sus derivados se extraen del árbol de quina (o Quino), que crece en Sudamérica y en el Oriente; y han sido usados desde el siglo XVII en el tratamiento del paludismo (malaria). En 1894, Payne, empleó estos extractos en el tratamiento de las lesiones discoides del lupus eritematoso. En 1930 se fabricó el primer antipalúdico de síntesis, la quinacrina (QC); la cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ) fueron sintetizadas en 1934 y 1955. En México, el uso de estos medicamentos se debe a la labor del Dr. Salvador González Herrejón quien, ante la escasez de medicamentos para combatir el paludismo, envió a un ingeniero agrónomo y a varios técnicos a la India para que aprendieran los cuidados requeridos en una plantación y conseguir las semillas que permitirían establecer el cultivo en el país.

Estructura química

Los antipalúdicos más comunes son la cloroquina y la hidroxicloroquina (la quinacrina actualmente está descontinuada) (fig. 169-3). La cloroquina se sintetiza como un difosfato para su administración oral. La cloroquina y la hidroxicloroquina son 4-aminoquinoleínas que difieren entre sí por el grupo hidroxilo que presenta la HCQ en una cadena terminal de la molécula. La quinacrina es una 9-aminocridina con farmacocinética semejante a las aminoquinoleínas.

Farmacocinética y mecanismo de acción

Por vía oral se absorbe entre 90 y 100% de una dosis de antipalúdicos. Sus concentraciones plasmáticas se estabilizan entre 4 y 6 semanas después de iniciado el tratamiento debido a su lenta absorción, por lo que también presenta una vida media prolongada, de hasta 40-50 días (la cual puede

booksmedicos.org

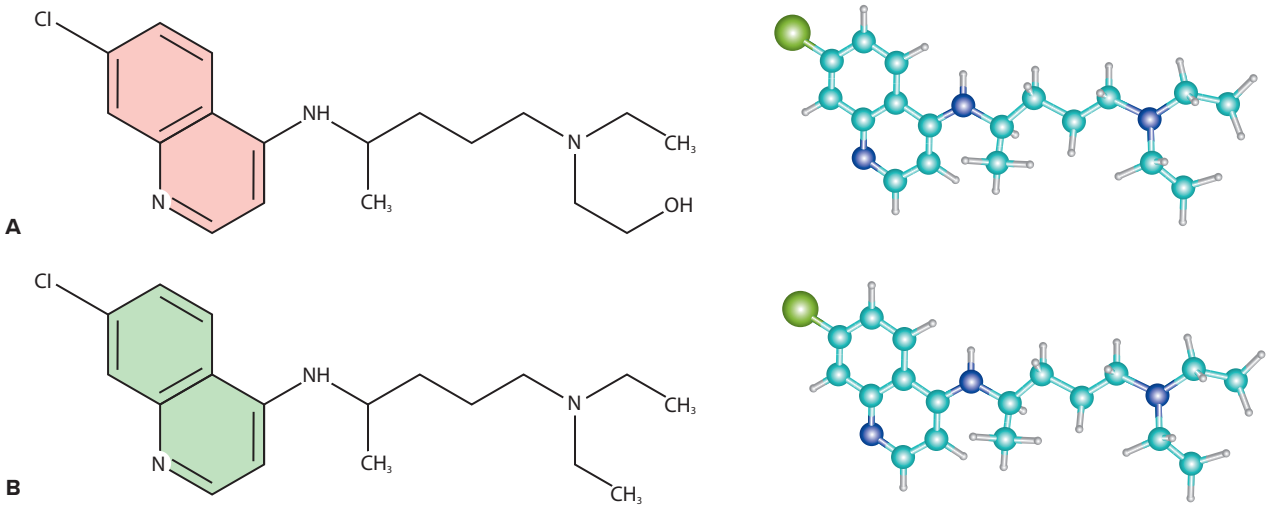


Figura 169-3. Estructura química de los antipalúdicos hoy disponibles: **A,** hidroxicloroquina y **B,** cloroquina.

llegar a los 6 a 7 meses en piel). La HCQ es catabolizada en dos metabolitos: desetilhidroxicloroquina y desetilcloroquina, en tanto que la CQ sólo se metaboliza en este último.

Los antipalúdicos se unen en gran proporción a proteínas plasmáticas y se depositan en diversos tejidos, como hígado, bazo, riñón, pulmón y células sanguíneas. Presentan especial afinidad por células melanizadas cutáneas y de la retina, en donde sus concentraciones son 100 a 200 veces superiores que en plasma. Estos fármacos cruzan la barrera placentaria. La vía renal excreta un 50% del medicamento ingerido.

El mecanismo de acción de los antipalúdicos no es bien conocido. Son capaces de inhibir la expresión de los antígenos del MHC en los macrófagos y la liberación de interleucinas (IL)1, 2, 6, 18, TNF-α e INF-γ por parte de las células T-CD4 (actuando sobre la presentación de autoantígenos, pero sin alterar la presentación de péptidos exógenos, por lo que no causan inmunodepresión). Al mismo tiempo, disminuyen la actividad de las células asesinas naturales (*natural killer,* NK), la quimiotaxis de neutrófilos, la producción de radicales superóxido y, por medio de la unión al ácido desoxirribonucleico (DNA), inhiben competitivamente la acción de los anticuerpos anti-DNA e incluso tienen capacidad de bloquear la formación de complejos antígeno-anticuerpo. En general es factible atribuirles funciones antiinflamatorias, inmunomoduladoras, antiproliferativas y fotoprotectoras (probablemente mediante absorber algunas longitudes de onda de las radiaciones solares).

Otros efectos que también se han descubierto en esta familia de drogas son su capacidad antitrombótica (mediante la inhibición de la agregación plaquetaria), hipolipemiante e hipoglucemiante.

Indicaciones

El lupus eritematoso es la única indicación dermatológica aprobada por la FDA para el uso de antipalúdicos.

Son eficaces para el tratamiento de lesiones de lupus cutáneo (en especial las lesiones discoides del lupus cutáneo subagudo), además de mejorar algunas manifestaciones sistémicas de la enfermedad, como fotosensibilidad, artralgias, mialgias y serositis (si existe lupus eritematoso sistémico).

También ha ocurrido buena respuesta cuando los antipalúdicos se emplean como parte del tratamiento de la porfiria cutánea *tarda* y fotodermatosis como la erupción polimorfa lumínica y dermatitis actínica crónica. Constituyen fármacos de segunda elección para el manejo de los pacientes con dermatomiositis, sarcoidosis, granuloma anular diseminado, enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica, paniculitis, liquen plano erosivo, reticuloide actínico, prurigo actínico, urticaria solar, fascitis eosinofílica, eritema nudoso crónico, linfocitoma cutis, liquen escleroso y atrófico, necrobiosis lipoídica, liquen plano pilar, alopecia frontal fibrosante, epidermólisis ampollar y estomatitis aftosa recurrente, pénfigo foliáceo y esclerodermia localizada.

Efectos colaterales

Los antipalúdicos se concentran en gran medida en el iris y la coroides, por tanto, sus principales efectos adversos se manifiestan a nivel ocular, mismos que se clasifican en reversibles e irreversibles. Entre los primeros se citan los depósitos corneales (que pueden causar visión borrosa o halos de colores alrededor de las luces), diplopía y alteraciones en la acomodación. Entre los efectos irreversibles se cuenta la retinopatía, cuya aparición obliga a suspender el tratamiento. Cabe hacer notar que este riesgo es menor cuando se emplea HCQ que si se administra CQ. Debido a ello, la dosis tope para la HCQ no debe exceder los 6.5 mg/kg/día, mientras que la de CQ no debe rebasar los 4 mg/kg/día. Es posible que haya náuseas, vómito, anorexia, distensión abdominal y elevación de enzimas hepáticas los cuales, si son muy molestos, requieren disminución de la dosis.

booksmedicos.org

Otros efectos que llegan a presentarse son la coloración azulada de la piel de las regiones pretibiales (espinillas), cara, lecho ungueal y paladar, lo que se resuelve al suspender el tratamiento (sin embargo, este es un proceso muy lento). En ocasiones se observa decoloración del cabello, eccema, eritrodermia, prurito y alopecia, así como erupciones cutáneas urticariformes, liquenoides o exfoliativas.

De manera menos frecuente algunos pacientes padecen de insomnio, pesadillas, cefalalgia, ansiedad, confusión, depresión, irritabilidad, miastenia, trastornos de la conducción cardiaca y hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa fosfato deshidrogenasa G6PG y leucopenia.

Contraindicaciones

La única contraindicación verdadera es la hipersensibilidad al fármaco, debe tenerse precaución cuando se use en los pacientes con retinopatía previa, con discrasias sanguíneas graves o daño hepático avanzado. Su uso en el embarazo es controvertido, ya que no hay una clara asociación con malformaciones fetales. Los cambios oftalmológicos indican la suspensión de la terapéutica.

Análogos de la vitamina D

Antecedentes

La primera observación sobre la efectividad de estos compuestos en dermatología fue cuando, de manera casual, una paciente que era tratada con 1-α-vitamina-D_3 por osteoporosis mejoró simultáneamente de una psoriasis. Fue así que se identificó el efecto de la vitamina D en la diferenciación de los queratinocitos, surgió un nuevo campo de investigación y, a partir de 1990, fue posible que estos fármacos estuvieran disponibles para el tratamiento de la psoriasis.

Estructura química

La forma activa de la vitamina D_3 (o dihidrocolecalciferol, cuya fórmula química es 1,25-$(OH)_2$ D_3) es responsable de sus efectos terapéuticos sobre el metabolismo del calcio y de sus otras propiedades, sin embargo, se han desarrollado análogos con menor capacidad de producir hipercalcemia, como calcitriol; calcipotriol (calcipotrieno), el cual contiene un doble enlace y una estructura anular en la cadena lateral; el tacalcitol y el maxacalcitol (fig. 169-4).

Farmacocinética y mecanismo de acción

Se cree que sus efectos están mediados por la interacción con los receptores de vitamina D (RVD), presentes en las células destinatarias, lo que regula de manera directa la traducción de genes que tienen una zona de fijación funcional para RVD, lo que le provee de efectos biológicos como la estimulación de la diferenciación celular, la inhibición de la proliferación y la inmunomodulación, dada por un incremento en la IL-10 y un descenso en la IL-8. También se ha visto que tienen capacidad de reducir las señales profibróticas del factor de crecimiento transformante-β (del inglés *transforming growth factor beta,* TGF-β) en los fibroblastos dérmicos.

También se ha documentado que este grupo de fármacos, en particular el tacalcitol, presenta capacidad de inhibir la expresión del antígeno con linfocitos cutáneos (del inglés *cutaneous lymphocyte-associated antigen*, CLA), el cual juega un papel importante en la infiltración linfocítica de las placas de psoriasis y que se expresa en las células T.

Indicaciones

La indicación fundamental para esta familia de fármacos es la psoriasis, aunque también han llegado a utilizarse en ocasiones para tratar el vitiligo, morfea, ictiosis, pitiriasis alba, prurigo nodular, erupción polimorfa lumínica y enfermedad de Hailey-Hailey. En algunos de estos padecimientos, estos medicamentos pueden combinarse con esteroides, acitretina, ciclosporina o incluso con fototerapia, para aumentar su efectividad.

Efectos colaterales

El efecto secundario más común de los análogos de la vitamina D es la irritación local, la cual suele presentarse de modo más común en la cara y en áreas intertriginosas. Se ha descrito también la aparición de dermatitis por contacto alérgica con el uso de calcipotrieno.

A nivel sistémico, el uso excesivo de estas sustancias puede generar efectos sistémicos que consisten en liberación de calcio a partir del hueso, aumento en la reabsorción tubular renal y a nivel intestinal, así como disminución de la producción de hormona paratiroidea. Esto puede conducir a hipercalcemia e hiperpotasemia.

Contraindicaciones

Los pacientes con enfermedad renal avanzada o que tomen medicamentos que incrementan los niveles séricos de calcio (p. ej., tiazidas o vitamina D oral), deben ser monitoreados en forma estrecha para evitar el riesgo de hipercalcemia. No debe excederse la cantidad máxima de 100 mg/día al momento de su aplicación; estos medicamentos se consideran categoría C del embarazo (véase el cap. 1).

Talidomida

Antecedentes

La talidomida fue sintetizada en Alemania Oriental en 1953 por la firma farmacéutica CIBA, sin embargo, descontinuaron la investigación, por lo que ésta se concluyó por el laboratorio Chemie Grunenthal en 1954, quien la introdujo en este mercado en 1956 bajo los nombres de *Contergan* y *Talargan* para tratar principalmente la irritabilidad, falta de concentración, frigidez, ansiedad, depresión, emesis gravídica e hipertiroidismo. En 1958 llegó al mercado británico y

booksmedicos.org

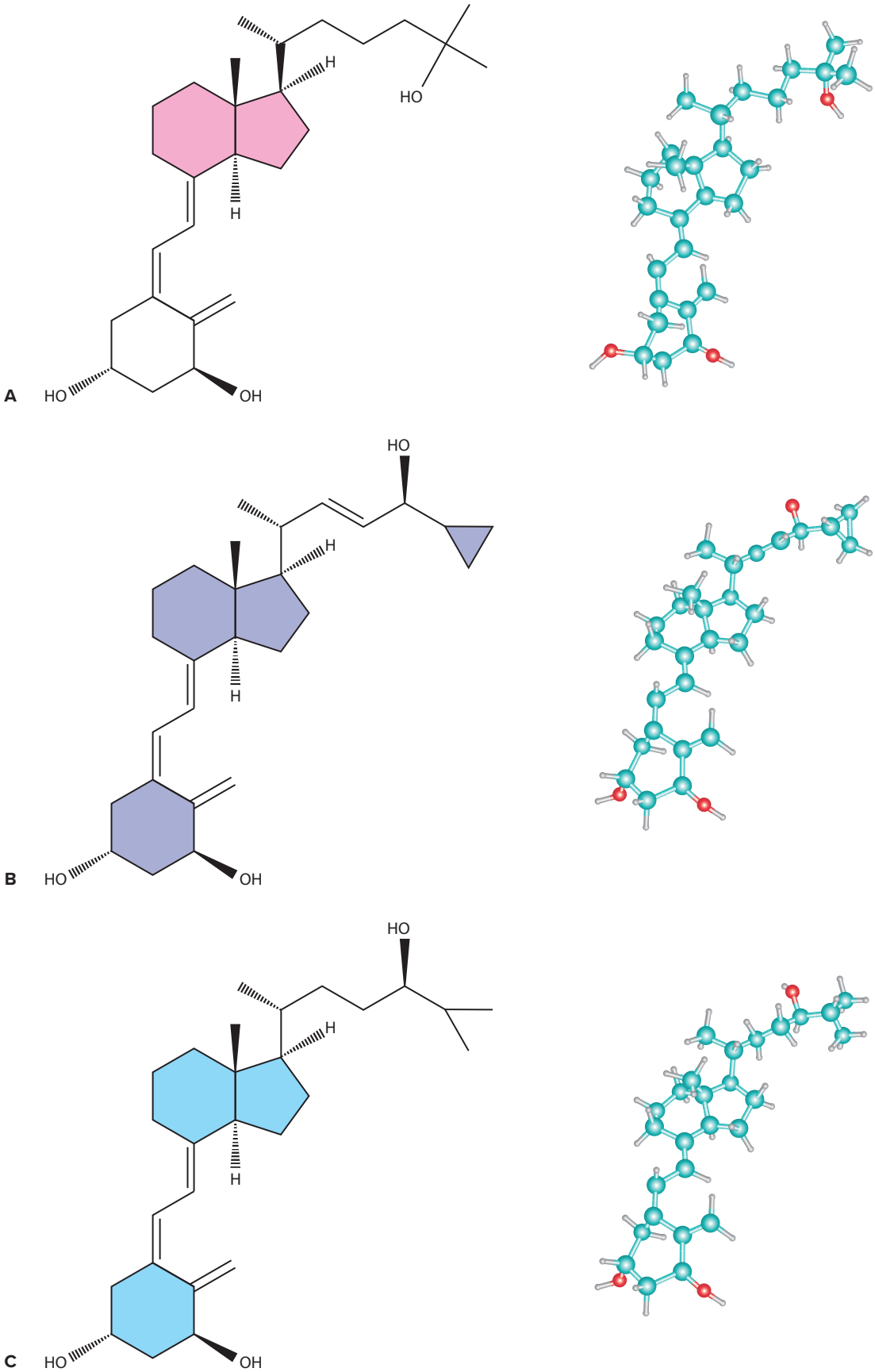


Figura 169-4. Estructura química de: **A,** calcitriol; **B,** calcipotriol (calcipotrieno) y **C,** tacalcitol.

booksmedicos.org

de otros 45 países por su ayuda para dormir. Por otro lado, nunca fue aprobada por la FDA y, por tanto, no se comercializó en Norteamérica.

Sin embargo, el primer caso informado de malformación humana fue en una niña que nació sin orejas en diciembre de 1956. Entre 1959 y 1960 hubo en Alemania Occidental, Gran Bretaña, Australia, Suecia y Bélgica una gran cantidad de niños nacidos con ausencia de extremidades (focomelia). Se estimó el nacimiento de no menos de 12 000 niños con focomelia inducida por esta droga, acompañada comúnmente por deformidades de órganos internos, lo que constituye una de las mayores tragedias en la Medicina. En México también se reportaron casos de teratogenicidad.

La talidomida fue retirada del mercado mundial a finales de 1962 y permaneció disponible sólo para propósitos estrictamente definidos, además de que fue suspendida en forma temporal su investigación en humanos. Su resurgimiento comenzó en 1965 cuando Sheskin, en Israel, observó de manera casual su efectividad en la reacción leprosa al usarla como hipnótico en dos mujeres con psicosis asociada a lepra lepromatosa.

A partir de este hecho, numerosos autores buscaron nuevas aplicaciones para este fármaco, principalmente en aquellos padecimientos cuyo mecanismo fisiopatogénico involucra mecanismos de inmunidad, como el prurigo solar, aftas recurrentes y paniculitis vasculítica edematosa cicatrizal (*hidroa* vacuniforme grave), al punto que se considera a la talidomida como uno de los medicamentos más efectivos en el tratamiento de estas enfermedades. Actualmente, la talidomida se produce en México y Brasil.

Estructura química

La talidomida es una droga de origen sintético que se encuentra dentro de las drogas no quimioterápicas y pertenece al grupo químico de las piperidinadionas. Su nombre genérico es alfa-ftalilmido-glutarimida. Es un derivado del ácido glutámico y está en relación con la bemegrida (alfaetil-alfametil-glutarimida) y la glutetimida (beta-etil-betafenil-glutarimida), pero con diferencias en su acción farmacológica (fig. 169-5).

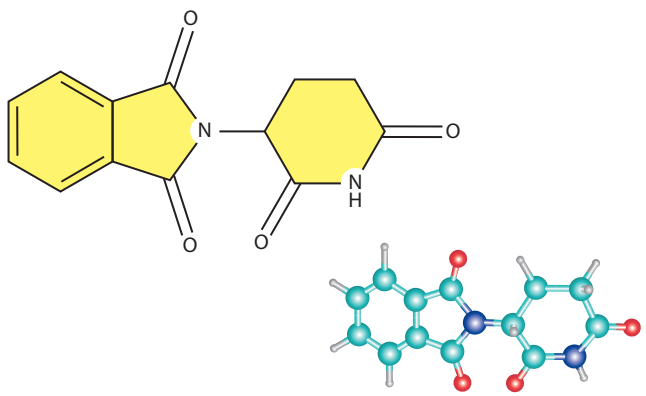


Figura 169-5. Estructura química de la talidomida.

Es una mezcla racémica de isómeros (−) (S) y (+) (R), poco soluble en agua, metanol, etanol, acetona, ácido acético glacial y lípidos; insoluble en éter y benceno y fácilmente soluble en dioxano, dimetilformamida, piridina, cloroformo y alcohol. Tiene dos sistemas de anillos: izquierdo/ftalimida y derecho/glutarimida con un átomo de carbón asimétrico. Estudios realizados con el fármaco, indican que la forma (−) (S) es la activa, sin embargo, no es posible separar sus efectos terapéuticos de aquellos indeseables.

Farmacocinética y mecanismo de acción

Estudios realizados en varones voluntarios sanos han demostrado una vida media de absorción de 1.7 ± 1.05 horas, con un pico a las 4.39 ± 1.27 horas, y una vida de eliminación de 8.7 ± 4.11 horas. La excreción urinaria fue sólo de % ± 0.22% de la dosis, indicando una ruta predominantemente no renal de excreción. Cabe mencionar que, si se ingiere con una comida alta en grasas, su absorción puede retrasarse hasta dos horas.

La acción sedante e hipnótica de la talidomida se debe principalmente al anillo glutarimida, probablemente a través de la activación del centro del sueño a nivel del prosencéfalo.

Los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de la talidomida incluyen disminución de la relación de linfocitos T colaboradores/supresores, inhibición de la quimiotaxis de polimorfonucleares, disminución de la fagocitosis de los monocitos, disminución de la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α; tal inhibición se relaciona con la degradación elevada del ácido ribonucleico [RNA] mensajero específico de este factor), incremento en la producción de interleucinas (IL) 4 y 5, disminución en la producción de interferón, bloqueo de la producción de inmunoglobulina M (IgM) y de la producción de radicales superóxido y antagonismo de la síntesis de prostaglandinas E_2, F_2, histamina, acetilcolina y serotonina.

Además de los anteriores, la talidomida también tiene propiedades que incrementan la migración y proliferación de queratinocitos humanos; antiangiogénicas, de inhibición en la replicación del VIH y de estabilización de membranas lisosomales.

La vía degradativa principal en animales parece ser hidrolítica no enzimática. Existen evidencias que el metabolismo hepático de la talidomida involucra el citocromo P-450.

Indicaciones

Después de la reintroducción de la talidomida para la reacción leprosa, a través de los años se han propuesto nuevas indicaciones, desde las bien establecidas hasta casos esporádicos de efectividad. A continuación, se listan las entidades con respuesta terapéutica satisfactoria a esta droga.

Enfermedad injerto *vs.* huésped (EICH). Sobre todo en pacientes con formas recalcitrantes que no responden a tratamientos convencionales con inmunosupresores o glucocorticoides. El mecanismo de acción de la talidomida en

booksmedicos.org

estas condiciones clínicas no es conocido, se admite que pudiera actuar precozmente en los patrones de activación de migración de linfocitos, con lo que impediría respuestas a estímulos antigénicos y mitogénicos.

Reacción leprosa, en especial el eritema nudoso leproso (ENL). Se ha comprobado que los niveles de TNF-α y de interferón gamma (IFN-γ) se encuentran elevados en el suero de pacientes con ENL por lo que, a pesar de que la talidomida no tiene un efecto directo sobre *M. leprae*, sí inhibe la producción de estas citocinas; asimismo, la talidomida reduce de forma drástica la neuritis, iritis e iridociclitis que se asocian con esta entidad clínica.

Prurigo actínico. El efecto terapéutico de la talidomida podría deberse a sus propiedades antiinflamatorias, se observa una buena respuesta en 90% de los pacientes.

Aftas y úlceras orales en la enfermedad de Behçet/estomatitis aftosa. En el contexto de este padecimiento la talidomida puede resultar benéfica para estos pacientes ya que inhibe la quimiotaxis de los polimorfonucleares y disminuye la generación de radicales superóxidos, capaces de provocar daños inflamatorios.

Úlceras orales relacionadas con sida. El mecanismo de acción de la talidomida en estos casos no se ha establecido, aunque se admite que está relacionado con la inhibición de la producción del TNF-α, promovida tanto por el VIH-1 como por los agentes infecciosos oportunistas.

Prurigo nodular de Hyde. El mecanismo de acción de la talidomida en esta enfermedad es desconocido; se ha reconocido una acción a través de sus efectos inmunorreguladores y antiinflamatorios, además de que algunos autores consideran la posible acción tóxica sobre las terminaciones nerviosas hipertrofiadas observadas en este padecimiento.

Lupus eritematoso cutáneo. La talidomida puede constituir una alternativa efectiva en quienes no responden a las terapias convencionales. Su mecanismo de acción no es claro, pero es probable que ejerza efectos inhibitorios sobre la quimiotaxis de neutrófilos y la fagocitosis de los macrófagos, asimismo, cabe la posibilidad de que inhiba el depósito de IgM a lo largo de la membrana basal.

Sarcoidosis. La eficacia de la talidomida en esta enfermedad puede deberse a su efecto inhibitorio sobre la función de los macrófagos, que incluye la síntesis y liberación de grandes cantidades de enzima convertidora de angiotensina.

Histiocitosis de células de Langerhans. Su efecto benéfico en esta enfermedad se debe a la inhibición en la producción del TNF-α.

Otras aplicaciones

Hay otros padecimientos que pueden ser susceptibles de recibir tratamiento con talidomida, observados en series pequeñas de pacientes, con resultados no siempre satisfactorios; el cuadro 169-3 muestra un listado de ellos.

Cuadro 169-3. Algunos padecimientos que pueden ser tratados con talidomida.

Penfigoide ampollar
Penfigoide cicatrizal
Eritema multiforme
Enfermedad de Jessner y Kanof
Pustulosis palmoplantar
Neuralgia posherpética
Pioderma gangrenoso
Prurito urémico
Enfermedad de Weber-Christian
Vasculitis pustular
Ulceración esofágica en sida
Leishmaniasis cutánea recidivante
Liquen plano
Liquen plano erosivo
Porfiria cutánea *tarda*
Artritis reumatoide

Efectos colaterales

El efecto colateral más importante de la talidomida es la teratogenicidad, de la cual es responsable el grupo phtalimida o phtalimidina. Dosis tan pequeñas como 100 mg ingeridas entre los 20 y 40 días de gestación, son capaces de producir consecuencias que pueden manifestarse como malformaciones en las extremidades, aplasia de los pulgares, focomelia, amelia, anotia, parálisis facial, microftalmía, oftalmoplejía, defectos del tubo neural, malformaciones cardiacas y renales, fístulas esofágicas, estenosis o atresia duodenal y anal, obstrucción vaginal y hemangiomas de la línea media.

El segundo efecto colateral informado más importante es la neuropatía, aunque no existe una clara relación dosis-dependiente. Es posible que cada paciente presente una susceptibilidad distinta que en ocasiones se ve modificada por comorbilidades o tratamientos concomitantes. Ocurre más a menudo en mujeres y en pacientes de edad mayor y se caracteriza por una polineuropatía sensitiva simétrica distal a la que posteriormente puede sumarse el involucro de nervios motores.

Debido a lo anterior es recomendable que la talidomida se emplee en pacientes no embarazadas, bajo tratamiento con métodos anticonceptivos, que han extendido su consentimiento informado y, en caso necesario, tras efectuar una evaluación clínica y electromiográfica basal.

Con menos frecuencia es factible observar una erupción cutánea morbiliforme con eosinofilia y fiebre, sobre todo en pacientes con VIH.

Otros de los efectos colaterales son la somnolencia, náuseas, cambios de humor, incremento del apetito, edema facial y de extremidades, alteraciones menstruales, disminución de la libido, sequedad de boca, cefalea, constipación, erupción vesículo-pustulosa, eritrodermia, palmas rojas y galactorrea.

booksmedicos.org

Contraindicaciones

Entre las contraindicaciones absolutas para la talidomida se encuentran la sensibilidad a la sustancia, el embarazo y una neuropatía preexistente.

La talidomida es un medicamento de categoría X y nunca debe usarse durante el embarazo, del mismo modo es imprescindible evitar su administración durante la lactancia. Debido a lo anterior, las mujeres en edad fértil deben seguir un método de control de natalidad eficaz, en tanto que los hombres con pareja sexual en edad fértil deben usar preservativo y su pareja tiene que emplear un método anticonceptivo oral o de barrera a fin de evitar a toda costa el embarazo. Algunas contraindicaciones relativas son la insuficiencia renal o hepática en fase avanzada, antecedentes clínicos de enfermedad neurológica, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotiroidismo y estreñimiento.

Apremilast

El apremilast (N-[2-[(1S)-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindol-4-yl]acetamide) es un análogo de la talidomida, inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4), actúa dentro de la célula modulando una red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. La inhibición de PDE4 eleva los niveles intracelulares de AMP cíclico que, a su vez, regula disminuyendo la respuesta inflamatoria mediante modulación de la expresión de TNF-alfa, IL-23, IL-17 y otras citocinas inflamatorias. El AMP cíclico modula también los niveles de citocinas antiinflamatorias como IL-10.

Esta indicado el tratamiento de ciertos tipos de psoriasis y artritis psoriásica y puede ser útil para otras enfermedades inflamatorias relacionadas con el sistema inmunológico. Se presenta en comprimido de 10 mg y se recomienda en dosis de 30 mg dos veces al día por vía oral

Diaminodifenilsulfona (DDS)/dapsona

Antecedentes

La dapsona es miembro de una familia de fármacos conocida como sulfonas. A principios del siglo xx, estas sustancias provenían de alquitrán mineral, que se utilizaba como tinte industrial.

La dapsona fue sintetizada por Fromm y Wittmann en 1908, y demostró ser eficaz en el tratamiento de la tuberculosis y la lepra; desde que apareció en el mercado mostró efectividad contra las infecciones estreptocócicas.

En 1947 Costello reportó el uso exitoso de sulfapiridina en el tratamiento de la dermatitis herpetiforme (DH). Esta observación inicial dio pie a numerosos trabajos sobre diferentes fármacos de tipo sulfonamida para el tratamiento de la DH, los cuales culminaron con los estudios de Kruizinga y Hamminga, quienes documentaron la eficacia de la 4,4´-diamino-difenil-sulfona (DDS), o dapsona, en el tratamiento de este padecimiento, por lo que a partir de 1953 permanece como la piedra angular del tratamiento para esta enfermedad.

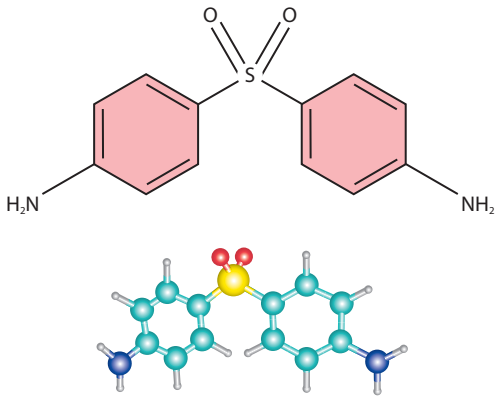


Figura 169-6. Estructura química de la diaminodifenilsulfona (DDS/dapsona).

Estructura química

Es un compuesto relativamente insoluble en agua y análogo estructural y antagonista del ácido *para*-aminobenzoico (PABA) (fig. 169-6).

Farmacocinética y mecanismo de acción

Debido a su lipofilia, la dapsona presenta 80% de biodisponibilidad; 2 a 6 horas después de su ingesta alcanza picos séricos, con una vida media de 24 a 30 horas. Este fármaco y su principal metabolito, la monoacetildapsona, se ligan fuertemente a proteínas transportadoras, por lo que permanecen en la circulación enterohepática; de hecho, es posible encontrar residuos metabólicos hasta un mes después de ingerir una sola dosis.

Se metaboliza por *N*-acetilación y *N*-hidroxilación hepáticas; esta última, vía CYP, produce *N*-hidroxi-dapsona, la cual se cree es responsable de los efectos indeseables del fármaco. Por otro lado, el medicamento también es conjugado a glucurónido, el cual se excreta de manera activa por vía renal debido a su alta solubilidad.

El mecanismo de acción de la dapsona como antimicrobiano es mediante el bloqueo en la síntesis de ácido fólico, sin embargo, su actividad en enfermedades inflamatorias permanece aún sin ser comprendida del todo. Existe la certeza sobre su influencia sobre la función y quimiotaxis de los neutrófilos, también se ha observado su capacidad para inhibir la citotoxicidad mediada por mieloperoxidasa e inhibir la adherencia de los neutrófilos a la inmunoglobulina A (IgA). Asimismo, se ha establecido su capacidad para interferir con la unión de los neutrófilos mediada por CD11b/ CD18 que induce la señal quimiotáctica de transducción.

booksmedicos.org

Indicaciones

La dapsona ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la dermatitis herpetiforme y la lepra. Asimismo, se ha reconocido su utilidad como una terapéutica eficaz en el manejo de una gran variedad de enfermedades dermatológicas infecciosas e inflamatorias, en las que se encuentran implicados los infiltrados neutrofílicos.

En la dermatitis herpetiforme la dapsona es el medicamento de elección, con una respuesta posterior a las 36 horas de iniciado el tratamiento que muestra importante decremento en la formación de ampollas y del prurito. La sulfapiridina ha mostrado resultados similares en algunos pacientes con este padecimiento, pero con menor eficacia.

La dapsona también es un tratamiento efectivo contra el acné *conglobata* (para el que se indicaba antes del advenimiento de los retinoides sistémicos), eritema *elevatum diutinum* y enfermedad lineal por IgA. Además de estos usos, también cuenta con varias indicaciones en las que no existen aún estudios controlados y en las que se han obtenido resultados variables, como en el síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso y en la enfermedad de Behçet. Ha ocurrido algo similar en función de la intensidad de los infiltrados neutrofílicos presentes en padecimientos como el acné noduloquístico, penfigoide ampollar, penfigoide cicatrizal, pénfigo IgA, pénfigo superficial, pénfigo foliáceo, epidermólisis ampollar adquirida, paniculitis lúpica, lupus cutáneo subagudo, granuloma anular, policondritis recidivante, psoriasis pustulosa, granuloma facial, rosácea, nódulos reumatoides, poliarteritis nudosa, púrpura de Henoch-Schönlein, dermatosis pustular subcorneal y paniculitis.

La dapsona también ha sido reconocida como un medicamento útil en el tratamiento del paludismo y en la profilaxis de las infecciones por *Pneumocystis jiroveci*.

Efectos colaterales

Entre los principales efectos colaterales sistémicos de la dapsona se encuentran la anemia hemolítica, la metahemoglobinemia (efectos dosis-dependientes), la agranulocitosis y la neuropatía periférica. Dichos efectos se deben al metabolito *N*-hidroxi-dapsona (*N*-hidroxi-monoacetil-dapsona), un potente oxidante que actúa mediante la peroxidación lipídica de la membrana de los eritrocitos, que provoca cambios estructurales y, consecuentemente, secuestro esplénico.

El síndrome de hipersensibilidad a la dapsona es muy poco frecuente, pero en el caso de presentarse puede ser mortal. Los pacientes tienen fiebre, hepatitis, una erupción cutánea generalizada que puede ir desde un exantema máculo-papular hasta una necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y eosinofilia. En estos casos es imperativo suspender el fármaco e iniciar tratamiento con glucocorticoides. Además de los antes mencionados, otros síntomas son fotosensibilidad, daño retiniano, atrofia óptica, eritema multiforme, necrólisis epidérmica, anorexia, psicosis esporádica, perforación de la vesícula biliar, hipoalbuminemia, pancreatitis, colestasis hepática e insuficiencia hepática total.

Contraindicaciones

La hipersensibilidad a la dapsona constituye una contraindicación absoluta, mientras que entre las contraindicaciones relativas cabe hacer mención de la alergia a los antimicrobianos sulfonamídicos (debido a la probabilidad de reacciones cruzadas), enfermedades cardiopulmonares y déficit de glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa (G6PG), debido a la metahemoglobinemia y hemólisis que puede inducir este fármaco. Debido a lo anterior, se recomienda medir los niveles de metahemoglobina en pacientes susceptibles y/o en quienes experimenten fatiga excesiva, cefalalgias, o incremento de manifestaciones cardiacas y pulmonares si el paciente es previamente cardiópata. No se recomienda administrarlo durante el embarazo ni en la lactancia (categoría C).

Metotrexato (MTX)

Antecedentes

A principios del decenio de 1950-1959 se descubrió la efectividad del metotrexato (MTX), un análogo del ácido fólico, en el tratamiento de la psoriasis, sin embargo, la FDA no aprobó este fármaco hasta casi una década después.

Estructura química

El metotrexato es un antimetabolito que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora. Cataliza la reducción de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, forma en que circula el folato endógeno, que es el donador de grupos metilo necesarios para la conversión de homocisteína a metionina durante la síntesis de proteínas (fig. 169-7).

Farmacocinética y mecanismo de acción

El metotrexato por vía oral consigue cifras sanguíneas fiables al medirse, mismas que no se ven afectadas por la ingesta simultánea de alimentos. El 50% de la dosis se une a proteínas plasmáticas. Tiene una amplia distribución por todo el organismo, y casi no atraviesa la barrera hematoencefálica y, al cabo de cuatro horas, los riñones han depurado la fracción plasmática del medicamento. El resto permanece en el organismo por un lapso de 10 a 27 horas, el fármaco se libera con lentitud a partir de los tejidos, uniéndose de forma competitiva e irreversible a la dihidrofolato-reductasa (enzima que participa en la síntesis de folatos y a la que inhibe).

La dihidrofolato-reductasa convierte el dihidrofolato en tetrahidrofolato (ácido fólico reducido), el cual es un cofactor necesario para la síntesis de nucleótidos timidínicos y purínicos que se precisan en la síntesis de DNA y RNA. Este medicamento también bloquea de manera parcial la timidilatosintetasa, con lo que impide la división celular en fase S. También inhibe la inflamación mediante el incremento en las concentraciones tisulares de adenosina, un potente mediador antiinflamatorio, al tiempo que disminuye la síntesis de metionina sintetasa, un mediador proinflamatorio.

booksmedicos.org

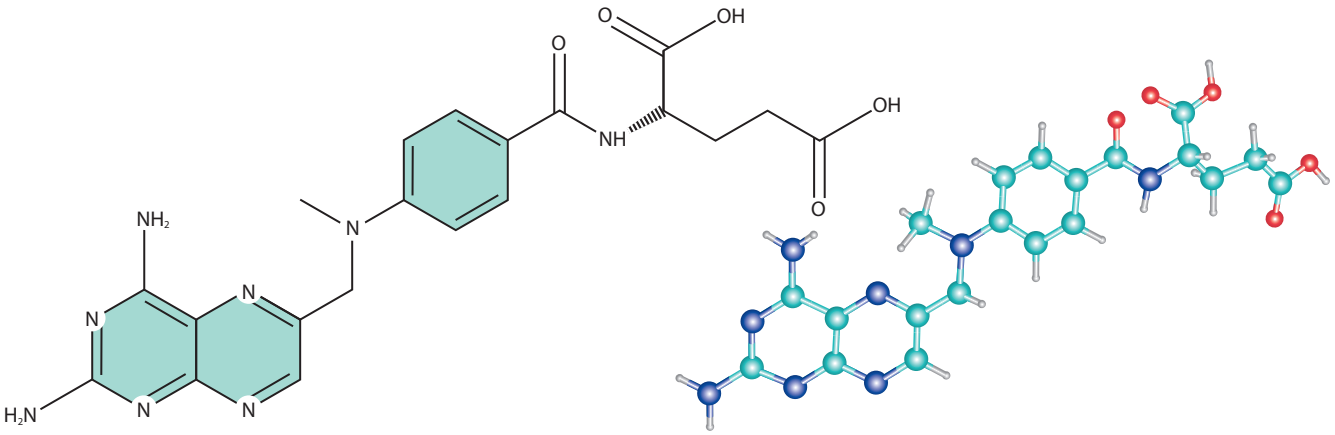


Figura 169-7. Estructura química del metotrexato.

Indicaciones

La principal indicación del metotrexato es la psoriasis extensa y recalcitrante a las terapias tópicas, pero también ha sido empleado con buenos resultados en el tratamiento de la psoriasis pustulosa palmo-plantar, dermatomiositis, histiocitosis de células de Langerhans, papulosis linfomatoide, esclerosis sistémica, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behçet, pioderma gangrenoso, pitiriasis *rubra pilaris*, sarcoidosis y el linfoma cutáneo de células T.

Además, se han observado respuestas favorables en aquellos pacientes con pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA), lupus eritematoso cutáneo y en algunos casos (p. ej., pénfigo, penfigoide, dermatitis atópica extensa) puede emplearse como ahorrador de esteroides.

Efectos colaterales

Los principales efectos indeseables de la administración de metotrexato incluyen pancitopenia y toxicidad hepática, la cual puede manifestarse como fibrosis hepática o cirrosis y constituye un efecto deletéreo a largo plazo, como consecuencia de grandes dosis acumuladas; a diferencia de la toxicidad hematológica, la cual puede presentarse poco después de iniciada la terapia. También se han documentado úlceras orales, fotosensibilidad, intolerancia gastrointestinal (manifestada con náuseas y vómito) y neumonitis (efectos que pueden mejorar con la ingesta de ácido fólico diariamente, mientras dure el tratamiento).

El riesgo de daño hepático se incrementa si el paciente anteriormente ha tenido una historia que incluya abuso de alcohol, infecciones hepáticas previas (hepatitis B o C), pruebas de función hepática previamente anormales, hepatopatías hereditarias, diabetes, obesidad y exposición anterior a fármacos o a sustancias químicas hepatotóxicas. Si en la biopsia se observa fibrosis moderada a severa de los hepatocitos, después de recibir una dosis acumulada del fármaco de 1.5 g, el tratamiento debe descontinuarse. Los niveles de procolágeno III constituyen un marcador serológico confiable para evaluar el grado de fibrosis hepática.

Otros efectos secundarios menos frecuentes comprenden la inducción de procesos linfoproliferativos, oligospermia (ambos reversibles) e inducción de aparición de nódulos reumatoides.

Contraindicaciones

El embarazo y la lactancia constituyen contraindicaciones absolutas para el metotrexato (categoría X), mientras que la enfermedad hepática (activa o latente), merece considerar el riesgo-beneficio en estos pacientes. Las contraindicaciones relativas incluyen historia de abuso de alcohol, alteraciones en pruebas de funcionamiento hepático, procesos infecciosos activos o inmunocompromiso, asimismo, debe reducirse la dosis en pacientes con deterioro de la función renal o en adultos mayores. Se recomienda vigilancia estrecha en los pacientes con tratamiento concomitante con trimetoprim/sulfametoxazol, ya que este último puede potenciar los efectos tóxicos del metotrexato.

Azatioprina (AZA)

Antecedentes

Este fármaco fue desarrollado en 1959, a partir de la 6-mercaptopurina (6-MP), aunque ha demostrado tener menor toxicidad en comparación con esta última. Posteriormente se descubrieron sus efectos inmunosupresores y antiinflamatorios, por lo que los dermatólogos empezaron a experimentar su uso en el tratamiento de padecimientos inflamatorios.

Estructura química

La azatioprina es un profármaco que está emparentado con la 6-mercaptopurina. Desde el punto de vista químico, es un análogo de las purinas endógenas adenina, guanina e hipoxantina. Contiene un grupo imidazol unido a átomo de azufre en la posición 6 del anillo purínico (fig. 169-8).

booksmedicos.org

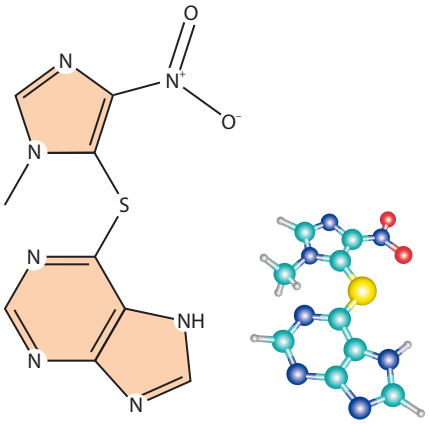


Figura 169-8. Estructura química de la azatioprina.

Farmacocinética y mecanismo de acción

Se absorbe bien por la vía digestiva, con una biodisponibilidad de alrededor de 88%; se metaboliza en hígado en la droga propiamente activa, la 6-mercaptopurina que, a su vez, se convierte en el metabolito activo, 6-tioguanina y se cataboliza por dos vías: la vía de la xantina-oxidasa (XO) y la de la tiopurina-metiltransferasa (TPMT), ambas muy importantes ya que de la disminución en la función de cada una de ellas (o de ambas), se determinará que más medicamento permanezca en su forma activa, lo que da lugar a los efectos tóxicos de la droga. Se elimina por vía renal.

La azatioprina en el organismo resulta metabolizada a 6-mercaptopurina; este metabolito, a su vez, es anabolizado por vía hipoxantina-guanina a 6-tioguanina, que es un análogo purínico similar en estructura a la adenina y guanina. La incorporación de este metabolito al DNA o al RNA produce la interrupción del metabolismo de las purinas y de la división celular. Al mismo tiempo, suprime la función de las células T, la producción de anticuerpos por parte de las células B y la capacidad de presentación de antígenos por parte de las células de Langerhans.

Indicaciones

Pese a que la FDA no ha aprobado la azatioprina para tratar enfermedades dermatológicas, es en este campo en donde se ha empleado por más de 30 años para el manejo de padecimientos cutáneos graves, además de constituir una sustancia efectiva para evitar suministrar esteroides.

Se emplea en el contexto de enfermedades inmunoampollares, como el pénfigo vulgar y los penfigoides cicatrizal y ampollar. También se ha empleado en las vasculitis leucocitoclásticas graves o recalcitrantes, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behçet, pioderma gangrenoso, sarcoidosis, policondritis recidivante, dermatitis actínica crónica, erupción polimorfa lumínica severa, liquen plano severo y en la granulomatosis de Wegener. Otros padecimientos en los que también ha resultado de utilidad son la dermatitis atópica recalcitrante (sobre todo del adulto), lupus eritematoso cutáneo grave, dermatomiositis y polimiositis.

Efectos colaterales

Se relacionan con sus propiedades inmunosupresoras. La azatioprina puede producir pancitopenia (dependiente de la dosis y reversible), ocasiona aumento en el riesgo de padecer procesos linfoproliferativos, carcinomas cutáneos (de manera particular, carcinoma espinocelular) y del aparato genital femenino. Deben tomarse en cuenta los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) cada mes durante los primeros tres meses y luego cada dos meses.

Contraindicaciones

Entre las contraindicaciones absolutas para la azatioprina se encuentran la hipersensibilidad al fármaco (ya que de continuarse el tratamiento puede tener un desenlace fatal); los procesos infecciosos activos y el embarazo (categoría D). Si la tasa de filtrado glomerular es menor de 10 mL/min, la dosis del medicamento debe disminuirse a la mitad y es preciso suspender el tratamiento si la cifra leucocitaria cae por debajo de 3 000 cél/mm^3 o si la hemoglobina es menor de 10 g/dL. Si el paciente padece gota en tratamiento con alopurinol, la dosis de azatioprina debe reducirse, ya que este fármaco aumenta su toxicidad al interferir con la vía de XO.

Ciclosporina A

Antecedentes

Este medicamento fue aislado en Noruega a partir del hongo *Tolypocladium inflatum gams* en 1970. En 1976 se descubrió que esta sustancia poseía efectos inmunosupresores y en 1979, durante un ensayo con pacientes que padecían artritis reumatoide, fue evidente que mejoraba las lesiones cutáneas de psoriasis en enfermos con artritis psoriásica, que también se encontraban incluidos.

Estructura química

La ciclosporina se considera un profármaco. Es un polipéptido cíclico con 11 aminoácidos y con un peso molecular de 1.202 (fig. 169-9).

Farmacocinética y mecanismo de acción

La ciclosporina es lipofílica, insoluble en agua; para su correcta absorción es necesario que exista un adecuado funcionamiento del páncreas y del intestino delgado; además de una buena secreción biliar. La ciclosporina se metaboliza mediante el citocromo CYP3A4 y su excreción se realiza sobre todo por vía biliar y fecal.

La formulación original presenta variaciones en su biodisponibilidad, mientras que la presentación en microemulsión alcanza valores de entre 40 y 106% superiores.

booksmedicos.org

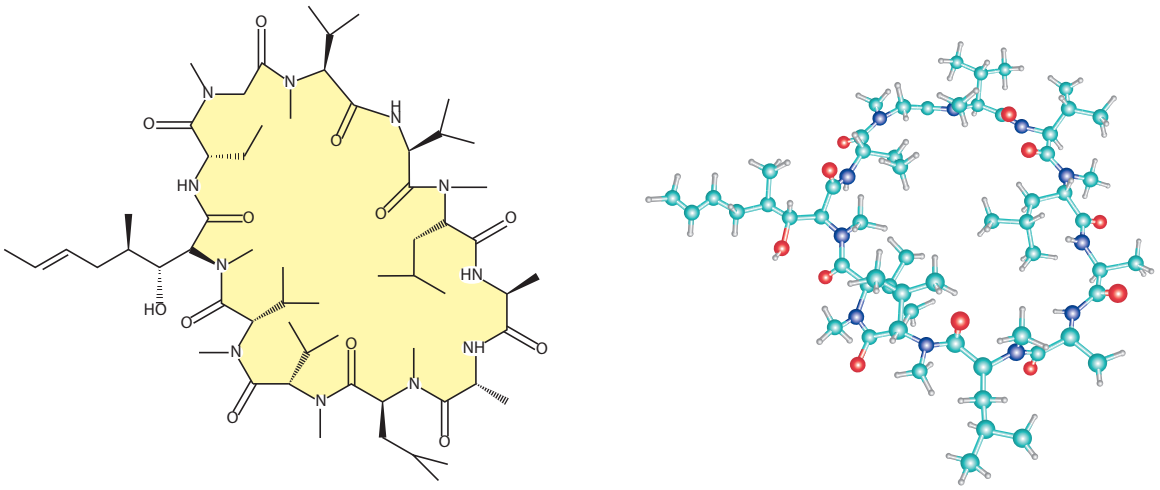


Figura 169-9. Estructura química de la ciclosporina A.

La ciclosporina actúa por su unión a la ciclofilina A. La activación de las células T causa liberación de calcio intracelular, que se fija a la calmodulina y activa a la calcineurina. A continuación, el complejo de calcineurina defosforila la porción citoplasmática del factor nuclear de células T activadas, permitiendo la unión de éste con su contraparte nuclear. Este complejo es un factor de transcripción de citocinas inflamatorias como la IL-2, IFN-γ, IL-4 y TNF-α. La ciclosporina se une a la ciclofilina, este complejo bloquea la defosforilación del factor nuclear de células T activadas y la posterior regulación a la alza de IL-2, resultando en la disminución del número de células T colaboradoras y citotóxicas en la epidermis.

Indicaciones

La FDA ha aprobado la ciclosporina para tres tipos fundamentales de psoriasis: grave, recalcitrante y discapacitante. Asimismo, puede usarse como parte de los regímenes rotatorios para el tratamiento de esta enfermedad.

También ha mostrado buenos resultados en el manejo de pacientes con dermatitis atópica, en quienes se ha observado mejoría (aunque varios pacientes también pueden presentar recidivas tras la suspensión). El pioderma gangrenoso es otra de las enfermedades que muestran buena respuesta a la ciclosporina.

Otras indicaciones para las que puede utilizarse comprenden EICH, pénfigo paraneoplásico, liquen plano (cutáneo o en mucosas), enfermedad de Behçet, dermatomiositis, alopecia *areata*, estomatitis aftosa recurrente y epidermólisis ampollar adquirida.

Efectos colaterales

La ciclosporina se asocia con una amplia variedad de efectos secundarios entre los que sobresalen la hipertensión, el daño renal (secundario a vasoconstricción a nivel de las arterias renales aferentes), hiperlipidemia, hiperpotasemia, hipertricosis e hiperplasia gingival. Por fortuna esto puede revertirse al descontinuar el tratamiento. A largo plazo pueden desarrollarse fibrosis intersticial renal, atrofia tubular y hialinosis arteriolar, por lo general después de dos años de tratamiento continuado. Existe, asimismo, un aumento en el riesgo de desarrollar carcinomas, como carcinoma espinocelular y linfomas.

Contraindicaciones

La insuficiencia renal en fase avanzada constituye su contraindicación absoluta, así como también la hipertensión descontrolada y la hipersensibilidad a la formulación química. Tampoco se recomienda durante el embarazo debido a su asociación con preeclampsia, retraso en el crecimiento fetal y abortos (categoría C).

Las contraindicaciones relativas incluyen edad menor de 18 o mayor de 64 años, hipertensión en tratamiento, uso de fármacos o alimentos que compitan metabólicamente con la ciclosporina y aumenten su vida media (p. ej., el zumo de toronja [que aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina]), macrólidos, azoles, calcio-antagonistas y anticonceptivos orales.

Tampoco se recomienda iniciar la terapia con este medicamento ante una vacunación reciente con preparaciones que incluyan virus o bacterias vivos-atenuados, mientras, se aconseja seguimiento estrecho en pacientes inmunocomprometidos o bajo tratamiento inmunosupresor.

Ciclofosfamida

Antecedentes

La ciclofosfamida es un derivado de la mostaza nitrogenada, sintetizado en 1958 por Arnold y Bourseaux mediante la mezcla con ácido fosfórico, a fin de liberar el compuesto activo (mostaza nitrogenada) de manera sostenida y a partir de una sustancia inerte.

booksmedicos.org

Estructura química

La ciclofosfamida pertenece a la familia de los fármacos alquilantes, entre los que se encuentran también busulfán, melfalán y clorambucilo. Tiene un peso molecular de 279.10 y posee un grupo fosfamida-cíclico (fig. 169-10).

Farmacocinética y mecanismo de acción

Después de la ingesta del medicamento se obtiene una biodisponibilidad del fármaco de 75%, mismo que alcanza su concentración plasmática pico una hora después de la toma, además de cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica.

Por sí misma, la ciclofosfamida es inactiva, pero tras su metabolismo por el sistema del citocromo P-450, se convierte a su forma activa, la 4-hidroxi-ciclofosfamida (mostaza nitrogenada) la cual, a su vez, se convierte primero en acroleína y luego en otro metabolito activo, la mostaza fosforamida. Su vida media es de entre 2 a 10 horas y se excreta sin cambios en un 10 a 20% por vía renal, mientras que 50% se excreta por esta misma vía en forma de metabolitos secundarios.

Actúa mediante el efecto de sus dos metabolitos terciarios (acroleína y fosforamida), las cuales son dos potentes alquilantes que actúan sobre el DNA en dos formas: 1) impidiendo la síntesis de adenina, guanina y citosina, y 2) sustitución de las bases púricas de la cadena nucleotídica, con formaciones anómalas en los pares de bases y la consecuente muerte celular. Su mecanismo de ligadura al DNA es independiente del ciclo celular. La principal población celular sobre la que actúa son los linfocitos B, seguidos de los linfocitos T colaboradores.

Indicaciones

A pesar de que la FDA sólo ha aprobado su uso para el tratamiento de la micosis fungoide en fase avanzada y las neoplasias hematológicas, la ciclofosfamida ha sido empleada en la terapéutica para numerosas enfermedades cutáneas, entre las que se cuentan granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, vasculitis leucocitoclástica recalcitrante, dermatomiositis, esclerodermia, policondritis recidivante, lupus eritematoso cutáneo severo, pénfigo vulgar, penfigoide ampollar, pioderma gangrenoso, escleromixedema, reticulohistiocitosis multicéntrica, formas graves de cuadros eccematosos y paniculitis citofágica.

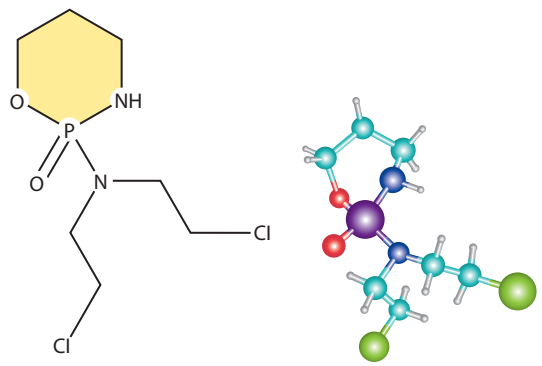


Figura 169-10. Estructura química de la ciclofosfamida.

Efectos colaterales

Los principales efectos adversos de la ciclofosfamida se manifiestan en los sistemas hematopoyético y gastrointestinal, como náuseas, vómito (reversibles con la ingesta concomitante de ondansetrón o aprepitant) y pancitopenia (con infecciones oportunistas consecuentes). También se han reportado hiperpigmentación difusa, efluvio anágeno, disuria, cistitis hemorrágica (quizá debida a la acroleína), eritema acral, amenorrea, oligospermia y esterilidad masculina (tras terapias prolongadas). Como efectos raros se ha observado colitis hemorrágica, anemia aplástica, hepatotoxicidad, leucemia aguda, linfoma de Hodgkin, neoplasias vesicales, neumonitis, fibrosis intersticial, reacciones anafilácticas.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones absolutas de la ciclofosfamida son el embarazo (categoría D), lactancia, función medular ósea deprimida e hipersensibilidad al fármaco. Sus contraindicaciones relativas incluyen las infecciones activas, así como el deterioro en las funciones renal y/o hepática; en cuyos contextos debe darse seguimiento estrecho al paciente.

Colchicina (colquicina)

Antecedentes

El *colchicum*, extraído del "azafrán de otoño" (*autumn crocus* o *colchicum autumnale*), fue descrito para el tratamiento del reumatismo y la inflamación en el papiro de Ebers (un manuscrito médico egipcio). El extracto de esta planta llegó a América traído por Benjamín Franklin, en forma de "Agua de Husson" (nombre que recibió por su creador, Nicolás de Husson) quien, tras una estancia en Francia, la empleaba como remedio para su padecimiento de gota.

Estructura química

La colchicina es un alcaloide que se deriva del *colchicum autumnale*, que consta de la siguiente fórmula química: N (5,6,7,9-tetrahidro-1,2,3,10 tetrametoxi-9-oxobenzeno [α] heptalen-7-il)acetamida (fig. 169-11).

Farmacocinética y mecanismo de acción

La colchicina es absorbida con rapidez por vía gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente dos horas. Se distribuye principalmente en hígado, bazo y riñones y 80% es excretada por las heces y el resto por la orina.

Su mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque al parecer se debe a su capacidad de unión a las proteí-

booksmedicos.org

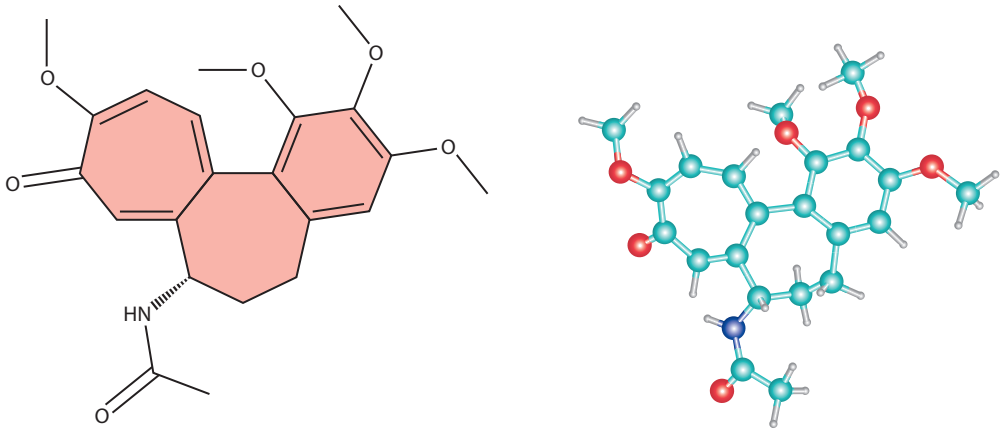


Figura 169-11. Estructura química de la colchicina.

nas microtubulares, de modo que interfiere en los husos mitóticos y produce despolimerización de los microtúbulos fibrilares en los granulocitos y otras células móviles durante la metafase. Inhibe la migración de los granulocitos hacia el área inflamada, lo cual reduce la liberación de ácido láctico y enzimas proinflamatorias durante la fagocitosis; asimismo, bloquea su desgranulación y la liberación de enzimas lisosomales por parte de estas células.

Indicaciones

Entre los usos dermatológicos para los que se destina la colchicina se encuentran la enfermedad de Behçet, el síndrome de Sweet, dermatosis ampollares neutrofílicas, morfea, epidermólisis ampollar, adquirida, estomatitis aftosa y vasculitis de pequeños vasos e incluso reacción leprosa tipo 2.

Efectos colaterales

A menudo la colchicina produce molestias gastrointestinales como diarrea, náuseas, dolor abdominal y vómito, asociados con la dosis. Otros efectos son alopecia, neuropatía periférica, miopatías, mielosupresión (después de tratamientos prolongados) y, rara vez, falla multiorgánica con dosis elevadas.

Contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad al compuesto, marcada disfunción hepática, renal, cardiovascular o gastrointestinal y discrasias sanguíneas. No se aconseja su uso durante el embarazo (categoría C).

Inmunomoduladores por bioingeniería (medicamentos biológicos)

Antecedentes

A partir del año 2000, los avances en la tecnología molecular han permitido la creación de moléculas por bioingeniería, que actúan con proteínas blanco específicas, involucradas en la patogenia de diversas enfermedades mediadas por complejos inmunes que incluyen psoriasis, artritis psoriásica, pénfigo, linfomas de células B, además de enfermedades extracutáneas como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, asma, artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

Mecanismos de acción y proteínas blanco de acción

Estos agentes incluyen al alefacept, etanercept, rituximab, infliximab, adalimumab, ustekinumab, certolizumab, omalizumab, golimumab, anakinra, guselkumab, tildrakizumab, tofacitinib, epilimumab y dupilumab. En principio estos fármacos trabajan por medio de mecanismos que incluyen la interacción con receptores que alteran la activación y la diferenciación de células T, bloquean citocinas y eliminan células B patogénicas.

El TNF-α es una citocina proinflamatoria clave en la fisiopatogenia de muchas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, y es el principal blanco de ataque de las terapias biológicas. Actualmente, dos de estos agentes se encaminan a bloquear la acción de este factor: etanercept, adalimumab, golimumab, infliximab y certolizumab.

El infliximab, adalimumab, golimumab y el certolizumab, son anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados anti-TNF-α (el infliximab es humano-murino; adalimumab y golimumab son completamente humanizados y certolizumab es una fracción humanizada y pegilada del fragmento Fab), compuestos de una región humana constante y una región murina variable de anticuerpo IgG.

El etanercept es una proteína humana de fusión recombinante que comprende dos proteínas ligadoras extracelulares con afinidad al receptor de TNF ligado a la fracción Fc (cola del anticuerpo) de la inmunoglobulina G (IgG) humana.

Por otro lado, los anticuerpos monoclonales pueden ser humanizados, consistentes en un fragmento de Fc humana, mezclado con una porción Fab (ligador de antígenos) humana-murina, o pueden ser quiméricos, en los cuales, la porción Fc es humana y el fragmento Fab es sólo murino. Dichos anticuerpos pueden ir dirigidos contra las molécu-

booksmedicos.org

las CD4 de las células T, en cuyo caso se emplean para tratar la psoriasis.

Moléculas más nuevas se encaminan al bloqueo de ligandos, coestimuladoras o accesorias en el proceso de presentación de antígenos por parte de las células T.

El alefacept es una proteína de fusión recombinante humana LFA3-IgG1, que bloquea la ligadura entre el antígeno CD2 y el antígeno relacionado con función linfocitaria 3 (LFA-3, del inglés *lymphocite function associated antigen 3*) en las células T presentadoras de antígenos, inhibiendo su activación e induciendo su apoptosis selectiva.

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado por completo, cuyo blanco específico es el TNF-α.

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la acción de la IL-12 e IL-23, mediante la subunidad p40 que comparten estas dos interleucinas heterodiméricas, e induce un viraje en la respuesta inmune de Th1 a Th2, ya que IL-12 desempeña un papel clave en la respuesta Th1, mientras que la IL-23 es necesaria para la generación de células Th17.

El anakinra es un inhibidor de la IL-1, mientras que el rituximab es un agente que bloquea el antígeno CD20, presente en la superficie de las células B maduras, causando su apoptosis y el omalizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1, que actúa contra la IgE libre de manera selectiva.

El o*malizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante. Se une a la IgE y reduce la cantidad libre de IgE disponible. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea los receptores de la interleucina 4 y la interleucina 13. El tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal, inhibidor de IL-23p19.

El tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK (*janus kinase* JAK1 y JAK3) y, en células humanas, inhibe preferentemente las señales de transducción.

Indicaciones dermatológicas

Principalmente están indicados para el tratamiento de la psoriasis grave o acompañada de artritis psoriásica, sobre todo en quienes otras terapias no han dado resultados totales, han fracasado o están contraindicadas (véase el cap. 48) y recientemente se propone su uso en dermatitis atópica (véase el cap. 5).

El alefacept tiene un papel terapéutico en el tratamiento del liquen plano, lupus eritematoso cutáneo y en la EICH crónica. Al mismo tiempo, el adalimumab ha mostrado eficacia frente al pioderma gangrenoso, sarcoidosis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Behçet y psoriasis pustulosa. El tildrakizumab está en investigación y está siendo evaluado para el tratamiento de la psoriasis en placa, de moderada a grave.

El infliximab ha dado buenas respuestas también en el tratamiento de la enfermedad de Behçet, sarcoidosis, queilitis granulomatosa, vasculitis, pitiriasis *rubra* pilar, síndrome de Reiter (artritis reactiva), dermatosis pustulosa subcórnea, Sjögren, EICH, reticulohistiocitosis multicéntrica e hidrosadenitis supurativa.

El rituximab se emplea en el tratamiento de la poliangeítis microscópica, linfoma cutáneo de células B, enfermedades ampollares autoinmunes, lupus eritematoso cutáneo, EICH, dermatomiositis y vasculitis de pequeños vasos. Además de su uso como terapéutica contra la artritis reumatoide (su uso primario), el anakinra, también ha dado buenos resultados en el tratamiento del síndrome de Muckle-Wells, de las lesiones urticarianas del síndrome de Schnitzler y brotes agudos de gota; en tanto el omalizumab se ha indicado como tratamiento para la urticaria crónica refractaria y en algunos casos aislados de dermatitis atópica ha mostrado algún beneficio.

Tofacitinib se indica por vía oral 5 mg dos veces al día en artritis psoriásica y se consideran indicaciones potenciales en dermatlogía: psoriasis, alopecia areata (AA), distrofia ungueal asociada a AA, vitiligo y dermatitis atópica.

Efectos colaterales

Existen efectos secundarios que estos fármacos comparten, como reacciones eccematosas o liquenoides; sin embargo, ciertos de estos medicamentos tienen algunos que les son particulares:

- Alefacept: linfopenia, desarrollo de neoplasias e infecciones graves.
- Etanercept: prurito, eritema y dolor en el sitio de inyección; infecciones graves, exacerbación de esclerosis múltiple, pancitopenia, desarrollo de neoplasias, empeoramiento de falla cardiaca congestiva y síntomas tipo lupus (incluso con positividad a anticuerpos anti-DNA de doble cadena).
- Infliximab: reacciones locales relacionadas a la infusión, anafilaxia (en el 1%), infecciones, urticaria, dolor torácico, hipotensión, hipertensión, empeoramiento de la esclerosis múltiple, enfermedades linfoproliferativas, neoplasias, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, reactivación de hepatitis B, desarrollo de tuberculosis y síntomas tipo lupus.
- Adalimumab: reacciones locales en el sitio de la inyección, predisposición o activación para infecciones micobacterianas y/o fúngicas, síndrome "lupus-*like*", empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y alteraciones neurológicas.
- Ustekinumab: púrpura retiforme en el sitio de la inyección y aumento en la predisposición a contraer infecciones por micobacterias o *Salmonella*.
- Rituximab: infiltrados pulmonares, dificultad respiratoria, fibrilación ventricular, infartos, falla renal aguda, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica) y choque cardiogénico (generalmente relacionados con la primera infusión del medicamento).

Contraindicaciones y recomendaciones

Las principales contraindicaciones incluyen la hipersensibilidad a los compuestos y aquellas condiciones en las que el estado inmunológico del paciente se vea previamente comprometido, o pueda agravarse como consecuencia de la

booksmedicos.org

terapia, como psoriasis pustulosa o eritrodérmica, infecciones bacterianas, fúngicas o virales sistémicas; pacientes inmunocomprometidos, tuberculosis activa, pacientes con riesgo alto de sepsis o francamente septicémicos, historia previa de infección por virus de hepatitis B, embarazo, lactancia, historia previa de neoplasias malignas en los últimos cinco años, exposición solar previa excesiva o antecedentes de foto(quimio)terapia y reacciones alérgicas a los biológicos.

De manera particular, existen algunas contraindicaciones específicas para algunos agentes biológicos, a saber:

- Alefacept: conteos de células CD4 menores a 250 cél/mm^3 o infección por HIV.
- Inhibidores de TNF-α: positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) o enfermedad de tejido conjuntivo concomitante, discrasias sanguíneas, insuficiencia cardiaca grado III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA), y trastornos desmielinizantes.
- Rituximab: portadores de virus de hepatitis B, arritmias cardiacas, *angor pectoris*, infecciones graves o diseminadas y tumores malignos activos.
- Ustekinumab: vacunación con BCG en el último año (por la probable susceptibilidad que este biológico produce ante infecciones micobacterianas), infecciones graves o neoplasias activas.

Antes del tratamiento con cualesquiera de estos medicamentos deben realizarse radiografía de tórax e intradermorreacción con PPD; si esta última es positiva, primero debe indicarse tratamiento antituberculoso como profilaxis. Es necesario, además, vigilar el recuento de leucocitos.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Colchicina*. Madrid, España. 2011.

Agusti-Mejías A, Sánchez-Carazo JL, Messeguer B, Alegre de Miguel V. *Alitretinoína oral: tratamiento específico del eczema crónico de manos grave refractario a corticoides*. Med Cutan Iber Lat Am 2011; 39(4):197-201.

Arenas R. *Micología Médica Ilustrada*. 5a. Ed. México. McGraw-Hill, 2014. Pp 398-428.

Breathnach SM, Griffi ths CEM, Chalmers RJG, Hay RJ. *Systemic therapy*. En: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds.) *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th Ed. Italy. Blackwell Science, 2004. Vol. 4. Cap. 72.

Callen JP, Camisa Ch. *Antimalarial Agents*. En: Wolverton SE (Ed.). *Comprehensive dermatologic drug therapy.* 2a Ed. Elsevier Science, 2007. Pp. 251-265.

Cline DM, Ma OJ, Tintinalli JE, *et al.* (from American College of Emergency Physicians). *Medicina de urgencias*. 5a. Ed. Nueva York, McGraw-Hill Interamericana 2001. Pp 740-742.

Faver I, Guerra S, Su D, el-Azhary R. *Thalidomide for dermatology: a review of clinical uses and adverse effects*. Int J Dermatol 2005; 44:61-67.

Fox M, Helfrich Y, Kang S. *Other topical medications*. En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (eds.) *Dermatology*. 3rd Ed. United Kingdom. Elsevier, 2012. Pp 2160-2161.

Hall RP. *Dapsone*. En: Wolverton SE (ed.) *Comprehensive dermatologic drug therapy.* 2a Ed. Elsevier Science, 2007. Pp 230-250.

Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 10a ed. Nueva York. McGraw-Hill, 2001. Vol II. Pp 1667-1696,1815-1839.

Jackson JM, Callen JP. *Immunomodulators*. En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (Eds.) *Dermatology*, 3a Ed. United Kingdom. Elsevier, 2012. Pp 2138-2152.

Lovieso C. *Medicina Intensiva*. 1a Ed. Buenos Aires. Editorial El Ateneo, 2001 (libro virtual).

Moncada-González B. *Retinoides orales; prescripción incorrecta*. Dermatología Rev Mex 2008; 52(1):43-44.

Nunley J, Wolverton SE. *Systemic drugs*. En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (eds.) *Dermatology*. 3rd Ed. United Kingdom. Elsevier, 2012. 2165-2181.

Pérez-Hernández J, Frías-Ancona G, Hierro-Orozco S. *Opciones terapéuticas de la pitiriasis rubra pilaris: revisión*. Dermatología CMQ 2008; 6(3):180-186.

Richardson S, Gelfand J. *Immunobiologicals, Cytokines and Growth factors in Dermatology*. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, et al. (eds.) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th Ed. United States. McGraw-Hill, 2008. Vol. 2 pp. 2223-2230.

Rodríguez-Caruncho C, Bielsa-Marsol I. *Antipalúdicos en dermatología: mecanismo de acción, indicaciones y efectos secundarios*. Actas Dermosifi liogr. 2012.

Ruiz-Rueda AA. Salvador González Herrejón (1893-1963). *Identidad*. Suplemento Universitario de Ciencia, Arte y Cultura 2009; 82(2):2-3.

Sáez de Ocáriz-Gutiérrez MM. *Los nuevos esteroides tópicos*. Dermatología CMQ 2001; 45(1):29-34.

Sato-Deguchi E, Imafuku S, Chou B, *et al.* *Topical vitamin D3 analogues induce thymic stromal lymphopoitein and cathelicidin in psoriatic skin lesions*. Br J Dermatol 2012; 167:77-84.

Usategui A, Criado G, Del Rey MJ, *et al.* *Topical vitamin D analogue calcipotriol reduces skin fibrosis in experimental scleroderma*. Arch Dermatol Res 2014; 306(8):757-61.

Wat H, Dytoc M. *Off -label uses of topical vitamin D in dermatology: a systematic review*. J Cutan Med Surg 2014; 18(2):91-108.

Yamanaka KI, Kakeda M, Kitagawa H, *et al.* *1, 24 Dihydroxyvitamin D3 (Tacalcitol) prevents skin T-cell infiltration*. Br J Dermatol 2010; 162:1206-1215.

booksmedicos.org

Tumores cutáneos benignos como marcadores de enfermedades sistémicas

CAPÍTULO 170

Coolaboración: José Alfredo Soto Ortiz, Aline Esther Baeza Echeverría

Introducción

Los tumores cutáneos benignos son neoformaciones comunes en la práctica dermatológica. Se pueden observar a cualquier edad, sin embargo, la incidencia aumenta de forma proporcional con la misma. Se deben a la proliferación de uno o más componentes de la piel y pueden manifestarse en múltiples formas como lesiones blandas, queratósicas, quísticas, únicas o múltiples y de crecimiento lento.

Estos tumores benignos pueden constituir un problema estético, funcional o ser marcadores de enfermedad sistémica. Los criterios de sospecha más importantes cuando se relacionan con enfermedad sistémica son el aumento súbito e inexplicable en el número de lesiones, incremento en el tamaño y su asociación con otros tumores benignos o malignos. En este contexto, los tumores benignos pueden tener mayor riesgo de transformación maligna.

Los tumores benignos como marcadores de enfermedad sistémica pueden manifestarse en tres formas: síndromes paraneoplásicos, genodermatosis y otras dermatosis. Se clasifican de acuerdo con el sitio de origen como tumores queratinocíticos, melanocíticos, derivados de los anexos, con diferenciación folicular, con diferenciación sebácea, de tejido blando, neurales y de tejido celular subcutáneo, entre otros. Por lo general, el diagnóstico se puede realizar mediante la exploración física, sin embargo, algunos requieren confirmación por histopatología. En ocasiones es necesario utilizar otras herramientas de confirmación diagnóstica como la inmunohistoquímica, dermatoscopía, el ultrasonido y la microscopía confocal.

Acantosis *nigricans* maligna (ANM)

Es un síndrome paraneoplásico raro, que se caracteriza por la presencia de placas engrosadas, pruriginosas, hiperpigmentadas e hiperqueratósicas de rápida progresión, localizadas en cuello, axilas, ingles, dorso de manos y pies (figs. 170-1 y 170-2) y membranas mucosas (fig. 170-3). Con la evolución las placas se tornan papilomatosas y aterciopeladas y puede aparecer tilosis en palmas y plantas. Es más común en personas de edad avanzada y se reconoce como un signo cutáneo de malignidad interna, particularmente asociado con carcinoma gástrico (55-61%), cáncer de páncreas, del área ginecológica y de pulmón. Cuando los carcinomas se asocian con ANM son de alto grado de malignidad y la tasa de supervivencia media es menor a un año en ausencia de tratamiento. Puede aparecer antes, durante o después del inicio del cáncer y en ocasiones ser marcador de reactivación tumoral; la involución del tumor se asocia a mejoría o desaparición de las lesiones cutáneas (cap. 116).

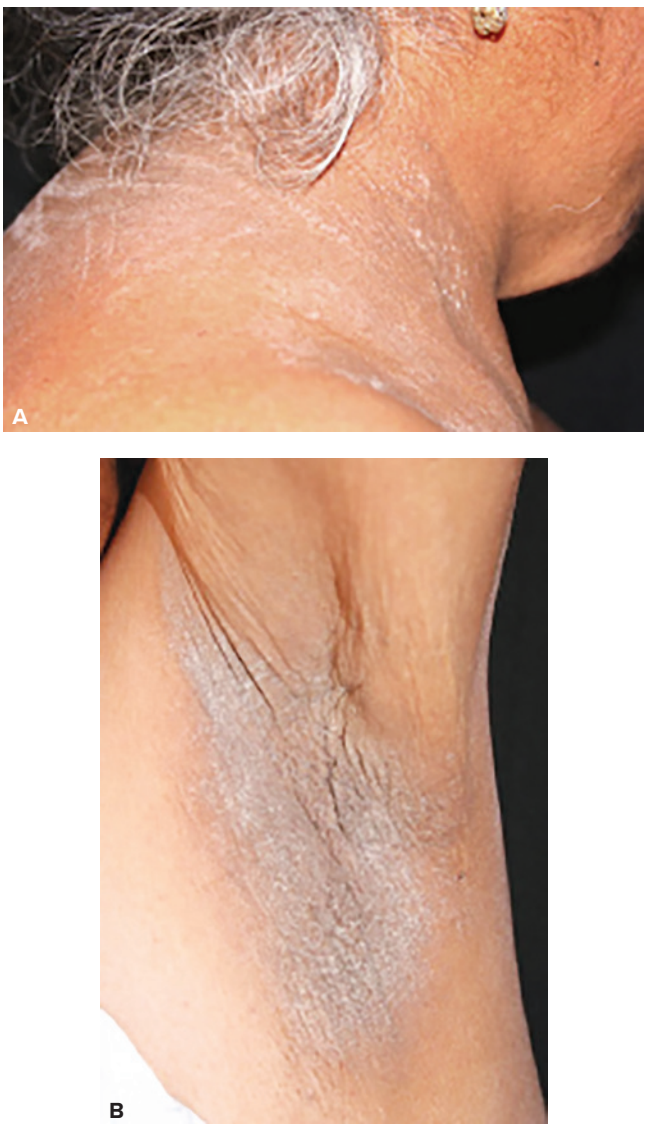


Figura 170-1. Paciente femenina de 65 años con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio tratada con histerectomía y radioterapia. Se presentó con hiperqueratosis e hiperpigmentación de cuello y axilas.

booksmedicos.org

Figura 170-2. Tilosis en palmas.

Figura 170-3. Papilomatosis oral múltiple. **A.** Mucosa labial. **B.** Paladar duro. **C.** Mucosa oral,carrillo derecho.

Acrocordones

También conocidos como fibromas laxos, son los tumores fibroepiteliales más comunes de la piel. Son pequeños, suaves, generalment pediculados que miden de 2 a 6 mm de diámetro y pueden tener distintos tonos de coloración (fig. 170-4). El sitio más común es el cuello, axilas e ingles. Se han asociado a alteraciones sistémicas tales como diabetes mellitus, obesidad, alteraciones lipídicas, acromegalia, pólipos colónicos y susceptibilidad genética. Están relacionados con aumento de los factores de crecimiento epidérmico (EGF-R), provocado hiperinsulinemia compensatoria secundaria a resistencia a la insulina. En pacientes con más de 9 acrocordones se sugiere realizar estudios de extensión para descartar alteraciones sistémicas (cap. 139).

Angiofibromas faciales

Son neoformaciones que se presentan con aspecto de pápulas cupuliformes, de 2-4 mm de diámetro, del color de la piel (fig. 5-A), localizadas en cara, principalmente en el surco nasogeniano. Forman parte del complejo de esclerosis tuberosa la cual es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante, que resulta de la mutación del gen *TSC1* en el cromosoma 9, que codifica para hamartina o del gen *TSC2* en el cromosoma 16 que codifica para tuberina. Se caracteriza por la presencia de displasias, hamartomas y neoplasias en varios órganos como la piel, riñones, ojos, corazón, pulmones y cerebro. A nivel cardiaco se pueden observar rabdomiomas incluso desde la etapa prenatal, en los ojos puede haber hamartomas astrocíticos o lesiones retinianas acrómicas, en ocasiones puede haber desprendimiento de la retina o hemorragia vítrea. Los angiomiolipomas renales ocurren hasta en dos tercios de estos pacientes y causan la muerte en adultos, también pueden encontrarse quistes renales en forma solitaria o múltiple. El 30% de las mujeres

Figura 170-4. Acrocordones múltiples, asociados con acantosis *nigricans* en un paciente con síndrome metabólico.

booksmedicos.org

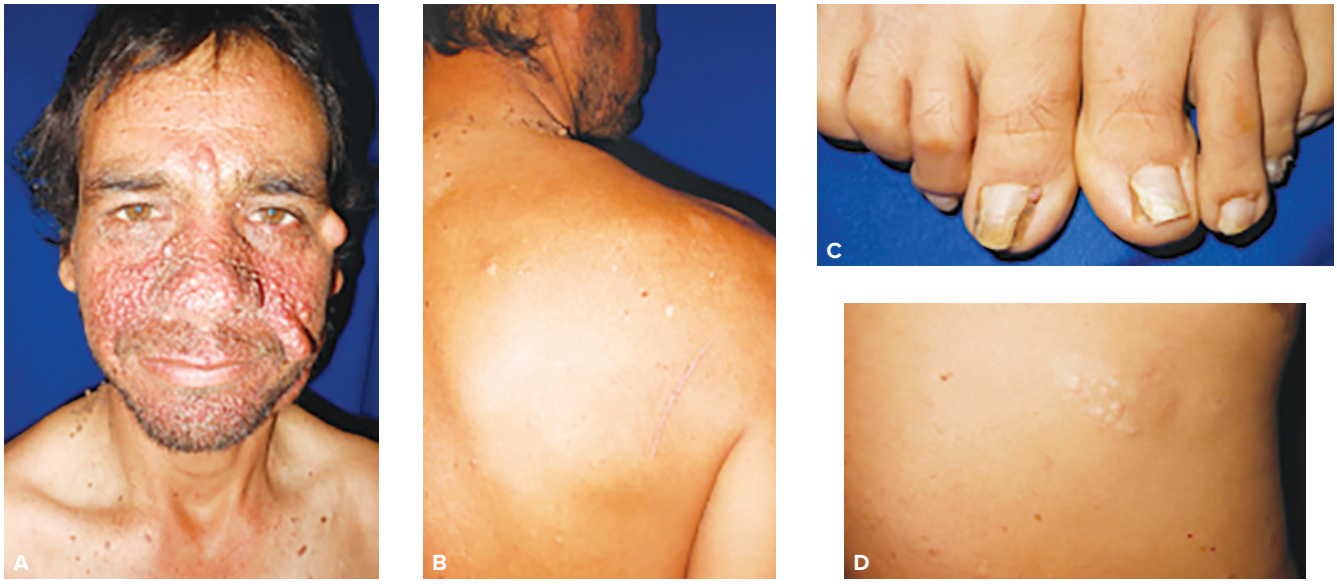


Figura 170-5. Paciente con esclerosis tuberosa que presenta: **A.** incontables angiofibromas faciales alternados con algunos quistes epidérmicos. **B.** Máculas hipocrómicas. **C.** Tumores de Koenen. **D.** Parches de Shagreen.

con esclerosis tuberosa desarrolla síntomas pulmonares, principalmente se asocia a linfangioleiomiomatosis y menos común a hiperplasia micronodular neumocitaria multifocal. La epilepsia es la complicación mayor en 80-90% de los pacientes. Se pueden encontrar trastornos del espectro autista, retraso mental, astrocitoma de células gigantes, lesiones neurológicas focales y alteraciones del comportamiento

Las manifestaciones cutáneas son frecuentes y se manifiestan desde los primeros meses de vida. Las más importantes son angiofibromas faciales, máculas hipomelanóticas en "hoja de fresno" (fig. 170-5B), fibromas ungueales o tumores de Koenen (fig. 170-5C), lesiones en "confeti", depresiones (*pits*) dentales, fibromas intraorales y placas conocidas como piel de zapa (fig. 170-5D) (cap. 55).

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es raro, de herencia autosómica dominante, caracterizado por tumores derivados del folículo piloso, tumores renales, quistes pulmonares y neumotórax recurrente. Se debe a la inactivación del gen *folliculina (FLCN)* en el cromosoma 17. A nivel cutáneo se pueden encontrar fibrofoliculomas, tricodiscomas, angiofibromas, acrocordones, pápulas múltiples en la mucosa oral y lipomas. Los fibrofoliculomas se observan como pápulas múltiples blanquecinas y pequeñas, en cara, cuello y tronco superior.

Angioqueratomas

Son lesiones secundarias a ectasias vasculares que se manifiestan como tumores hiperqueratósicos rojos o azules (figs. 170-6,7,8), que pueden presentarse en forma solitaria o en grupos. Afectan extremidades inferiores, tronco, lengua, escroto, cuerpo del pene o labios mayores (cap. 144).

Figura 170-6. Angioqueratomas en placas en un paciente con síndrome de Fabry-Anderson.

Figura 170-7. Angioqueratomas peribucales.

booksmedicos.org

Figura 170-8. Angioqueratomas múltiples en palmas.

La enfermedad de Fabry-Anderson es rara y ligada al X y se debe a un error metabólico que resulta en déficit de la hidrolasa lisosomal α-galactosidasa A (α-gal A). El substrato lipídico globotriaoscylceramida (Gb3) se acumula en los lisosomas. Los depósitos de esfingolípidos que están extendidos por todos los tejidos muestran bajo luz polarizada birrefringencia con imagen de «cruz de Malta». La acumulación ocasiona atrofia, isquemia e insuficiencia funcional a nivel de distintos tejidos, particularmente en riñón, sistema cardiovascular y nervioso. Los signos y síntomas tempranos incluyen episodios de acroparestesia y crisis de dolor neuropático, hipohidrosis, aparición paulatina de angioqueratomas diseminados, con topografía característica en la parte inferior del tronco y región genital ("en traje de baño") (fig. 170-9),

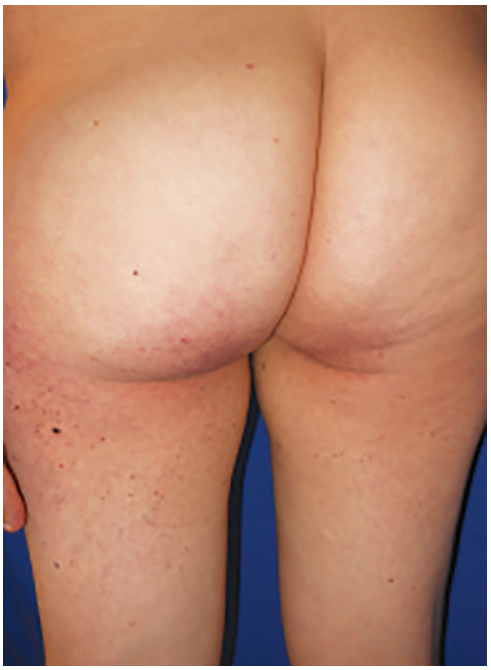


Figura 170-9. Angioqueratomas múltiples dispuestos en "traje de baño".

palmas y alrededor de la boca. Los accidentes isquémicos transitorios (AIT) y los accidentes cerebrovasculares son frecuentes, es común la presencia de angor e infarto de miocardio. También son frecuentes las arritmias, siendo la fibrilación auricular y la taquicardia ventricular intermitente, las formas más comunes. También es común la hipertrofia ventricular izquierda y la dilatación de la raíz de la aorta. La afección de la función renal ocurre en más del 50% de loscsos, siendo la proteinuria el hallazgo más común. La insuficiencia renal progresiva es la principal causa de morbi-mortalidad. Alrededor de la mitad de los pacientes refieren síntomas gastrointestinales, incluyendo dolor postprandial crónico y diarrea. La córnea "verticillata" es patognomónica de EF y ocurre en más del 70%. Otras alteraciones oculares observadas a veces son tortuosidad capilar retiniana y cataratas. La pérdida progresiva de la audición de tipo sensoneural y acúfenos corresponde a una manifestación común. La depresión es frecuente y puede llegar a ser grave.

Cilindromas

Se originan del folículo piloso y aparecen en piel cabelluda y rara vez en otras topografías como el cuello, son múltiples, aunque, se pueden presentar en forma solitaria. Los espiradenomas son lesiones que se originan del folículo piloso. Generalmente se presentan como lesiones solitarias y raramente son múltiples, cafés o rojizas, dolorosas, que miden de 1 a 2 cm de diámetro, localizadas en piel cabelluda y tronco. Los tricoepiteliomas son tumores que se originan del folículo piloso, solitarios o múltiples, que se manifiestan con aspecto nodular o papular, de 2 a 10 mm de diámetro, del color de la piel y comúnmente aparecen en la región centrofacial y piel cabelluda. El síndrome de Brooke-Spiegler es una enfermedad con herencia autosómica dominante por mutación del gen *CYLD*. Presentan múltiples tumores, localizados principalmente en cabeza (fig. 170-10) y cuello, y característicamente, los cilindromas pueden confluir originando el "tumor en turbante". Los tumores inician en la pubertad y son de crecimiento lento. En 5-10% de los pacientes se desarrollan tumores malignos a partir de las lesiones previamente descritas. Rara vez se afectan las glándulas salivales mayores y menores con desarrollo de neoplasias malignas como adenoma o adenocarcinoma de células basales. La glándula parótida es la más afectada y el desarrollo de estos tumores es más común en mayores de 40 años.

Los tricoepiteliomas también se pueden encontrar en el síndrome de Rombo, el cual es una alteración familar caracterizada por atrofodermia *vermiculata, milia*, hipotricosis, y carcinomas basocelulares (cap. 147).

Leiomiomas

Son neoplasias raras y benignas que se originan del músculo liso. Se pueden dividir en piloleiomiomas, leiomiomas genitales y angioleiomiomas.

Los piloleiomiomas son la forma más común de los leiomiomas cutáneos. La causa es desconocida, puede ser

booksmedicos.org

Figura 170-10. Cilindromas en un paciente con síndrome de Brooke Spiegler.

de presentación espontánea o como un rasgo hereditario autosómico dominante; se ha asociado con alteraciones genéticas en casos familiares debido a una mutación en el gen de la fumarato hidratasa. Se presenta como tumores de 2-20 mm diámetro, del color de la piel, rojos o marrón (fig. 170-11). Son más comunes por orden de frecuencia en extremidades, tronco, cara, y cuello. Pueden presentarse en forma solitaria, segmentaria o difusa. Se asocian a dolor en el 50 a 72% de los casos el cual está exacerbado por cambios de temperatura o fricción.

La presencia de múltiples leiomiomas cutáneos es más común en mujeres entre la segunda y cuarta décadas de la vida. Se puede asociar a leiomiomas uterinos, condición conocida como leiomiomatosis cutánea y uterina múltiple (MCUL), síndrome de Reed o leiomiomatosis familiar *cutis et uteri* y. El síndrome de Reed se puede asociar con carcinoma renal en el 2 al 16% de los casos, lo cual se conoce como leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales (HLRCC) (cap. 142).

Figura 170-11. Leiomiomas múltiples en extremidad superior (Cortesía Dr. Marco A. Rodríguez-Castellanos).

Lentigines

Son máculas de color marrón, de 2 a 8 mm de diámetro, que se presentan más comúnmente en cara, cuello y extremidades superiores, de forma menos frecuente en otras topografías. Aparecen durante la infancia y con el crecimiento se vuelven más oscuras y numerosas (cap. 154).

El síndrome de LEOPARD es un trastorno de herencia autosómica dominante, se debe a mutaciones en los genes *PTPN11, RAF1* y *BRAF*. LEOPARD es un acrónimo para las manifestaciones que se pueden encontrar: lentigines, anormalidades electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis de la válvula pulmonar, anormalidades en los genitales, retraso del crecimiento y sordera.

La alteración cardiaca asociada con mayor frecuencia es la cardiomiopatía hipertrófica, que se asocia a elevada mortalidad. Otras alteraciones son hipertrofia ventricular izquierda o derecha, crecimiento auricular derecho, alteraciones en la función diastólica, anormalidades en el ritmo y del sistema de conducción que generan taquicardia auricular paroxística, fibrilación auricular, intervalo PR prolongado, hemibloqueos anterior y posterior, bloqueo auriculoventricular y de rama derecha. Se pueden afectar también las válvulas, dando origen a estenosis pulmonar, estenosis o displasia aórtica y prolapso de la válvula mitral. Otros hallazgos incluyen dilatación de las arterias coronarias, aneurisma apical del ventrículo izquierdo y defectos del septum auriculoventricular.

El retraso del crecimiento ocurre después del nacimiento y no se relaciona a alteraciones endocrinológicas o enfermedades sistémicas. A nivel óseo, es posible encontrar *pectus carinatum* o *excavatum*, prognatismo mandibular, escápula alada, escoliosis, hiperlaxitud ligamentaria, sindactilia, fusión de las vértebras cervicales, agenesia de los dientes permanentes o piezas supernumerarias.

Se pueden encontrar puente nasal plano, orejas dismórficas, ptosis palpebral, labios engrosados, implantación baja de las orejas, hélix "superdoblado", *pterigium colli* y pliegue redundante en nuca. A nivel genitourinario es común la criptorquidia uni o bilateral, hipospadia e hipoplasias.

El retraso mental es raro y de carácter leve. Los movimientos oculares y la estereopsis son anormales lo cual compromete las habilidades visuales y perceptuales. También puede haber nistagmo, hiposmia, autismo, convulsiones y alteraciones en el electroencefalograma. En los recién nacidos, es común la hipotonía.

El complejo Carney es un síndrome de neoplasias endocrinas múltiples de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por la presencia de lentigines que aparecen antes de la pubertad, aumentan en número e intensidad de la

booksmedicos.org

pigmentación durante y después de la adolescencia, y tienden a desaparecer en la edad avanzada. Se distribuyen principalmente en cara, labios, área genital y mucosas. También se observan manchas café con leche, mixomas cutáneos y en mucosas, nevos azules, nevos combinados, lesiones hipocrómicas, mixomas cardiacos, tumores en dos o más glándulas endocrinas, enfermedad nodular adrenocortical pigmentada, adenoma pituitario productor de gonadotropina humana y prolactina, neoplasias testiculares, carcinoma o adenoma tiroideo y quistes ováricos. De forma menos frecuente se puede asociar a osteocondromixoma, schwannoma melanótico psamomatoso y adenoma ductal mamario.

El síndrome de Peutz-Jeghers es una enfermedad de herencia autosómica dominante debido a mutaciones en el gen *STK11.* Se caracteriza por lentigines a nivel mucocutáneo, principalmente alrededor de boca y mejillas, aunque se pueden observar en otras localizaciones (fig. 170-12). Se asocia a pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, principalmente en el yeyuno. Algunos autores, consideran que estos pólipos son precursores de malignidad, por lo que la vigilancia estrecha es importante. Los pacientes pueden presentar dolor abdominal, diarrea, sangrado, obstrucción intestinal e intususcepción (cap.70).

Figura 170-12. Múltiples lentigines en cara y palmas en un síndrome de Peutz Jeghers.

Lipomas

Son tumores que derivan de células de tejido adiposo y constituyen los tumores mesenquimales benignos más comunes (cap. 142). Son más frecuentes en mujeres, individuos obesos y después de los 30 años. No presentan signos o síntomas asociados y se pueden desarrollar en cualquier parte del cuerpo. Cuando existe sospecha de malignidad se pueden realizar estudios de extensión como radiografías y resonancia magnética.

Entre el 6 al 7% de los pacientes tienen múltiples lesiones pudiéndose agrupar en síndromes como el de Dercum, la lipomatosis nodular de Krabbe y Bartels, lipomatosis de Touraine y Renault, síndrome de Fröhlich-lipomas múltiples secundarios a lesiones intracraneales, pseudolipomatosis de Verneuil y Potain, enfermedad de Madelung, la lipomatosis múltiple familiar, el síndrome de Robinow, la lipomatosis encéfalo-cráneo-cutánea, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Se pueden encontrar lipomas hasta en el 31% de los pacientes con síndrome de Cowden. También se asocian a pacientes con síndrome Proteus, síndrome de Gardner, neurofibromatosis tipo 1, neoplasias endócrinas múltiples 1.

La enfermedad de Madelung o síndrome de Launois-Bensaude es una alteración rara con incidencia de 1/25,000. La etiología es incierta, sin embargo, se asocia al consumo de alcohol. Se han propuesto teorías como la disfunción genética en la función mitocondrial, defectos durante en la embriogénesis en el tejido adiposo y ausencia de lipólisis. Se caracteriza por la aparición de múltiples lipomas, así como neuropatía sensorial y autonómica progresiva. La localización más frecuente de los lipomas es en cara, cuello, hombros y extremidades superiores. A veces, se asocia a hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Su pronóstico está determinado por las complicaciones compresivas mediastinales y neurológicas, presentes en el 84% de los casos.

La lipomatosis múltiple familiar es de carácter autosómico dominante, tiene una prevalencia de 0,002 % de la población general. Es más común entre los 30 a 60 años. Se ha descrito la asociación con lipomas intestinales.

En el síndrome de Robinow o de la facies fetal, los lipomas se encuentran en los antebrazos y se acompaña de macrocefalia, ojos prominentes, boca triangular, lengua con punta hendida y genitales pequeños.

La lipomatosis encéfalo-cráneo-cutánea es rara y también se conoce como síndrome de Haberland y Perou o síndrome de Fishman. Se caracteriza por la presencia de lipomas unilaterales en cara y alopecia de piel cabelluda. Se puede también asociar con anomalías oculares (coristoma y calcificaciones) y del sistema nervioso central (atrofia cerebral ipsilateral, ventrículos dilatados, porencefalia y retraso mental).

El síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba o síndrome de Bannayan-Zonana afecta a hombres en un 68% de los casos y es autosómico dominante. Se asocia a pólipos hamartomatosos intestinales, lipomas, macrocefalia, malfor-

booksmedicos.org

maciones vasculares y máculas hiperpigmentadas del pene. El 50% de estos pacientes puede tener también déficit mental y epilepsia.

El Dercum es raro, caracterizado por sobrepeso u obesidad. Tiene como principal característica la existencia tejido lipomatoso subcutáneo y lipomas dolorosos, localizados principalmente en extremidades, tronco, área pélvica y glúteos. Se asocia con alteraciones de la memoria, del sueño, depresión, dificultad para la concentración, ansiedad, taquicardia, taquipnea, diabetes mellitus, estreñimiento, fatiga y dolor articular.

Neurofibromas

Son neoformaciones que derivan de la vaina neural y se localizan entre la dermis y el tejido celular subcutáneo. Aparecen comúnmente durante la pubertad y aumentan en número y tamaño a lo largo de la vida. Pueden presentarse como lesiones solitarias o asociadas a una neurofibromatosis. El neurofibroma solitario es una lesión benigna, de crecimiento lento, del color de la piel, pediculado, de consistencia blanda y asintomático. Los de presentación múltiple y los plexiformes se pueden asociar a neurofibromatosis 1 (NF1) y 2 (NF2) (cap. 54).

La NF1 es una enfermedad de herencia autosómica dominante que afecta aproximadamente 1:3000 personas en el mundo. Se debe a la mutación del gen NF1 y se caracteriza por alteraciones a nivel cutáneo, neurológico, esquelético y la presencia de neoplasias. Los neurofibromas cutáneos (fig. 170-13) están presentes en >99% de adultos con NF1 y se asocian con manchas café con leche, neurofibromas plexiformes, hamartomas del iris (nódulos de Lisch), efélides axilares o inguinales, gliomas ópticos y deformidades óseas.

La NF2 es una enfermedad autosómica dominante debida a la mutación del gen NF2 localizada en el cromosoma 22q12.1. Se asocia a manchas café con leche, tumores del sistema nervioso central, neuromas acústicos bilaterales, neurofibromas, meningiomas, gliomas, schwanomas, parálisis del VIII par craneal y opacidades lenticulares.

Nevo sebáceo

Es una lesión hamartomatosa compuesta por múltiples glándulas sebáceas y folículos pilosos que aparece principalmente en cabeza y cuello. Estas lesiones tienen el riesgo de desarrollo de tumores tanto benignos como malignos, entre ellos el espiroadenoma ecrino y el carcinoma basocelular (cap. 126).

El síndrome de Schimmelpenning-Feufstein-Mims o Solomon, también conocido como síndrome del nevo sebáceo, se caracteriza por la aparición de dicha lesión en la cabeza y cuello asociado a lesiones oculares como coloboma y dermoide epibulbar o limbal, defectos cerebrales (fig. 170-14), alteraciones musculoesqueléticas y cardiacas. Las alteraciones del sistema nervioso pueden ocasionar convulsiones y retraso mental.

Figura 170-13. Múltiples neurofibromas en un paciente con neurofibromatosis tipo 1.

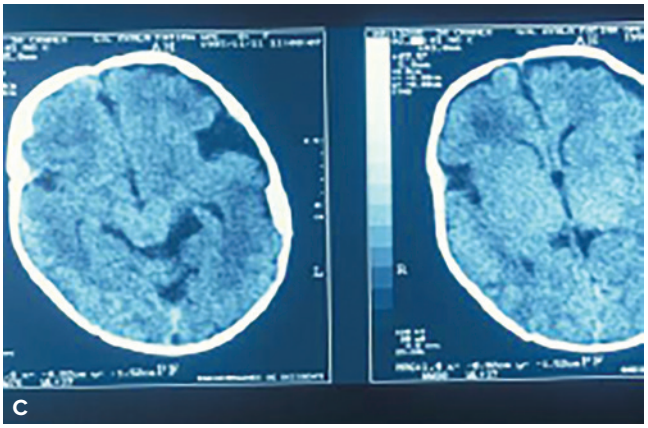


Figura 170-14. **A** y **B**. Nevo sebáceo en un paciente con síndrome de nevo sebáceo lineal. **C**. TAC del paciente donde se observa atrofia cortical izquierda (cortesía Dra. Elizabeth Guevara Gutiérrez).

El síndrome SCALP es un síndrome neurocutáneo raro. Corresponde al acrónimo inglés que engloba nevo **S**ebáceo, malformaciones en sistema nervioso **C**entral, **A**plasia cutis congénita (fig. 170-15), dermoide **L**imbal (figura 170-16), nevo **P**igmentado o melanocítico congénito (fig. 170-17).

booksmedicos.org

Figura 170-15. Aplasia cutis (Cortesía Dr. Alejandro García).

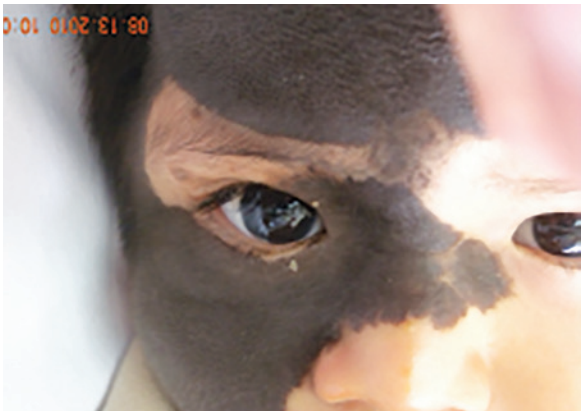


Figura 170-16. Dermoide limbal (Cortesía Dr. Alejandro García).

Figura 170-17. Nevo melanocítico congénito en un paciente con síndrome SCALP (Cortesía Dr. Alejandro García).

Las malformaciones del sistema nervioso pueden ocasionar manifestaciones de hipertensión intracraneal, que debe ser vigilada y tratada en forma estrecha; constituye un signo de mal pronóstico. El nevo melanocítico gigante tiene riesgo potencial de desarrollar melanoma y el nevo sebáceo tumores benignos y malignos.

Pilomatrixoma

También conocido como pilomatricoma o epitelioma calcificante de Malherbe. Es una neoplasia benigna que se origina de las células madre del folículo piloso. Representa el 0.12% de los tumores cutáneos y aparece principalmente en mujeres, en la primera y sexta décadas de la vida. Es de crecimiento lento y asintomático, generalmente solitario, pero existe la forma múltiple. Aparece comúnmente en cabeza y cuello, aunque puede presentarse en cualquier área pilosa del cuerpo. Se observa como una neoplasia subcutánea, móvil, irregular, indurada, de coloración rojiza o azulosa en la superficie, con tamaños que van desde milímetros hasta varios centímetros de diámetro; cuando miden más de 5 cm se les denominan gigantes, sin embargo, esta variedad es poco frecuente (cap. 140).

Pueden ser parte del síndrome de Gardner, enfermedad de Steinerd, sarcoidosis, distrofia miotónica y síndrome de Turner.

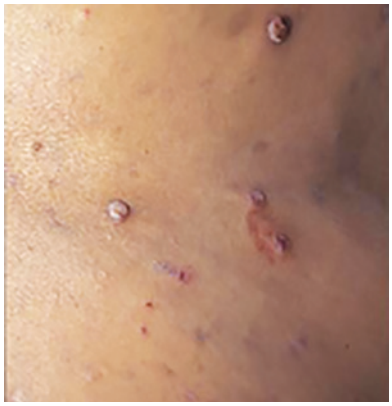
Queratoacantomas

También conocidos como molusco sebáceo, pseudotumor y carcinoma espinocelular autoresolutivo. Se trata de neoformaciones de origen epidérmico, de rápido crecimiento, exofíticas, con un cráter central característico relleno de queratina (fig. 170-18), asintomáticos, algunos pueden ser pruriginosos. Aparecen con mayor frecuencia en hombres, en áreas fotoexpuestas y zonas intertriginosas, particularmente en pacientes de edad avanzada. En ocasiones se confunde con carcinoma espinocelular. Tiene un ciclo de crecimiento bien definido, con una fase de proliferación, maduración y de regresión espontánea. Existen varios tipos de queratoacantomas: solitarios, múltiples, eruptivos, familiares, gigantes y subungueales. El solitario es el más común. En la histopatología es muy similar al carcinoma espinocelular (CEC) y se considera un CEC de bajo riesgo que se desarrolla del folículo piloso (cap. 148).

Existe una forma eruptiva generalizada también conocida como de Grzybowski. Se trata de una variante rara en la cual aparecen múltiples queratoacantomas, entre la quinta y séptima décadas de la vida, se asocian con prurito, ectropión y a una facies característica conocida como signo del zorro. Se han descrito neoplasias malignas internas asociadas como cáncer de colon.

Las formas múltiples también se pueden encontrar en el síndrome de Muir-Torre y en el xeroderma pigmentoso debido a errores en la reparación del DNA. Existe una variante familiar rara, llamada de Ferguson-Smith, también conocida como epiteliomas múltiples escamosos autoresolutivos, con lesiones numerosos en la cara y en extremidades, debido a mutaciones en el receptor tipo 1 del factor beta transformante de crecimiento epidérmico (TGFBR1). Este último no se asocia con otras neoplasias.

booksmedicos.org



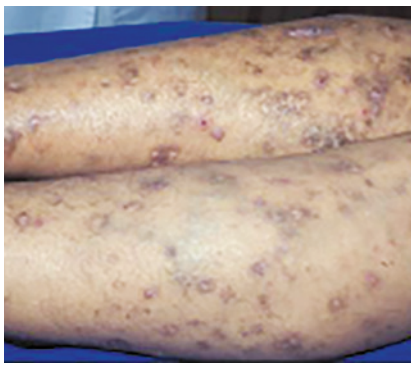


Figura 170-18. Múltiples queratoacantomas, con tapón queratósico en un paciente con síndrome de Gryzowski.

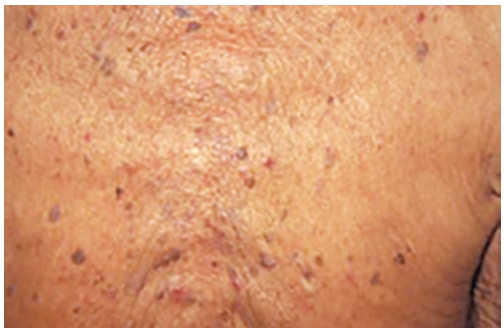


Figura 170-19. Queratosis seborreicas múltiples en un paciente con síndrome de Lesser Trélat asociado con adenocarcinoma gástrico.

Queratosis seborreicas

Son neoplasias epidérmicas benignas muy comunes en adultos, sobre todo después de la tercera década de la vida. Se localizan en la cabeza, tronco (fig. 170-19), extremidades, respetando palmas y plantas. La edad y el daño solar acumulado favorecen su desarrollo (cap. 141).

Aparecen como neoplasias de color marrón o del color de la piel, con superficie aterciopelada, cerebriforme, bien delimitadas, planas o de apariencia verrugosa.

La dermatosis papulosa *nigra* es una variedad que aparece en pacientes con fototipos oscuros. Se caracteriza por lesiones filiformes, hiperpigmentadas, aterciopeladas, de 1 a 5 mm de diámetro en frente, mejillas, cuello y tercio superior del tronco.

El signo de Lesser-Trélat es una dermatosis paraneoplásica, pruriginosa, en la cual aparecen múltiples lesiones eruptivas de forma abrupta, con crecimiento de las preexistentes, dispuestas de forma simétrica que en tronco pueden simular un árbol de navidad. El signo se debe a factores humorales producidos por el tumor que estimulan el crecimiento epidérmico. Las neoplasias más comúnmente asociadas se reportan en el tracto gastrointestinal, principalmente estómago y colon.

Las queratosis seborreicas eruptivas también se pueden observar durante tratamiento con quimioterapia (docetaxel y citarabina), neurofibromatosis segmentaria, VIH, formas eritrodérmicas de pitiriasis *rubra pilaris*, psoriasis, farmacodermias, micosis fungoide y embarazo. Se pueden observar como respuesta isotópica de Wolf (subtipo del fenómeno de Koebner) en sitios de tatuajes o eccema.

Quistes epidérmicos

También conocidos como quistes de inclusión, epiteliales, quistes de queratina, de implantación, traumáticos o postraumáticos. Son lesiones benignas que tienen un espacio quístico con queratina y una cápsula con epitelio escamoso ectodérmico conectadas a la superficie cutánea. Se encuentran en áreas cubiertas por epitelio escamoso, comúnmente cabeza, cuello, cara, tronco y con menos frecuencia en extremidades. Generalmente están a nivel subcutáneo, pero también pueden localizarse a nivel intratendinoso, subungueal o intraóseo. Crecen en forma lenta, son asintomáticos, benignos y se ha descrito una tendencia a transformación maligna de 0.11% a 0.045% (cap. 142).

El diagnóstico es clínico, sin embargo, en casos atípicos es posible apoyarse en estudios de extensión tales como ecosonografía, rayos X y resonancia magnética.

Estos quistes, junto con otros tumores de tejidos blandos (fibromas, lipomas, neurofibromas, osteomas), pueden formar parte del síndrome de Gardner. El cual se caracteriza por la tríada de poliposis intestinal, tumores benignos, así como asociación con cáncer de tiroides, anormalidades dentales, quistes sebáceos, carcinomas periampulares y tumores desmoides. Tiene patrón de herencia autosómica do-

booksmedicos.org

Figura 170-20. Paciente con presencia de tilosis palmares.

minante y se debe a mutaciones en el gen APC (adenomatosis *polyposis coli*) en el cromosoma 5q21.

Triquilemomas

Son tumores cutáneos benignos con diferenciación foliculosebácea. Por lo general aparecen en cara, en nariz, párpados, labios, mucosa oral. Son más comunes en adultos entre los 20 y 80 años de edad y se pueden presentar en forma única o múltiple, como lesiones milimétricas, cupuliformes, asintomáticas, blandas y en algunas ocasiones con aspecto verrugoso.

Su aparición múltiple se asocia al síndrome de Cowden también conocido como síndrome de hamartomas múltiples; es una genodermatosis rara con patrón de herencia autosómico dominante que se debe a una mutación en el gen supresor tumoral PTEN (*phosphatase and tensin homologue*) localizado en el cromosoma 10q23. Los pacientes pueden presentar queratosis acrales, hoyuelos en palmas y plantas, lipomas y lesiones en mucosa oral, con patrón en empedrado. Todas estas lesiones son patognomónicas de la enfermedad. En cuanto a manifestaciones extracutáneas, se puede asociar con enfermedad fibroquística y cáncer de mama; hasta en el 75% se puede asociar a cáncer de tiroides, que es la segunda neoplasia maligna más común en este síndrome. Otras manifestaciones que se pueden observar son macrocefalia, pólipos gastrointestinales, cáncer endometrial, quistes ováricos, malformaciones neurológicas, retraso mental, disfunción inmunológica y tumores genitourinarios. Un estudio reciente mostró prevalencia de 6% de melanoma en estos pacientes.

Tumores sebáceos

Los adenomas sebáceos y los sebaceomas, son neoformaciones redondas, subcutáneas amarillentas, indoloras y pueden tener umbilicación central. Los carcinomas sebáceos aparecen más frecuentemente en el borde palpebral como tumores firmes, con diferentes grados de ulceración. La hiperplasia sebácea consiste en el agrandamiento de una glándula, con cinco o más lóbulos de sebocitos inmaduros que se abren en el infundíbulo folicular.

El síndrome de Muir-Torre es raro. Se puede asociar con adenoma sebáceo, sebaceoma, carcinoma sebáceo, queratoacantoma y carcinoma basocelular con diferenciación sebácea. Se presenta hasta en el 50% de los pacientes con neoplasias sebáceas y se debe a mutaciones en el DNA MMR de los genes *hMSH2* y *hMLH1*. Los pacientes presentan una o más neoplasias de glándulas sebáceas (fig. 170-21), asociadas con malignidades viscerales. Es más común en hombres con edad media de 53 años y los cánceres viscerales se presentan alrededor de los 50 años. Los tumores sebáceos pueden anteceder a las malignidades en el 22% de los casos, ocurrir de forma simultánea en 6% y desarrollarse después en el 56%. Los cánceres viscerales más comunes son el adenocarcinoma colorrectal y el carcinoma genitourinario; de forma menos frecuente se puede asociar con cáncer de mama, neoplasias hematológicas, carcinoma endometrial y adenocarcinoma gástrico.

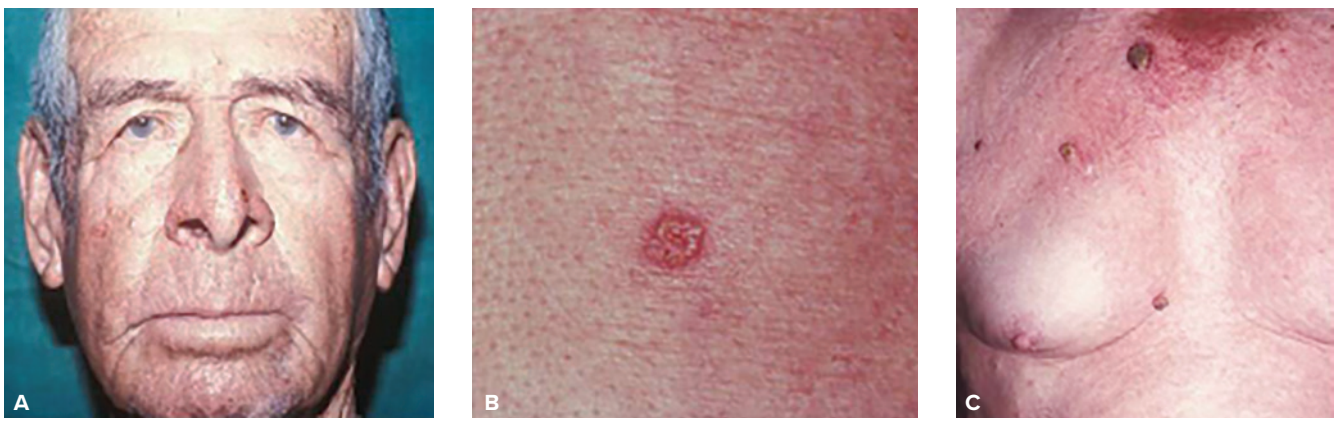


Figura 170-21. **A, B** y **C.** Paciente con síndrome de Muir Torre con múltiples adenomas sebáceos asociados a adenocarcinoma rectal.

booksmedicos.org

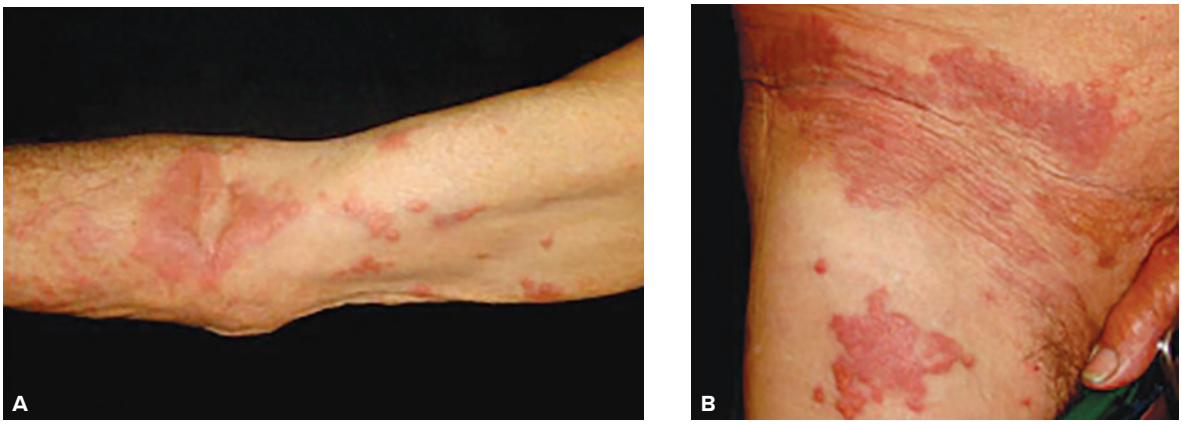


Figura 170-22. **A** y **B.** Placas eritemato-violáceas y amarillentas de xantogranuloma necrobiótico.

Xantogranuloma necrobiótico (XGN)

Es una enfermedad inflamatoria granulomatosa poco frecuente, que pertenece al grupo de las histiocitosis no Langerhans. Las lesiones aparecen predominantemente en el área periorbitaria, tronco y extremidades. Se caracteriza por la presencia de lesiones con aspecto de pápulas y/o nódulos que confluyen en placas eritemato-violáceas o eritemato-amarillentas (fig. 170-22), crónicas y lentamente progresivas en la periferia, en ocasiones se pueden ulcerar con tendencia a la atrofia central. Por lo general son asintomáticas, aunque algunas veces producen dolor, picor o quemazón. Hasta en el 80% de los casos se asocia con una paraproteinemia de tipo gammapatía monoclonal; la IgG *kappa* es la más frecuente (60%) y la IgG *lambda* (26%). Se puede asociar también con crioglobulinemia. La paraproteinemia puede aparecer antes o después de las lesiones cutáneas. La gammapatía monoclonal puede evolucionar (10%) hacia mieloma múltiple. Otras alteraciones en las pruebas de laboratorio son la elevación de la VSG, anemia, leucopenia, elevación del colesterol y triglicéridos y disminución del complemento (C4 y CH50). En el 50% de los pacientes se describen alteraciones oculares tales como conjuntivitis, queratitis y ulceración corneal, escleritis, epiescleritis, lagoftalmos, presencia de masa orbitaria e incluso pérdida de la función ocular. Se ha descrito la afectación pulmonar, miocárdica, del tracto respiratorio superior, intestinal y ovárica.

Bibliografía

Akpinar F, Dervis E. *Association between acrochordons and the components of metabolic syndrome*. Eur J Dermatol. 2012; 22(1): 106-110.

Albuquerque MM de S, Rocha CF, Costa IS, *et al. Piloleiomyoma with segmental distribution -Case report*. An Bras Dermatol. 2015; 90(3 Suppl 1):178-180.

Anderson JL, Gutmann DH. *Neurofibromatosis type 1*. Handb Clin Neurol. 2015;132:75-86.

Anzalone CL, Cohen PR. *Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski*. Int J Dermatol. 2014; 53(2):131-136.

Badeloe S, van Geel M, van Steensel MAM, Bastida J, Ferrando J, Steijlen P, *et al. Diffuse and segmental variants of cutaneous leiomyomatosis: novel mutations in the fumarate hydratase gene and review of the literatura.* Exp Dermatol. 2006;15(9):735-741.

Balak DMW, Zonnenberg BA, Spitzer-Naaijkens JMJ, Hulshof MM. *A 28-Year-Old Male Patient with Nail Tumors, Skin Lesions, and Epilepsy*. Case Rep Dermatol. 2017; 9(1):12–19.

Beytemür O, Yüksel S. *Epidermoid cysts localized on extremities*. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2018; 29(1): 27-33.

Bhaijee F, Brown AS. *Muir-Torre Syndrome*. Arch Pathol Lab Med. 2014; 138(12):1685-1689.

Bubien V, Bonnet F, Brouste V, *et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome*. J Med Genet. 2013; 50(4):255-263.

Cannon A, Chen MJ, Li P, Boyd KP, *et al. Cutaneous neurofibromas in Neurofibromatosis type I: a quantitative natural history study*. Orph J Rare Dis. (2018) 13:31.

Carriedo-Rico EG, García-Morato-Jorreto P. *Lipoma gigante de muslo. Reporte de un caso*. Acta Ortop Mex. 2017; 31(5): 248-251.

Chan GZP, Stevenson L, Sinkar S, Lam GC. *SCALP syndrome: What is it and its ophthalmic manifestations*. Am J Ophtalmol. 2018; 11:10-12.

Chauhan DS, Guruprasad Y. *Dermal cylindroma of the scalp*. Natl J Maxillofac Surg. 2012; 3(1):59–61.

Chippagiri P, Ravi SB, Patwa N. *Multiple hamartoma syndrome with characteristic oral and cutaneous manifestations*. Case Rep Dent. 2013; 2013:315109.

booksmedicos.org

Cho Y, Lee DH. *Clinical Characteristics of Idiopathic Epidermoid and Dermoid Cysts of the Ear*. J Audiol Otol. 2017; 21(2):77-80.

Chobanian SJ, Van Ness MM, Winters C, Jr, Cattau EL. *Skin tags as a marker for adenomatous polyps of the colon*. Ann Intern Med. 1985; 103:892–893.

Collgros H, Iglesias-Sancho M, Tribo-Boixareu MJ, Creus-Vila L, Umbert-Millet P, Salleras-Redonnet M. *Multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis or reed syndrome: a retrospective study of 13 cases*. Actas Dermosifiliogr. 2015;106:117–125.

Correa R, Salpea P, Stratakis C. *Carney Complex: an update*. Eur J Endocrinol. 2015; 173(4): M85–M97.

DeRosa DC, Lin-Hurtubise K. *Pilomatricoma: An Unusual Dermatologic Neoplasm*. Hawaii J Med Public Health. 2012; 71(10):282–286.

Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y. *Natural Course and Characteristics of cutaneous Neurofibromas in Neurofibromatosis 1*. J Dermatol. 2018; 45:53–57.

Ferguson-Smith MA, Goudie DR. *Digenic/multilocus aetiology of multiple self-healing squamous epithelioma (Ferguson-Smithdisease): TGFBR1 and a second linked locus.* Int J Biochem Cell Biol. 2014; 53:520-525.

Fragoso Gutiérrez AS, Medina Bojórquez AM, Gutiérrez Vidrio RM, *et al.* *Tumores cutáneos benignos: correlación clínicopatológica en el servicio de dermatooncología del Centro Dermatológico Pascua de 1995 a 2004*. Dermatología Rev Mex 2006; 50:9-19.

Garg LN, Arora S, Gupta S, Gupta S, Singh P. *Pilomatricoma: Forget me not*. Indian Dermatol Online J. 2011; 2(2):75–77.

Gungor, M, Aksoy A. *Giant lipoma extending into two thigh canals: A case report.* Acta orthopaedica et traumatologica turcica. 2017; 51(3):270-272.

Gupta N, Sunwoo BY, Kotloff RM. *Birt-Hogg-Dube Syndrome*. Clin Chest Med. 2016; 37 (3):475–486.

Hammami H, Benmously R, Badri T, Debbiche A, Ben Ayed M, Mokhtar I, Fenniche S. *Atypical clinical appearance and localization of trichilemmoma, a case report.* Pathologica. 2009; 101(3):133-134.

Hansson E, Svensson S, Brorson H. *Review of Dercum's disease and proposal of diagnostic criteria, diagnostic methods, classification and management*. Orphanet J Rare Dis. 2012; 7:23.

Hsieh CW, Wu YH, Lin SP, Peng CC, Ho CS. *Sebaceous nevus syndrome, central nervous system malformations, aplasia cutis congenita, limbal dermoid, and pigmented nevus syndrome*. Pediatr Dermatol. 2012; 29(3):365-367.

Huczak L, Driban NE. *Lipoma y Lipomatosis*. Rev Argent Dermatol. 2007; 88:56-66.

Hudzik B, Szkodziński J, Gąsior M, Zubelewicz-Szkodzińska B. *Multiple symmetric lipomatosis*. Pol Arch Intern Med. 2017; 127(6):450-451.

Islam MP, Roach ES. *Tuberous sclerosis complex*. Handb Clin Neurol. 2015;132:97-109.

Jang JH, Lee A, Han SA, *et al.* *Multiple Symmetric Lipomatosis (Madelung's Disease) Presenting as Bilateral Huge Gynecomastia*. J Breast Cancer. 2014; 17(4):397-400.

Jha AK, Sonthalia S, Jakhar D. *Dermoscopy of Angiokeratoma*. Indian Dermatol Online J. 2018;9(2):141-142.

Kazakov DV. *Brooke-Spiegler Syndrome and Phenotypic Variants: An Update*. Head Neck Pathol. 2016;10(2):125-130.

Khandpur S, Ramam M. *Skin Tumours.* J Cutan Aesthet Surg. 2012; 5(3):159-162.

Kim HJ, Lee M, Lee MG. *A twist on piloleiomyoma: segmental cutaneous leiomyomatosis*. J Cutan Pathol. 2016;43(11):1083-1085.

Kim K, Kang MG, Park HU, Koh JS, Park JR, Hwang SJ, *et al.* *A Rare Case of Left Ventricular Noncompaction in LEOPARD Syndrome*. J Cardiovasc Ultrasound. 2018; 26(1):43–44.

Kim MH, Cho E, Lee JD, Cho SH. *Giant Vascular Eccrine Spiradenoma. Ann Dermatol*. 2011; 23(Suppl 2), S197–S200.

Koné N, Elhousseine MO. *A case of tuberous sclerosis complex revealed by epilepsy*. Pan Afr Med J. 2017;28:292.

Kwiek B, Schwartz RA. *Keratoacanthoma (KA): An update and review*. J Am Acad Dermatol. 2016;74(6):1220-1233.

Lam J, Dohil MA, Eichenfield LF, Cunningham BB. *SCALP syndrome: sebaceous nevus syndrome, CNS malformations, aplasia cutis congenita, limbal dermoid, and pigmented nevus (giant congenital melanocytic nevus) with neurocutaneous melanosis: a distinct syndromic entity.* J Am Acad Dermatol. 2008;58(5):884-888.

Le Bert ZA, Soto D, Vial V, *et al.* *Queratoacantoma subungueal: A propósito de un caso*. Rev argent dermatol. 2015; 96(4):86-98.

Lebas E, Quatresooz P, Arrese JE, Nikkels AF. *Eruptive Seborrheic Keratoses Restricted to Plaque/Patch-Stage Mycosis Fungoides* Case Rep Dermatol. 2017; 9(2):35-39.

Li Y, Zeng Q, Liao Z, Zhang G, Xiao R, Wen H. *Peutz-Jeghers syndrome and family survey: a case report.* Int J Clin Exp Pathol. 2013; 6(5):982–984.

Lu L, Su J, Chen X, Chen M. *A giant mass on the left shin: report of a case*. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8(2):2180-2182.

Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. *LEOPARD Syndrome: Clinical Features and Gene Mutations.* Mol Syndromol. 2012; 3(4):145–157.

Mathur SK, Bhargava P. *Insulin resistance and skin tags*. Dermatology. 1997;195:184.

Medina CDE, Espinosa HM, Selaya RJC, *et al.* *Multiple Symmetric Lipomatosis (Madelung's Disease): Case report*. DermatologíaCMQ. 2014;12(4):257-262.

Michaëlsson G, Olsson E, Westermark P. *The Rombo syndrome: a familial disorder with vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichosis, trichoepitheliomas, basal cell carcinomas and peripheral vasodilation with cyanosis*. Acta Derm Venereol. 1981; 61(6):497-503.

Michajłowski I, Błażewicz I, Karpinsky G, *et al.* *Successful treatment of multiple cutaneous leiomyomas with carbon dioxide laser ablation*. Postepy Dermatol Alergol. 2015; 32(6): 480–482.

Miguélez Hernández A, Vanaclocha Sebastián F, Rodríguez-Peralto JL, *et al.* *Xantogranuloma necrobiótico: a propósito de un caso.* Actas Dermosifiliogr 2000;91:511-515.

Mozaffari HR, Rezaei F, Sharifi R, Mirbahari SG. *Seven-Year Follow-Up of Peutz-Jeghers Syndrome*. Case Rep Dent. 2016: 6052181.

Muñoz Díaz F, García Carrasco C, Monge Romero MI, *et al.* *Acanthosis nigricans as the initial paraneoplastic manifestation of gastric adenocarcinoma*. Gastroenterol Hepatol. 2007; 30:15-18.

Nabarro JD. *Acromegaly*. Clin Endocrinol (Oxf) 1987;26: 481–512.

Nadershah M, Alshadwi A, Salama A. *Recurrent Giant Pilomatrixoma of the Face: A Case Report and Review of the Literature*. Case Rep Dent. 2012; 2012: 197273.

booksmedicos.org

Noiles K, Vender R. *Are all seborrheic keratoses benign? Review of the typical lesion and its variants.* J Cutan Med Surg. 2008; 12(5):203-210.

Palombo M, Achenbach RE. *Enfermedad de Fabry. Comunicación de ocho casos*. Rev Argent Aermatol. 2011; 92(4):18-45.

Pasquali P, Spugnini EP, Baldi A. *Successful Treatment of a Keratoacanthoma with Electrochemotherapy: A Case Report*. Dermatol Ther (Heidelb). 2018; 8(1):143-146.

Qian Y, Xiu-Li L, Guo J, *et al. Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue for gastric adenocarcinoma*. World J Surg Oncol. 2017; 15:208.

Rasi A, Soltani-Arabshahi R, Shahbazi N. *Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism: a case-control study*. Int J Dermatol. 2007; 46(11):1155-1159.

Ruggieri M, Praticò AD, Serra A, *et al. Childhood neurofibromatosis type 2 (NF2) and related disorders: from bench to bedside and biologically targeted therapies*. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2016; 36(5): 345–367.

Sahoo MR, Nayak AK, Pattanaik A, Gowda MS. *Gardner's syndrome, a rare combination in surgical practice*. BMJ Case Rep. 2014; 2014: bcr2013008760.

Salamanca LF, Barajas Gamboa JS. *Neurofibroma solitario en el paciente sin neurofibromatosis: Aspectos biológicos y clínicos*. Med UNAB. 2008; 22(1):61-65.

Selgas R, García De Lorenzo A, *et al. La enfermedad de Fabry. Una enfermedad huérfana que ha encontrado solución: el reemplazamiento enzimático con la α-galactosidasa.* Nefrologia (Madr.) 2001;21 (5):443-447.

Sellheyer K. *Spiradenoma and cylindroma originate from the hair follicle bulge and not from the eccrine sweat gland: an immunohistochemical study with CD200 and other stem cell markers.* J Cutan Pathol. 2015; 42(2):90-101.

Shah R, Jindal A, Patel NM. *Acrochordons as a Cutaneous Sign of Metabolic Syndrome: A Case-Control Study.* Ann Med Health Sci Res, 2014; 4(2):202–205.

Souza Porto AC, Roider E, Ruzicka T. *Cowden Syndrome: report of a case and brief review of literatura* An Bras Dermatol. 2013; 88(6 Suppl 1):S52-S54.

Stoica LE, Dascălu RC, Pătraşcu V, et al. *Solitary trichoepithelioma: clinical, dermatoscopic and histopathological findings*. Rom J Morphol Embryol. 2015;56(2 Suppl):827-832.

Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. *Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation.* J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(9):4041-4046.

Takai T, Misago N, Murata Y. *Natural course of keratoacanthoma and related lesions after partial biopsy: clinical analysis of 66 lesions.* J Dermatol. 2015; 42 (4): 353–362.

Uma Ramaswami. *Update on role of agalsidase alfa in management of Fabry disease*. Drug Des Devel Ther. 2011; 5: 155–173.

Venadero-Albarrán F, Rodríguez Acar M, Merelo V, *et al. Neurofibroma solitario. Comunicación de dos casos.* Rev Cent Dermatol Pascua. 2004; 13 (2): 99-102.

Wollina U, Schönlebe. *Reed's syndrome: segmental piloleiomyomas type 1 and uterus myomatosus*. J Dermatol Case Rep. 2014;8(3): 67-69.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 171

Dermatología hospitalaria

Colaboración: Carmen Yris Taveras

Introducción

La dermatología surge en Francia en el año 1801, dentro del Hospital Saint Louis (fig. 171-1), cuando Napoleón Bonaparte creó el Pabellón Gabrielle, destinado al estudio y al tratamiento de las enfermedades de la piel, la mayoría de las cuales se consideraban incurables. En esa época los pacientes con enfermedades cutáneas eran separados del resto de la sociedad francesa, se le denominaba "hospital de los ulcerosos", donde se hacinaban enfermos con dermatosis desconocidas. También era llamada "la casa de los horrores", por las malas condiciones higiénicas y asistenciales en las que se trataba a dichos pacientes.

El médico Jean Louis Alibert inició la enseñanza dermatológica en ese hospital. Posteriormente, otros médicos franceses utilizaron métodos descriptivos, clínicos, epidemiológicos y de investigación para mejorar los conocimientos de las enfermedades de la piel.

En los últimos años, la dermatología es concebida como una especialidad limitada a la consulta externa. Sin embargo, experiencias obtenidas en algunos hospitales por dermatólogos, demuestran que los pacientes hospitalizados presentan enfermedades dermatológicas muy frecuentemente, ya sea primarias, secundarias o concomitante a afecciones de otros órganos y sistemas.

Con base en la experiencia de la autora, tras 20 años de trabajo en un hospital de tercer nivel se puede afirmar que la dermatología desempeña un papel fundamental dentro del ámbito hospitalario ya que, al igual que otros especialistas, los dermatólogos intervienen, abordando los pacientes como parte del equipo multidisciplinario para la atención integral del paciente y desempeña una función activa en la disminución de la morbimortalidad.

Uno de los estudios que fundamenta el valor del dermatólogo como consultor es el de Falanga y colaboradores en 1994. Ellos revisaron 591 consultas dermatológicas en un hospital de enseñanza, y concluyeron que las enfermedades comunes pueden no ser reconocidas o diagnosticadas correctamente por no dermatólogos; el diagnóstico erróneo ocurrió en el 78%, y dos tercios dieron como resultado un cambio en el tratamiento.

Muchas veces, la piel es subestimada y no es revisada por el dermatólogo en la evolución diaria del paciente, es común que interpreten las manifestaciones cutáneas asociadas con los medicamentos que están usando o como parte de la enfermedad sistémica que padece el paciente, debido a que la morfología de las lesiones y su curso natural pueden estar alterados haciendo el diagnóstico más difícil.

En este capítulo se presentan patologías cutáneas que se manejan casi siempre en un hospital de tercer nivel. Se desarrollan dos grandes ejes: dermatosis que causan insuficiencia cutánea aguda (ICA) e infecciones graves de piel y tejidos blandos.

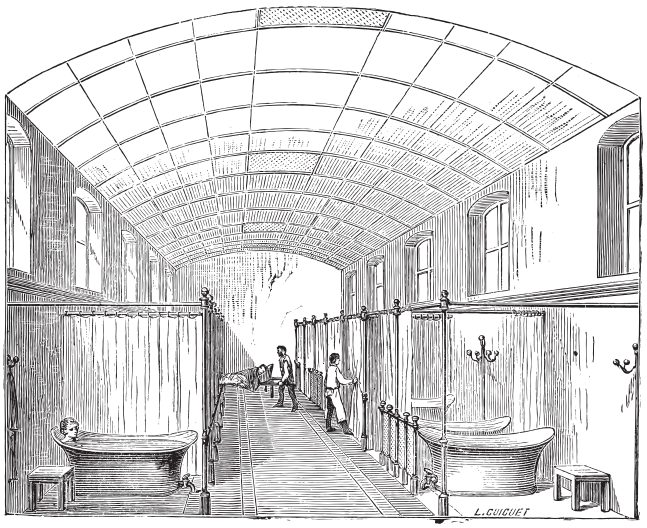


Figura 171-1. Hospital Saint Louis.

Insuficiencia cutánea aguda (ICA)

La insuficiencia cutánea aguda (ICA), es la condición en la que hay una pérdida aguda de las diferentes funciones de la piel, necesarias para mantener la homeostasis del organismo. Conlleva una pérdida de la integridad de la piel que origina un estado catabólico importante con alteraciones inmunológicas, elevado riesgo de infecciones, pérdida de la homeostasis térmica e hidroelectrolítica y disfunción de otros órganos. Pone en riesgo vital al paciente por el desarrollo de complicaciones sistémicas graves. Aparece cuando la afección que la origina afecta a más del 20% de la superficie corporal y determina el abordaje urgente por parte del dermatólogo junto a otros especialistas (cuadro 171-1, fig. 171-2).

El abordaje para una atención eficaz de los pacientes con ICA es un reto tanto desde el punto de vista clínico como de investigación. El profesor Touraine estableció por primera vez una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en un servicio de Dermatología en 1974. Esta UCI es admitida,

booksmedicos.org

Figura 171-2. Paciente con necrólisis epidérmica tóxica.

en la actualidad, como una necesidad, en especial en hospitales de tercer nivel, debido a un gran número de enfermedades extensas de la piel que pueden dar origen al síndrome potencialmente mortal de "insuficiencia aguda de la piel". Además, se instaura un tratamiento adecuado en los que están en mayor riesgo, por presentar comorbilidades o algunas condiciones como: edad avanzada, gran extensión, altas dosis de glucocorticosteroides/inmunosupresores, neutropenia y receptores de trasplante renal.

La etiopatogenia de la insuficiencia cutánea puede llevar a un rápido deterioro clínico, desembocando en un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica con fracaso multiorgánico. Se presenta insuficiencia aguda del corazón, pulmón, riñón y muerte como consecuencia (fig. 171-3).

Funciones de la piel que se alteran con la ICA

Función de protección y barrera: la piel mantiene un balance de líquidos y electrolitos, protege contra agresiones físicas, químicas y microbiológicas, así como de la radiación ultravioleta. La pérdida de su integridad produce:

- Pérdida de las líneas de defensa contra potenciales infecciones del huésped con la consecuente colonización cutánea y posterior infección sistémica grave. No existe la barrera física que está constituida por el estrato córneo ni la barrera química dada por: proteínas antimicrobianas (AMP), la familia de proteínas S100, los productos de clivaje de la filagrina, la catelicidina (LL-37), la familia de β-defensinas, ribonucleasas (RNases) y dermicidina.
- Se afecta el microbioma de la piel: estos diversos microorganismos que habitan en la piel protegen contra la colonización de otros microorganismos patógenos e inician la prevención de la inflamación y de la respuesta inmune protectora contra gérmenes como el *Staphylococcus aureus*.
- Aumento de permeabilidad a los preparados tópicos: la pérdida del estrato córneo y del manto lipídico favorecen la penetración de preparados tópicos, como los corticoides, antibióticos, colorantes, mercuriales, u otras sustancias potencialmente tóxicas.
- Función inmunológica: se pierden los mecanismos de resistencia innata y adaptativa que se activan cuando existen agresiones al tejido. Al igual que la capacidad de inducir respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, lo que le permite proteger al huésped de ataques externos.

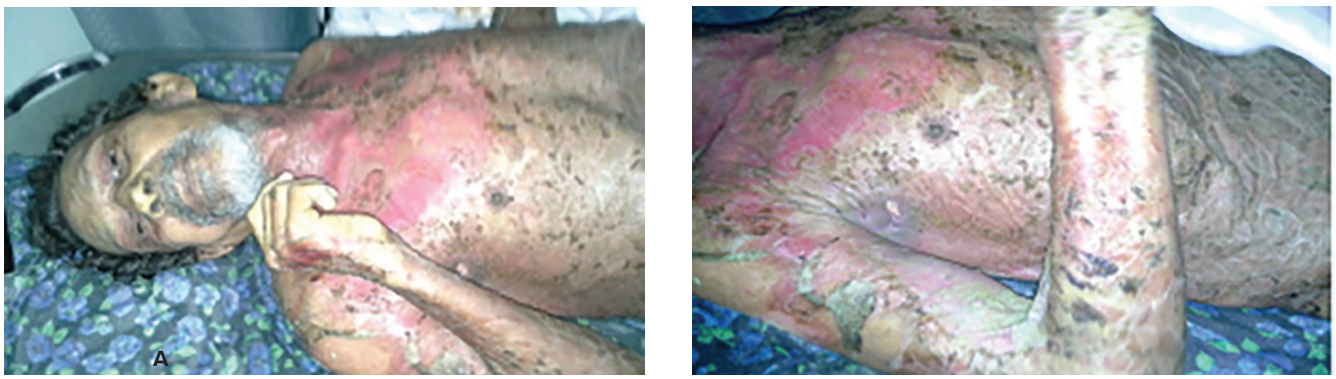


Figura 171-3. **A** y **B.** Necrólisis epidérmica por abuso uso de metotrexato para psoriasis.

booksmedicos.org

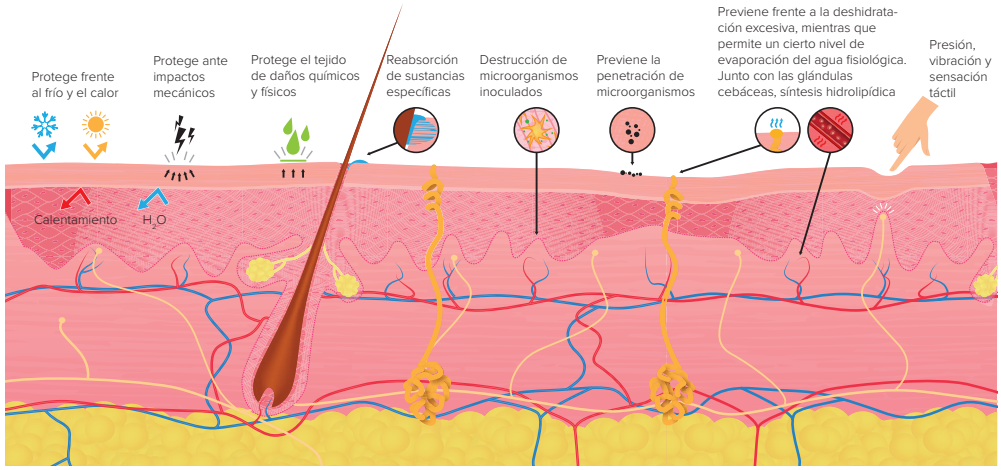


Figura 171-4. Las funciones de la piel.
https://www.bbraun.es/es/pacientes/cicatrizacion-de-heridas/que-saber-sobre-la-piel.html

- Función termorreguladora: el centro termorregulador hipotalámico se altera produciendo escalofríos permanentes y un intenso hipercatabolismo
- Blanco de señales neuroendocrinas: hay liberación de hormonas de estrés, lo que a su vez genera aumento del catabolismo, resistencia a la insulina, hiperglucemia y glucosuria.
- Pérdida de la capacidad del almacenamiento de IL-1 y las serinas proteasas.
- Otras funciones de la piel como: comunicación, sensitiva, secretoria, excretora por glándulas sudoríparas, de relación, de percepción y biosíntesis de la vitamina D (fig. 171-4).

La ICA tiene dos fases

Aguda y subaguda: surgen en forma rápida con un eritema rojo vivo generalizado y finas escamas furfuráceas, siente calor y frío, escalofríos y fiebre.

Crónica: la piel se engruesa, persiste la exfoliación y las escamas se tornan laminares.

El pronóstico depende del estado previo del paciente, la cronología de la enfermedad la gravedad de la alteración funcional de los órganos implicados y la extensión de las lesiones.

Cuadro clínico

El paciente está casi siempre consciente, agudamente enfermo, habla y deambula por sus propios medios, al principio, mientras progresa la enfermedad y las complicaciones. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, secundarias y de intensidad proporcional a la superficie cutánea afectada y a la causa. Las sistémicas estarán relacionadas con el grado de deterioro de las pérdidas de las funciones de la piel. Suele haber astenia, cefalea, artralgias, mialgias y fiebre originadas por la intensa respuesta inflamatoria y la acción de las citocinas y el factor de necrosis tumoral (IL-6, TNF). La hipertermia no suele ser un marcador fiable de infección, a diferencia de la hipotermia (cuadro 171-2).

Cuadro 171-1. Las enfermedades de la piel que pueden llevar al cuadro clínico de ICA.

Quemaduras
Necrólisis epidérmica tóxica
Síndrome de Stevens Johnson
Eritrodermias: psoriasis, dermatitis atópica, reacciones medicamentosas, síndrome del choque tóxico, linfoma de células T/síndrome de Sèzary, idiopático
Psoriasis pustulosas y eritrodérmica
Pénfigos con extensión >20-25% de la superficie
Penfigoide ampollar
Síndrome del choque tóxico estafilocócico
Bebé colodión
Dermatitis atópica severa
Epidermolisis ampollar letal
Púrpura *fulminans*-vasculitis agudas
Enfermedad injerto contra huésped aguda
Las infecciones necrosantes son infecciones destructivas que involucran a la piel y tejidos blandos con diferente cuadro clínico y fisiopatología.

Si no se detiene el proceso aparece confusión lo que indica complicaciones hemodinámicas y sépticas. También pueden presentar pérdida aguda de peso, dificultad respiratoria, taquicardia, hipotensión y deshidratación. La piel puede estar con grandes áreas erosionadas, con necrosis extensa en mucosas, conjuntivitis purulenta severa, estomatitis severa, eritrodérmica, descamativa, seca, mal oliente. Puede presentar ampollas, costras, fisuras y calor local, según la causa (fig. 171-5).

Complicaciones sistémicas

La destrucción de estrato córneo, puede causar hasta 40 veces aumento de la pérdida de fluido a la tasa normal de 0.1 mL/cm^2/hora. El 50% de área de superficie corporal (BSA) afectada, conduce a la pérdida diaria de líquidos de hasta 4-5 litros. La pérdida de proteínas (40 g/L), Na (120-150 mmol/L), Cl (10-90 mmol /L) y K (5-10 mmol/L). La disminución resul-

booksmedicos.org

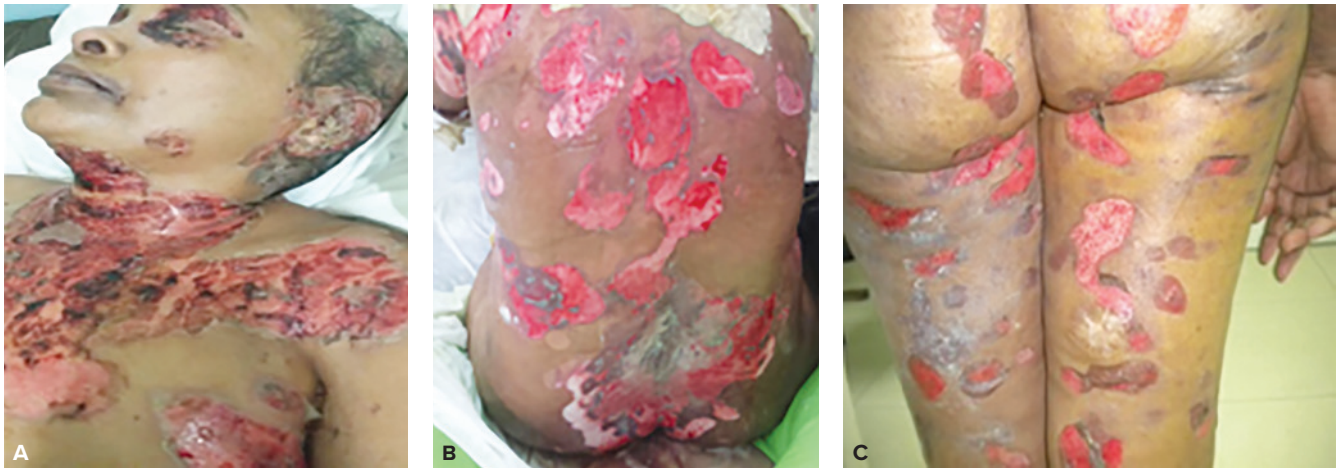


Figura 171-5. **A**, **B** y **C.** Paciente con pénfigo vulgar con grandes áreas erosionadas.

tante en la producción de orina y un aumento de nitrógeno en la sangre puede conducir a insuficiencia renal.

Desequilibrio hidroelectrolítico que puede ser grave

Hipotermia: el deterioro de la función termorregulación puede causar hipotermia, Puede haber temblores debido al aumento de la producción de interleucina-1, lo que refleja la necesidad de mantener una temperatura más alta del núcleo central. La hipotermia, es un mal marcador pronóstico: indica sepsis grave y choque.

Hipertermia: el centro termorregulador hipotalámico se altera por los mediadores de la inflamación y procura elevar la temperatura corporal, produciendo escalofríos permanentes y un intenso hipercatabolismo.

Colonización cutánea y posterior infección sistémica. Las alteraciones de la piel y de su función inmunológica, pueden crecer de un amplio espectro de organismos endógenos y exógenos que conducen a la infección sistémica, sepsis grave y la muerte.

Figura 171-6. Muerte por NET debida a carbamacepina.

La liberación de hormonas de estrés aumenta el catabolismo y puede producir resistencia a la insulina, con hiperglucemia y glucosuria.

El estado hipercatabólico aumenta el gasto de energía por 2-4 veces. La inhibición de la secreción de insulina y resistencia a la insulina conduce a la hiperglucemia y glucosuria, que causan descomposición de aminoácidos empeorando el estado hipercatabólico.

La pérdida de proteínas en los exudados conduce a la hipoalbuminemia.

El aumento del flujo sanguíneo cutáneo cercano duplica el gasto cardiaco y puede ser fatal, particularmente en los ancianos y en aquellos con enfermedad cardiaca anterior.

Tratamiento

Ingreso en UCI y Unidad de Quemados. En habitación a temperatura de 30-32°C.

Cuadro 171-3. Manifestaciones clínicas y alteración de las funciones cutáneas.

Fiebre
Promoción y control de la inflamación
Control de la inmunidad celular y humoral, quimiotaxis
Inducción de proteínas de fase aguda
Estímulo de hematopoyesis
Remodelación tisular e inhibición del crecimiento tumoral
Activación de moléculas de adhesión
Inducción de la función de la IL-6
Aumento de la permeabilidad vascular
Trombosis vascular local
Caquexia
CID y síndrome de choque tóxico.

booksmedicos.org

Integración del equipo médico multidisciplinario.

Manejo agresivo y temprano, similar al de los grandes quemados, con fluidoterapia , antibioterapia de amplio espectro si hay signos de sepsis.

Analgesia y tratamiento de las complicaciones.

El tratamiento específico, aunque controvertido, se realiza con inmunoglobulinas IV (400 mg/kg/día) y/o corticosteroides.

Antibióticos en ausencia de pus y resultados de hemocultivo ante repentina subida o bajada de temperatura, deterioro de conciencia, oliguria, pulso acelerado, taquipnea, aumento en el requerimiento de insulina y volumen residual gástrico.

La ICA crónica o eritrodermia de cualquier etiología incluye reposición de líquidos y electrolitos, y medidas de cuidado de la piel locales: baños de avena y apósitos húmedos, emolientes (vaselina simple) y corticosteroides tópicos de baja potencia, terapia dermatológica sistémica.

Apoyo nutricional agresivo para compensar el estado hipercatabólico y promover curación de tejidos.

Antisépticos tópicos como la sulfadiazina de plata (contraindicado en sensibles a sulfas).

Baño con solución de permanganato de potasio.

Cuidado de las membranas mucosas como ojos, nariz, boca, genitales, es esencial para prevenir la morbilidad y las infecciones.

Síndrome de Stevens-Johnson (SJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)

El 2-5% de las reacciones cutáneas adversas a fármacos se consideran graves. Por la gravedad de los signos y los síntomas, estos pacientes son vistos en sala de emergencia y de hospitalización. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como reacción medicamentosa grave a toda aquella que requiera hospitalización o prolongación de la misma, que ocasione discapacidad persistente o significativa, que amenace la vida o cause la muerte. El SJ y la NET pertenecen a las farmacodermias de esta categoría (fig. 171-7). Estas dermatosis son tratadas en los capítulos 10 y 11 de este texto.

Quemaduras

Las quemaduras constituyen el más importante y frecuente ejemplo de ICA, una de las urgencias dermatológicas con riesgo de muerte. Las quemaduras son lesiones que afectan

Figura 171-7. **A, B**, **C** y **D.** Evolución de una paciente que presentó NET por acetaminofén. **E** y **F.** Secuelas de la NET: discromía, cicatrices atróficas, madarosis, triquiasis.

booksmedicos.org

Figura 171-8. **A**, **B**, y **C.** NET por (aluporinol. Desprendimiento masivo de la epidermis marcada afectación de mucosas. **D.** Áreas denudadas con pérdida de las funciones de la piel que dejan al paciente con ICA.

la integridad de la piel y la de otros tejidos, con pérdidas de sustancia de la superficie corporal producidas por el calor o la radiación, radioactividad, electricidad, fricción o el contacto con productos químicos.

Las quemaduras son lesiones caracterizadas por el daño a piel y/o tejidos subyacentes, que pueden ser consecuencia de un mecanismo físico o químico, ya sea térmico (calor o frío), sustancias químicas, eléctrico, radioactivo o cualquiera de sus combinaciones. Estos agentes inducen la desnaturalización de las proteínas tisulares, produciendo una necrosis por coagulación de la epidermis y los tejidos adyacentes, así como edema y/o pérdida de líquido intravascular debido a aumento de la permeabilidad capilar. La profundidad depende de la intensidad de exposición de la piel y de su duración.

Las quemaduras ocasionan aproximadamente 180 000 muertes al año, que en su gran mayoría tienen lugar en los países de ingreso bajo y mediano. Las lesiones por quemaduras no fatales son una de las principales causas de morbilidad. Las quemaduras se producen mayormente en el ámbito doméstico o laboral y son prevenibles.

Abordaje del paciente quemado

Con fines del abordaje local, el profesional debe hacer un estimado de la extensión de superficie corporal quemada. Para ello se recomienda utilizar la regla de los 9 y la evaluación del grado de acuerdo con la profundidad.

Extensión de la quemadura

La regla de los 9 es una herramienta practica que permite al médico evaluar la extensión de los distintos segmentos corporales variando entre el niño y el adulto

Figura 171-9. Quemadura superficial de segundo grado con áreas profundas.

booksmedicos.org

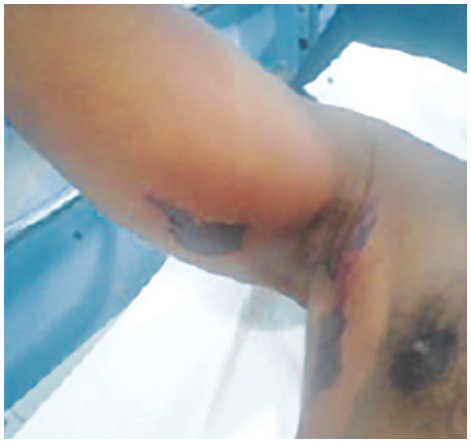


Figura 171-10. Quemadura de segundo grado superficial.

Estimación con la superficie palmar: la superficie de la mano del paciente representa el 1% aproximadamente de la superficie corporal total. Se continúa utilizando la superficie palmar como guía. Puede ser estimada incluso en extensiones de quemaduras irregulares.

Clasificación de las quemaduras según la profundidad (cuadro 171-4)

Primer grado: hay eritema e hipersensibilidad. Sólo está afectada la epidermis, la membrana basal está íntegra y no hay lesión en dermis. No hay flictenas. Es muy dolorosa porque afectas las terminaciones sensitivas, epiteliza espontáneamente y no entra en el cálculo de la extensión total de una quemadura. El tratamiento se realiza con hidrogeles para refrigerar la zona.

Segundo grado superficial o dérmica superficial: afecta a la epidermis y a la dermis superficial o papilar. Gran parte de la dermis se encuentra intacta, donde hay abundantes fibras de colágeno y elásticas, y donde quedan numerosos anexos cutáneos rodeados de queratinocitos. Esto permite la reepitelización y la cicatriz resultante será de buena calidad. Es dolorosa, con aparición de ampollas y edema, lecho rosado y húmedo. El tratamiento será con apósitos que garanticen el control del crecimiento bacteriano hasta que se produzca la reepitelización espontánea.

Estas se dividen en 2do grado superficial y 2do grado profundo.

En la quemadura de segundo grado profundo la lesión llega hasta la dermis profunda, encontrándose sólo escasa dermis residual, pocos anexos cutáneos y pocos queratinocitos. Es hipoestésica, sin ampollas, lecho blanquecino y seco. Tiene escaso poder de revitalización.

Tercer grado: presenta destrucción de las dos capas completas de la piel: epidermis y dermis. El aspecto con frecuencia es blanco o marrón y acartonado. Al estar destruidas todas las terminaciones sensitivas hay analgesia. Esta quemadura profunda de la piel forma escara.

Tratamiento de las quemaduras

Las quemaduras superficiales que afectan a una pequeña parte de la superficie corporal pueden tratarse en régimen ambulatorio, siempre y cuando no existan lesiones por inhalación. En este grupo se incluyen:

a) Quemaduras de primer grado.
b) Quemaduras de segundo grado superficiales cuya extensión sea menor al 15% de la superficie corporal en adultos y del 10% de los niños.
c) Quemaduras de segundo grado profundas que afectan menos del 10% de la superficie corporal, y al igual que en los casos anteriores, que no afecten a áreas críticas.
d) Quemaduras de tercer grado cuya extensión sea inferior al 1-2% de la totalidad de la superficie del cuerpo.

El tratamiento ambulatorio de las quemaduras requiere:

Historia clínica detallada, con la hora a la que tuvo lugar, el agente causal y la situación inmunológica del paciente.

Exploración física, valorando las lesiones, su localización y el grado de afectación de la piel, estado general del paciente, el cual ha de mantener sus constantes vitales estables.

Cuadro 171-4. Relación de la profundidad, histología, síntomas clínicos y pronóstico.

	AFECCIÓN	ASPECTO	CURACIÓN
GRADO 1	Epidermis	• Eritema doloroso • Edema	Espontánea, sin cicatriz En 5-7 días
	Superficial: 1/3 superior dermis Profunda: 2/3 dermis profunda	Piel pálida +/- anestesia. • Escara.	Curación lenta con cicatriz. Pérdida de pelo
GRADO 3	Piel y anejos	• Escara seca • Trombosis venosa	• Cicatriz +/- retracción articular, +/- necesidad de injerto de piel. Solo cura en los bordes

Modificada de American Burn Association Advanced Burn Life Support (ABLS).

booksmedicos.org

Limpieza y desbridamiento de la herida

Tratamiento tópico: sulfadiazina argéntica: es un antiséptico cutáneo, con amplio espectro de acción antibacteriana. Eficaz frente a grampositivos, gramnegativos y hongos; con la ventaja de que no genera resistencias bacterianas y rara vez produce reacciones alérgicas. Disponible en forma de gasas, apósitos prefabricados o parches y cremas. Algunos de los parches poseen plata como antiséptico, y son capaces de liberarla progresivamente por varios días e incluso semanas y ampliar su poder antiséptico durante todo ese tiempo. La vida media del producto es de 16 horas por lo que la cura será necesario realizarla cada 12-24 horas.
Tratamiento farmacológico: Si hay sospecha de infección se realizarán cultivos y se pondrá el antibiótico específico para cada tipo de germen. Predominan los estafilococos, estreptococos y los gramnegativos. Lo que se hace hoy en día es administrar penicilina, como profilaxis, en pacientes con quemaduras al menos de segundo grado (en pacientes alérgicos a la penicilina se puede administrar eritromicina).

- Profilaxis antitetánica.
- Analgesia
- Medicación ansiolítica si es preciso.

Infecciones necrosantes de piel y tejidos blandos (INPTB)

Las infecciones en general de piel y tejidos blandos (INPTB) son un motivo de interconsulta frecuente en la práctica hospitalaria de un dermatólogo, sobre todo en un hospital de tercer nivel de atención. Constituyen un grupo de enfermedades que se caracteriza por la necrosis de la piel, tejido celular subcutáneo, fascia, músculo o varias de las estructuras citadas al mismo tiempo, que progresa muy rápidamente, comprometiendo la viabilidad de la extremidad o área afectada, e incluso la vida del paciente. Algunas pueden llegar a ser muy graves, con una mortalidad de hasta un 80 % (miositis estreptocócicas). En este capítulo se abordan en particular aquellas que no son tratadas en otra parte del texto.

El término infecciones necrosantes de piel y tejidos blandos (INPTB) describe todas aquellas infecciones de la piel, el tejido subcutáneo y el músculo, que se acompañan de una gran destrucción tisular. En general son infecciones de rápida evolución y con una gran mortalidad, que requieren de un tratamiento rápido, agresivo y multidisciplinario por su gravedad. Siendo el dermatólogo el especialista clave en el diagnóstico temprano.

Fue descrita por Hipócrates 500 años DC. En 1871 Joseph Jones, un cirujano del ejército confederado, la describió con más detalle y la denominó por su frecuencia en pacientes hospitalizados "gangrena de hospital", con una tasa de mortalidad del 46%. Hay manifestaciones cutáneas bien definidas de infección de tejidos blandas con manifestaciones de sepsis.

Cuadro 171-5A. Infecciones necrosantes. Clasificación según la profundidad y microbiología.

Celulitis
Fascitis necrosante: - Tipo I (polimicrobiana) - Tipo II (monomicrobiana-SGA) (fig. 171-16)
Miositis
Mionecrosis: - Clostridiana - No clostridiana

Terminología y clasificación

La terminología utilizada para referirse a las infecciones necrosantes de tejidos blandos (INTB) es muy variada y a veces confusa. Al igual que existen y son utilizadas diversas clasificaciones, teniendo en cuenta aspectos etiológicos, microbiológicos, anatómicos y/o clínicos (cuadro 171-5). El término de INPTB, se suele usar, sin especificar al médico, que está frente a un cuadro clínico con una morbi-mortalidad significativa.

Las INPTB constituyen un conjunto de alteraciones clínicas con importantes características fisiopatológicas y principios terapéuticos similares, diferenciadas básicamente por la localización anatómicas y su etiología microbiológica. Se clasifican según localización y extensión: Profundas (Fig. 15.), difusas perineales: gangrena de Fournier (Fig. 17) y cervicofaciales.

Etiología y microbiología de las heridas

Este grupo de infecciones pueden estar producidas por una amplia variedad de microorganismos, los cuales se encuentran formando parte de la microbiota de la piel y mucosas oral, gastrointestinal o genitourinaria y también pueden proceder del entorno ambiental. Estos microorganismos, de origen exógeno, penetran en el organismo a través de soluciones de continuidad en la piel o en las mucosas: Trauma, úlceras, heridas, catéteres. Perineales: trauma, infección del tracto urinario, cirugías, algunas instrumentaciones. luego de haber presentado una herida traumática, una quemadura o una mordedura como complicación de la cirugía o pueden producirse desde un foco de infección distante a través diseminación hematógena.

Cuadro 171-5B. Clasificación de las INPTB según la microbiología.

Tipo I: es polimicrobiana. Se aísla por lo menos una bacteria anaerobia combinada con una o más especie de *Streptococcus* (SBHGA), *S. aureus* y enterobacterias.
Tipo II o Gangrena estreptocócica hemolítica. Se aíslan *Streptococcus* del grupo A solos o en combinación con *S. aureus*.

booksmedicos.org

Cuadro 171-6. Microorganismos potencialmente patógenos en infecciones necrosantes.

Estreptococos beta-hemolíticos
Staphylococcus aureus
Enterococcus spp.
Bacillus anthracis
Pseudomonas aeruginosa
Otros bacilos gramnegativos como las *Enterobacteriaceae*
Microorganismos anaerobios: *Bacteroides* spp, *Prevotella* spp, *Porphyromonas* spp y *Peptostreptococcus* spp ya que en varias series de estudio se ha encontrado la microbiota anaerobia implicada en un 38-48% de estos cuadros infecciosos agudos o crónicos.
Microorganismos aerobios. Se consideran parte de la microbiota habitual tales como: *Corynebacterium* spp, estafilococos coagulasa negativo, *Micrococcus* spp, *Aerococcus* spp, *Neisseria* spp no patógenas, estreptococos alfa y no-hemolìticos, y anaerobios: *Propionibacterium* spp, *Clostridium* spp y *Peptostreptococcus* spp.

Cuadro 171-7. Factores y comorbilidades que predisponen a la infección polimicrobiana.

Edad avanzada
Diabetes mellitus
Inmunosupresión
Obesidad
Malnutrición
Arteriopatía
Neoplasias malignas
Hepatopatía crónica
Insuficiencia renal
Usuarios de drogas vía parenteral (UDVP)
La escasa perfusión sanguínea por múltiples causas produce una situación de hipoxia tisular que afecta a la capacidad antimicrobiana de los leucocitos, así las heridas en áreas anatómicas bien perfundidas como cara o margen anal se infectan menos

Microbiología de las heridas. Cuando el tejido celular subcutáneo está expuesto, es un excelente medio de cultivo para la colonización y proliferación de los microorganismos, como resultado del tipo de herida, profundidad, localización, grado de perfusión sanguínea, inmunidad y otros factores como la presencia de material extraño o tejido necrótico, y de factores microbiológicos, como carga bacteriana y los factores de virulencia de los microorganismos.

A través del tiempo se han considerado potencialmente patógenos a los microorganismos que se presentan en el cuadro 171-6.

Patogenicidad

Los daños tisulares son resultado de la citotoxicidad directa de las bacterias; trombosis de los vasos subcutáneos como resultado de la acción directa de las toxinas bacterianas y necrosis secundaria extensiva, progresiva y sin acumulación purulenta.

Hay factores y comorbilidades que predisponen a la proliferación microbiana y a la infección de la piel y tejidos blandos que es importante considerar al evaluar a los pacientes (cuadro 171-7).

Cuadro clínico de las INPTB

El espectro de este tipo de infecciones abarca desde procesos leves hasta cuadros graves con gran afección sistémica que precisan de una intervención inmediata. La infección necrosante puede ocurrir en cualquier rango de edad. Es más frecuente en casos de heridas graves y contaminadas, quemaduras, en sitios de aplicación de inyecciones o de contusiones, traumas no penetrantes y cirugías.

La presentación clínica de las INPTB puede variar desde alteraciones cutáneas mínimas hasta una necrosis manifiesta. Los signos y síntomas iniciales pueden ser celulitis (80%), alteraciones del pigmento cutáneo (70%) y anestesia (frecuente). Es característico la ausencia de linfangitis y linfadenitis (cuadro 171-8). El tiempo de evolución varía desde escasas horas hasta varios días. Lo que puede causar retraso en el diagnóstico, aumentando la mortalidad. Estos síntomas pueden progresar bastante rápido.

Representan escasa utilidad para proceder a una exploración quirúrgica urgente ya que se presentan de forma tardía. Cuando se sospecha de infecciones necrosantes, parece razonable realizar evaluaciones periódicas, incluso horarias, para determinar la velocidad de la progresión como por ejemplo la extensión y los bordes del eritema.

Diagnóstico

A pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología y las mejoras en la atención médica, la mortalidad sigue siendo elevada (25%-35%). Está directamente relacionada con el retardo en el diagnóstico por el tiempo que tarda el paciente para asistir al médico, los hallazgos inespecíficos del examen físico y la poca experiencia que tienen los médicos. Es necesario tener un elevado índice de sospecha para el diagnóstico. Todo esto conduce a un retardo en la identificación de lo fulminante de la enfermedad, la cual es variable, y por tanto en la instauración del tratamiento correspondiente.

Desde el punto de vista dermatológico los signos son muy característicos, los que se fundamentan con una minuciosa historia clínica los que permitirán seleccionar los estudios de laboratorios y de imágenes que confirman el diagnóstico presuntivos de INPTB. Dentro de las pruebas de laboratorio están la CPK cuando se sospecha compromiso muscular, algunos autores destacan un incremento de los valores séricos de enzimas musculares, hipocalcemia o trombocitopenia, como indicativos de la INPTB potencialmente letal.

booksmedicos.org

Cuadro 171-8A. Infecciones necrosantes: cuadro clínico y agentes etiológicos.

Fascitis necrosante tipo I	Polimicrobiana: cocos grampositivos, bacilos gramnegativos
Gangrena escrotal de Fournier	Anaerobios
Gangrena sinergística bacteriana progresiva	*Streptococcus microaerófilo* más *S.aureus*
Fascitis necrosante tipo II	Monomicrobiana: *S. pyogenes*. Con menos frecuencia *S. aureus*, *Streptococcus* spp anaerobios, *V. vulnificus*, *A. hydrophila*
Gangrena gaseosa	*C. perfringens* (80% de la gangrena gaseosa), *C. septicum* (gangrena gaseosa de origen espontáneo asociada a cáncer de colon) y otros clostridios
Miositis necrosante estreptocócica	*S. pyogenes*
Mionecrosis sinérgica anaeróbica	Anaerobios (*B. fragilis*, *Peptostreptococcus*) y no clostridiana (celulitis necrosante sinérgica) enterobacterias

Cuadro 171-8B. Signos más típicos, indicativos de las INPTB: Clínicamente, la alteración típica es la excavación subcutánea por la necrosis de la fascia superficial y de los tejidos blandos, mientras la piel aparece preservada.

Edema a tensión
Eritema con dolor intenso a la palpación.
Equimosis
Dolor desproporcionado a los hallazgos físicos
Ampollas violáceas
Hemorragias cutáneas
Anestesia cutánea
Rápida progresión del eritema o del borde de la lesión y las flictenas asociando lesiones rojizas o violáceas y deterioro progresivo del sensorio.
Presencia de gas en los tejidos (crepitación a la palpación o en las pruebas de imagen)
Necrosis
La presentación intermedia es similar pero empeora aumentando el área de eritema
Signos de toxicidad sistémica: fiebre, taquicardia y signos vitales inestables el conteo del leucograma supera las 25 000 U/dL alteración del sensorio, hipotensión y choque.

Entre las pruebas de imagen, la resonancia magnética (RM) con contraste es la que presenta mayor sensibilidad y la TAC. En caso de abscesos punción radioguiada. La TAC se utiliza en INPTB, sobre todo si se encuentran sobre cavidades corporales como abdomen, pelvis o tórax por contigüidad y por su mayor disponibilidad y rapidez, por lo que puede utilizarse en pacientes inestables o con ventilación mecánica (cuadro 171-9).

Así, los pacientes pertenecientes a la categoría I pueden tratarse de forma ambulatoria siempre que la evolución pueda seguirse en el plazo de 48 a 72 horas. A los pertenecientes a la categoría II debe observarse su evolución en el medio hospitalario al menos durante 48 horas para valorar la respuesta al tratamiento empírico establecido. Debe hacerse hemocultivo, tinción de Gram y cultivo de muestras obtenidas por aspiración con aguja o biopsia por punción. Los pacientes en categoría III, deben ingresarse y el cirujano debe evaluarlos sin demora (cuadro 171-9).

Para su confiabilidad se recomienda:

- Limpieza y desinfección del área, con clorhexidina al 2% o etanol de 70°, luego aplicar povidona iodada al 10%, dejar secar, eliminar el yodo con etanol previo toma muestra. En heridas abiertas, se recomienda eliminar el material necrótico y los tejidos desvitalizados y lavar con suero salino estéril.
- Área representativa de la infección y en cantidad adecuada y evitando la contaminación con la microbiota normal.
- Antes del tratamiento antibiótico empírico.
- Las muestras de tejido o la obtenida por aspiración con aguja fina, son las mejores desde el punto de vista microbiológico.
- En quemaduras, se toma la muestra realizando dos incisiones paralelas de unos 1-2 cm de longitud separadas 1.5 cm, del tejido viable.

Cuadro 171-9. Clasificación de los pacientes con INPTB para el tratamiento.

Categoría I	Infecciones simples en sujetos sanos
Categoría II	Afección del estado general sin comorbilidad o datos complementarios de gravedad. Comorbilidad sin afectación del estado general
Categoría III	Comorbilidad descompensada, estado tóxico o infección extensa o profunda de miembro o sospecha de infección necrosante

(Modificado de Eron, *et al.*)

booksmedicos.org

Figura 171-11. Evolución de INTB: placas y máculas purpúricas, necrólisis epidérmica y úlceras profundas luego de retirar el tejido necrótico.

- En heridas como las quemaduras o las heridas crónicas se prefiere tomar más de una muestra, de diferentes áreas, Dos muestras: una para estudios microbiológicos y la otra para histopatología.
- Uso de 2 hisopos, en la mayoría de heridas abiertas. Una para los medios de cultivo y la otra para la tinción de Gram. Es controversial desde el punto de vista microbiológico ya que en la superficie de la herida puede haber otros microorganismos diferente a los de la profundidad. Además pueden ser aislados microorganismos de la microbiota comensal del individuo e incluso microorganismos patógenos que no participan en la infección.
- No tomar muestras de trayectos fistulosos.
- En abscesos cerrados se toma la muestra aspirando el pus más profundo a través de una zona de piel sana. Si no hay colección de pus, se puede inyectar suero salino estéril subcutáneo, y entonces aspirar.

Tratamiento

Es fundamentalmente desbridamiento quirúrgico radical, asociado al tratamiento antibiótico y a medidas de soporte vital (cuadro 171-10) . Antibióticos tales como: carbapenémicos más glucopéptidos; cefalosporina de tercera generación más metronidazol más glucopéptidos; como segunda opción: amikacina más metronidazol más linezolid o daptomicina, tigeciclina; en la mionecrosis clostridiana o SSTSGA, desbridamiento quirúrgico radical más: penicilina más clindamicina IGIV; en sujetos alérgicos a penicilinas: clindamicina más cefalosporinas de tercera generación. Ante la dificultad para distinguir estos cuadros se debe emplear tratamiento antibiótico de amplio espectro de forma precoz.

Fascitis necrosante o gangrena estreptocócica

Es una infección necrosante grave de piel, el tejido subcutáneo y la fascia superficial sin rebasarla de rápida progresión que en ausencia de un adecuado tratamiento precoz presenta una alta mortalidad (fig. 171-12). Fue descrita por vez primera por Meleney en 1924.

La fascitis necrosante constituye el paradigma de gravedad en cuanto a este tipo patología, y también el volumen mayor entre todas las infecciones necrosantes de la piel y los tejidos blandos. La fascitis necrosante, se caracteriza por ser una infección bacteriana grave de piel y tejidos blandos: tejido celular subcutáneo, fascia superficial y fascia profunda. Clínicamente puede afectar cualquier parte del cuerpo, más frecuentemente las extremidades. Inicia presentando eritema y edema doloroso localizado, con induración importante alrededor del área afectada; progresa en horas y desarrolla cianosis, ampollas y necrosis (fig. 171-13 y 171-14).

El diagnóstico es muy difícil y precisa un alto grado de sospecha clínica, pues en las fases iniciales sus manifestaciones clínicas son muy similares a las de la celulitis no complicada. Dicha situación explica que esta entidad sea frecuentemente infravalorada o mal diagnosticada, produciendo retardo en el tratamiento y como consecuencia empeorando el pronóstico. En 2004, Wong propuso un algoritmo diagnóstico basado en parámetros de laboratorio (escala LRINEC: *Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fascitis*). Tiene en cuenta parámetros objetivos (analíticos o radiológicos) que se pudieran utilizar como herramientas para alcanzar el diagnóstico precoz y posiblemente a ayudar en su pronóstico. Entre las diversas variables que estudia la escala LRINEC, se incluyen la proteína C, creatinina, hemoglobina, recuento de leucocitos, sodio y glucosa en suero. Una puntuación de 6, plantea la sospecha de fascitis necrosante y una puntuación de 8 es muy sugestiva del diagnóstico (cuadro 171-11).

Cuadro 171-10. Regímenes de tratamiento antibiótico empírico en las infecciones necrosantes de piel y partes blandas (INPPB).

	Primera elección	Alternativa
Infección necrosante de PPB	Desbridamiento quirúrgico radical más: Carbapenem + glucopéptido Cefalosporinas 3ª generación + metronidazol + glucopéptido	Desbridamiento quirúrgico radical más: Amikacina + metronidazol + linezolid o daptomicina Tigeciclina
Mionecrosis clostridiana	Desbridamiento quirúrgico radical más: Penicilina y clindamicina	

booksmedicos.org

Figura 171-12. **A**, **B**, **C**, **D**, **E**, **F** , **G**, **H** e **I.** Fascitis necrosante. Secuencia del inicio y la evolución estando hospitalizado. Hepatopatía crónica. choque toxico. Muerte. Presenta necrosis extensa de la fascia superficial y del tejido celular subcutáneo, virtualmente separados de los músculos y la piel.

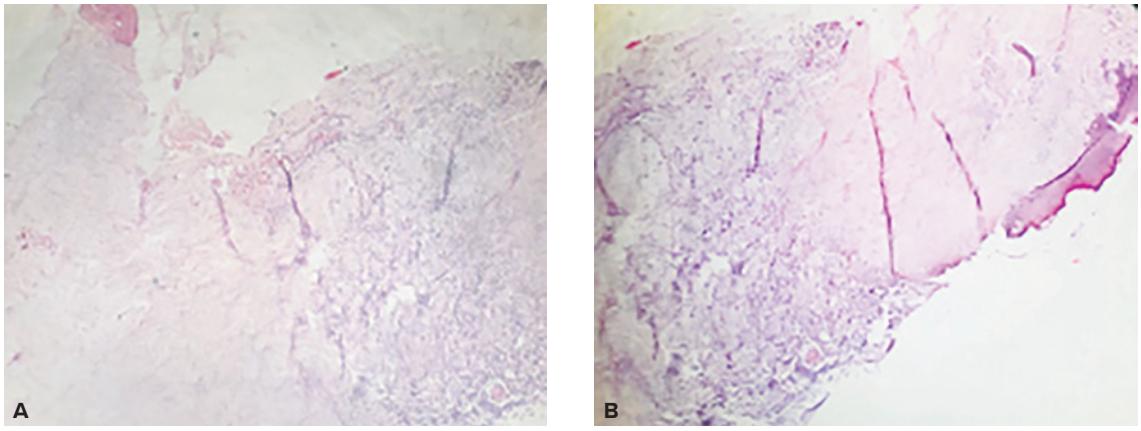


Figura 171-13. Histopatología: **A.** Vasos sanguíneos congestivos y trombo hialinizado. **B.** Piel erosionada, dermis y tejido celular subcutáneo con ligero infiltrado inflamatorio mixto y fibras colágenas engrosadas. Necrosis gangrenosa infectada.

booksmedicos.org

Figura 171-14. Las infecciones necrosantes del periné masculino se conocen como síndrome o enfermedad de Fournier.

Cuadro 171-11. Escala LRINEC: *Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fascitis*

Variable	Puntos
PCR <150 >150	0 4
Leucocitos<1 500 15-25 000 >25 000	0 1 2
Hemoglobina >13.5 11-13.5 <11	0 1 2
Sodio >135 <135	0 2
Creatinina <1.6 >1.6	0 2
Glucosa <200 >200	0 2

Gangrena infecciosa (celulitis gangrenosa)

Es un proceso infeccioso, con una evolución rápidamente progresiva a necrosis extensa de tejido celular subcutáneo y la piel suprayacente. Su frecuencia y gravedad ha ido en aumento al igual que las demás infecciones de piel y tejidos blandos, por múltiples razones: diseminación a través de todo el mundo mediante los viajes y migraciones, por la adquisición de genes de factores de virulencia y por la resistencia a los antibióticos. Por los desastres naturales, como los terremotos, tsunamis, tornados y huracanes parecen haberse incrementado y como resultado las lesiones graves de piel y tejidos blandos que predisponen a las infecciones. También por el aumento de pacientes inmunosuprimidos por sida y otras condiciones como el uso de terapia inmunosupresoras.

Patogenia

La mayor parte de las veces se desarrolla en forma secundaria a la introducción del microorganismo en el lugar infectado o por la extensión de la infección desde un sitio más profundo hasta afectar los tejidos subcutáneos y la piel. La interrupción de la epidermis, barrera mecánica que protege contra las infecciones, por quemaduras o mordeduras, abrasiones, cuerpos extraños, trastornos dermatológicos primarios (herpes simple, varicela, ectima gangrenoso), cirugías, úlceras por presión o vasculares permite la penetración de bacterias a las capas más profundas (figs. 171-17 y 171-18). De esta misma forma, el folículo piloso puede servir como puerta de entrada de microorganismo de la flora normal como por ejemplo el *Staphylococcus* o para bacterias extrínsecas como *Pseudomonas* en la foliculitis. o a partir de las raíces nerviosas cutáneas, como en el herpes zóster. Las bacterias que infectan la epidermis, como *Streptococcus pyogenes,* pueden moverse hacia estructuras más profundas a

Figura 171-15. A, **B** y **C.** Evolución de una celulitis necrosante en un paciente desnutrido VIH positivo. Se observa la necrólisis epidérmica al inicio del proceso infeccioso.

booksmedicos.org

Figura 171-16. **A** y **B.** Celulitis necrosante en paciente con enfermedad inmunológica inespecífica. Infección secundaria a trauma de rascado.

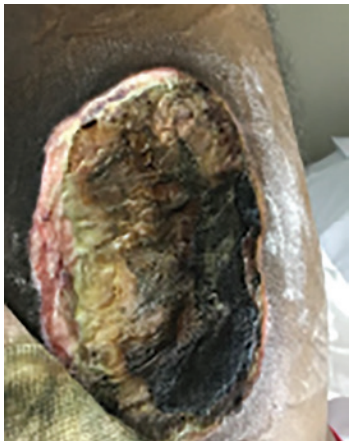


Figura 171-18. Celulitis gangrenosa.

través de los vasos linfáticos. La penetración de las bacterias puede ser accidental como las formas descritas o de forma iatrogénicas (como incisiones quirúrgicas, introducción de catéteres IV).

El área en expansión del eritema puede ser causada por las toxinas extracelulares, la respuesta inmunitaria del hospedador o ambos factores, y no el número cada vez mayor de bacterias.

Cuadro clínico

Es variado, dependiendo del microorganismo, la localización y comorbilidades. Las manifestaciones clínicas van desde eritema doloroso, máculas violáceas, hemorragia y necrosis de la piel y tejido subcutáneo (fig. 171-17). En la celulitis gangrenosa hay un importante exudado con abundantes leucocitos polimorfonucleares, lo que no ocurre en otras afecciones cutáneas graves. El abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes es el mismo que el descrito para las INTB.

Gangrena bacteriana sinérgica progresiva

Es generalmente originada por *Streptococcus* microaerófilo más *S. aureus*. Se reconoce por presentar una úlcera necrótica irregular con un margen oscuro alrededor y una periferia eritematosa. Hay dolor intenso y extensión progresiva. Generalmente ocurre tras una operación de cirugía abdominal con infección de la herida por proximidad de ileostomía o colostomía o drenaje. Presenta febrícula y afectación del estado general.

Miositis necrosante: mionecrosis sinérgica anaeróbica y no clostrídica

Este tipo de INPTB presenta una invasión amplia del tejido muscular, siendo ésta la única diferencia con la fascitis necrosante.

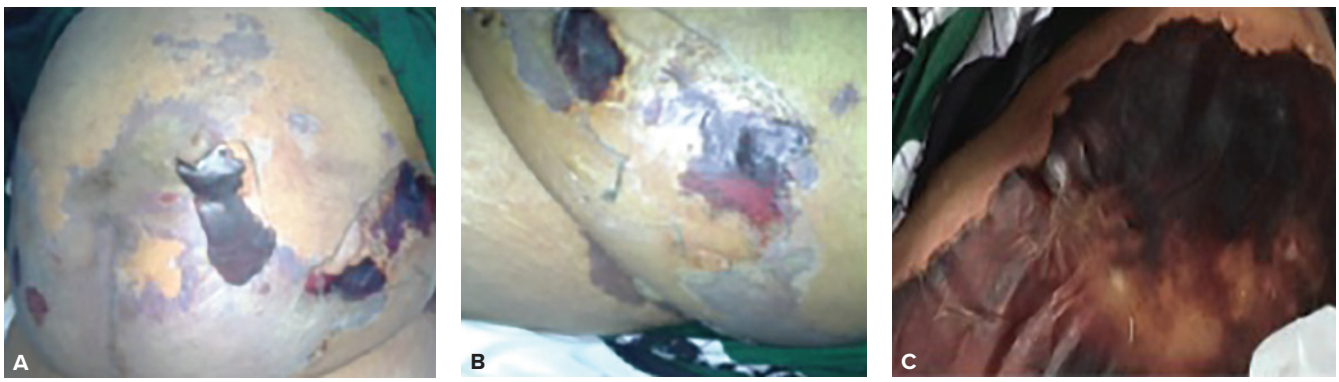


Figura 171-17. **A, B** y **C.** Celulitis gangrenosa. Femenina de 63 años llega a emergencia con este cuadro clínico que se inició sin antecedente de lesión previa, progresa rápidamente, con una necrosis extensa de los tejidos subcutáneos y de la piel suprayacente, en las primeras 24 horas al igual que los signos de septicemia. Falleció 3 días después de hospitalización.

booksmedicos.org

Suele provenir de traumatismo; pacientes con neutropenia, cánceres de tubo digestivo o diverticulosis surge gangrena espontánea (por lo común causada por *C. septicum*). La mionecrosis del útero, en mujeres después de aborto espontáneo o inducido médicamente y en puérperas sanas, causada en forma característica por *C. sordellii*. La infección casi siempre es letal a corto plazo porque no se manifiestan signos clínicos de localización o éstos son escasos. Suele ocurrir a nivel anorrectal, urogenital o cutáneo.

Los factores predisponentes igual para las INPTB. El 10% de los casos están asociados con enfermedad vascular grave y diabetes. Se presenta en abdomen bajo, pierna distal y rara vez en el cuello.

Manifestaciones clínicas y microbiología

Se manifiesta con pequeñas úlceras cutáneas, con eritema periférico o zonas circunscritas de gangrena gris azulada con necrosis de tejidos subyacentes, fascia y músculo y escasa crepitación. Origina una secreción en "agua de fregar platos" maloliente, copiosa y espesa de zonas diseminadas de necrosis cutánea. La infección es mixta y se acompaña de marcada toxicidad sistémica.

Es una infección mixta y sinérgica. Los gérmenes más frecuentes son una mezcla de anaerobios (Estreptococos anaerobios, Bacteroides, *Peptostreptococcus*) y bacterias facultativas (*Klebsiella, E.coli, Enterobacter, Proteus)*. La mionecrosis clostrídica se presenta cuando las especies que la producen son clostridios (*C. perfringens, C. septicum, C. histolyticum, C. sordellii*). Es común encontrar en el paciente alguna enfermedad de base.

Diagnóstico y tratamiento

La intervención quirúrgica de urgencia para visualizar estructuras profundas, obtener materiales para cultivo y antibiogramas, así como la extirpación de tejido necrótico. La antibioticoterapia es empírica: ver tratamiento de INPTB.

Mucormicosis

Las mucormicosis o zigomicosis conforman un grupo especial de fascitis necrosantes. Su etiología es por hongos de la clase Zigomicetos. Producen un cuadro de gangrena tisular progresiva, altamente letal, difícil de diferenciar de las fascitis necrosantes de tipo polibacteriano. Dicho curso fulminante y baja supervivencia se relaciona, en general, con un diagnóstico precoz y un tratamiento quirúrgico-antibiótico agresivo y rápido.

Habitualmente, se asocia a individuos con factores de riesgo, como puede ser la diabetes mellitus, el tratamiento con glucocorticoides a altas dosis, los trasplantes de médula ósea u órganos sólidos, la neutropenia o las enfermedades neoplásicas, aunque también está descrita su aparición en individuos inmunocompetentes sin dichos factores.

Clínicamente, se caracteriza por la aparición de zonas de infarto y necrosis en los tejidos del huésped, debido a la invasión de la vasculatura por las hifas. Hay varias formas de presentación clínica; rino-órbito-cerebral (la más frecuente, típica de pacientes diabéticos), cutánea, pulmonar, diseminada y gastrointestinal. Es tratada en el capítulo 103 de este texto.

Noma

Se conoce también con los términos de *cancrum oris* o la cara de la pobreza, es una infección oportunista polimicrobiana, rápidamente progresiva que resulta en gangrena orofacial ósea, hay un proceso necrosante localizado que produce un aspecto desfigurante del tejido blando orofacial. Puede ser mortal si no se trata a tiempo.

En cuanto a la etiopatogenia, se ha asociado a desnutrición extrema, deshidratación e higiene oral inadecuada. Es común en personas indigentes, pacientes con determinada enfermedad psiquiátrica determinada. Se encuentra principalmente en niños menores de 6 años en países pobres, de ahí que se ha determinado mayor incidencia desde el África Subsahariana occidental hasta el centro de Sudán. En países de altos ingresos son extremadamente raros. Se reportan casos anecdóticos de complicación con miasis al interior de la cavidad oral.

Infecciones secundarias a otras dermatosis

Son procesos infecciosos secundarios a la existencia de otra dermatosis. Es frecuente verlas en las consultas a sala de emergencia de estos pacientes y un motivo de interconsulta al dermatólogo en el servicio de pacientes hospitalizados (cuadro 171-12).

Manejo terapéutico

Curas diarias: limpieza y desbridamiento eficaz en sala de cura o en sala de cirugía si es necesario. Así se evita que la colonización bacteriana, propias de la contaminación de las ulceras, progrese a infección clínica. Antibioterapia sistémica. Si luego de 2-4 semanas la úlcera no evoluciona favorablemente o continúa con signos de infección local, deberá instaurarse tratamiento antibiótico empírico, seleccionados en función de los microorganismos más probables y del pa-

Cuadro 171-12. Infecciones secundarias en piel previamente afectada por:

Trauma o cirugía
Heridas agudas y crónicas
Mordedura
Infecciones de pie diabético
Dermatosis aguda o crónica (figs. 171-19 a 171-25)
Úlceras de diferentes etiologías

booksmedicos.org

Figura 171-19. **A**, **B** y **C.** Dermatomiositis con calcinosis y úlcera de pierna infectada.

Figura 171-20. Carcinoma basocelular ulcerado infectado.

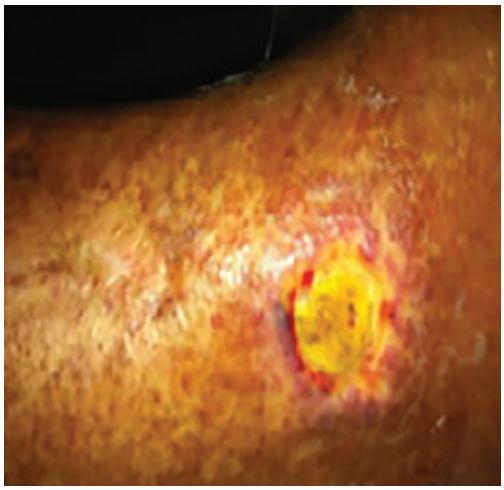


Figura 171-22. Herpes zóster en paciente con sida.

Figura 171-21. Pioderma gangrenoso.

Figura 171-23. Vasculitis por esclerodermis infectada.

booksmedicos.org

Figura 171-24. Úlcera de pierna infectada postrauma.

trón de resistencias locales o dirigido por el antibiograma. Muchos expertos y la mayoría de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia desaconsejan el uso rutinario de antibioterapia tópica, para evitar la colonización con microorganismos resistentes y las reacciones de hipersensibilidad. El tratamiento ideal de estas infecciones debe ser multidisciplinario, con un equipo de especialistas: internista, microbiólogo, endocrinólogo, cirujano vascular y traumatólogo.

Figura 171-25. Úlcera infectada por falcemia.

Pie diabético infectado

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la diabetes mellitus como un trastorno metabólico de etiología múltiple, que se caracteriza por hiperglucemia crónica con alteraciones de los hidratos de carbono, metabolismo de las grasas y proteínas, como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambas cosas a la vez.

Datos y cifras según la OMS: el número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. La prevalencia mundial de la diabetes en adultos (mayores de 18 años) ha aumentado del 4.7% en 1980 al 8.5% en 2014. La diabetes es una importante causa de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores.

"El pie diabético es la infección y destrucción de tejidos profundos asociado con alteraciones neurológicas y varios grados de enfermedad vascular periférica en la extremidad inferior", que afecta a pacientes con diabetes (*International Consensus on the diabetic foot Working-Group on the Diabetic Foot* [IWGDF]).

Las infecciones de los pies en pacientes con diabetes es un problema cada vez más común, pudiendo generar secuelas potencialmente graves. Por lo general, las infecciones del pie diabético pueden surgir de una ulceración de la piel como consecuencia de neuropatía periférica (sensorial y motora) o en una herida causada por algún trauma. Diversos microorganismos pueden colonizar la herida; con proliferación de uno o más especies, lo que conduce a daño tisular, seguido de una respuesta del huésped acompañada de infección clínica. La misma se puede extender por contigüidad a tejidos más profundos: músculos, tendones y hueso, causando importante morbilidad, hospitalización, resecciones quirúrgicas o amputación.

El riesgo de la lesión inicial depende de los factores predisponentes como son: neuropatía sensitiva motora autonómica, vasculopatía y alteraciones ortopédicas y deformidades. La piel puede estar afectada desde el principio del desarrollo y la evolución del pie diabético, el examen dermatológico adecuado puede detectar un diagnóstico temprano.

Fisiopatología

La neuropatía diabética periférica, presente en la mayor parte de diabéticos es decisiva, ya que un 50% de personas con diabetes tipo 2 tienen neuropatía y pies de riesgo. La neuropatía provoca insensibilidad y como consecuencia alteraciones mecánicas, a veces con deformidad del pie y marcha anómala. Los factores traumáticos menores producidos por el calzado, por caminar descalzo o por una lesión aguda, pueden provocar una úlcera crónica en estos pacientes. La pérdida de la sensibilidad, las deformidades del pie y la movilidad reducida de las articulaciones pueden causar una carga biomecánica alterada.

booksmedicos.org

Figura 171-26. **A** y **B.** Úlceras neuroisquémicas del pie diabético.

Como consecuencia se forman callosidades y hemorragias subcutáneas, empeorando la marcha. La coexistencia de una enfermedad vascular periférica puede desencadenar una úlcera de pie dolorosa e isquémica. En pacientes con neuropatía e isquemia (úlcera neuroisquémica), es posible que no haya síntomas. Se agrega la xerosis y daño en la microcirculación cutánea apareciendo la úlcera que al infectarse hace más difícil el cuadro clínico terminando en un pie diabético (fig. 171-26). Muchos organismos, solos o en combinaciones, pueden causar DFI, pero cocos grampositivos (GPC), especialmente los estafilococos, son los más comunes.

Diagnóstico

The Consensus on the diabetic foot Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) recomienda: realizar el diagnóstico de la infección con la presencia de al menos 2 síntomas clásicos o signos de inflamación (eritema, calor, dolor o induración) o exudado purulento; documentar y clasificar la gravedad de la infección en función de su extensión y profundidad y la presencia de cualquier hallazgo sistémico de infección; evaluar la extremidad y el pie afectado para isquemia arterial, insuficiencia venosa, presencia de sensación de protección y problemas biomecánicos y recomienda las imágenes cuando se busca evidencia de osteomielitis subyacente o absceso. La resonancia magnética (MRI) es el estudio de elección.

Tratamiento

Los antibióticos empíricos debe basarse en los datos clínicos y epidemiológicos disponibles; la terapia definitiva debe basarse en cultivos de tejido infectado; desbridar cualquier herida que tenga necrosis tejido o callo circundante; con frecuencia son necesarias intervenciones quirúrgicas de varios tipos y el cuidado adecuado de la herida es importante para la curación exitosa de la infección; se debe hacer una selección de apósitos que mantenga la herida húmeda y control del exceso de exudación; en ocasiones son necesarios factores de crecimiento, factores estimulantes de colonias de granulocitos y oxigenoterapia hiperbárica (cuadro 171-13).

Instrucciones preventivas a pacientes de alto riesgo: inspección diaria de los pies, y por otra persona, si el paciente no puede hacerlo; lavado frecuente de los pies y secado adecuado, sobre todo entre los dedos; evitar calentador y bolsa de agua caliente para calentarse los pies; evitar

Cuadro 171-13. Regímenes de antibióticos empíricos sugeridos basados en la gravedad clínica para las infecciones del pie diabético.

Gravedad de la infección	Patógeno probable	Antibióticos	Comentario
Leve (generalmente tratado con agente oral)	*Staphylococcus aureus* (MSSA);*Streptococcus* spp	Dicloxacilina Clindamicina	Requiere dosificación de QID Usualmente activo contra la comunidad asociada a MRSA, revisar sensibilidad a los macrólidos
		Cefalexina	Dosis QID
		Levofloxacina	Dosis: una vez al día; subóptimo contra *S. aureus*
		Amoxicilina clavulanato	Agente oral, amplio espectro. Incluye cobertura anaeróbica

(*Continúa*)

booksmedicos.org

Cuadro 171-13. Regímenes de antibióticos empíricos sugeridos basados en la gravedad clínica para las infecciones del pie diabético (*Continuación*).

Gravedad de la infección	Patógeno probable	Antibióticos	Comentario
	S. aureus resistente a meticilina (MRSA)	Doxiciclina	Activo contra muchos MRSA y algunos Gram negativas; incierto en contra especies de estreptococos
		Trimetoprim / Sulfametoxazol	Activo contra muchos MRSA y algunos Gram negativos; actividad incierta contra los estreptococos
Moderado (VO o parenteral) Agente	MSSA; Estreptococo spp; *Enterobacteriaceae*; anaerobios obligados	Levofloxacina	Dosis una vez al día; subóptimo contra *S. aureus*
		Cefoxitin	Cefalosporina de segunda generación. Cobertura para anaerobio
		Ceftriaxone	Cefalosporina de primera generación una vez al día.
		Ampicilina-sulbactam	Adecuado si hay baja sospecha de *P. aeruginosa*
		Moxifloxacina	Dosis oral una vez al día. Relativamente amplio espectro, incluida la mayoría organismos anaerobios obligados
		Ertapenem	Dosis: una vez al día. Relativamente amplio espectro incluyendo anaerobios, pero no activo contra *P. aeruginosa*
		Tigeciclina	Activa contra MRSA. Espectro puede ser excesivamente amplio. Altas tasas de náuseas y vómitos y aumento advertencia de mortalidad. Ninguno equivalente a ertapenem + vancomicina en ensayo clínico
		Levofloxacina o ciprofloxacina con lindamicina	Evidencia limitada de apoyo clindamicina para *S. aureus* infección grave; Formulaciones VO y IV
		Imipenem-cilastatina	Muy amplio espectro (pero no en contra MRSA); usar solo cuando esto es necesario. Considere cuando la producción de ESBL patógenos sospechosos
	MRSA	Linezolida	Costoso; mayor riesgo de toxicidad cuando se usa> 2 semanas
		Daptomicina	Dosificación una vez al día. Requiere serial monitoreo de CPK
		Vancomicina	Vancomicina MICs para MRSA son aumentando gradualmente
	Pseudomonas aeruginosa	Piperacilina-tazobactam	Dosificación TID / QID. Útil para el espectro amplio cobertura. *P. aeruginosa* es un patógeno poco común en infecciones del pie diabético, excepto en circunstancias especiales

booksmedicos.org

andar descalzo y usar zapatos con calcetines, con cambio diario y sin costuras; no deben utilizarse productos químicos ni apósitos para eliminar callos; se debe inspeccionar y palpar diariamente el interior de los zapatos; no deben llevarse zapatos apretados ni zapatos con bordes irregulares o costuras desiguales; usar aceites o cremas lubricantes para la piel seca, evitando la zona entre los dedos de los pies.

Conclusiones

Los pacientes que solicitan atención urgente por problemas dermatológicos son una demanda asistencial creciente y numerosa. Se debe abordar en conjunto el tratamiento complementario tópico que permiten a los especialistas en algunos casos evitar tratamientos sistémicos más agresivos para el paciente. Hacer detección temprana de enfermedad sistémica permite obtener el soporte de otras especialidades. Determinar signos cutáneos específicos de alguna enfermedad sistémicas para referir al especialista indicado. Existen pocos hospitales que cuentan con servicios para la atención de pacientes dermatológicos. Se debe construir una estructura sólida del servicio dermatológico para la preparación de los nuevos médicos en el área de dermatología hospitalaria. El dermatólogo lleva a cabo tratamiento dermatológico concomitante mientras el especialista continúa investigando el diagnóstico definitivo del paciente.

Bibliografía

Aagaard K. *The human Microbiome.* Science Trasnat Med 2014;6:237-240.

Andersen MH, Boghero Y, Molgo M, *et al. Necrólisis epidérmica toxica. Terapia en UCI con inmunoglobulinas intravenosas en un caso.* Rev Méd. Chile 2000; 128: 1343-48.

Antic M, Conen D, Itin PH. *Teaching effects of dermatological consultations on non-dermatologists in the field of internal medicine. A study of 1,290 inpatients*. Dermatology 2004; 208:32-7.

Bangsberg, David R. *Admisión, precisión, seguridad y vinculación a la atención a lo largo de dos años de promoción de la autoevaluación anual del VIH en Blantyre, Malawi: un estudio prospectivo basado en la comunidad.* PLoS Medv 2015;12 (9).

Bolgiani, A, Lima, J, Maciel, E, *et al. Quemaduras. Conductas Clínicas y Quirúrgicas.* Editora Atheneu. Sao Paulo 2013.

Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, *et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recomendations on key decision points.* J Antimic Chem 2003; 52 Suppl 1:i3-17.

Ferrer-Lozano Y, Morejón-Trofimova Y. *Escala LRINEC en la Fascitis necrosante. ¿Una herramienta diagnóstica útil?.* Rev Haban CMenc méd 2018; 17(2):236-243].

García D, García-Patos V, Castells A. *Síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica.* Piel 2001; 16:444-457.

García Doval I, Roujeau JC, Cruces-Prado MJ. *Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica.* Actas Dermosifilogr 2000; 91:54-551.

Goldsmith, Lowell A, Fitzpatrick TB. *La dermatología de Fitzpatrick en medicina general.* 8ª ed. McGraw-Hill. Nueva York. 2012.

http://www.fisterra.com/guias-clinicas/quemaduras/(último acceso 10 junio 2018).

IDSA Guideline for Diabetic Foot Infections CID 2012:54:e133. https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia.pdf Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos.

Kasper D, Fauci A, Hauser S, *et al. Harrison. Principios de Medicina Interna,* 19 ed. McGraw-Hill México 2017.

Lipsky BA. *Universidad de Washington. Enfermedades infecciosas clínicas* 2012; 54 (12): 132–173.

Lorente-Lavirgen AI, Bernabeu-Wittel JÁ, Pulpillo-Ruiz J, *et al. Interconsulta hospitalaria en dermatología sobre una cohorte prospectiva en un hospital español de tercer nivel.* Actas Dermosifilogr 2013;104 (2):148-55.

Salgado Ordoñez F, Arroyo-Nieto A, Lozano-Serrano AB, *et al. Infecciones de piel y partes blandas.* Med Clin (Barc). 2009;133(14):552–564.

Sánchez U, Peralta G. *Infecciones necrosantes de partes blandas: Nomenclatura y clasificación.* Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(4):196-9.

Uribe Jiménez E. *Dermatología hospitalaria: su origen e importancia en la medicina actual.* Dermatología Rev Mex 2011;55(2): 61-62.

Uzcátegui UO. *Microbioma humano.* Rev Obstet Ginecol Venez 2016;76((1):1-3.

Vaishampayan SS, Sharma YK, DasAL, Verma R. *Emergencias en dermatología: falla aguda de la piel.* Med J Armed Forces India 2006; 62(1):56-59.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 172

Cirugía dermatológica y cosmética

Colaboración: Dr. Heriberto Vázquez Flores

Cirugía dermatológica

La intervención quirúrgica cutánea es un recurso tanto diagnóstico como terapéutico que incluso con técnicas estéticas puede llevarse a cabo en el consultorio y de manera ambulatoria. Permite tratar neoplasias cutáneas y otro tipo de lesiones mediante técnicas desde muy sencillas hasta muy especializadas, como sería, por ejemplo, la cirugía micrográfica de Mohs. No obstante, requiere especial consideración la cicatrización posquirúrgica, dado el aspecto estético final, así como las contraindicaciones y complicaciones.

En cada caso es imprescindible obtener una historia clínica completa (interrogatorio, examen físico y estudios de laboratorio y gabinete), emitir un diagnóstico clínico e histopatológico, y efectuar una evaluación cardiovascular, nutricional y mental prequirúrgica.

Es de vital importancia obtener una carta de consentimiento informado; conviene efectuar una adecuada documentación fotográfica, o bien en video, o ambas, tanto para el aspecto médico-legal como para evaluar los resultados.

Interrogatorio

Debe incluir antecedentes personales patológicos, quirúrgicos, de transfusión, de farmacoterapia y de alergias, así como historial de tratamientos dermatológicos y estéticos. Es preciso hacer hincapié en el uso de sustancias que interfieran con la coagulación, como ácido acetilsalicílico (aspirina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), *ginkgo biloba*, vitamina E, anticoagulantes, o bien, estados procoagulantes como el uso de anticonceptivos. También deben tomarse en cuenta los factores que retrasen la cicatrización, como el uso de corticosteroides sistémicos o tópicos, o de citotóxicos; alteraciones de la nutrición; insuficiencia venosa o arterial y diabetes.

Examen físico

Incluye determinación del tipo de piel y del fototipo. Se procede a inspección, palpación y medición del defecto; se consideran la elasticidad, localización anatómica y relación con otras estructuras. En neoplasias malignas es necesario determinar si existe o no adenopatía regional.

Estudios de laboratorio y gabinete

Biometría hemática, tiempos de coagulación y sangrado, química sanguínea, pruebas para detectar infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de las hepatitis B y C, y VDRL; radiografías de tórax y electrocardiograma.

Carta de consentimiento informado

Antes de cada procedimiento es imprescindible explicar al paciente no sólo los beneficios del procedimiento sino además sus riesgos y posibles complicaciones, y que el paciente lea y firme un documento en el que se estipulen todos estos aspectos y otorgue su consentimiento para que se le practique la operación.

Material quirúrgico

El instrumental básico consta de mango de bisturí núm. 13, hoja de bisturí núm. 15, pinzas de Adson dentadas, ganchos finos para tracción cutánea, pinzas hemostáticas (de mosquito finas), tijeras de iris finas, portaagujas y tijeras para retiro de puntos (fig. 172-1). Incluye también campos quirúrgicos estériles, tanto perforados como no perforados (hendidos).

Esterilización

El material quirúrgico se esteriliza con soluciones de amoniaco, glutaraldehído o formaldehído; las soluciones deben sustituirse en los tiempos especificados. El método ideal

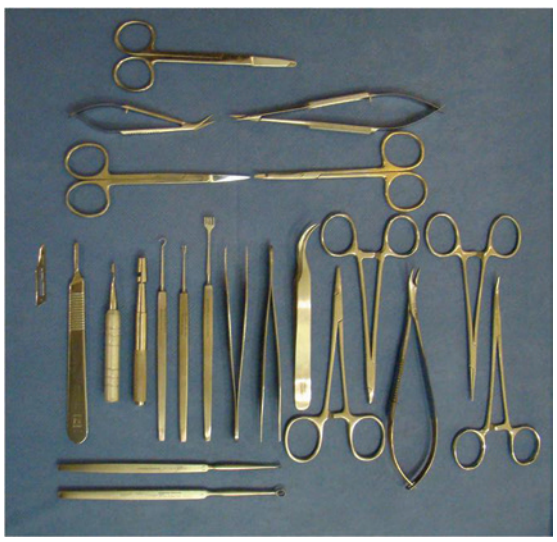


Figura 172-1. Material quirúrgico indispensable en cirugía dermatológica.

booksmedicos.org

esla esterilización con calor húmedo, en autoclave, aunque puede hacerse con calor seco (horno de instrumentos).

Asepsia y antisepsia

Antes de cada procedimiento se debe limpiar la sala y lavarla con soluciones antisépticas, al igual que los muebles, como la camilla. En salas grandes es importante la limpieza de lámparas, mesas, taburetes y paredes. Para preparar la región por operar en el paciente pueden usarse productos que contienen yodo, alcohol isopropílico o clorhexidina; si es necesario, se procederá a afeitar el sitio.

Tipos de anestesia

Tópica

Puede realizarse con betacaína o con la denominada EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales [lidocaína y prilocaína]), AneStop (propitocaína, lignocaína y ametocaína), gel de lidocaína al 5% o polvos en úlceras, o soluciones en aerosol, entre otros. Sólo debe emplearse en procedimientos muy superficiales que comprendan la epidermis y la porción superficial de la dermis, como el legrado (curetaje) de moluscos, queratosis seborreicas o verrugas. Para mejorar la penetración de estos productos se recomienda emplear oclusión con plásticos o material de microporo (Micropore) durante un mínimo de 15 minutos.

Local

Por lo general se emplea la lidocaína, con o sin epinefrina; esta última disminuye el riesgo de sangrado, pero debe evitarse su uso en regiones acrales (dedos, punta nasal, lóbulo de la oreja, genitales).

Bloqueo nervioso

Es el bloqueo selectivo de ramas nerviosas con lidocaína o bupivacaína, entre otros. Puede lograrse anestesia de regiones o segmentos anatómicos mayores, a condición de conocer las características anatómicas exactas de cada estructura nerviosa o sitios anatómicos de referencia. Los más usados son el bloqueo de nervios supraorbitarios e infraorbitarios, mentoniano, radial y cubital.

Técnica tumescente

Es útil en diversos procedimientos, como escisiones amplias y liposucción. Consiste en la infiltración y elevación de la piel a expensas de un volumen de anestésico que combina epinefrina, lidocaína al 2%, bicarbonato de sodio y solución fisiológica al 0.9%, calculando siempre la dosis apropiada para cada paciente. La infiltración facilita la disección de los planos subyacentes a la dermis, con lo que disminuye el riesgo de daño de estructuras anatómicas importantes.

Durante la escisión y en la liposucción gran parte de la mezcla anestésica se fuga hacia el exterior o se elimina con la aspiración de grasa, lo que disminuye su paso hacia el sistema circulatorio y, con ello, los riesgos inherentes.

Técnicas quirúrgicas

Para escoger la más conveniente es necesario valorar el defecto, el área anatómica, las características de la piel, la habilidad quirúrgica del cirujano y los resultados estéticos esperados. En general se requiere un conocimiento apropiado de las características anatómicas de la piel y las líneas de separación o "clivaje", a fin de obtener mejores resultados estéticos y de cicatrización (figs. 172-2 y 172-3).

Biopsia

Sacabocados

Se lleva a cabo con un sacabocados (*punch*), el cual consiste en un cilindro con bordes afilados, que se aplica a presión y permite extraer cilindros de piel que abarcan todo el espesor cutáneo hasta la grasa subcutánea. Los hay de varias dimensiones, de 2, 3, 4, 5 y hasta 10 mm. Tras extirpar el defecto se cierra con un "vendolete"; si el sacabocados es de 1 o 2 mm se aplican formulaciones con líquidos adhesivos a base de octalcianoacrilato monomérico estéril (Derma-Seal, Dermabond), tiras adhesivas (CoverStrip) o material de sutura simple.

Incisional

Puede ser un huso, una elipse o un rombo, de acuerdo con la forma del fragmento para estudio anatomopatológico. Se

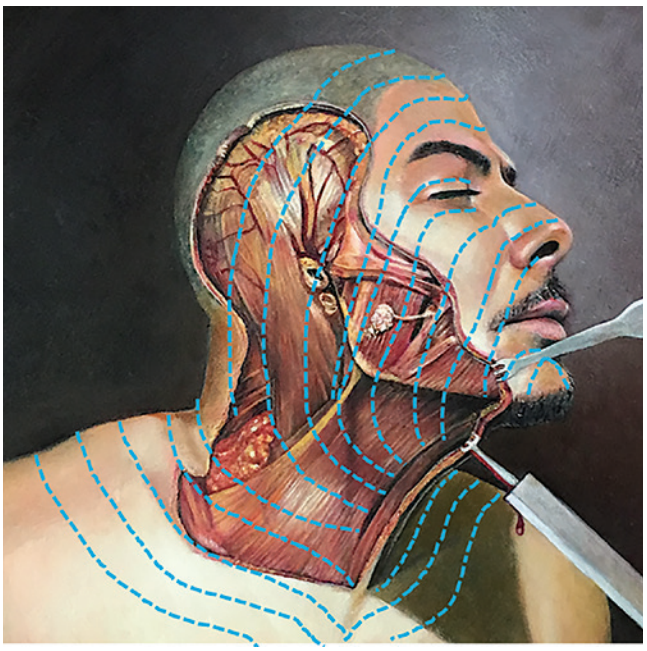


Figura 172-2. Líneas faciales de referencia o "clivaje" (separación) para escisión cutánea.

booksmedicos.org

Cuadro 172-1. Tipos de suturas.

De tensión mínima	De tensión mayor	Hemostáticas
Simple	De colchonero (Sarnoff): horizontal y vertical	Subcutánea: horizontal y vertical
Continua simple y anclada	Subcutánea: simple, continua, evertida, invertida	
Subepidérmica	Punto en ocho	
Punto de esquina		

recomienda hacer marcas en la piel con marcador quirúrgico. Se cierra con puntos de sutura simples o subdérmicos, según el área anatómica y los resultados estéticos deseados. La incisión puede realizarse a través de la superficie del tumor, tanto perpendicular como paralela al eje de éste.

Escisional

Es la extirpación total de un tumor o defecto; puede ser desde una simple elipse hasta un defecto circular, romboide o triangular. En las extremidades su diseño se modifica a fin de obtener la forma de *S* itálica y evitar contractura de la cicatriz. Tras extirpar la lesión se procederá a la corrección por medio de cierre primario, colgajo o injerto.

Suturas

El tipo de sutura dependerá del sitio anatómico, el nivel de colocación (infraepidérmico, dérmico, subdérmico) y la tensión ejercida entre los bordes de la herida.

Los materiales de sutura se clasifican en absorbibles y no absorbibles. Entre los primeros destacan el catgut, ácido poliglicólico (Dexon), poliglactina (Vicryl) y polodioxano; se usan para el cierre de planos subcutáneos, y su tiempo de absorción varía entre 30 y 90 días. Los no absorbibles incluyen los de origen natural, como la seda y los sintéticos, como el nailon (poliamida), propileno y poliéster. Se emplean para el cierre de planos superficiales. Se sugiere el uso de agujas triangulares, de 3/8 de círculo y de 16 y 13 mm (cuadro 172-1).

A fin de disminuir la tensión se recomienda realizar la disección subdérmica en socavado (*undermining*) hasta por 2 cm fuera del lecho quirúrgico en toda su periferia con el fin de afrontar los bordes con menos tensión. En heridas con exceso de tensión el riego sanguíneo disminuye, con necrosis consiguiente. El tiempo de retiro de los puntos varía con el sitio anatómico (cuadro 172-2).

Después del retiro de puntos es importante colocar "vendoletes" en la herida consolidada, que se dejan cinco días más, a fin de evitar dehiscencia. Se pueden usar procicatrizantes durante la permanencia de los puntos de sutura o después. Entre éstos figuran el ácido hialurónico en crema, preparados de óxido de cinc y calamina, polietilenglicol, *Allium cepa* y goma de Santana-alantoína. En cicatrices hipertróficas o queloides iniciales también se utilizan parches de gel de silicona, con corticoterapia local o intralesional o sin ella.

Cuadro 172-2. Retiro de puntos de sutura.

Sitio anatómico	Días para retirar
Cabeza y cuello	3 a 7
Piel cabelluda	10
Tronco	8 a 10
Extremidades	10 a 12
Sobre articulaciones	10 a 15

Corrección de defectos posquirúrgicos

Cierre primario (cicatrización por primera intención)

El afrontamiento de los labios o bordes de la herida quirúrgica se realiza utilizando suturas absorbibles o no absorbibles. Es útil en piel y mucosas, en defectos quirúrgicos donde la tensión cutánea lo permite. Con una técnica adecuada la cicatrizacón primaria resulta con mínimo edema y buenos resultados cosméticos.

Cierre secundario

Cuando la herida quirúrgica no afronta, se permite el proceso de cicatrización natural con la formación de tejido de granulación desde el lecho y los bordes de la misma. El defecto cierra por contracción, pero el tiempo es prolongado y los resultados en algunas zonas anatómicas no son estéticos.

Colgajos

Se emplean cuando es imposible el cierre primario del defecto posquirúrgico. Dependiendo del movimiento de los colgajos reciben el nombre de avance, rotación y transposición.

Injertos

Están indicados para cubrir áreas cruentas mayores en escisiones de carcinomas cutáneos en que la piel perilesional es insuficiente para afrontamiento por primera intención o presenta fotodaño intenso, en úlceras de origen vascular en las cuales es difícil la cicatrización por segunda intención, en las quemaduras cutáneas y en otros traumatismos. Los

booksmedicos.org

microinjertos cutáneos por sacabocados, con obtención de queratinocitos por aspiración (ampollas por succión), y aplicados directamente en las manchas hipopigmentadas o acrómicas de vitiligo, encuentran su indicación ideal en la variante segmentaria.

Otras técnicas

Criocirugía (crioterapia)

Se utiliza nitrógeno líquido, y sirve para eliminar algunas dermatosis, como manchas melanocíticas, queratosis seborreicas y actínicas, fibromas blandos, verrugas virales, moluscos contagiosos, hemangiomas pequeños y nevos epidérmicos, entre otras. También resulta útil para eliminar lesiones malignas, como carcinomas cutáneos superficiales —sobre todo en carcinomas basocelulares y espinocelulares—. La aplicación puede realizarse con una pistola que tiene puntillas adaptables de diferentes calibres, o con hisopos sumergidos en nitrógeno que se aplican directamente en la lesión; esta última modalidad es útil en hemangiomas de labios y lentigos solares. Debe evitarse su uso en encías y genitales.

Electrocirugía y legrado

La combinación de electrofulguración por medio de aparatos monopolares o bipolares y con legrado ulterior del lecho tratado es útil en el tratamiento de lesiones benignas, como en verrugas vulgares, queratosis seborreicas y nevos epidérmicos. También se usa en lesiones malignas superficiales, como en el carcinoma basocelular superficial. Cuando se emplea alcohol para limpiar el área que va a tratarse, es necesario dejar que transcurran unos minutos antes de utilizar el cauterio, a fin de evitar quemaduras.

Microdermoabrasión

En este grupo se encuentra el fotoenvejecimiento, rítides (arrugas), cicatrices de acné y el acné mismo.

El microdermoabrasor usado bombea sobre la piel cristales de óxido de aluminio, sales de cloruro de sodio micronizadas o una combinación de ambos, lo cual ejerce una acción abrasiva microscópica junto al sistema de cámara al vacío puesta sobre la piel. Esto permite una descamación inmediata sobre el estrato córneo y estratos más profundos, y puede haber aumento del grosor epidérmico y del colágeno en la dermis papilar. Los posibles efectos adversos son una dermatitis irritativa, fotosensibilidad, infección, sangrado e hiperpigmentación. La microdermoabrasión con punta de diamante ayuda a eliminar el estrato córneo mediante frote mecánico con una punta circular, con aspiración de aire, o inyector de sustancias activas, o ambos, para el rejuvenecimiento cutáneo.

La microdermoabrasión está contraindicada en los pacientes con herpes simple o piodermitis, y debe usarse con precaución en presencia de trastornos de la coagulación. Se requieren estudios previos de hepatitis B y C.

Dermoabrasión

Es la técnica que permite retirar la epidermis en cantidad variable, así como parte de la dermis. Implica un método mecánico que incluye el uso de papel de lija, fresas de diamante o un cepillo giratorio. Se emplea para tratar el acné y sus cicatrices, cicatrices posoperatorias recientes o hipertróficas, arrugas profundas, melasma, fotoenvejecimiento, queratosis seborreica múltiple, rinofima, acné rosácea, angiofibromas, tatuajes, nevo epidérmico lineal y nevo melanocítico congénito, entre muchos otros usos. El procedimiento requiere bloqueo nervioso, sedación o ambos. Está contraindicada en las quemaduras térmicas y químicas, radiodermitis grave, piodermitis, infecciones virales activas y uso de anticoagulantes.

Tras realizar el procedimiento se procede a la aplicación de emolientes como vaselina y cremas con antibióticos, más vendajes oclusivos y la elevación de la parte tratada. Es necesario examinar de nuevo al paciente a los cinco días; la reepitelización comienza en 10 a 15 días, según el grado de profundidad. Entre las complicaciones destacan: quistes de inclusión, milia, erupción acneiforme, edema, hiperpigmentación o hipopigmentación, cicatrices hipertróficas o atróficas, infecciones virales o bacterianas y eritema persistente.

Cirugía cosmética

La cosmetología médica es un recurso que, aunado a una buena práctica dermatológica, brinda resultados estéticos satisfactorios. Es importante conocer técnicas aprobadas y de uso, con el fin de responder las dudas que se generan en cada paciente, de modo que sea posible eliminar falsas expectativas y mitos. En la elección del paciente deben considerarse la valoración de su estado físico y mental, además de las expectativas que abriga. En fecha reciente las técnicas menos invasivas y progresivas han ganado la aceptación de profesionales con amplia experiencia.

Exfoliación química (*peeling*)

Se efectúa al aplicar sustancias químicas en la piel; puede emplearse como tratamiento central o como complemento de otro tratamiento. Su utilidad depende del ácido que se emplee. Está indicada en la corrección de manchas (melasma, posinflamatorias o residuales), defectos de relieve superficiales (arrugas finas o cicatrices superficiales) y fotodaño. Puede tener acción superficial, media o profunda.

Superficial

Las sustancias empleadas actúan en la epidermis, eliminan la capa córnea y estimulan la dermis papilar sin afectarla. Son utilizadas como complemento en el tratamiento de acné, melasma epidérmico, fotoenvejecimiento leve y defec-

booksmedicos.org

tos de relieve superficiales. Se recomiendan para todo tipo de pieles, e incluyen: resorcina, y ácidos glicólico, láctico, cítrico, tartárico, málico, salicílico, mandélico, glicólico + salicílico, fítico y retinoico. Casi nunca se requiere preparar la piel antes de su empleo.

Después de la aplicación se produce eritema inmediato o progresivo, según sea el ácido usado. La técnica en Decapagem, de empleo frecuente en Brasil, consiste en una secuencia de *peelings* superficiales, como el ácido retinoico al 3 o 5% cada 14 días, cuatro veces, que permite penetración progresiva, con una exfoliación más suave y muy bien tolerada, además de ofrecer la ventaja de que permite al paciente regresar a sus actividades diarias. En los tratamientos corporales se utilizan varias técnicas, con exposición de la piel al ácido durante menos tiempo. En caso de emplear ácido glicólico al 70% puede aplicarse previamente una sustancia queratolítica que permita la penetración, la cual se deja actuar 3 a 5 min para después lavar con agua.

Media

Ejerce su acción primordialmente en epidermis y dermis, hasta la porción superior de la capa reticular. Se recomienda en melasma, fotoenvejecimiento leve, defectos de relieve superficiales. Las sustancias pueden ser: resorcina, solución de Jessner, ácido tricloroacético (TCA) al 35 a 50% precedido de CO_2 sólido y ácido glicólico en concentraciones altas y tiempo de exposición prolongado.

La combinación de solución de Jessner y TCA se usa con regularidad. La aplicación de varias capas del primero favorece la penetración del TCA, que puede emplearse en una concentración inicial de 25% que luego se va incrementando, nunca con una diferencia mayor de 10% en cada capa. Estas sustancias son ideales en el tratamiento de fotodaño moderado, arrugas, cicatrices o melasma. Si es necesario se aplican diferentes concentraciones por subunidad cosmética (fig. 172-3), cuando existe mayor daño; por ejemplo, en rinofima o cicatrices posacné en mejillas.

Segundos después de su aplicación es posible observar un blanqueamiento marmóreo (*frosting*) que debe desaparecer antes de decidir la reaplicación de una capa nueva. Se usan con seguridad en pieles de tipos I y II; puede trabajarse en fototipos más oscuros, si bien con el inconveniente de producir máculas o pigmentación. Es necesario preparar la piel durante tres semanas antes de la aplicación, para lo cual puede emplearse retinol e hidroquinona, o bien, vitamina C, cualquiera de ellos por vía tópica, con interrupción cinco días antes del procedimiento. Tienen el inconveniente de que habrá descamación muy intensa, con formación de costras que afectan la imagen, por lo que se recomienda evitación de la luz solar y suspensión de las actividades cotidianas. El producto Golden Peel, hecho de dos concentraciones de resorcina, existe en calidad superficial y media, y es útil en arrugas superficiales, fotodaño y acné. Cuando se combina con la solución de Jessner, pueden emplearse en el fotodaño facial o del escote, en la flacidez en las extremidades y en el cuello, y en estrías.

Figura 172-3. Subunidades cosméticas faciales: **A,** frontal; **B,** orbicular; **C,** lateral; **D,** cigomática; **E,** medial; **F,** nasal lateral; **G,** dorso nasal; **H,** aleta nasal; **I,** punta nasal; **J,** oral; **K,** perioral; **L,** mentón.

Profunda

Ejerce su acción en la dermis reticular. Se ha utilizado básicamente en el fotoenvejecimiento moderado a intenso, melasma, cicatrices de acné y nevos melanocíticos congénitos gigantes. Se emplean solución de Jessner, ácido tricloroacético quelado al 35%, ácido retinoico al 8%, solución de fenol al 89% o la combinación de solución de Jessner con ácido tricloroacético al 35%, en varias capas. Sólo deberán ser aplicados por manos expertas y la vigilancia de los signos vitales es indispensable durante el procedimiento.

En los tres tipos de exfoliación es importante la fotoprotección, sea con un filtro de amplio espectro o con pantalla solar, así como el uso de cremas hidratantes o con corticoides; se recomienda un corticosteroide suave dos veces al día durante 3 a 5 días. Se puede aplicar en combinación con antibióticos tópicos (mupirocina, fusidato de sodio) en los sitios de riesgo de impétigo (periorificial). Es necesario dar instrucciones bastante claras al paciente de que sólo aplique lo que se le indicó, y que no retire las costras. Debe evitarse el uso de jabones irritantes.

Al elegir el tipo de exfoliación es preciso valorar el color de la piel, la preparación previa y la calidad del material por emplear. En caso de métodos cosméticos es fundamental valorar las expectativas estéticas de cada paciente. La preparación previa de la piel con retinol e hidroquinona por vía tópica favorece una penetración uniforme y disminución de la formación de pigmento. La forma de aplicar

booksmedicos.org

cada ácido varía; pueden usarse algodón comprimido en círculos (toallas faciales desmaquillantes), brochas y pinceles. La aplicación empieza en la frente y continúa hacia las mejillas, barbilla y nariz; cada uno puede establecer su propio orden y concentración, pero sin sobrepasar los tiempos estandarizados.

No se debe esperar el blanqueamiento. Existen exclusiones relativas de su aplicación, en particular el herpes simple, verrugas virales y molusco contagioso, que deben tratarse de antemano. Por otro lado, los sujetos en tratamiento con anticoagulantes pueden experimentar trastornos de sangrado local. Se debe exigir el uso estricto de protección inmediata a quienes usan medicamentos fotosensibilizantes, como anticonceptivos. Es importante recordar que los individuos atópicos serán menos tolerantes. Otra contraindicación relativa es el embarazo.

Materiales de relleno o implantes

Los materiales de relleno son sustancias que, aplicadas en la dermis y el tejido celular subcutáneo, producen aumento del tejido subyacente a surcos, arrugas y depresiones por cicatrices. Un material de relleno apropiado debe cumplir con los siguientes requisitos: *a)* fisiológico (semejante o casi igual a los componentes dérmicos, que no interfiera con los procesos bioquímicos ni con las estructuras dérmicas, y que no induzca la formación de anticuerpos), *b)* seguro, *c)* permanente y *d)* de fácil administración. Entre los efectos indeseables conviene citar las reacciones alérgicas, la formación de granulomas con bridas cicatrizales, infartos y oclusión linfática. Según su tiempo de permanencia o absorción, se clasifican como sigue:

Temporales o absorbibles

Tienen un tiempo de permanencia específico, con resorción progresiva. En un inicio se empleó el colágeno, pero se le ha relegado por sus efectos indeseables frecuentes. El ácido hialurónico es igual o semejante a la matriz extracelular del tejido conjuntivo, y se encuentra en el comercio en diversas densidades o pesos (lineales, entrecruzados), que pueden emplearse en surcos o arrugas más o menos profundos. Hoy día el ácido hialurónico no animal estabilizado (NASHA) es el relleno más utilizado en medicina estética; para corregir los excesos o complicaciones de este relleno se usan dosis bajas de hialuronidasa. Por lo general se presentan en frascos de 5 mL, aunque algunos ya vienen preparados en sus propias jeringas de hasta 0.8 mL.

Hay un material formado a partir del ácido láctico, de absorción muy lenta, que forma un agregado de fibroblastos en el lugar del implante lo que, a su vez, atrae nuevas fibras de colágeno, con ulterior reposición del tejido, el cual actuará como relleno una vez que se resorba. Otro material útil es el tejido graso del propio paciente, el cual puede extraerse para implantarse en los sitios de relleno. La técnica preferente de implante es la de *retroceso*: se coloca la aguja en forma horizontal al defecto y se inserta completamente; luego se hace retroceder a la vez que se empuja el émbolo. La profundidad depende del material. En algunos casos se llevan a cabo punciones continuas, sobre todo para el aumento del grosor de labios y en cicatrices. El sistema musculoaponeurótico superficial (SMAS), la galea y la *fascia lata* son elementos que se han empleado como material de relleno en algunos casos, casi siempre en intervención quirúrgica reconstructiva.

Semiabsorbibles o mixtos

El más conocido está formado por polimetilmetacrilato, lidocaína y colágeno; es de alto costo y puede inducir rechazo. Hay una combinación de ácido hialurónico y poliacrilamida que se presenta en jeringas precargadas y brinda buenos resultados estéticos. Pese a su eficacia, es cuestionable su seguridad, por lo que no se recomienda.

Definitivo o no absorbible

Son los denominados materiales permanentes, los cuales no son absorbidos por el organismo. Al principio se trabajó con la hidroxiapatita, componente de la cadena de colágeno. El más popular es la silicona (dimetilsiloxano), si bien su uso está prohibido en México, por los riesgos y complicaciones que conlleva; sin embargo, en buenas manos brinda excelentes efectos estéticos. Hay un compuesto de metacrilato, un cemento disuelto en gel, el cual se presenta en frascos de 10 mL, pero que debe usarse sólo en pequeñas cantidades, porque se endurece y produce una especie de cordón fibrótico. Su uso se limita al tratamiento de surcos y arrugas profundos.

En pacientes con infección por VIH se ha empleado para el aumento de áreas faciales con lipodistrofia relacionada con tratamiento con antirretrovirales (inhibidores de proteasas). También se dispone de una poliacrilamida con esferas polivinílicas que viene en jeringas precargadas de 0.9 mL, y una en gel que se surte en dos densidades. Es un implante que no se endurece, lo que permite retirarlo mediante aspiración; se presenta en frascos de 6 mL.

Mascarillas

Son coadyuvantes que siguen el principio de los parches transdérmicos (de nicotina, estrógenos, nitroglicerina) empleados en medicina. Permiten la liberación de ingredientes activos en la piel, a cuya matriz se incorporan. Actúan por oclusión, induciendo un notable grado de hidratación, y sirven en el tratamiento complementario del envejecimiento, acné, melasma, cuperosis, celulitis, úlceras, quemaduras (solares, por *peeling*, por sustancias químicas, por láser o por nitrógeno líquido).

Su aplicación produce un efecto inmediato de belleza y atenuación transitoria de las arrugas faciales y mejoría de la tersura y elasticidad cutáneas. Pueden estar compuestas de colágeno, polipropileno y de papel siliconado; también se presentan de áloe vera 10%, elastina 10%, quitosán, *ginkgo*

booksmedicos.org

biloba 5%, ácido láctico, α-hidroxiácidos, ácido kójico, alantoína, pantenol y vitamina C, entre otros.

Corrección de cicatrices

Las cicatrices posacneicas o de cualquier otro origen se abordan según el tipo en cada caso. Existen varias clasificaciones en las que se evalúan el tamaño (desde puntiformes hasta muy grandes), la forma, la distensibilidad y eventuales comunicaciones o puentes. La cicatriz puede escindirse con sacabocados finos u hoja de bisturí, y la herida se afronta con puntos de sutura o vendoletes. Si la cicatriz está deprimida, pero se corrige con la tracción centrífuga de los bordes, se recomiendan los materiales de relleno. Cuando es imposible corregir el área deprimida con la tracción centrífuga en varias direcciones se procede a subincisiones, usando agujas o elevadores de punta roma, seguidas o no de aplicación de material de relleno.

El uso de exfoliaciones con aparatos o por medio de sustancias químicas o láser ayuda a mejorar algunas de éstas. En cicatrices hipertróficas y queloides cabe usar parches de silicona, combinados o no con corticosteroides por vía intralesional, cuidando de no llegar a producir la atrofia cutánea que se ve con dosis altas; esta última por lo general se resuelve sin tratamiento.

La nanoporación consiste en la múltiple punción con agujas muy finas en dispositivos manuales y electrónicos para cribar la epidermis y dermis papilar con el fin de fomentar neocolagenización, así como facilitar la penetración de ingredientes activos como antioxidantes. Se ulitiza en ciertas cicatrices con mejoría clínica variable.

Toxina botulínica

La toxina botulínica A es uno de los componentes tóxicos producidos por *Clostridium botulinum*. En un principio se empleó en oftalmología y después los neurocirujanos la utilizaron en la corrección de la parálisis. Es una exotoxina de alto peso molecular (~150 kDa), que actúa como endoproteasa dependiente del cinc en las neuronas presinápticas de la unión neuromuscular, donde receptores específicos se unen a la toxina de manera rápida e irreversible; se internaliza y se libera en el citoplasma, y obstaculiza las funciones proteínicas necesarias para la liberación de la acetilcolina, lo que origina parálisis del músculo; sus efectos duran 4 a 6 meses. Esta sustancia puede inducir la producción de anticuerpos, los cuales aumentan con el número de unidades y producen daño considerable en el humano. De hecho, no deben aplicarse más de 100 unidades por sesión en procedimientos estéticos.

Hasta hace poco no estaba aprobada para uso cosmético, pero hoy se emplea para la corrección de arrugas profundas y superficiales, como en la frente, el entrecejo y el tercio superior de la cara, región perioral (arrugas perioorales, sonrisa gingival, elevación de la punta nasal, aleteo de narinas), mentón (arrugas). En el cuello, en bandas del platisma, se aplican 2 a 4 U cada centímetro a lo largo de las bandas; las complicaciones posibles son disfagia con dosis altas y profundas, y arrugas en el pecho.

También se emplea en asimetría facial, hipertrofia del músculo masetero y blefaroespasmo esencial. Hoy encuentra una de sus aplicaciones más útiles en la hiperhidrosis axilar o palmoplantar. La técnica "*Nefertiti lift*" es una modalidad para rejuvenecimiento de las bandas del platisma y redefinición del contorno mandibular. Se debe evitar durante el embarazo y el amamantamiento, junto con aminoglucósidos, y en presencia de inflamación o de hipersensibilidad conocida a los componentes. Entre las complicaciones se citan ptosis palpebral, diplopía, asimetría facial, caída de la comisura labial, parestesia, cejas en arco. Son complicaciones inmediatas el dolor en el sitio de inyección, cefalalgia, enrojecimiento del área y parestesia; asimismo, se han notificado efectos alérgicos, como erupciones.

Los productos comerciales se encuentran en presentaciones de 50, 100 y hasta 500 UI. La toxina botulínica debe conservarse refrigerada a unos −4 °C (Botox), o entre 2 y 8 °C (Dysport). Se debe diluir en solución salina al 0.9% y tras ser reconstituida debe emplearse de preferencia dentro de las siguientes 4 horas; en todos los casos se aplican técnicas estériles. La dilución varía según el área que se trate. En general, diluciones altas incrementan la duración y disminuyen los efectos, mientras que dosis menores favorecen la dispersión de la toxina.

Endermología

Esta técnica se creó en Francia en el decenio de 1970-1979 para el tratamiento de la celulitis (lipoesclerosis nodular, fibroesclerosis edematosa, paniculopatía, paniculosis). En el procedimiento se emplea una técnica que "moldea" el cuerpo por medio de masajes y aspiración. La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos la ha aprobado para el tratamiento de la celulitis, pero también se usa como complemento luego de procedimientos de liposucción y lipoescultura, mesoterapia (terapia intralesional intuitiva) e inyecciones de sustancias lipolíticas.

Electrólisis

Se usa para eliminar pelo en sesiones y por áreas. En las lesiones vasculares (nevo arácnido, nevo rubí, etc.) se obtienen buenos resultados, mientras que en hiperplasias sebáceas y siringomas los resultados son variables. Las complicaciones más comunes son las cicatrices puntiformes, por lo que debe valorarse su beneficio en zonas como la cara.

Tecnologías con efecto lipolítico

El Nd:YAG fue la primera tecnología en ser utilizada para producir una lipólisis selectiva de forma directa e invasiva. El de diodo de 1 320 nm con efecto de coagulación por conversión de la hemoglobina en metahemoglobina y 1 440 nm

booksmedicos.org

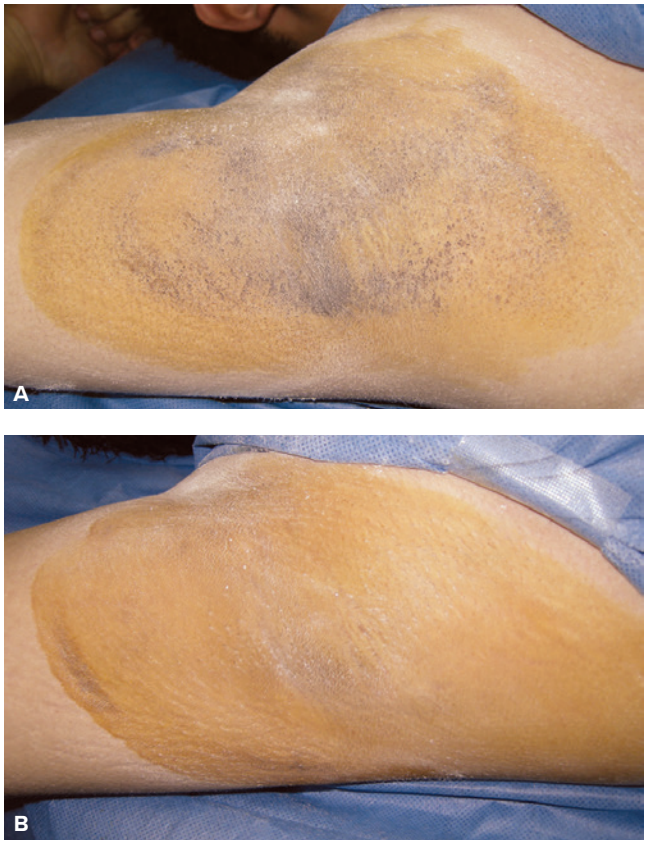


Figura 172-4. Prueba de Minor (yodopovidona y almidón de maíz). **A.** antes y **B,** un mes después de cuatro sesiones semanales de RF unipolar para hiperhidrosis y osmihidrosis.

para promover un efecto secundario de mayor contracción de los tejidos o para reducción de la apariencia de las irregularidades cutáneas por la llamada degeneración ginecoide o celulitis; ambos pueden emplearse solos o combinados (fig. 172-4).

El ultrasonido focalizado (FU) fue la primera tecnología en alcanzar un verdadero proceso de lipólisis de forma no invasiva. La criolipólisis está fundamentada en la acción lipolítica no invasiva del frío (aproximadamente −10 °C mantenido por al menos 50 minutos) sobre la grasa subcutánea, que genera eliminación selectiva de los adipocitos dañados por apoptosis.

Tecnologías para promover contracción de los tejidos

Son principalmente de radiofrecuencia (RF) para estimular por efecto térmico la contracción de la piel y las fibras septales subcutáneas y mejorar la firmeza de los tejidos, también encaminadas a reducir la apariencia o el grado de degeneración ginecoide. La primera de estas tecnologías fue la RF monopolar (hasta 400 W a 6.78 MHz). La más reciente para estimular la contracción de los tejidos es el ultrasonido microfocalizado (MFU).

Tecnología para hiperhidrosis

La RF unipolar en modo de cambio (*phase shifter*) de nivel superficial o medio o la RF coaxipolar se están empleando de manera no invasiva, para la reducción significativa de la sudoración axilar en los casos de hiperhidrosis y osmidrosis. Un efecto duradero de más de 10 meses se alcanza al cabo de 3 a 4 sesiones semanales de alrededor de 15 minutos por axila.

Otras tecnologías en dermatología

La RF puede ser fraccionada y utilizarse en forma ablativa con efecto directo en la piel y formación de microcanales superficiales o dérmicos de hasta 150 µ de profundidad. Se usa RF con microelectrodos con aislamiento en el cuerpo del electrodo y la punta descubierta, lo que permite liberar la energía térmica directamente donde se requiera según el diagnóstico: textura rugosa, rítides superficiales, cicatrices atróficas o rítides profundas y dermatoheliosis.

Nuevas opciones

Cada vez surgen más técnicas o modalidades dirigidas a mejorar el aspecto físico o embellecer. Los injertos de pelo, aplicación de hilos rusos (haptos) para flacidez facial y del cuello, y elevación de senos, y subincisiones para celulitis son algunas de estas nuevas técnicas.

Bibliografía

Arosemena R, Abuchar A, Monge MA. *Los bloqueos periféricos más usados en cirugía dermatológica*. Dermatología DCMQ 2003; 1(3):149-54.

Baumann L. *Cosmetic Dermatology: Principles and Practice*. New York: McGraw-Hill 2001:120-2.

Bisacia E, Scarborough D. *The Columbia Manual of Dermatologic Cosmetic Surgery*. New York: McGraw-Hill 2000: 161-4.

Coldiron BM, Healy C, Bene NI. *Office surgery incidents: what seven years of Florida data show us*. Dermatol Surg 2008; 34(3):285-91.

Fonte V, Domínguez Cherit J, Pichardo P, Hoyjo MT. *Tratamiento quirúrgico de las cicatrices deprimidas de acné*. Dermatología DCMQ 2003; 1(3):157-60.

Gassia V, Beylot C, Béchaux S, Michaud T. *Botulinum toxin injection techniques in the lower third and middle of the face, the*

booksmedicos.org

neck and the décolleté: the "Nefertiti lift". Ann Dermatol Venereol 2009; 136 Suppl 4:S111-8.

James J, Carruthers A, Carruthers J. *VIH-associated facial lipoatrophy*. Dermatol Surg 2003; 28:979-86.

Janetos TM, Akintilo L, Xu S. Overview of high-risk Food and Drug Administration recalls for cosmetics and personal care products from 2002 to 2016. J Cosmet Dermatol. 2018 Nov 22. doi: 10.1111/jocd.12824.

Casabona G, Kaye K, Barreto Marchese P, *et al*. Six years of experience using an advanced algorithm for botulinum toxin application. J Cosmet Dermatol. 2018 Dec 10. doi: 10.1111/jocd.12815.

Miniño M, Hernández Lara P. *Exfoliación química (peelings): su utilidad en la dermatología actual*. Dermatología DCMQ 2003; 1(4):236-46.

Padilla S, Yarborough JM. *Dermabrasion.* En: Ratz JL, Geronemus RG, Goldman MP, *et al*. *Textbook of Dermatologic Surgery*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998:484-473.

Rossi ABR, Vergnanini AL. *Cellulite: a review*. JEADV 2000; 14:251-62.

Serra M. *Risk factors for lipodystrophy and impact on the quality of life after treatment with methacrylate*. Antiviral Therapy 2000; 5(Suppl 5):68.

Silva Siwady G, Ocampo Candiani J. *Corrección de flaccidez facial con hilos APTOS*. Dermatología DCMQ 2003; 1(4):224-9.

Smith KC. *Reversible vs. nonreversible fillers in facial aesthetics: concerns and considerations*. Dermatol Online J 200815; 14(8):3.

Vázquez Flores H, Hexsel D. *Decapagem, ácido retinoico 3-5%: una modalidad de exfoliación superficial –una aplicación dermatológica cada vez más en boga*. Dermatología DCMQ 2003; 1(2):117-9.

Vázquez-Flores H, Asz-Sigall D. *Hialuronidasa: aplicaciones dermatológicas*. DCMQ 2011; 9(4):292-94.

booksmedicos.org

Cirugía micrográfica de Mohs

CAPÍTULO 173

Colaborador: José Fernando Barba-Flores

Introducción

La cirugía micrográfica de Mohs (CMM) es hoy día el mejor tratamiento para varios tipos de cáncer de piel. El procedimiento ofrece la tasa de curación más alta posible mientras preserva la mayor cantidad de tejido sano, esto último implica una reconstrucción más sencilla, menor riesgo de complicaciones funcionales y un mejor resultado cosmético.

La técnica de Mohs consiste en la extirpación del tumor y la valoración del 100% de los márgenes mediante cortes transversales en congelado (fig. 173-1). En comparación, en el estudio de dermatopatología convencional se realizan cortes verticales, los cuales permiten examinar aproximadamente solo un 0.1% de los márgenes quirúrgicos (fig. 173-2).

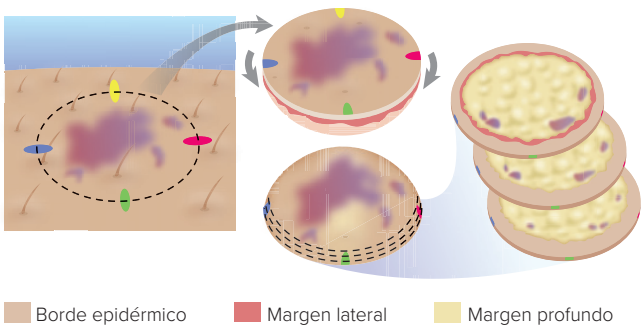


Figura 173-1. Se observa corte transversal en cirugía de Mohs y la valoración del 100% de los márgenes.

Historia

La CMM lleva el nombre de su creador, el Dr. Frederic Edward Mohs. La técnica fue desarrollada mientras era un estudiante de medicina, al descubrir que la pasta de cloruro de zinc podía fijar los tejidos. En 1936 inició su técnica en pacientes con cáncer de piel bajo el nombre de quimiocirugía. El procedimiento requería que el tejido captara adecuadamente la pasta y lo endureciera, proceso que podía tardar horas, e incluso días, y en caso de positividad se tendría que repetir el procedimiento hasta la negativización de los márgenes. Para lograrlo, el doctor involucró a cirujanos generales, quienes además tendrían que aprender histopatología para su interpretación. Dichas condiciones ocasionaron dificultad para la aceptación de este método. Sin embargo, y por esa misma situación, fue adoptada de mejor manera por dermatólogos. En 1970, un alumno suyo, el Dr. Theodore Tromovitch, introdujo la técnica en congelado y llevó a la CMM a lo que conocemos actualmente.

Materiales e instrumentos

Se requiere instrumental quirúrgico básico, el cual es necesario tanto para la extirpación del tumor como para el aplana-

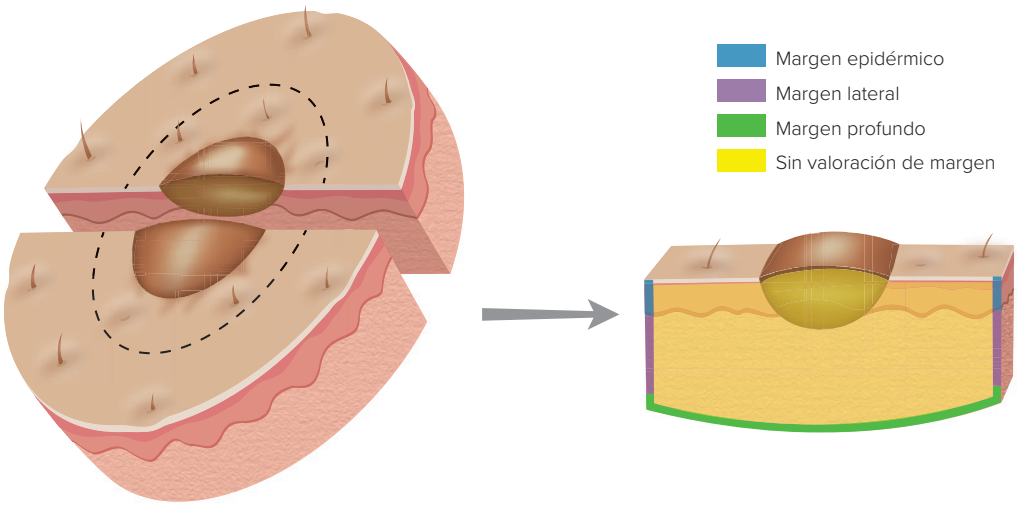


Figura 173-2. Valoración del margen quirúrgico en un corte vertical en dermatopatología convencional.

booksmedicos.org

Figura 173-3. Materiales necesarios para la realización de la técnica de Mohs.

miento de los bordes de la pieza. Para ello se aconseja tener cuando menos un mango de bisturí con hoja No. 15 (corte en el paciente), No. 11 (procesamiento *ex vivo*), tijeras Iris y fórceps de Adson con dientes (fig. 173-3). En caso de algunas técnicas especiales, sería de utilidad un mango de bisturí de doble hoja (técnica de Tubingen, técnica del spaghetti).

Además, para trabajar la pieza quirúrgica se requiere lo siguiente:

- Gel fijador de tejido
- Criostato, sus platinas y navajas de micrótomo (fig. 173-4)
- Laminillas
- Tinciones (hematoxilina y eosina) y alcoholes (96° y 99°)
- Cubreobjetos y resina
- Microscopio binocular, preferentemente con óptica planar (fig. 173-5)

Pasos del proceso

Se pueden definir 5 pasos:

- Orientación
- Corte del tumor
- Procesamiento de la pieza
- Congelamiento y corte
- Interpretación

Orientación en el paciente

Dado que el resultado observado al microscopio será extrapolado al paciente, es importante mantener una orientación en todos los pasos del proceso. El método más común consiste en la delimitación de "cuadrantes" mediante marcas localizadas a las 12, 3, 6 y 9 horas en relación con el reloj. Cabe hacer hincapié que dichas marcas deben ser realizadas tanto en la piel del paciente como en la pieza a

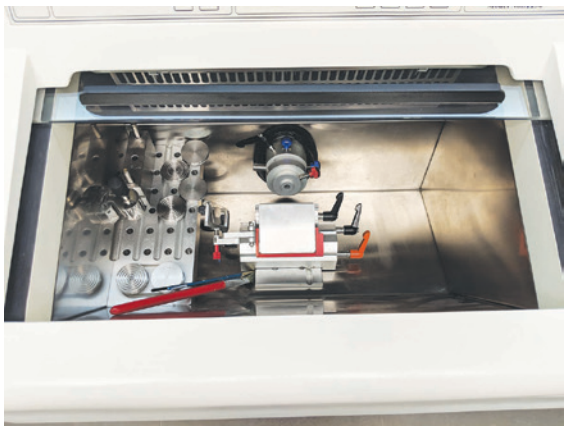


Figura 173-4. Criostato con vista externa e interna.

Figura 173-5. Microscopio binocular

booksmedicos.org

Figura 173-6. Marcación en el paciente, numerando cuadrantes a partir de las 12 horas a favor de las manecillas del reloj.

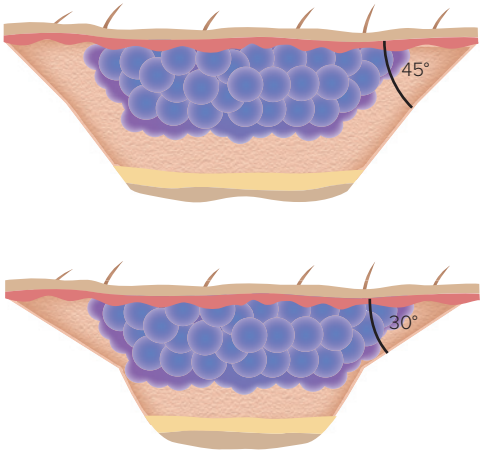


Figura 173-8. Dibujo que muestra corte con angulación a 45 y 30 grados.

analizar, puesto que esto favorece una orientación precisa. Es importante de igual manera que el diseño sea asimétrico, ya que esto evitará confusión en caso que inadvertidamente se gire la pieza. Esto puede ser realizado mediante la marcación de una segunda escotadura a las 12, o mediante la omisión de alguna de las otras (3, 6 o 9). Se aconseja repetir siempre esto de manera rutinaria (fig. 173-6 y fig. 173-7).

Sin embargo, en casos de tumores grandes y por las dificultades de procesar la pieza, se pudieran elegir divisiones personalizadas con la intención de preservar la orientación al mapeo y de este al microscopio.

Escisión del tumor

Dado que eventualmente se tendrán que aplanar los bordes para la visualización del 100% de los márgenes en un mismo plano, es importante favorecer desde el inicio dicha situación, razón por la cual se aconseja una escisión con angulación.

De manera general se ha recomendado el corte de las piezas con una angulación de 45 grados, pero dependiendo del tipo de tejido, este podría ser de 30 grados (en caso de un tejido rígido y profundo) (fig. 173-8). En ocasiones pudiera elegirse realizar el corte sin angulación alguna.

Se recomienda que en cara el plano de disección sea la grasa superficial, pero en caso de sentirse infiltración profunda, el corte puede llevar todo el espesor de la grasa o tejidos más profundos.

Es importante la realización de una tumorectomía o "Debulking", la cual puede realizarse en el paciente mediante el mismo bisturí o una legra, o cuando la pieza ya ha sido escindida.

El uso de una legra para la realización de la tumorectomía tiene la ventaja de ayudar a definir los márgenes clínicos, ya que el tejido tumoral se legra con facilidad pero la piel macroscópicamente sana no, y por tanto se considera una buena guía para dar los márgenes de seguridad a partir de ahí (fig. 173-9).

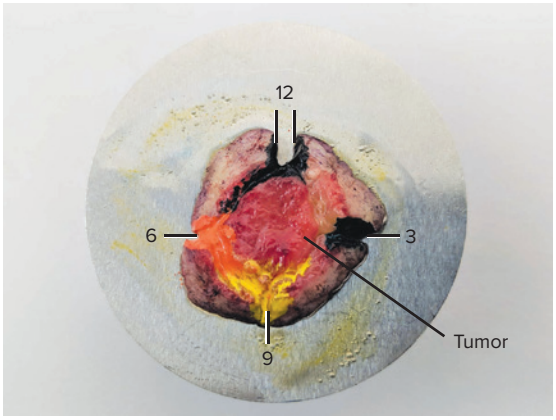


Figura 173-7. Dibujo que ilustra marcación a las 12, 3, 6 y 9 horas del reloj con doble escotadura a las 12.

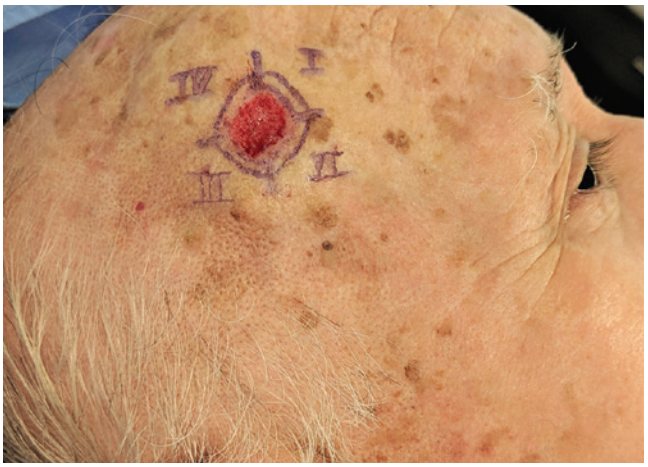


Figura 173-9. Se muestra tumorectomía mediante legrado.

booksmedicos.org

Procesamiento de la pieza

Consiste en la subdivisión, aplanamiento de los bordes y mapeo. En caso de piezas pequeñas (<2.5 cm) puede que no haya necesidad de subdividirla, y únicamente se procede a realizar escotaduras en las marcas previamente definidas conforme al reloj (fig. 173-10). En caso de piezas mayores, la subdivisión se realizará mediante los cuadrantes previamente asignados o alguna manera más personalizada, principalmente tomando en cuenta el tamaño de las piezas del criostato que disponemos y el tamaño de las laminillas donde será montado el tejido después de ser congelado y cortado (fig. 173-11).

Posterior a la subdivisión se procede al aplanamiento de los márgenes. A pesar de haber realizado el corte en el paciente a 45 o incluso 30 grados, la mayoría de las ocasiones se requerirán de incisiones de relajación para completar un aplanamiento completo, donde el tejido deberá tener de mínima a nula resistencia de ser posible, y evitar de esta manera que los bordes ya aplanados vuelvan a su posición original. Con esto, los bordes del tejido quedarán en el mismo plano que el lecho y podremos tener un corte adecuado (figs. 173-12 a 173-15).

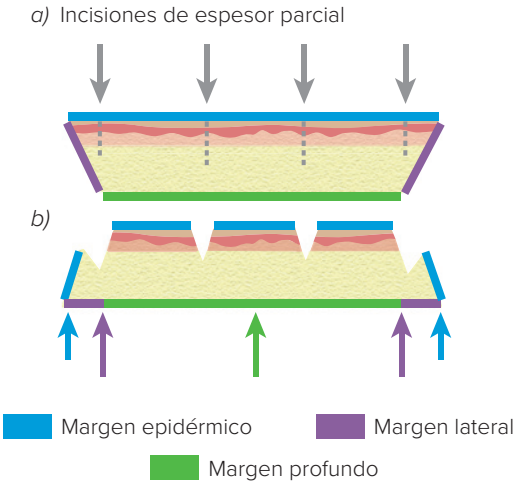


Figura 173-12. Incisiones de relajación atravesando el corte, sin llegar hasta el lecho.

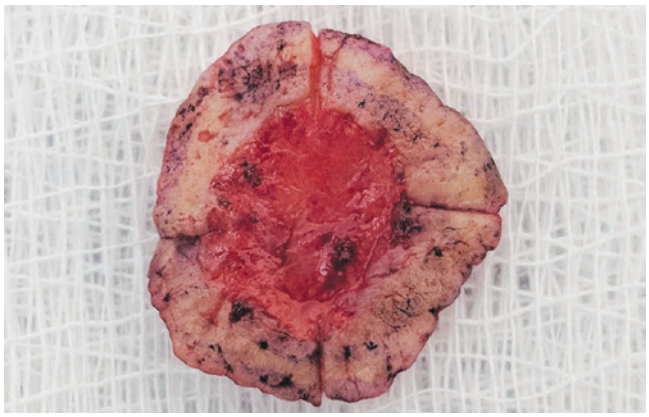


Figura 173-10. Pieza con escotaduras realizadas. Se observa tumorectomía central mediante legrado.

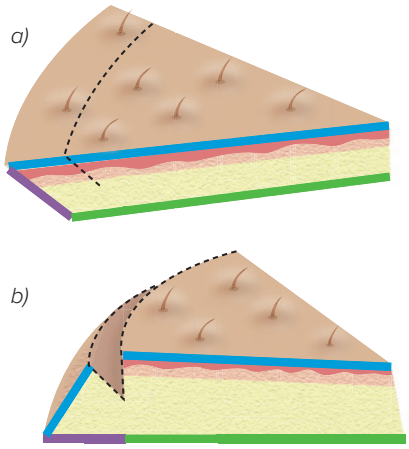


Figura 173-13. Se muestran incisiones de relajación paralelas al borde lateral.

Figura 173-11. Pieza subdividida en 9 fragmentos. En la esquina superior izquierda se observa fragmento de tumorectomía cortado con tijera.

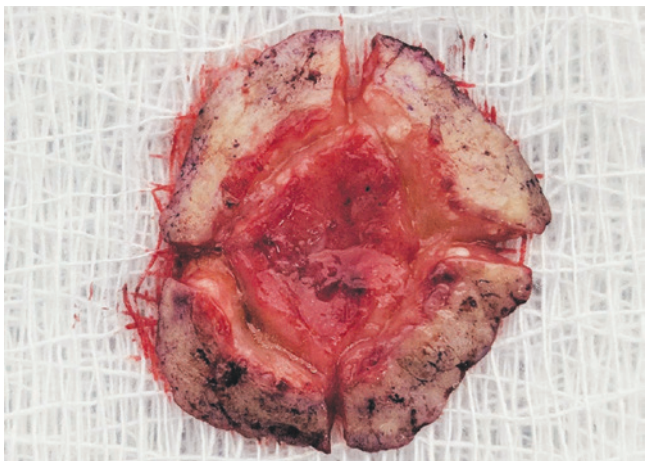


Figura 173-14. Pieza con incisiones de relajación y borde en mismo plano del lecho.

booksmedicos.org

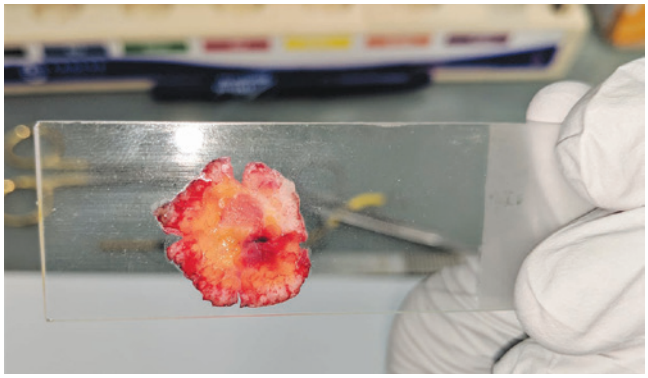


Figura 173-15. Vista inferior mostrando bordes laterales en mismo plano del lecho.

Por último, está el mapeo que consiste en la descripción y reporte del tamaño aproximado de la pieza, forma, divisiones a realizar, pero sobre todo asignación de colores a estas divisiones (fig. 173-16 y 173-17). Un error en este paso u omisión de reporte puede conllevar a un falso positivo/negativo o requerir un nuevo corte adecuadamente orientado. Las piezas deberán pintarse en los bordes que conectan entre ellas, siempre con distintos colores que permitan distinguirlas individualmente; estos colores serán vistos al microscopio y así se extrapolará lo observado al paciente. Para dicha marcación se utilizan tintas especiales de tejido. No existe un consenso para la utilización de determinados colores, por lo que el usuario los define al gusto, pero se recomienda marcar siempre cada caso de manera metodológica con el fin de evitar errores.

Congelamiento y corte

Aquí la pieza será montada en una platina de criostato mediante un gel empotrador que congela aproximadamente a -5°C, con la cara inferior de la pieza orientada hacia el operador y manteniendo en todo momento el aplanamiento de bordes previamente realizado (fig. 173-18). La pieza deberá

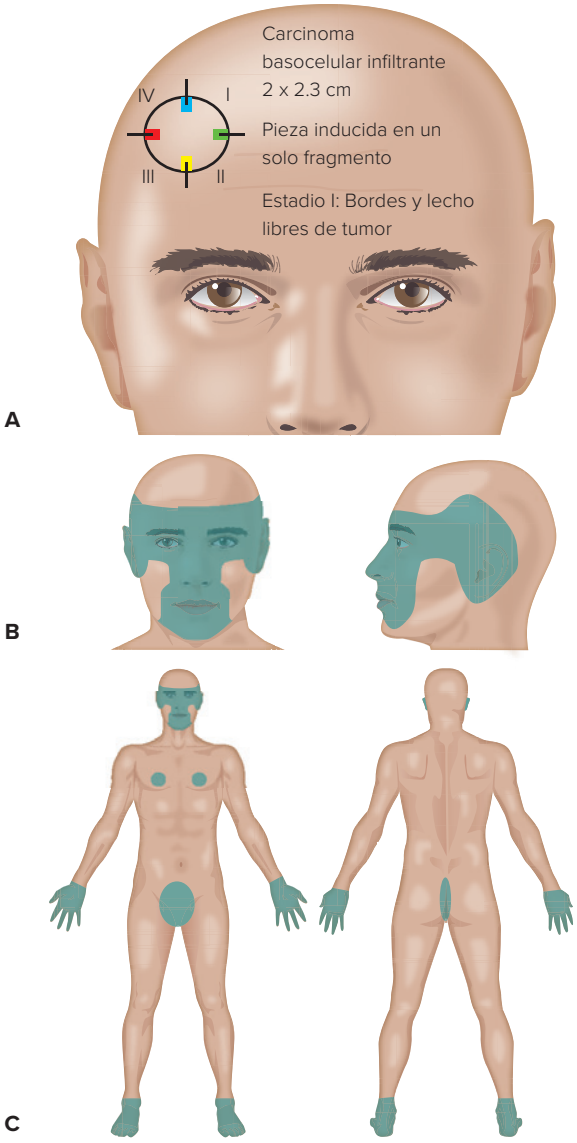


Figura 173-17. A. Descripción y mapeo de la pieza. **B.** Zonas de alto riesgo en cara. En caso de carcinoma espinocelular, agregar piel cabelluda. **C.** Zonas de alto riesgo y otras de beneficio por ahorro de tejido.

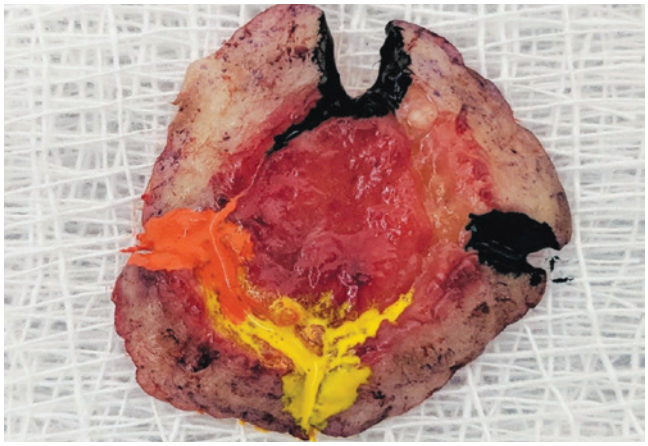


Figura 173-16. Pieza pintada en las escotaduras.

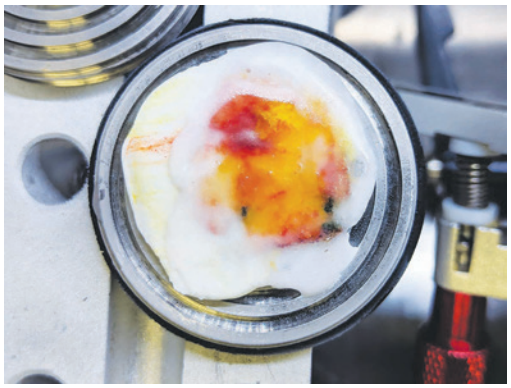


Figura 173-18. Pieza congelada lista para cortarse

booksmedicos.org

congelarse aproximadamente a unos -25° C (dentro del criostato o mediante sistemas especiales), temperatura donde estará lista para cortarse en el microtomo del criostato, preferentemente con un grosor de entre 5-10 micras y montado posteriormente en una laminilla. Las laminillas resultantes deberán sumergirse preferentemente en alcohol de 96 grados, con la intención de evitar artefactos por desecación en su posterior visualización, aunque existen diversos protocolos reportados.

Interpretación

Se procederá con la tinción de laminillas. Existen diversos métodos, pero preferencialmente debido a la familiaridad de la tinción y la facilidad de observación, es de gusto del autor el uso de hematoxilina y eosina.

Ya con las laminillas adecuadamente teñidas se continua con la visualización al microscopio, donde se determinará la presencia o ausencia de tumor, localización en la pieza (lecho, borde o en ocasiones incierto) e identificación de la pieza dentro de la subdivisión mediante la observación de los colores definidos en la fase del mapeo (fig. 173-19).

Una vez obtenido el resultado, en caso de ser negativo, se procederá a la reconstrucción, pero en caso de ser positivo, se tendrá que tomar un nuevo fragmento ya sea en borde, lecho o ambos, en relación al lugar donde se encuentre tumor de acuerdo con el mapeo.

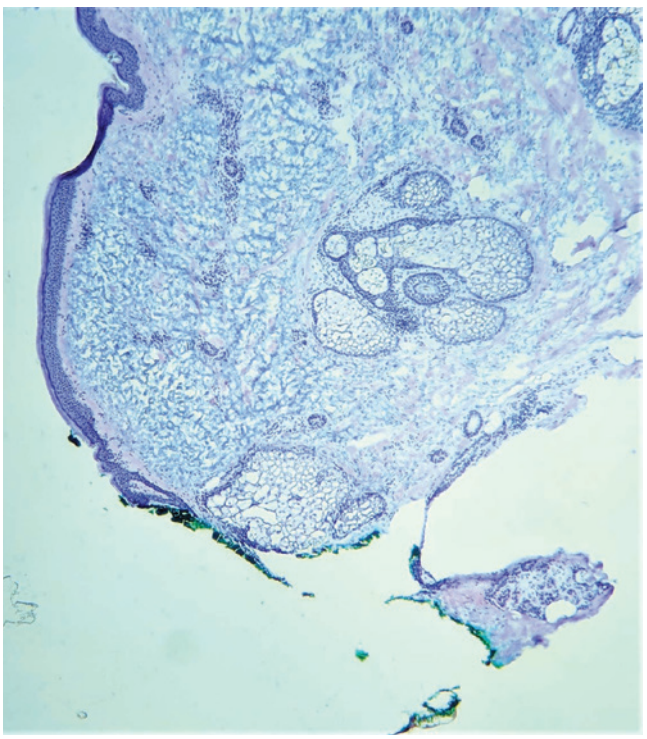


Figura 173-19. Se observa tinta verde al microscopio, la cual identifica la escotadura de las 3 horas, o la división entre el primer y segundo cuadrantes.

Indicaciones

Por la naturaleza del procedimiento, está indicado para tumores de crecimiento unifocal. Existe abundante evidencia científica que reporta tasas de curación mayores para CMM que para cirugía convencional, principalmente para carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular. En el caso del primero, se reportan tasas de curación de hasta el 99% para tumores primarios y 96% para recurrentes, mientras para el segundo, es de hasta el 97% para tumores primarios y 94% para recurrentes. Otros tumores donde la CMM es de utilidad, incluyen el melanoma *in situ*, dermatofibrosarcoma *protuberans*, carcinoma anexial microquístico, fibroxantoma atípico, enfermedad de Paget extramamaria, leiomiosarcoma, carcinoma de células de Merkel, carcinoma sebáceo, entre otros.

En la tabla se muestra un resumen de las indicaciones para realización de CMM de acuerdo con la American Academy of Dermatology (AAD) en 1995 (cuadro 173-1).

Figura 173-20. **A.** Antes y **B.** Después de la cirugía de Mohs.

booksmedicos.org

Cuadro 173-1. Indicaciones más importantes de CMM

Indicaciones para cirugía micrográfica de Mohs (AAD 1995)
Tumores de crecimiento continuo
Tumores mayores a 2 cm
Subtipos histológicos agresivos
CBC: infiltrante, morfeiforme, metatípico, micronodular
CEC: moderadamente o mal diferenciado, de células fusiformes, acantolítico, etc
Tumores profundos y/o con afección osea
Tumores en zona H (*High risk*, alto riesgo) o en localización donde sea de utilidad el ahorro de tejido, independientemente de su tamaño
Escisión incompleta o lesión recidivante
Infiltración perineural
Tumores mal definidos clínicamente
Crecimiento anormalmente agresivo
En sitios de irradiación previa, traumatismo crónico y quemaduras
Pacientes inmunosuprimidos
Otros tumores: melanoma *in situ*, dermatofibrosarcoma *protuberans*, carcinoma anexial microquístico, fibroxantoma atípico, enfermedad de Paget extramamaria, leiomiosarcoma, carcinoma de células de Merkel, carcinoma sebáceo, entre otros

CBC: carcinoma basocelular, CEC: carcinoma espinocelular.
Más recientemente, en 2012, la American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association y la American Society of Mohs Surgery, definieron en conjunto un uso adecuado de criterios para CMM. Sin embargo, dichos criterios acaban incluyendo una mayor cantidad de pacientes que los previos, llevando a una práctica que es difícil de realizar en nuestro medio.

Bibliografía

Abbate M, Zeitouni NC, Seyler M, *et. al. Clinical course, risk factors, and treatment of microcystic adnexal carcinoma: a short series report.* Dermatol Surg. 2003;29:1035-8.

Bricca GM, Brodland DG, Ren D, Zitelli JA. *Cutaneous head and neck melanoma treated with Mohs micrographic surgery.* J Am Acad Dermatol. 2005;52:92-100.

Brodland DG, Amonette R, Hanke CW, Robins P. *The history and evolution of Mohs micrographic surgery.* Dermatol Surg. 2000;26:303-7.

Coldiron BM, Goldsmith BA, Robinson JK. *Surgical treatment of extramammary Paget's disease. A report of six cases and a reexamination of Mohs micrographic surgery compared with conventional surgical excision.* Cancer. 1991;67:933-8.

Davis JL, Randle HW, Zalla MJ, *et. al. A comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision for the treatment of atypical fibroxanthoma.* Dermatol Surg. 1997;23:105-10.

Gaudy-Marqueste C, Perchenet AS, Taséi AM. *The "spaghetti technique": an alternative to Mohs surgery or staged surgery for problematic lentiginous melanoma (lentigo maligna and acral lentiginous melanoma).* J Am Acad Dermatol. 2011;64:113-8.

Hoorens I, Batteauw A, Van Maele G, *et. al. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma: evaluation of the indication criteria and predictive factors for extensive subclinical spread.* Br J Dermatol. 2016;174:847-52.

Humphreys TR, Finkelstein DH, Lee JB. *Superficial leiomyosarcoma treated with Mohs micrographic surgery.* Dermatol Surg. 2004;30:108-12.

Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, *et. al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years.* J Am Acad Dermatol. 2005;53:253-60.

Li JY, Silapunt S, Migden MR, *et. al. Mohs Mapping Fidelity: Optimizing Orientation, Accuracy, and Tissue Identification in Mohs Surgery.* Dermatol Surg. 2018;44:1-9.

Martínez JC, Otley CC. *The management of melanoma and nonmelanoma skin cancer: a review for the primary care physician.* Mayo Clin Proc. 2001;76:1253-65.

Mohs FE. *Chemosurgery: microscopically controlled surgery for skin cancer—past, present and future.* J Dermatol Surg Oncol. 1978;4:41-54.

O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. *Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. Dermatol Surg.* 1997;23:929-33.

Robins P. *Chemosurgery: my 15 years experience.* J Dermatol Surg Oncol. 1981;7:779-89.

Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, *et. al. Mohs micrographic surgery.* J Am Acad Dermatol. 1998;39:79-97.

Veronese F, Boggio P, Tiberio R, *et. al. Wide local excision vs. Mohs Tübingen technique in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: a two-centre retrospective study and literature review.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:2069-2076.

Yount AB, Bylund D, Pratt SG, Greenway HT. *Mohs micrographic excision of sebaceous carcinoma of the eyelids.* J Dermatol Surg Oncol. 1994;20:523-9.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 174

Láseres en dermatología

Colaboración: Héctor Leal Silva

Introducción

El término "láser" se originó como el acrónimo del inglés: *light amplification by stimulated emission of radiation* (luz amplificada por emisión estimulada de radiación). Los láseres y luces tienen una gran cantidad de aplicaciones en diagnóstico como la microscopia confocal y la tomografía óptica coherente o en terapéutica como: tratamiento de vitiligo, psoriasis, linfoma de células T, lesiones vasculares, eliminación del vello no deseado y la restauración cutánea, entre muchas otras.

Se incluyen en este capítulo los láseres, luces y en general equipos basados en energía (*Energy Based Devices* –EBD) con aplicaciones diagnósticas y terapéuticas en dermatología clínica, quirúrgica y cosmética. Se analizan conceptos históricos, físicos, de interacción con la piel y los tejidos, sistemas de enfriamiento, seguridad, cuidados peri-tratamiento, y anestesia, así como los distintos tipos de láseres, luces y EBD. Al final se abordan a manera de síntesis, las tecnologías y métodos más utilizados para tratar cada una de las afecciones dermatológicas más frecuentes.

Historia

Con base en los preceptos de la emisión espontánea e inducida de radiación y utilizando los principios de la ley de radiación electromagnética, Albert Einstein (1879-1955) estableció el concepto fundamental que posteriormente daría lugar al desarrollo de los láseres y sus predecesores, los máseres (que emiten microondas), publicado en la teoría cuántica en 1917. Maiman desarrolló el primer equipo con relevancia clínica en 1960, un láser rubí de 694 nm. Al que siguieron el Nd:YAG en 1961, el argón en 1962 y el de CO_2 en 1964. Goldman reportó en 1965 el uso del láser rubí para la eliminación de tatuajes con mínima cicatrización asociada. En 1967, se experimentó con el uso del láser para activar sustancias fotosensibilizantes, sentando las bases de la terapia fotodinámica.

En 1983 Anderson y Parrish publicaron el concepto de la fototermólisis selectiva (FS), lo que revolucionó la medicina, los láseres y la dermatología. El concepto explica cómo tratar de manera segura y efectiva *manchas en vino de Oporto* en niños. De aquí se deriva el desarrollo de láseres, luces e incluso otras tecnologías para tratar selectivamente y con pocos efectos colaterales tatuajes, pigmentaciones benignas e hipertricosis, entre otras. Esto se logra escogiendo la longitud de onda y la cantidad de energía adecuadas, energía que será absorbida por el cromóforo blanco específico a lo largo de una duración del pulso de láser apropiada, lo que se conoce como tiempo de relajación térmica (TRT), concepto que ha evolucionado con diversas aplicaciones como la depilación láser, entre otras; sin embargo, el principio de causar la mayor afectación del objetivo diana, con el menor daño posible a los tejidos circundantes, sigue siendo completamente válido.

Física de los láseres

El láser se explica por la emisión espontánea y estimulada de radiación y la mecánica cuántica: los electrones que rodean al núcleo en un átomo usualmente se encuentran en el nivel más bajo de energía (estado de reposo); al absorber energía, el electrón se mueve a una órbita más alejada del núcleo, lo que representa un estado excitado e inestable, con tendencia a regresar al estado de reposo. Cuando lo hace se libera un fotón, proceso llamado emisión espontánea de radiación. La emisión estimulada ocurre cuando un electrón ya en estado excitado absorbe otro fotón y regresa hasta el estado de reposo, emitiendo dos fotones con la misma longitud de onda, fase y dirección del fotón absorbido. La energía requerida proviene de una fuente externa: óptica, mecánica, química o eléctrica. Cada vez que el proceso de emisión espontánea de radiación se repite, el número de fotones en la cavidad óptica del láser aumenta hasta que la población se invierte cuando la mayoría de los electrones se encuentran en estado excitado, haciendo la emisión estimulada más probable y la amplificación de la luz más significativa. El haz de láser sale de la cavidad por un espejo dieléctrico parcialmente reflectante.

Además de la intensidad de su brillo, la luz del láser difiere de la luz convencional porque es monocromática (una sola longitud de onda), coherente (espacial: misma fase, haces paralelos; temporal: misma velocidad de propagación) y colimada (no divergente, el diámetro cambia mínimamente con la distancia, a menos que sea enfocado por medio de lentes), para luego ser conducida hasta la pieza de mano por medio de una fibra óptica o mediante espejos en un brazo articulado.

Los láseres por lo general son nombrados por el medio en su cavidad óptica de resonancia, que le confiere su longitud de onda expresada en nanómetros (nm). Éste puede ser gas (argón, CO_2, excimer), líquido (colorante pulsado), sólido (alejandrita, diodo, erbium:YAG [*yttrium-aluminum-garnet*], Nd:YAG, rubí) o de estado sólido (diodo, erbio) y son excitados por una fuente externa de energía, por lo regular una lámpara de *flash*.

booksmedicos.org

La luz emitida por el láser puede ser continua, pulsada o cualitativamente pulsada o *Q-switched* (modo de formación de un pulso gigante de energía): continua (CO_2, argón), casi continua (emisión interrumpida –vapor de cobre, kriptón, APTD); pulsada (pulsos de 0.1 a 1 seg), ultrapulsada (5 a 100 nseg) o superpulsada (CO_2 modificado); recientemente se ha introducido la duración de picosegundos (pseg). La energía del haz del láser se expresa en jouls (j) y resulta de la potencia en vatios (w) en un tiempo determinado.

Interacciones de la luz con la piel

Los fotones pueden ser absorbidos (liberando energía térmica) o desviados (que cambian de dirección), reflectados (que se regresan) o trasmitidos (que pasan a través de) en la piel. Las moléculas que absorben la luz se denominan cromóforos.

Los láseres ablativos vaporizan tejido al provocar que su contenido acuoso hierva con rapidez, mientras que los no ablativos no vaporizan el tejido, actuando de manera selectiva según su longitud de onda o rango de longitud (luz intensa pulsada, IPL) en cromóforos como agua, grasa, hemoglobina, melanina o pigmentos exógenos.

Por lo general la longitud de onda que se utiliza para tratar un cromóforo específico equivale al color complementario (por ejemplo, la tinta roja de un tatuaje absorbe la luz verde y se puede tratar de manera eficaz con un láser verde Q-switched Nd:YAG de 532 nm, o de forma inversa, la tinta verde responde mejor a un láser rojo como el rubí de 694 nm).

Se genera energía térmica que se difunde a los tejidos adyacentes a partir de la absorción de la luz del láser en los tejidos. Idealmente el objetivo de un tratamiento láser es la reacción selectiva de un cromóforo blanco específico (fototermólisis selectiva, FS), lo cual se logra utilizando un láser con la longitud de onda en el espectro de absorción específico de este cromóforo diana. La fluencia debe ser suficiente, el tamaño del haz del láser adecuado, y el tiempo de exposición debe ser menor al TRT, el cual se refiere al tiempo necesario para que un objetivo se enfríe a la mitad de su temperatura máxima después de la irradiación y es proporcional al tamaño de esta estructura diana.

La penetración se incrementa proporcionalmente a la longitud de onda en el rango de la luz visible, mientras que se reduce en el infrarrojo. Un efecto fotomecánico se da con pulsos de nanosegundos y picosegundos, donde un calentamiento rápido puede causar una expansión térmica con ondas acústicas de choque que pueden dañar los tejidos.

Sistemas de enfriamiento

Los métodos de enfriamiento tienen el objetivo de disminuir la temperatura superficial y pueden ser mediante gas, líquido o sólido, y usarse antes, durante o después del láser.

El enfriamiento de superficie se emplea para prevenir la reacción no deseada de cromóforos que se encuentren más superficiales al cromóforo diana objetivo del procedimiento. De tal manera que antes del disparo del láser, suele emplearse gel frío o espray de criógeno.

El enfriamiento paralelo al disparo del láser se logra utilizando puntas de zafiro o placas de cristal enfriadas por agua. El enfriamiento posterior suele darse mediante disparos de criógeno o paquetes fríos, sirve para minimizar el edema, eritema y dolor residuales, pero no así para evitar el daño a los tejidos.

Seguridad y láseres

El American National Standards Institute (ANSI) ha publicado un consenso para el uso seguro de los láseres (cuadro 174-1). Los riesgos de daño ocular pueden ocurrir a nivel de

Cuadro 174-1. Modificado del consenso para el uso seguro de los láseres, 2007 (American National Standards Institute).

1.	No hay riesgo, es incapaz de producir daño por la emisión del láser. La exposición máxima permitida (MPE) no se puede alcanzar cuando se observa directamente el láser (p. ej., impresoras láser, reproductores de CD y DVD). Exento de medidas de control o vigilancia
1M	Clase 1. Puede aumentar el riesgo si se ve directamente a través de ciertos instrumentos de aumento como lupas o telescopios. Exento de medidas de protección, excepto cuando se usan instrumentos de aumento
2.	Láser de baja potencia en el espectro de luz visible (0.4-0.7 µm) pueden ser vistos directamente por menos del tiempo de respuesta de aversión. Exento de medidas de control o vigilancia
2M	Clase 2. Puede aumentar el riesgo si se ve directamente a través de ciertos instrumentos de aumento. Exento de medidas de protección, excepto si se utilizan instrumentos de aumento
3R	Láser de mediano poder que puede ser peligroso si se observa directamente y por reflejo en algún espejo. Se considera de menor riesgo que el 3B (p. ej., apuntadores láser de alto poder). No se requieren medidas de protección, pero se recomiendan
3B	Mayor riesgo que el 3R. Puede producir daño ocular si no se utilizan instrumentos de aumento (p. ej., proyectores de luz láser, láser industrial de baja potencia). Requiere control administrativo, equipo de protección, entrenamiento y nombramiento de un oficial de seguridad láser
4.	Láser de alta potencia, mayor a 0.5 W, presentan un riesgo significativo independientemente de su exposición directa o no al flash del disparo en piel u ojos. Puede ocasionar una reflexión difusa del disparo al igual que contaminantes del aire (p. ej., láseres médicos, láseres industriales, láseres de investigación). Requiere control administrativo, equipo de protección, entrenamiento y nombramiento de un oficial de seguridad láser

booksmedicos.org

córnea, retina o cristalino, por lo que se debe promover el uso de lentes adecuadas de protección.

También hay riesgo de fuego con el uso de los láseres en general, pero el riesgo es mayor con los equipos ablativos como el CO_2. Es importante evitar disparar cualquier láser con algún remanente cosmético sobre la piel o el cabello (p. ej. rímel), anestésico o solución antiséptica (p. ej., alcohol) que pudiera resultar inflamable.

Hay que tomar en cuenta no sólo los gases inflamables, sino también recordar que si bien el oxígeno no es directamente inflamable, sí es un acelerador de la combustión y se puede provocar un incendio si el láser incide directamente sobre la mascarilla de oxígeno, tubos o puntas nasales. El cabello debe estar protegido con gel no inflamable o ungüento lubricante, las gasas deben estar húmedas en agua, es necesario retirar todo material inflamable del campo de trabajo y contar con un extintor en el área.

Múltiples estudios hacen énfasis en la necesidad de filtrar y/o extraer adecuadamente los vapores generados por los láseres, ya que partículas virales viables se han podido aislar de estos vapores. La colocación del extractor en la punta del láser es esencial, ya que se ha podido medir una reducción muy significativa en la aspiración del vapor en distancias superiores a 2 cm. Las mascarillas comunes no protegen contra estas partículas.

Cuidados antes y después del tratamiento láser

La preparación de la piel antes de un procedimiento láser es controversial. Sin embargo, la integridad de la piel en cuanto a sus características de hidratación, oleosidad, presencia de escamas, inflamación, eritema y bronceados recientes, puede representar una posible respuesta anormal al procedimiento láser. Los parámetros de tratamiento que se seleccionen al programar el equipo también son fundamentales para evitar efectos secundarios.

No solo la agresividad de los parámetros seleccionados para el procedimiento, sino también, la frecuencia de retratamiento, son los dos factores más relacionados con el potencial desarrollo de hiperpigmentación postinflamatoria (HPPI).

El autor utiliza la escala de pigmentación de los pliegues palmares e interdigitales (escala PPP), en la cual se mide el contraste entre el pigmento en los pliegues en comparación con la palma (fig. 174-1), como signo predictivo para el desarrollo de HPPI. A mayor contraste y concentración de pigmento en los pliegues, menos agresivos deben ser los parámetros, y más espaciada la frecuencia de retratamiento (4 o más meses).

La respuesta de choque térmico y cierto grado de inflamación, están directamente relacionados con el grado

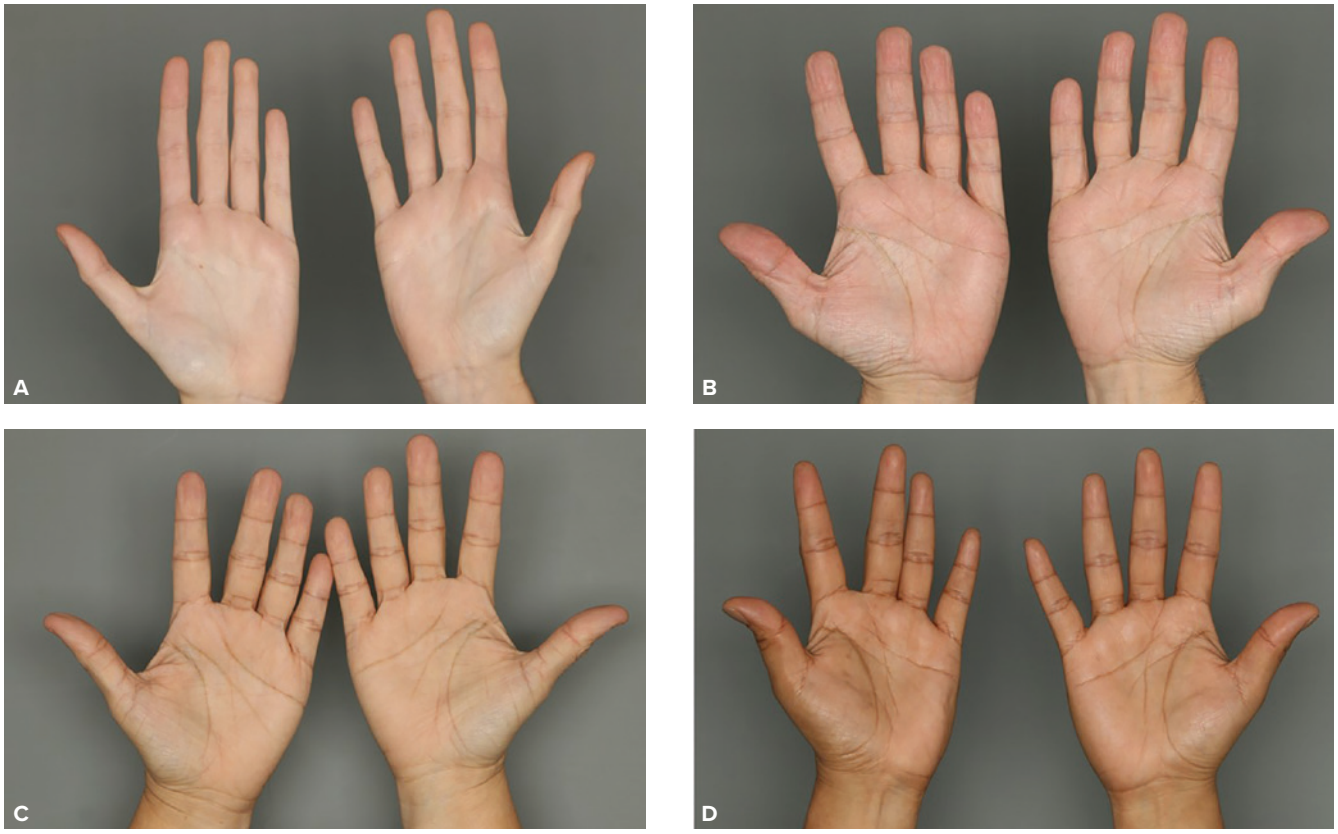


Figura 174-1. A, B, C y D. Escala de pigmentación de los pliegues palmares e interdigitales (escala PPP).

booksmedicos.org

de efectividad del procedimiento, aunque también —en especial en la piel mestiza— con el desarrollo de hiperpigmentación. Los pacientes con leve a moderada tendencia a pigmentarse pueden tratarse dos veces con intervalo de un mes entre esas primeras sesiones de láser, después cada 120 días o más tiempo.

Los cuidados posteriores deben incluir antivirales vía oral (preventivo para herpes simple en tratamientos faciales), ungüentos con la frecuencia necesaria para mantener humectadas las costras o microcostras (en láseres fraccionados) e iniciar el uso de dermolimpiadores antisépticos después de 48 horas en los tratamientos profundos o inmediatamente en los superficiales. Los tratamientos superficiales microablativos deben incluir dermolimpiadores, hidratantes y pantalla solar; mientras que los no ablativos pueden manejarse solo con hidratantes y pantalla solar, así como estimulantes de la reparación celular (como vitamina C tópica).

Anestesia y láser

La luz intensa pulsada (IPL), los láseres Nd:YAG o KTP para lesiones vasculares o los láseres QS Nd:YAG para lesiones pigmentadas se toleran bien sin anestesia alguna. No obstante, es factible aplicar un anestésico tópico, como en pacientes pediátricos, o ante procedimientos de restauración cutánea con láseres fraccionados de diodo, erbio, tulio o CO_2.

Existen múltiples compuestos de anestésicos tópicos de patente o en formulaciones magistrales: lidocaína al 4, 5, 10, 20 ó 30%, lidocaína con prilocaina (al 2.5% cada una), lidocaína con benzocaína (5%) y lidocaína combinada con tetracaína (23 y 7%, respectivamente). Un punto importante a considerar en un anestésico tópico, además de la concentración y el tipo de activos es el vehículo, ya que residuos de un anestésico de base acuosa en la superficie cutánea, reaccionarán con láseres atraídos por el agua (CO_2, Er:YAG, erbio, tulio y láseres diodo por arriba de 1 100 nm), donde se recomienda el uso de anestésico tópico de base exclusivamente oleosa. En general los anestésicos de base acuosa y de baja concentración requieren oclusión y tardan alrededor de una hora en alcanzar su máxima efectividad, mientras que los de base oleosa no requieren oclusión y alcanzan su mejor efecto en aproximadamente la mitad del tiempo.

Los signos de intoxicación por anestésico tópico incluyen inicialmente tinnitus, temblor fino, disestesias, diplopía, sabor metálico, e incluso pueden llegar hasta paro cardiorrespiratorio y muerte. La tetracaína tópica es más cardiotóxica que la lidocaína. La cantidad de anestésico tópico que puede absorberse es muy variable y está directamente relacionado con la cantidad de producto, la concentración del o los activos, el tiempo de exposición y si se ocluye o no.

Algunos procedimientos dermatológicos con láser pueden requerir el uso de anestesia local (por ejemplo, vaporización de tumores benignos con Er:YAG), bloqueo nervioso (como otoplastia láser), sedo-analgesia (por ejemplo, blefaroplastia láser, liposucción asistida con láser) e inclusive en otros, como los procedimientos con láseres fraccionados de erbio o CO_2 en pacientes con cicatrices profundas y extensas posteriores a quemaduras, se requiere el uso de sedación profunda o anestesia general.

Láseres pigmento-selectivos e IPL

Láseres vasculares

El tratamiento de las lesiones vasculares está basado en el principio de la fototermólisis selectiva. Los más empleados son los de colorante pulsado (585 nm, 595 nm), el KTP (*potassium titanyl phosphate*) (532 nm), láseres pulsados cercanos al infrarrojo: alejandrita (755 nm), diodo (800-810 nm, 940 nm), Nd:YAG (1 064 nm) (Spectra™, Lutronic® Aesthetic, Billerica, MA), así como lámparas de luz intensa pulsada con filtros vasculares. Los hemangiomas y malformaciones vasculares como la mancha en vino de Oporto, son las lesiones vasculares más frecuentes. Las lesiones más comúnmente se tratan con láser son las varículas o várices reticulares y las telangiectasias. Otras lesiones vasculares que se tratan con láser son: malformaciones venosas, linfangiomas circunscritos, rosácea (fig. 174-2), poiquilodermia de Civatte, angiomas en cereza (nevos rubí), lagos venosos y angioqueratomas.

El láser de colorante pulsado (PDL) (Vbeam Perfecta™, Syneron-Candela®, Boston, MA), es el más empleado para el tratamiento de las malformaciones vasculares, por lo general se requieren de 10 o más sesiones con intervalos de 4 a 6 semanas para alcanzar una reducción significativa de la lesión. El tratamiento oportuno de las lesiones proliferativas puede detener su crecimiento y acelerar su involución. Las várices reticulares o varículas y las malformaciones venosas suelen responder bien al manejo con láser Nd:YAG (1 064 nm); el linfangioma circunscrito se trata con disparos de láser ablativo de CO_2 dirigidos para provocar cicatrización de las lesiones. En el caso del eritema y las telangiectasias asociadas con rosácea, el tratamiento de elección consiste en múltiples sesiones mensuales de IPL, mismo que también es el tratamiento de elección en poiquilodermia de Civatte, aunque responde bien al manejo combinado con láseres fraccionados de erbio y tulio.

Los depósitos de hemosiderina, en particular en la región periorbitaria o en algunas hiperpigmentaciones postinflamatorias, mejoran con láseres ablativos de CO_2 (fig. 174-3) o erbium:YAG, fraccionados de erbio o tulio y/o QS Nd:YAG de 1 064 nm; también pueden responder en forma paulatina a sesiones múltiples de IPL. Las zonas de equimosis reciente reaccionan bien (se fragmentan y se acelera la evolución natural) al láser fraccionado de erbio de 1 550 nm en baja densidad y alta energía, al láser QS Nd:YAG de 1 064 nm, así como a la IPL con filtros vasculares y baja intensidad.

Láseres para lesiones pigmentadas

El tipo de láser más útil para tratar lesiones pigmentadas es aquel de pigmento-selectivo con pulso de calidad o Q-switched (QS), ya sea de rubí (694 nm), alejandrita (755 nm) o Nd:YAG (532 o 1 064 nm) (TriBeam™, Jeisys Medical Inc.

booksmedicos.org

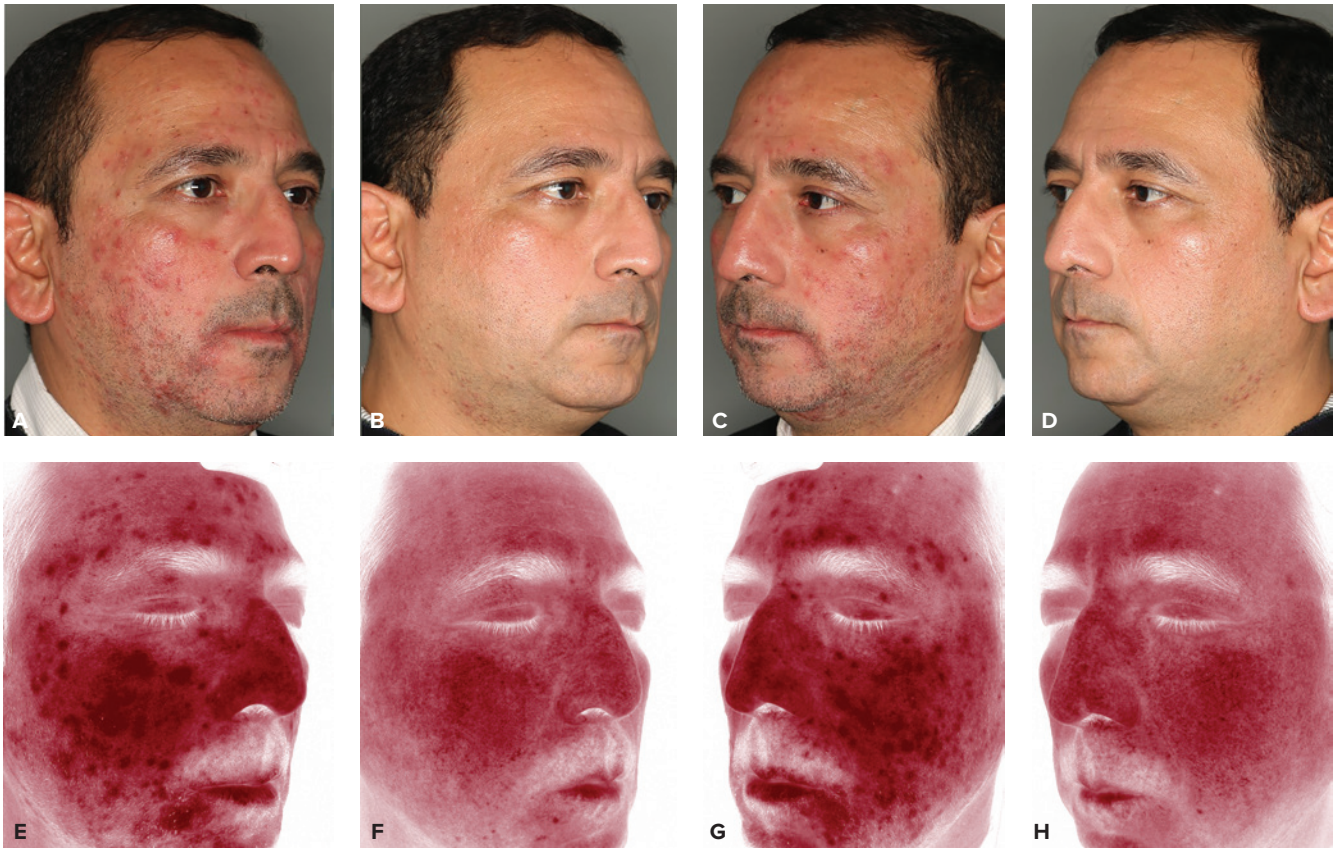


Figura 174-2. **A, B, C, D, E, F, G** y **H.** Rosácea. Después de seis sesiones mensuales con IPL con filtros vasculares (590-1 200 nm).

Figura 174-3. Hiperpigmentación periorbitaria por depósitos de hemosiderina. **A,** antes y **B,** seis meses después de dos sesiones de láser fraccionado de CO_2 (10 600 nm).

Seúl, Corea) en el rango de los nanosegundos y con efecto fotoacústico. En la última década, han desarrollado láseres en el rango de los picosegundos (PicoSure™, CynoSure®, Westford, MA) con capacidad de concentrar la energía en un tiempo muy corto, altamente efectivos para la fragmentación del pigmento de tatuajes, lo que reduce el número de sesiones requeridas para promover una fagocitosis efectiva. Más allá de una mayor efectividad, el tratamiento en picosegundos parece ser menos doloroso.

Además de los tatuajes, cuyo cromóforo es pigmento exógeno localizado en los macrófagos o en el espacio dérmico intercelular, los láseres QS también pueden usarse para tratar lesiones epidérmicas como los lentigos, efélides y manchas "café con leche", lesiones dermoepidérmicas como las hiperpigmentaciones postinflamatorias, melasma y nevos congénitos o de Becker (caps. 123 y 124), o dérmicas como los depósitos de hemosiderina o plata, la mancha mongólica y los nevos de Ito, Ota (fig. 174-4) y Hori (caps. 127, 129).

Los tatuajes oscuros monocromáticos en pieles claras responden bien a cualesquiera de los láseres QS arriba de 694 nm; mientras que en pieles oscuras se recomienda el QS Nd:YAG de 1 064 nm (fig. 174-5). Para el manejo de las lesiones epidérmicas como lentigos, lentigo solar y efélides se pueden usar láseres ablativos como el de erbium:YAG, microablativos fraccionados como el de erbio y CO_2 o bien láseres QS de Nd:YAG de 532 nm, rubí o alejandrita. La

booksmedicos.org

Figura 174-4. Mancha mongólica y los nevos de Ito, Ota. **A,** antes y **B,** durante el tratamiento con láser.

IPL también puede ser efectiva. Los equipos con sistemas de pulso homogeneizado tipo True Flat-Top logrado mediante múltiples espejos de alta reflectancia minimizan el daño epidérmico.

Los láseres fraccionados microablativos o ablativos aunque no son de tipo pigmento-selectivo, son una opción para ciertas lesiones pigmentadas: el nevo de Becker, que suele responder de manera favorable al láser QS Nd:YAG de 1 064 nm, puede utilizarse también el láser ablativo de erbium:YAG de 2 940 nm (cap. 124) para reducir el pigmento en forma mecánica en una o 2 sesiones de tratamiento. El melasma es un padecimiento con alto índice de recurrencia y evolución impredecible, existen resultados prometedores ante el uso inicial de láseres fraccionados de erbio de estado sólido (1 550 nm) o tulio (1 927 nm) en 1 o 2 sesiones. Los pacientes con nevos congénitos pigmentados gigantes no operables pueden beneficiarse cosméticamente con láseres ablativos de erbium:YAG o CO_2.

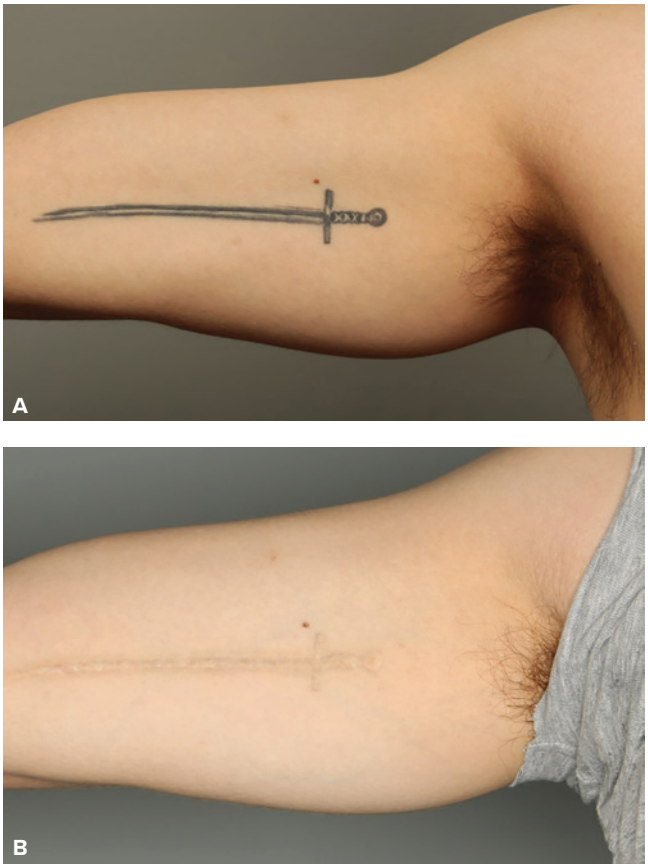


Figura 174-5. Tatuajes oscuros monocromáticos. **A,** antes y **B,** después de láser QS arriba de 694 nm.

Depilación láser

La depilación con los láseres fue uno de los primeros efectos en ser observados. Poco tiempo después del desarrollo del concepto de la fototermólisis selectiva se empezó a utilizar un láser de rubí con fluencias bajas y tiempos cortos de pulso para lograr depilación prolongada o duradera, pero no permanente, al estimular el paso del folículo piloso a fase catágena por daño directo del cuerpo piloso, que es donde se concentra la mayor cantidad del cromóforo (melanina); más allá del concepto original, la teoría de la FS se amplió para explicar el efecto por daño térmico sobre objetivos secundarios en la vecindad del cromóforo principal; utilizando fluencias altas y duraciones de pulso largas se provoca depilación definitiva por daño permanente a las células madre foliculares del bulbo piloso y la papila dérmica.

En pieles claras con vello terminal oscuro (rico en eumelanina negra) puede usarse con buena respuesta, prácticamente cualquier láser de pulso largo (±100 mseg), con sistema de enfriamiento adecuado, en el rango del rojo o cercano al infrarrojo (694 a 1 064 nm). En las pieles oscuras (fototipos IV a VI de Fitzpatrick) se prefiere utilizar un alexandrita de pulso largo (755 nm) para depilación permanente o definitiva. El láser diodo de pulso largo (800-810 nm)

booksmedicos.org

es también una buena opción en fototipos IV y V, mientras que en pacientes con fototipo VI el láser Nd:YAG de pulso largo (1 064 nm) constituye la primera elección por seguridad y eficacia. Se han propuesto recientemente nuevos sistemas de pulsos empalmados para una adecuada y efectiva penetración de la energía, minimizando los riesgos.

Aunque inicialmente se usó la IPL (400 a 1 200 nm) con baja energía para depilación prolongada, bajo los mismos principios de la FS con efecto térmico en zonas adyacentes, se puede lograr la eliminación del vello no deseado de forma definitiva también con IPL; por lo que constituye una buena opción para depilación permanente, en particular aquellos equipos con sistemas eficaces de enfriamiento, capaces de manejar alta energía (entregada mediante cristales de zafiro) y pulsos largos. En fotodepilación con IPL se utilizan filtros que cortan el rango de longitud de onda de la luz en diversos puntos (habitualmente 690, 755 y 810 nm) con rangos seguros y efectivos para tratar pieles cada vez más oscuras (M22 OPT™, Lumenis San José, CA).

Filtros para IPL (SmoothCool™, Jeisys Medical Inc. Seúl, Corea) o láseres en rangos vasculares de longitud de onda en ocasiones se utilizan con precaución para tratar vello terminal rubio (con baja concentración de eumelanina marrón) o rojo (rico en feomelanina).

Tanto la hipertricosis como el hirsutismo responden bien a la depilación permanente con Láser o IPL, siempre y cuando los niveles hormonales estén controlados y estables en el hirsutismo verdadero.

El efecto que marca el fin del tratamiento (*endpoint*) es edema y eritema perifoliculares, aunque recientemente se debate este punto, sugiriendo que tal efecto sólo refleja un daño superficial en el cuerpo del vello terminal y no asegura que se haya alcanzado el efecto térmico deseado en las células madre del bulbo piloso y la papila dérmica.

Mención especial requiere la luz de amplio espectro o *Broadband Light* (BBL™, Sciton®, Palo Alto, CA). El concepto, la amplitud de la longitud de onda (420 a 1 300 nm) es prácticamente la misma que la IPL, así como las afecciones cutáneas en las que está indicada. Sin embargo, su alta eficacia está soportada en un sistema de enfriamiento muy efectivo, que permite entregar una gran cantidad de energía en un solo pulso, con lo que se obtienen efectos muy notables desde la primera sesión de tratamiento. Con esta tecnología se han desarrollado protocolos especiales para foto-rejuvenecimiento y el control del acné activo, con múltiples pases de luz utilizando en cada pase una longitud de onda y parámetros distintos, con lo que se logra afectar varios objetivos en cada sesión de tratamiento. Un protocolo especial para el control de la rosácea está en estudio.

Láseres fraccionados

Los láseres entraron en una nueva era bajo el concepto de la fototermólisis fraccionada (FF); a partir de fraccionar el haz de láser en patrones de zonas microscópicas de daño térmico (MTZ), el paradigma de la restauración cutánea cambió de fondo, ya que en este proceso no se eliminan capas completas de piel en las áreas tratadas, sino que se estimula la reparación del daño a través de detritos epidérmicos necróticos microscópicos (MEND), que se desprenden en forma de descamación microscópica controlada en pocos días. La reparación se realiza eficazmente a partir de las células vecinas al área dañada. Con bajo índice de complicaciones y con la posibilidad de tratar cualquier área del cuerpo.

Los láseres fraccionados pueden ser ablativos o microablativos como el de erbio (1 550 nm) (Fraxel Dual™, Solta Medical®, Quebec, Canadá) o CO_2 (10 600 nm) (AcuPulse™, Lumenis®, San Jose, CA), o no ablativos como el diodo (1 470 nm) (HALO™, Sciton®, Palo Alto, CA), que se utiliza para rejuvenecimiento cutáneo por estimulación fraccionada de neocolagenogenesis y eliminación mecánica de pigmentos superficiales (figura 174-6).

Con el CO_2 la microablación puede alcanzar hasta 1.5 mm de profundidad (fig. 174-7), mientras que en el caso del erbio con alta energía, la ablación llega hasta casi 1.3 mm de

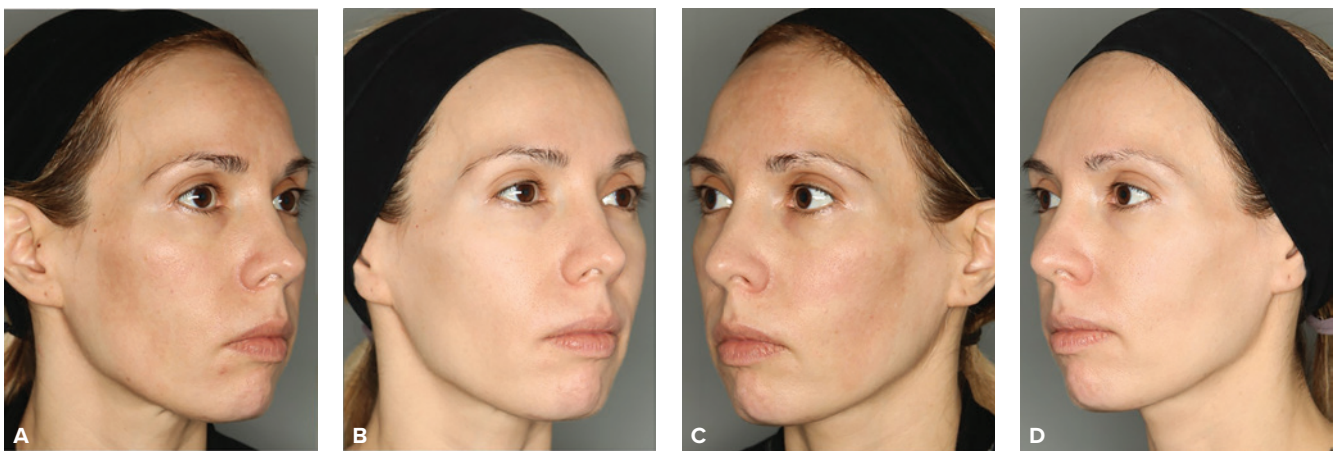


Figura 174-6. A, B, C y D. Láseres para rejuvenecimiento cutáneo por estimulación fraccionada de neocolagenogenesis y eliminación mecánica de pigmentos superficiales.

booksmedicos.org

Figura 174-7. **A,** antes y **B,** tres meses después de una sola sesión de láser fraccionado de CO_2 (10 600 nm).

profundidad. Con varias sesiones de fluencias bajas, se logran buenos resultados sin ser agresivos para el paciente. El CO_2 fraccionado también es útil en el manejo de la hiperpigmentación periorbitaria crónica con aumento del grosor de la piel (*paquidermatosis*). El fraccionado de tulio (1 927 nm)

Figura 174-8. Láser erbium:YAG microablativo (2 940 nm).

Fraxel Dual™ (Solta Medical, Quebec, Canadá), se desarrolló para tratamientos más superficiales, con una penetración de alrededor de 200 µ y amplias MTZ, resulta útil para la eliminación mecánica de grandes cantidades de pigmento, como en el caso del melasma mixto y dérmico.

Recientemente se ha desarrollado un equipo que combina dos láseres fraccionados que son emitidos al mismo tiempo, recibiendo la denominación de láser fraccionado híbrido HALO™ (Sciton, Palo Alto, CA), al combinar diodo no ablativo (1 470 nm) y láser erbium:YAG microablativo (2 940 nm) (fig. 174-8), y es precisamente por esa combinación de coagulación profunda y microablación superficial que el proceso de recuperación es más rápido (fig. 174-9) que con los láseres fraccionados simples.

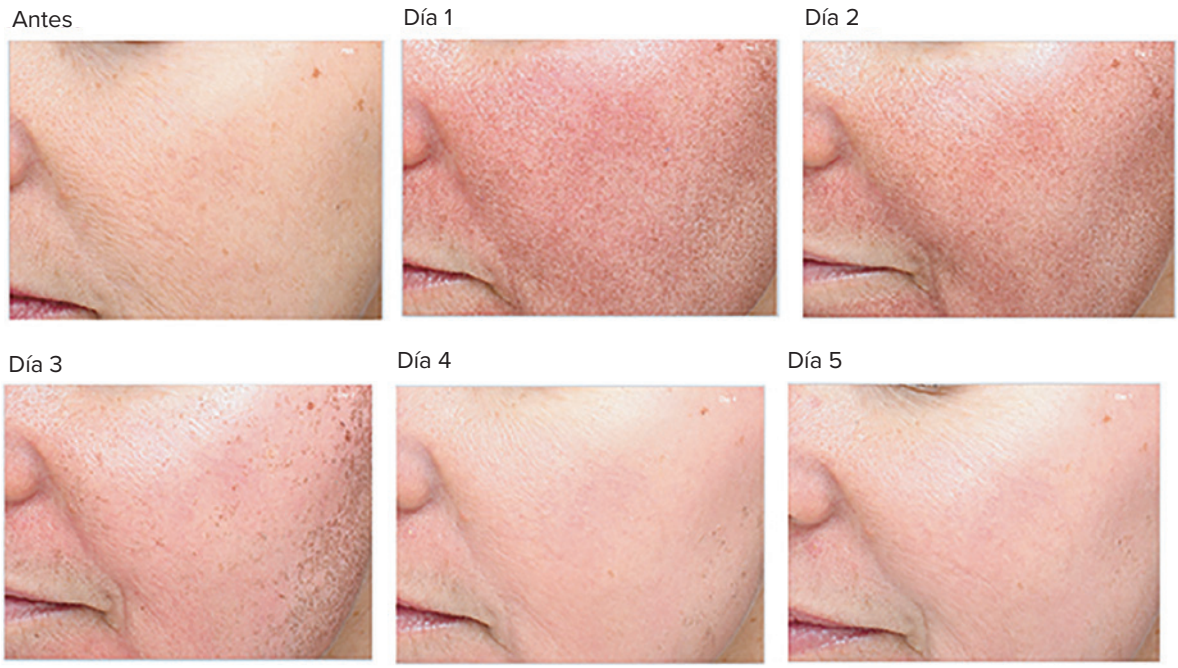


Figura 174-9. Proceso de recuperación luego de tratamiento con láser fraccionado.

booksmedicos.org

Los láseres fraccionados pueden ser eficaces para el tratamiento progresivo de cicatrices hipertróficas, queloides y estrías. Aunque en el caso de queloides, en general se prefiere iniciar con la ablación selectiva del grosor excesivo de la cicatriz con láser ablativo de erbio o erbium:YAG, para posteriormente incorporar sesiones de tratamiento periódico con láser fraccionado, para mejorar paulatinamente la textura y color de la lesión. Los láseres fraccionados microablativos (erbio y CO_2) se utilizan también para tratar cicatrices hipertróficas retráctiles, no tanto para mejorar el aspecto estético de las lesiones, sino como para recuperar la movilidad y minimizar la sintomatología asociada.

Láseres ablativos (no fraccionados)

Son útiles en remodelación cutánea profunda para cicatrices, dermatoheliosis y envejecimiento cronológico. Debido a su gran capacidad de remodelación y contracción de la piel, el de CO_2 ultrapulsado es considerado el estándar de oro para el tratamiento de rítides y cicatrices profundas, fue el primero en utilizarse para *skin resurfacing*, y bien manejado brinda excelentes resultados en rejuvenecimiento cutáneo profundo en la piel del rostro (fig. 174-10). Sin embargo, en pacientes con alta tendencia a la hiperpigmentación suele preferirse el erbium: YAG. Suele limitarse su uso al rostro, dada la presencia de anexos cutáneos con gran proximidad, desde donde puede regenerarse la epidermis, los tratamientos ablativos profundos con láser.

El láser ablativo de erbium:YAG (2 940 nm) (Joule™, Sciton®, Palo Alto, CA) suele emplearse también para el manejo de tatuajes multicolores. Las cicatrices hipertróficas o queloides pueden tratarse con una ablación tipo rasurado de la hipertrofia por arriba del horizonte cutáneo también con láser ablativo erbium:YAG, ya que al casi no producir coagulación, por su mínimo efecto térmico, no estimula la retracción posterior de las fibras de colágeno, con baja tendencia a la formación de nuevas cicatrices.

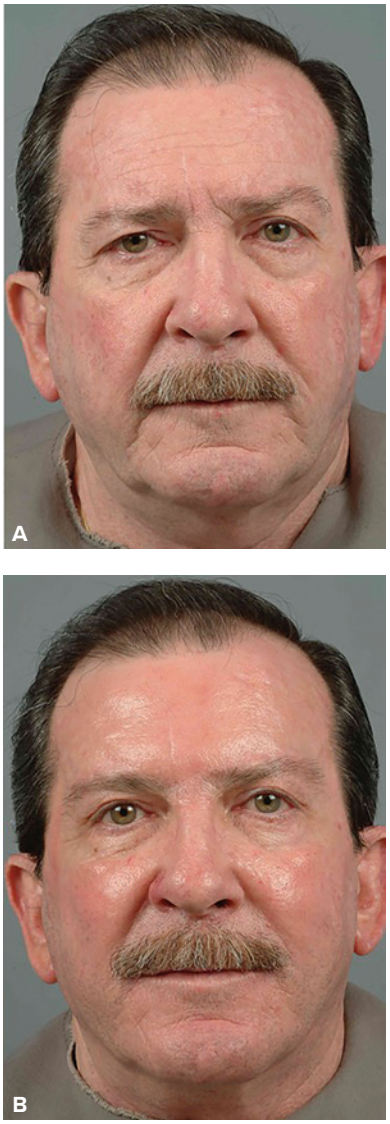


Figura 174-10. **A,** antes y **B,** después de tratamiento de rejuvenecimiento cutáneo profundo en la piel del rostro

Láseres con aplicaciones en cirugía dermatológica

El láser de CO_2 ablativo (Fraxel re:pair™, Solta Medical®, Quebec, Canadá) se puede utilizar en modo de corte para realizar blefaroplastia u otoplastia asistidas con láser. Se usa un fino haz de láser, en general de 0.2 mm de diámetro para hacer los cortes en modo superpulsado, a un ritmo de repetición tan alto (100 o más MHz) que semeja modo continuo.

La blefaroplastia de párpados superiores se realiza de forma similar al método convencional con bisturí o tijeras, aunque debido a la ulterior retracción de la piel y los tejidos, inducida por la zona de coagulación alrededor de la zona de corte del haz del láser. Una técnica similar puede emplearse para los párpados inferiores, sin embargo, el método que verdaderamente destaca las capacidades de utilizar el láser en la blefaroplastia es al abordar las bolsas de los párpados inferiores vía transconjuntival. Por otro lado, las bolsas de grasa pueden vaporizarse disparando el láser en forma directa para reducir su tamaño, sin necesidad de extirparlas (fig. 174-11).

La otoplastia asistida con láser se realiza cortando un área de piel en forma semilunar en la región retroauricular, desde donde se accede al cartílago de la concha del pabellón auricular por su cara posterior, se reseca una porción del cartílago que permite el retrodesplazamiento de la oreja y disminuye el ángulo cefaloauricular, sin resistencia cuando se aplican los puntos de sutura (fig. 174-12). Descripción de la técnica completa (Open Access) en https://www.intechopen.com/books/dermatologic-surgery-and-procedures/co2-laser-assisted-otoplasty-a-new-dermatosurgical-procedure

Los láseres ablativos de CO_2 y Erbio son frecuentemente utilizados también para la vaporización selectiva de tumores cutáneos tales como dermatofibromas, fibromas la-

booksmedicos.org

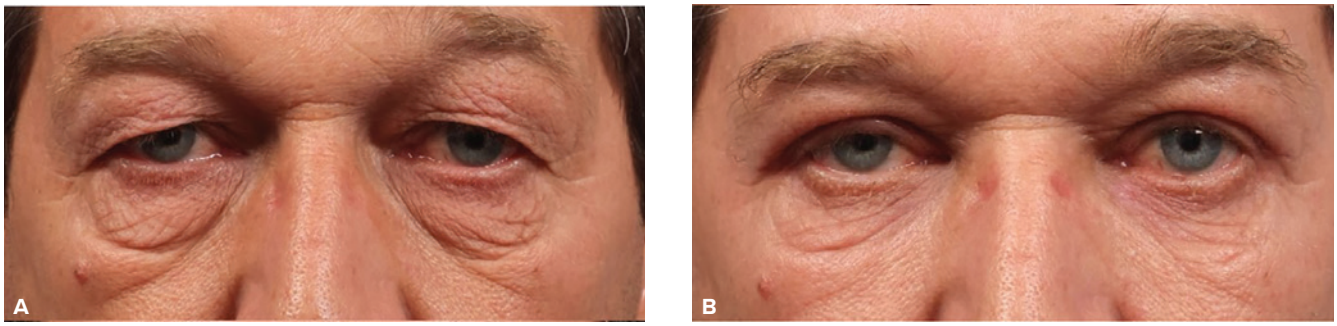


Figura 174-11. **A** y **B.** Eliminación de las bolsas de grasa mediante el láser en forma directa.

Figura 174-12. **A, B** y **C.** Otoplastia asistida con láser.A

xos, queratosis seborreicas, lentigos y queratosis actínicas, verrugas virales, hasta enfermedad de Bowen y Ca basocelular *in situ* (diagnóstico dermatoscópico preciso y comprobación histológica post-láser son imperativos en estos casos). Para este fin se utiliza en general alguna pieza de mano que varía el diámetro del haz de láser de 2 a 3 mm.

Tecnologías no láser con aplicaciones dermatológicas

Tecnologías con efecto lipolítico

El láser pulsado Nd:YAG (1 064 nm) (SmartLipo™, Deka®, Calenzano, FI, Italia) fue la primera tecnología en ser utilizada para producir una lipólisis selectiva de forma directa e invasiva (fig. 174-13). El de diodo de 1 320 nm con efecto de coagulación por conversión de la hemoglobina en metahemoglobina y 1 440 nm para promover un efecto secundario de mayor contracción de los tejidos o para reducción de la apariencia de las irregularidades cutáneas por la llamada degeneración ginecoide o celulitis; ambos pueden emplearse solos o combinados.

El ultrasonido focalizado (FU) fue la primera tecnología en romper el paradigma y alcanzar un verdadero proceso de lipólisis de forma no invasiva. Aunque el efecto de reducción de las adiposidades no fuera muy significativo, aproximadamente 4 mm de espesor por sesión, el efecto es definitivo e incremental. El primero fue una tecnología de intensidad media (UltraShape™, Syneron-Candela®, Boston, MA) que produce su efecto aparentemente por apoptosis y eliminación progresiva de los adipocitos dañados por la disrupción ultrasónica. Mientras que el segundo en desarrollarse fue un equipo de alta intensidad (Liposonix™, Solta Medical®, Quebec, Canadá) que produce cierto grado de edema, hematomas y necrosis mínima de forma temporal en las áreas tratadas, con un buen efecto lipolítico muy duradero. Más recientemente se desarrolló un ultrasonido de alta intensidad con efecto lipolítico protegido con un eficiente sistema de refrigeración superficial, que protege la piel de la alta energía (LIPOcel™, Jeisys Medical Inc. Seúl, Corea).

La criolipólisis (CoolSculpting™, Zeltiq®-Allergan®, Dublin, Irlanda) (Cryolipolysis™, ZLippo®, Zimmer Aesthetics©, Neu-Ulm, Alemania), por otra parte, está fundamentada en la acción lipolítica no invasiva del frío (−10 a -15 ˚C mantenido por 30 a 60 minutos –dependiendo del sitio) sobre la grasa subcutánea, que genera eliminación selectiva de los adipocitos dañados mediante un proceso apoptosis, en aproximadamente 90 días (fig. 174-14). La piel se protege con un gel frio anticongelante, mientras que

booksmedicos.org

Figura 174-13. Visualización transcutánea de láser guía (rojo) en el extremo distal de la cánula del láser pulsado Nd:YAG (1064 nm) durante un procedimiento de láser lipólisis.

la grasa subcutánea se solidifica por el descenso de la temperatura, los cambios de presión en la última etapa del ciclo de tratamiento y el masaje manual que se recomienda al retirar el aplicador, parecen tener un efecto incremental en el resultado.

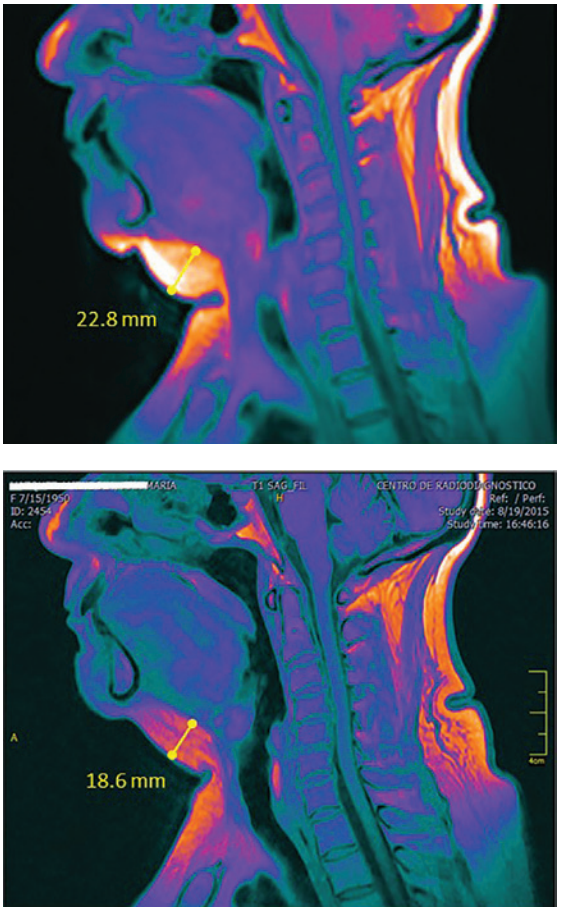


Figura 174-14. Criolipólisis.

En el último lustro se crearon dos nuevas tecnologías para el tratamiento de las adiposidades localizadas en flancos y abdomen: la primera es un láser diodo (SculpSure™, Cynosure®, Westford, MA) que produce lipólisis. Consta de un aplicador múltiple (hasta cuatro bloques simultáneos) que no utiliza succión, es completamente no invasivo y el procedimiento dura 25 minutos en cada área. Este láser tiene una longitud de onda de 1 060 nm, con alta afinidad por el tejido adiposo. Eleva la temperatura de la adiposidad entre 42 y 47 °C, sin afectación evidente de la piel. El dispositivo cuenta con tecnología de enfriamiento de superficie por contacto. Con el tiempo el cuerpo elimina las células adiposas dañadas por el proceso de apoptosis. Los resultados se pueden observar entre las seis y las 12 semanas posteriores al procedimiento. Mientras que la segunda es una radiofrecuencia (RF) sin contacto (Vanquish™, BTL®, Boston, MA), que se puede utilizar en varias partes del cuerpo, pero ergonómicamente diseñada para "flotar" a corta distancia sobre el abdomen y los flancos, y generar por impedancia, calentamiento eficaz y selectivo el tejido celular subcutáneo, creando un proceso lipolítico, también por apoptosis, los resultados después del tratamiento se hacen evidentes en 4 a 12 semanas, son muy duraderos e incrementales (se logran mayores resultados con más sesiones de tratamiento).

Además de la reducción en grosor de las adiposidades y de medidas, con estas tecnologías también se logra una adecuada compactación de los tejidos, por lo que no se produce flacidez residual.

Recientemente se ha podido demostrar la eficacia y seguridad de una innovadora tecnología no solo para reducir las adiposidades en abdomen y región glútea, sino al mismo tiempo, generar crecimiento de la masa muscular y fortalecimiento no solo de músculos, sino también de ligamentos. Se conoce como tecnología de impulsos electromagnéticos focalizados de muy alta intensidad (HIFEM) (EMSCULPT™, BTL®, Boston MA), que induce contracciones "supra-máximas" de todos los grupos musculares de la región tratada de manera simultánea (aproximadamente 20 000 contracciones en 30 minutos que dura cada una de las 4 sesiones bisemanales de tratamiento, con lo que aparentemente se incrementa la demanda de nutrientes por parte del tejido muscular a tal grado, que se genera una afectación permanente de los adipocitos, que termina por generar un proceso de apoptosis y su consiguiente eliminación en 2 a 8 semanas después, además de estimular notoria y significativamente el desarrollo muscular de la zona tratada. La suma de estos efectos genera en la gran mayoría de los pacientes una ostensible mejoría estética y funcional.

Cabe mencionar finalmente, aquellos procedimientos no invasivos que de forma temporal reducen el contenido intra o extracelular de agua (cavitación) o de grasa en el tejido adiposo (terapia láser de baja intensidad-LLLT), que dejan intacto al adipocito, así como aquellos procedimientos que modifican la estructura de la piel (radiofrecuencia-RF monopolar, unipolar o bipolar con o sin vacío, ultrasonido por ondas de choque) y por ende su apariencia en forma

booksmedicos.org

temporal, como los que se utilizan para el tratamiento cosmético de la degeneración ginecoide ("celulitis").

Tecnologías para promover contracción de los tejidos

Son principalmente de radiofrecuencia (RF) para estimular por efecto térmico la contracción de la piel y las fibras septales subcutáneas, y mejorar la firmeza de los tejidos (fig. 174-15), también encaminadas a reducir la apariencia o el grado de degeneración ginecoide. La primera de estas tecnologías fue la RF monopolar (hasta 400 W a 6.78 MHz) (Thermage™, Solta Medical®, San Jose, CA).

Posteriormente surgieron otras radiofrecuencias como la unipolar/bipolar (Accent™, Alma Lasers®, Yokneam, Israel), equipos con succión combinada a la RF (Reaction™, Viora®, New York, USA), o RF bipolares de efecto superficial (piezas de mano con superficie amplia) para uso facial y corporal (Pellevé™, CynoSure®, Westford, MA, USA) o equipos bipolares con uno de los polos que se desliza en el tejido subcutáneo, mientras el otro se mantiene sobre la piel para formar un arco de energía que literalmente cruza la piel para estimular una gran retracción en áreas como cuello, abdomen y brazos (Thermi™, ThermiGen®, Irving, TX); hasta equipos capaces de medir con precisión la temperatura de los tejidos y con programas sofisticados para asegurar la cantidad de energía térmica entregada en los tejidos para un efecto óptimo (Venus Versa™, Venus Concept®, Toronto, ON, Canadá).

Figura 174-15. Radiofrecuencia (RF). **A,** antes y **B,** después.

Recientemente se han incorporado sistemas de enfriamiento y programas muy eficaces para controlar cabalmente la profundidad del calor y el frio que deseamos entregar en cada caso y en cada región anatómica, ya sea facial o corporal, para obtener una combinación entre firmeza cutánea y drenaje linfático (fig. 174-16) y en el resto del cuerpo, efecto optimo entre firmeza y reducción de la degeneración ginecoide (Exilis Ultra™, BTL®, Boston, MA) (fig. 174-17).

Una tecnología impar en su función de estimular la contracción de forma evidente y duradera de los tejidos y ligamentos subcutáneos es el ultrasonido microfocalizado (MFU) (Ultherpy™, Merz Aesthetics®, Frankfurt, Alemania), de manera completamente no invasiva. Además de poder visualizar los tejidos por medio de ultrasonido diagnóstico en tiempo real, nos permite posicionar los impulsos ultrasónicos focalizados a diversas profundidades (4.5, 3.0 y 1.5 mm), con lo que alcanzamos la mayor parte de las fibras subcutáneas que influyen en la flacidez del rostro, cuello y escote principalmente, con lo que al contraerse por efecto térmico 3 a 4 meses después de una sola sesión de tratamiento, se alcanza una mejoría significativa en la firmeza de las áreas tratadas.

Tecnología para hiperhidrosis

La RF unipolar en modo de cambio (phase shifter) (Accent XLI™/SweatX™, Alma Lasers®, Yokneam, Israel) a nivel superficial o medio o la RF coaxipolar se están empleando de manera no invasiva, para la reducción significativa de la sudoración axilar en los casos de hiperhidrosis y bromhidrosis. Un efecto duradero pero temporal de 6 a 10 meses se alcanza al cabo de 4 sesiones semanales de alrededor de 15 minutos por axila.

Un procedimiento mínimamente invasivo para el tratamiento eficaz de la hiperhidrosis y la bromhidrosis se basa en el calentamiento selectivo de la interface en la unión dermohipodérmica, formado al quedar atrapado el calor que se genera por la fricción en los tejidos de las microondas al rebotar con la grasa subcutánea y mantenerse en la profundidad por efecto del frío de la superficie (fig. 174-18) del aplicador descartable del dispositivo (MiraDry™, Sientra®, Santa Clara, CA). El procedimiento se realiza en poco menos de 2 horas, está aprobado sólo para su uso en la región

booksmedicos.org

Fig. 174-16. A, B y C. Secuencia, modernos sistemas de enfriamiento, firmeza cutánea y drenaje linfático.

Figura 174-17. Exilis Ultra™, BTL®, Boston, MA.

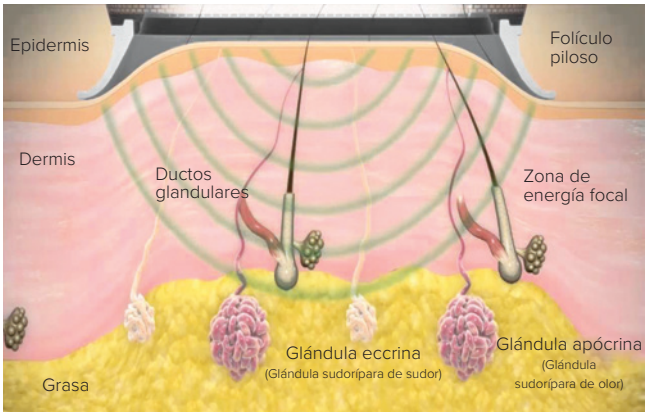


Figura 174-18. Efecto del frío en la superficie cutánea.

axilar, es efectivo para ambos tipos de glándulas sudoríparas (ecrinas y apocrinas) y la reducción promedio basado en 2 sesiones de tratamiento a intervalo de 90 días es del 85%. Aparentemente es muy duradero o permanente, a menos que hubiera un desajuste hormonal muy significativo.

Otras tecnologías en dermatología

La RF puede ser fraccionada y utilizarse en forma ablativa con efecto directo en la piel y formación de microcanales superficiales o dérmicos de hasta 150 µ de profundidad. Se usa RF con microelectrodos con aislamiento en el cuerpo del electrodo y la punta descubierta, lo que permite liberar la energía térmica directamente donde se requiere según el diagnóstico: textura rugosa, rítides superficiales, cicatrices atróficas (fig. 174-19) o rítides profundas y dermatoheliosis, también se utiliza la RF fraccionada con microelectrodos no aislados, lo que produce un arco de energía a todo lo largo del electrodo, con un efecto similar a un láser fraccionado de CO_2, con las mismas indicaciones y efectos similares, dependiendo de la longitud del electrodo.

Los diodos emisores de luz (LEDs) continúan en controversia. A pesar del amplio rango de longitudes de onda (247 a 1 300 nm) y de sus múltiples aplicaciones como reju-

booksmedicos.org

Figura 174-19. RF Fraccionada con micro-electrodos. **A,** Esquema. **B,** Textura rugosa y cicatrices atróficas, antes y **C,** 6 meses después de 3 sesiones de tratamiento, una cada 4 meses.

venecimiento, acné, cicatrización, úlceras de miembros inferiores y padecimientos inflamatorios y/o autoinmunes, aun hoy día, no queda completamente claro su papel en la terapéutica dermatológica y solo algunas marcas ha podido demostrar científicamente su eficacia en Dermatología.

Finalmente mencionaremos en este apartado los equipos de luz UV y láser excimer para fototerapia puntual para lesiones localizadas de padecimientos inflamatorios y/o autoinmunes. Los dispositivos con tecnología Dualight™ (Theralight, Inc®, Carlsbad, CA) emiten ondas de luz ultravioleta tipo A o B, con efectos inmunológicos específicos en padecimientos inmunomodulados, como psoriasis, eczema o vitiligo. Otros equipos, como los excimer láser (308 nm) (Excilite™, Deka®, Calenzano FI, Italia) pueden abordar a pacientes pediátricos o adultos con un involucro de hasta el 10% de superficie corporal afectada.

Tecnologías para el acné activo

Luz azul y acné. La fototerapia de luz UV azul violácea de banda estrecha de 407 a 420 nm (ClearLight™, Lumenis®, San Jose, CA), fue la primera tecnología bactericida aplicada al acné activo, que demostró gran efectividad en reducir la población bacteriana en pacientes afectados por *Cutibacterium acnes*. Dado que la bacteria es microaerobiótica y se produce una reacción fotoquímica al exponer la protoporfirina producida por la bacteria a la luz azul violácea, lo que libera oxígeno que consecuentemente la mata.

IPL o BBL con filtro de 420 nm. Basados en el principio de reacción fotoquímica de la luz azul, se desarrollaron filtros para equipos de Luz intensa o de banda amplia, con efecto bactericida sobre *C. acnes*. La frecuencia inicial efectiva parece estar entre 1 y 2 semanas de intervalo. Conforme se reduce la población de *C. acnes* y se alcanza mejoría clínica, el intervalo entre sesiones se puede incrementar progresivamente hasta mantenerse en al menos 12 semanas (fig. 174-20).

RF fraccionada con microelectrodos aislados. Cada vez se genera más evidencia en estudios clínicos controlados, que parece avalara la aseveración de que la RF fraccionada con microelectrodos (INTRAcel™, Jeisys Medical Inc. Seúl, Corea) (Infini™, Lutronic®, Billerica, MA), no sólo mejora considerablemente las cicatrices secundarias al acné inflamatorio, sino que también tiene un efecto positivo en aquellos pacientes todavía con acné activo. Aparentemente causa micro-injurias en los tejidos directamente en las glándulas sebáceas, con lo que disminuye poco a poco la producción de sebo en los pacientes después de una o más sesiones de tratamiento, y después de un breve periodo de exacerbación en las primeras semanas después de los primeros tratamientos, la producción de sebo disminuye consistentemente, como lo atestigua la reducción en el número de lesiones y las encuestas de los pacientes (fig. 174-21).

CoolSculpting para acné. En años recientes se ha utilizado el mismo equipo que se desarrolló para criolipólisis, con una pieza especial que termina en una placa plana, sin vacío y en ciclos muy cortos de tratamiento (menos de 5 minutos), primero para demostrar si el frío localizado tiene un efecto en la producción de sebo por parte de las glándulas sebáceas, y luego sobre pacientes con acné activo. Las conclusiones preliminares son muy alentadoras en este proceso de crioterapia para el acné activo, con reducción estadísticamente significativa en el número de lesiones inflamatorias, temporal, pero directamente relacionado al tratamiento.

Láser de alto poder y longitud de onda larga. La optimización de una tecnología con más de dos décadas en el mercado ha dado buenos resultados en el control del acné inflamatorio, así como otras condiciones dermatológicas como psoriasis, rosácea y melasma. Se trata de un láser de 1 064 nm y 650 microsegundos de duración de pulso (Neo™, Aerolase®, Tarrytown, NY), lo que explica la alta concentración de calor, a lo que debe su efecto sobre la inflamación; se trata de un efecto térmico, no específico de la longitud de onda, sino de la duración del pulso.

booksmedicos.org

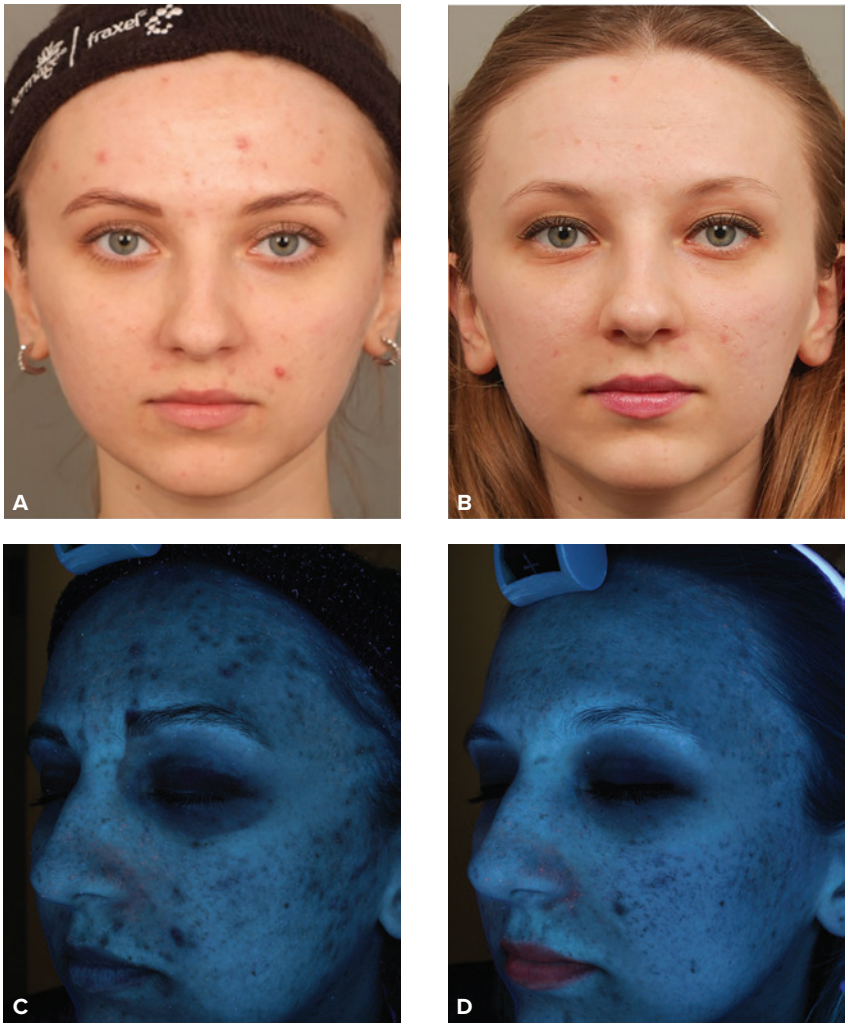


Figura 174-20. **A, B, C** y **D.** IPL o BBL con filtro de 420 nm para *C. acnes*.

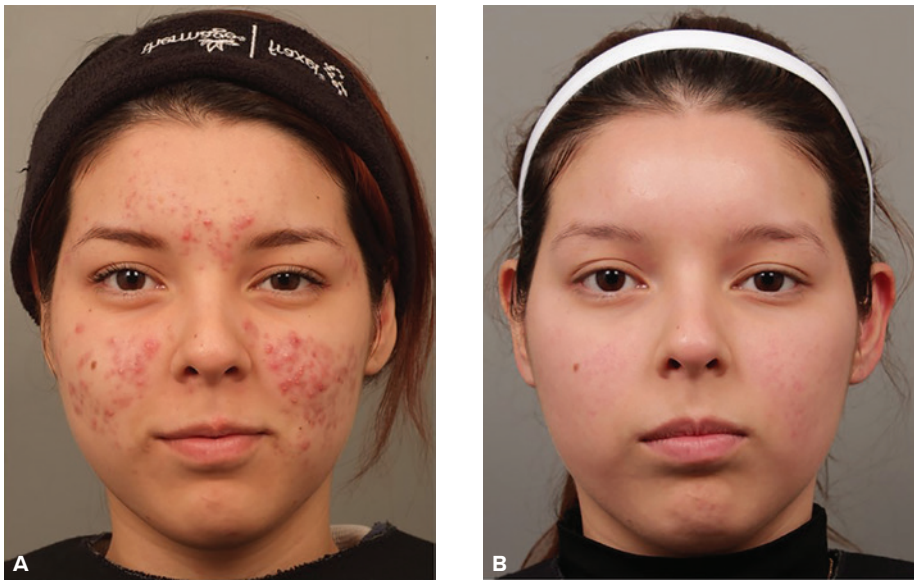


Figura 174-21. **A** y **B.** RF fraccionada con microelectrodos aislados.

booksmedicos.org

Dispositivos caseros de láser y luz intensa (*home devices*). En los últimos años se han popularizado diversos dispositivos que emiten luz o láser para el tratamiento en casa condiciones como acné, caída de cabello o envejecimiento cutáneo. Estos dispositivos se consideran cosméticos, por lo que no requieren ensayos clínicos para su venta, sino que se subordinan a las leyes estándares para los productos láser. Se han vuelto populares, a pesar de que pueden emitir hasta cinco veces menos energía que los aparatos profesionales certificados para ser operados por médicos dermatólogos. Por ello, los pacientes deben estar alertas a las expectativas reales que buscan al adquirir estos dispositivos de baja energía.

Dispositivos caseros para acné. La terapia de luz azul que se dirige al cromóforo protoporfirina de *Cutibacterium acnes* tiene una prometedora aportación al abordaje del acné. Otros instrumentos que combinan luz azul y roja han mostrado disminución en la producción de sebo y en la respuesta inflamatoria.

Dispositivos caseros para remoción de pelo. Este tipo de aparatos, pequeños y que se conectan a la corriente eléctrica de la casa, tienen tecnología de luz pulsada tipo flash o láser de diodos. Son los más populares entre la oferta de equipos cosméticos. Desafortunadamente el uso de estos dispositivos para depilación o antienvejecimiento sobre lesiones pigmentadas o tumores cutáneos podría alterar su evolución, los usuarios deben estar advertidos sobre este riesgo.

Bibliografía

Arredondo MI, *et al. Láser en Dermatología.* Rev Asoc Colomb Dermatol 2014; 22(2):111-25.

Bäumler W, Weiß KT. *Laser assisted tattoo removal-state of the art and new developments.* Photochem Photobiol Sci. 2018 Nov 19. doi: 10.1039/c8pp00416a. [Epub ahead of print].

Chang AL, Bitter PH Jr, Qu K, Lin M, Rapicavoli NA, Chang HY. *Rejuvenation of gene expression pattern of aged human skin by broadband light treatment: a pilot study.* J Invest Dermatol 2013;133(6):1691.

Downie J, Kaspar M. *Contactless Abdominal Fat Reduction With Selective RF™ Evaluated by Magnetic Resonance Imaging (MRI): Case Study.* J Drugs Dermatol. 2016 Apr;15(4):491-5.

Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Fioranelli M, Roccia MG, Gianfaldoni R, Lotti T. *An Overview of Laser in Dermatology: The Past, the Present and ... the Future (?).* Open Access Maced J Med Sci. 2017 Jul 23;5(4):526-530.

Gold MH, Berman B, Clementoni MT, Gauglitz GG, Nahai F, Murcia C. *Updated International Clinical Recommendatios on Scar Management: Part 1-Evaluating the Evidence.* Dermatol Surg 2014;40:817-24.

Goldberg DJ. *Laser and Lights Vol 2.* 1st ed. Philadelphia. Elsevier 2005:1-153.

Hruza G, Avram M. *Lasers and Lights* 3rd ed. Philadelphia. Elsevier 2013:1-136.

Juhász ML, Levin MK, Marmur ES. *A review of available laser and intense light source home devices: A dermatologist's perspective.* J Cosmet Dermatol. 2017 Dec;16(4):438-443.

Kinney BM, Lozanova P. *High intensity focused electromagnetic therapy evaluated by magnetic resonance imaging: Safety and efficacy study of a dual tissue effect based non-invasive abdominal body shaping.* Lasers Surg Med. 2018 Oct 10.

Kwon HH, Lee JB, Yoon JY, Park SY, Ryu HH, Park BM, Kim YJ, Suh DH. *The clinical and histological effect of home-use combination blue-red LED phototherapy for mild-to-moderate acne vulgaris in Korean patients: a double-blind, randomized controlled trial.* BJD 2013;168:1088-94.

Leal-Silva HG, Carmona-Hernández EC, Grijalva-Vázquez M, Leal-Delgado S, Pérez Blanco A. *Noninvasive submental fat reduction using colder cryolipolysis.* J Cosmet Dermatol 2017;16(4):460-5.

Leal-Silva H, Carmona-Hernández E, Grijalva-Vázquez M, Padilla-Ascencio B. *Crioterapia en acné inflamatorio.* Dermatol Rev Mex 2018;62:461-8.

Leal-Silva HG, Carmona-Hernández EC, Leal-Delgado S. *Tecnología en dermatología.* Dermatol Cosmet Med Quir 2016; 14(2):140-50.

Leal-Silva HG, Carmona-Hernández EC, Leal-Delgado S. *Tecnología en dermatología (2).* Dermatol Cosmet Med Quir 2017;15(1):38-43.

Leal-Silva HG, Carmona-Hernández EC, López-Sánchez N, Grijalva-Vázquez M. *Reducción de grasa subcutánea, técnicas invasivas y no invasivas.* Dermatol Rev Mex 2016;60(2):129-41.

Leal-Silva H, Carmona-Hernández E, López-Sánchez N, Grijalva-Vázquez M. *Tratamiento de cicatrices puntiformes de acné con combinación de radiofrecuencia volumétrica y fraccionada.* Dermatol Rev Mex 2016;60:3-10.

Leal-Silva H, Carmona-Hernández EC, Pérez Blanco A, Grijalva-Vázquez M, Lee Sugun, Leal-Delgado S. *High-Intensity Focused Ultrasound With Surface Cooling Non-Invasive Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue Reduction.* International Journal of Current Research, 2016;8(08):36232-43.

Noé C, Pelletier-Aouizerate M, Cartier H. *LED lights in dermatology.* Ann Dermatol Venereol. 2017 Apr;144(4):301-314.

Nouri K. *Handbook of Lasers in Dermatology.* 1st ed. Miami. Springer 2014:1-538.

Sarmiento VV, Barrezueta Chea S, Ávila Romay A, *et al. Láser. En: Pérez Atamoros F, Merino JE. Dermatología Cosmética.* 1ª ed. México. Elsevier 2011:339-464.

booksmedicos.org

CAPÍTULO 175

Dermatología y tecnología de la información

Colaboración: Roberto Arenas Gasca y Heriberto Vázquez Flores

Introducción

Las tecnologías de la información se han convertido en herramientas necesarias en la vida cotidiana, y para el profesional, en un recurso imprescindible. En este siglo xxi es indispensable que todo médico o estudiante de medicina se familiarice con los términos y conceptos de estos sistemas, como recursos importantes de aprendizaje que transforma la información de los libros, pacientes y maestros como los conocemos hoy.

Sistemas de cómputo

Además de permitir el acceso a Internet u otros recursos, los sistema de cómputo facilita al médico tareas diarias, como procesar textos, archivar historias clínicas y almacenar fotografías, llevar una agenda de citas, estar en contacto directo con colegas y pacientes además de muchas otras funciones. Un sistema de cómputo, independientemente de si hablamos de una computadora de escritorio, portátil, tableta (*tablet*) o teléfono inteligente (*smartphone*), se compone de dos partes fundamentales e inseparables: *hardware* y *software*. El primero incluye los componentes físicos de la máquina, el principal de los cuales es la llamada *CPU* (*central process unit*: unidad central de procesamiento). El elemento principal de esta *CPU* es el *microprocesador*, el dispositivo encargado de interpretar una orden y ejecutarla. Cada microprocesador funciona a una frecuencia determinada, que se expresa en megahertzios (MHz), o ciclos de operaciones por segundo. Cuanto mayor es esa cifra, tanto mayor es también la velocidad de respuesta. El *software* es el conjunto de instrucciones que indica cómo debe trabajar la computadora, además de controlar las funciones del *hardware*.

A una secuencia de órdenes (instrucciones) ejecutadas por una computadora se le llama *programa* o *aplicación*.

El otro elemento de importancia es la memoria de la que existen varios tipos; entre las más importantes se encuentran: ROM, RAM, y de *segundo nivel* (L2) o *caché*. La memoria ROM (*read only memory*: memoria de "sólo lectura") no puede modificarse en su contenido y normalmente almacena los programas de arranque de la computadora. Por su parte, la memoria RAM (*random access memory*: "memoria de acceso aleatorio") es la memoria principal del sistema y almacena resultados intermedios, datos y programas de uso temporal. La memoria de segundo nivel (L2) o caché, permite almacenar los últimos datos transferidos sin tener que esperar a la más lenta memoria principal (RAM).

Internet

Internet (acrónimo de *International Network*) nació de un pacto entre ingenieros y científicos de dos organismos estadounidenses, la *Advanced Research Project Agency* (ARPA) y la *National Science Foundation* (NSF), ante el temor de una posible Tercera Guerra Mundial y con la intención de contrarrestar un eventual ataque nuclear por parte de la ex Unión Soviética. Mientras esto ocurría, otros científicos prestaron atención a otras áreas, lo que culminó con la creación de la Red que vino a transformar la relación entre ciencia y tecnología. Encabezaron el proceso centros de educación superior como la *Carnegie Mellon University* y el *Massachusetts Institute of Technology*. De esa manera, el nacimiento de la Red ocurrió de algún modo en 1970, cuando la mencionada ARPA desarrolló un sistema de conexión entre cuatro centros universitarios, a saber: los planteles de Los Ángeles (UCLA) y Santa Bárbara (UCSB) de la *University of California, The University of Utah* y la *Stanford University*. A este embrión de Internet fue a lo que se denominó ARPAnet, y con ello inició el elemento más importante de la Red, la descentralización de la información.

En 1974 se establecieron por consenso los protocolos de comunicaciones que se usan hoy día: IP (*Internet protocol*) y TCP (*transmission control protocol*). El resto ha ocurrido casi por evolución natural. Internet ha alterado de manera significativa la forma de trabajar del mundo. Antes Internet servía para un objetivo claro; los usuarios navegaban en ella para algo muy concreto; hoy sin duda pueden extraviarse debido al inmenso abanico de posibilidades que brinda.

Recursos de Internet

La "red mundial", conocida por las siglas www o la "Web" (de *world wide web*) es el servicio que más éxito ha tenido en Internet. La www es un conjunto de protocolos que permite, de manera sencilla, la consulta remota de textos. Su lenguaje, *HTML* (*hypertext markup language*) permite diseños más cuidados, imágenes, gráficas, sonidos o secuencias de video así como establecer los llamados *enlaces de hipertexto*, es decir, palabras o íconos marcados que conducen hacia otro texto relacionado, de modo que el usuario pueda "saltar" a una nueva dirección que ofrezca información sobre el asunto de interés.

Como se ha dicho, la Internet cubre una diversidad de temas casi infinita; sin embargo, su consulta se facilita por el ordenamiento de la información en la forma de *sitios o*

booksmedicos.org

páginas web (*web sites*). En 10 años la cantidad de páginas web ha aumentado de 92 a más de 1 000 millones aproximadamente, ya que nacen y mueren cientos de ellos diariamente.

La manera más directa de ingresar en una es conocer su dirección o *URL* (*universal resource locator*). Se llama así a la secuencia de caracteres de acuerdo a un formato estándar (escritas en un orden específico, y separadas por diagonales y puntos). La dirección de Internet también puede expresarse por un código numérico llamado DNS (*domain name system*) (un conjunto de cuatro cifras que van del 0 al 256 separadas por puntos) que constituye un equivalente numérico del *URL*.

El *correo electrónico* o *e-mail* por su contracción de *electricic mail* funciona como un correo convencional, por cuanto permite enviar y recibir mensajes entre usuarios que cuenten con un buzón en cualquier parte del mundo, con la única diferencia de que aquí se trata de un buzón electrónico; basta con conocer la *dirección electrónica* (*e-mail address*) del destinatario y escribir el mensaje propiamente dicho. La virtud más importante es el poder adjuntar archivos además de considerarse como un medio formal de comunicación.

El *protocolo FTP* (*file transfer protocol*) se usa en general para transferir archivos entre computadoras remotas, lo cual resulta muy útil al permitir "descargar" o "bajar" una mayor cantidad de información, como programas y archivos de muy diversos tipos (texto, imagen, sonido, etc.). Algunos sitios con acceso de tipo FTP son de uso anónimo y restringido; para utilizarlos se requiere solicitar al servicio una clave de acceso por lo que es una herramienta segura.

Las redes sociales (*social networks*) permiten a los usuarios crear un perfil para ellos mismos y comunicarse con otros usuarios de manera directa. Se pueden dividir en dos categorías: 1) red social interna (ISN) y privada que se compone de un grupo de personas dentro de una empresa, asociación, sociedad o 2) una red abierta (ESN) a disposición de todos los usuarios de la web para comunicarse, con frecuencia pueden ser "amigos" con otros usuarios. En la mayor parte de los servicios de redes sociales, los usuarios deben confirmar que son amigos antes de que estén vinculados.

El cuadro 175-1 lista algunas de las redes sociales más populares. Otros servicios de la informática a distancia son: grupos de noticias (*newsgroups*), listas de correo (*mailing lists*), videoconferencias, chat, telefonía IP o comunicación P2P (*red peer-to-peer*), todos los cuales permiten un intercambio rápido y directo de información entre grupos de personas.

Figura 175-1. Íconos de los navegadores más populares: Google Chrome, Safari, Opera, Internet Explorer y Firefox.

Navegador (*web browser*)

Es una aplicación *software* que acercó a las personas al contenido, ya que a treves búsquedas concretas se puede tener acceso a un comprendido extraordinario de información sin tener que memorizar las URL o DNS.

El cuadro 172-1 y la figura 175-1 listan algunos de los navegadores más populares.

Computación en la nube (*cloud computing*)

Es un modelo que proporciona todo lo que un sistema informático ofrece como servicios por medio de Internet (editores

Cuadro 175-2. Navegadores de Internet.

Cuotas de mercado en navegadores web 2018 (Septiembre 2018)
Chrome (60.6%)
Safari (14.85%)
UC (5.42%)
Firefox (5.01%)
Opera (3.38%)
IE (2.85%)
Samsung Internet (2.82%)
Edge (1.99%)
AOSP (1.31%)
Otros (1.75%)

Cuadro 175-1. Redes sociales más populares (Enero 2018)

Red social	Usuarios activos en un mes
Facebook	2 167 millones
You Tube	1 500 millones
Whats app	1 300 millones (aunque esta no se considera una red social, es un canal de comunicación muy importante para las empresas)
Instagram	800 millones
Twitter	320 millones
Linked In	260 millones (500 millones de usuarios registrados)

booksmedicos.org

Cuadro 175-3. Los 10 principales idiomas usados en la web (Diciembre 2017).

Diez principales idiomas usados en Internet	Población mundial para este idioma (estimación 2018)	Usuarios de Internet por idioma	Penetración de Internet (% de la población)	Crecimiento de los usuarios de Internet (2000 - 2018)	Usuarios de Internet% del mundo (Participación)
Inglés	1 462 008 909	1 055 272 930	72.2%	649.7%	25.4%
Chino	1 452 593 223	804 634 814	55.4%	2 390.9%	19.3%
Español	515 759 912	337 892 295	65.5%	1 758.5%	8.1%
Árabe	435 636 462	219 041 264	50.3%	8 616.0%	5.3%
Portugués	286 455 543	169 157 589	59.1%	2 132.8%	4.1%
Indonesio/Malayo	299 271 514	168 755 091	56.4%	2 845.1%	4.1%
Francés	412 394 497	134 088 952	32.5%	1 017.6%	3.2%
Japonés	127 185 332	118 626 672	93.3%	152.0%	2.9%
Ruso	143 964 709	109 552 842	76.1%	3 434.0%	2.6%
Alemán	96 820 909	92 099 951	95.1%	234.7%	2.2%
Diez idiomas principales	**5 135 270 101**	**3 209 122 400**	**62.5%**	**1 091.9%**	**77.2%**
Resto de idiomas	2 499 488 327	950 318 284	38.0%	935.8%	22.8%
Total mundial	**7 634 758 428**	**4 159 440 684**	**54.5%**	**1 052.2%**	**100.0%**

de texto o imágenes, hojas de cálculo, reproductores de audio o video, etc.) y donde toda información generada se almacena en servidores de Internet para ser accedida desde cualquier punto y sin necesidad de un equipo específico siempre y cuando se tenga a Internet como vía de acceso. El ejemplo más claro es el Chromebook una computadora personal que trabaja bajo estos principios.

Aplicaciones móviles (Apps)

El término "Apps" proviene de *Application Software*, siendo de uso frecuente en los últimos años para referirse a las aplicaciones móviles mayormente empleadas en tabletas (*tablets*) o teléfonos inteligentes (*Smartphones*), éstos son programas ligeros con funcionalidades muy concretas, en su mayoría gratuitos o con precios asequibles, los cuales se distribuyen a través de las tiendas de aplicaciones para cada dispositivo. Dada la expansión de este tipo de dispositivos, en muchos casos están tomando el lugar de la computadora personal.

¿Cómo localizar la información?

A fin de facilitar la búsqueda de información, dentro del programa navegador es preciso utilizar el sistema informático denominado buscador o "motores de búsqueda"; estos sistemas informáticos indexan archivos almacenados en servidores web (algunos buscan sólo en la web, pero otros buscan además en noticias, FTP, redes sociales, etc.).

Las cifras que se presentan en el cuadro 175-3 fueron obtenidas por *Internet World Stats* en diciembre de 2017, y publicadas por *Nielsen Online, International Telecommunications Union, GfK*, así como otras fuentes fiables.

Existen también los *metabuscadores*, páginas en las que se ofrecen listas clasificadas de los principales servicios existentes en una materia específica; por ejemplo, la guía Med-Web ofrece un catálogo completo de recursos biomédicos, clasificados por especialidades y subclasificados en función de diversos criterios. Estos servicios son un auxiliar inestimable cuando se desconoce la dirección específica del sitio que contiene la información requerida.

Recursos dermatológicos en la Red

En el ámbito de la dermatología, la información es amplia, y se encuentran lo mismo malas que buenas páginas, lo cual se determina por la seriedad de las fuentes, el apoyo bibliográfico y los enlaces (*links*) que ofrezcan, entre otros aspectos. Es posible el acceso, por ejemplo, a academias de dermatología y sociedades biomédicas, como la *American Academy of Dermatology*, que ofrece recursos como revistas y grupos de debate, entre otros. La *Internet Dermatology Society* (IDS) ofrece servicios como libro electrónico de dermatología, base de datos de imágenes, teledermatología y casos para diagnóstico, y auspicia las páginas de Internet de la *Society of Investigative Dermatology*. Otra institución con fuerte presencia en Internet es la *European Academy of Dermatology and Venereology*, la cual brinda acceso a los resúmenes de la revista *European Journal of Dermatology and Venereology*. Para el caso de México, se cuenta con el sitio del Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología (CILAD).

booksmedicos.org

Cuadro 175-4. Recursos dermatológicos en Internet (sociedades y academias).

Recurso	URL
Society for Investigative Dermatology	www.sidnet.org
Women's Dermatologic Society	www.womensderm.org/
American Society of Dermatology	https://www.asd.org
Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología (CILAD)	www.cilad.org
Academia Española de Dermatología y Venereología	https://aedv.es
---------- *American Academy of Dermatology*	www.aad.org/
Asociación Mexicana de Micología Médica, A.C.	www.ammmac.org.mx

El cuadro 175-4 presenta una lista de direcciones de Internet de academias y sociedades dermatológicas importantes.

Atlas de imágenes dermatológicas

Constituyen uno de los recursos dermatológicos más preciados y visitados. El sitio del *Dermatology Internet Service* (DermIS) de la *Friedrich-Alexander-Universität* de Erlangen (Alemania), además de incluir documentos relacionados con la educación pública, información de cursos y casos clínicos, destaca especialmente por el *Dermatology Online Atlas* (DOIA), amplia base de datos de imágenes digitalizadas sobre enfermedades de la piel. Otro interesante banco de imágenes es la página de dermatología de la *University of Iowa*, que provee de imágenes utilizadas por la Academia Estadounidense para ilustrar la información a los pacientes sobre las principales enfermedades cutáneas. La página de dermatología de la Universidad de Mie en Japón, que es la más importante en esta disciplina en el mundo oriental, ofrece una amplia colección de anatomía cutánea, con imágenes microscópicas y ultramicroscópicas. *Dermatopathology Images*, un sitio establecido por *The Internet Pathology Laboratory for Medical Education*, de Utah (WebPath), ofrece un selecto compendio de imágenes patológicas en el área de dermatología. En el cuadro 175-5 se listan algunas direcciones del atlas.

Textos y monografías en formato digital

Estos documentos están orientados fundamentalmente a la educación de estudiantes y residentes. Los más importantes son el *Electronic Textbook of Dermatology* que contiene temas principales en dermatología, además de gráficos e imágenes de alta calidad. Otro sitio importante es *Medical Mycology Laboratory Procedure Manual*, donde se ofrece una guía de procedimientos de laboratorio para la realización de cultivos micológicos. En el cuadro 175-6 se muestran algunas direcciones de este tipo.

Revistas y publicaciones electrónicas

Existen páginas de Internet de algunas de las principales revistas. Por ejemplo, *Archives of Dermatology* ofrece en general de manera gratuita un artículo completo cada mes. También *The Journal of Investigative Dermatology*, *The Journal*

Cuadro 175-5. Atlas dermatológicos en Internet.

Recurso	URL
Dermatlas	www.dermatlas.net
Dermis	dermis.net
Dermatology Online Journal	dermatology.cdlib.org/
Loyola University Dermatology Medical Education Website	www.meddean.luc.edu/lumen/meded/medicine/dermatology/melton/atlas.htm
Dermatology Image Database (University of Iowa)	tray.dermatology.uiowa.edu/ DermImag.htm https://medicine.uiowa.edu/dermatology/education/clinical-skin-disease-images
Atlas Medical Mycology	www.rim.or.jp/TIMM/gazou.html
Medical Matrix	www.medmatrix.org/_SPages/ Dermatology.as
Dermatology Database	tray.dermatology.uiowa.edu/ DermDB.htm

booksmedicos.org

Cuadro 175-6. Textos electrónicos

Recurso	URL
Electronic Textbook of Dermatology	
Dermatology Family Practice Handbook	indy.radiology.uiowa.edu/ Providers/ Clin
Radiology Handbook	indy.radiology.uiowa.edu

of Dermatological Science, The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology y *The International Journal of Dermatology*, entre otros, permiten la consulta de normas de publicación, la dirección de la revista y su comité editorial y los resúmenes de números recientes o antiguos. Entre las publicaciones españolas destaca *Actas Dermo-Sifiliográficas*, que cuenta con su propio enlace desde los principales índices y metaíndices (MedWeb, Matrix, Universidad de Mie).

En los cuadros 175-7 y 175-8 se proporcionan las direcciones de revistas y publicaciones electrónicas importantes.

Teledermatología y casos clínicos

Mediante el uso de Internet se pueden realizar a distancia consultas específicas con especialistas. En algunas regiones ya representa ésta una alternativa importante para el diagnóstico y para el tratamiento de enfermedades en poblaciones dispersas. Existen diversos sitios donde se plantean casos clínicos para diagnóstico y discusión. Uno de los sitios más representativos es *Global Dermatology Grand Rounds* (http://www.telemedicine.org/rdrugge.htm).

De igual manera la *Friedrich-Alexander-Universität* de Erlangen, Alemania (http://www.rrze.unierlangen.de/docs/FAU/fakultaet/med/kli/derma/) y la *Yale University* (gopher://info.med.yale.edu:70/11Disciplines/Discipline/Dermatology/NEDS/Yale93) ofrecen casos para análisis. Existe además el llamado Foro Bibliográfico (frusso@eresmas. com). Teledermatology es un sitio gratuito para el público en general, fácil de usar y útil para los pacientes que carecen de acceso a una consulta dermatológica; este servicio recibe apoyo de servidores sociales, como *Facebook*. Asimismo, existen hospitales virtuales, que son una estructura metafórica de acceso a la información científica en Internet, como el hospital virtual de la *University of Iowa* (http:// tray.dermatology.uiowa.edu), el Hospital Virtual Brasileiro (http://www.hospvirt.org.br) y la red hospital virtual de Argentina (http://www.hva.org.ar).

Asociaciones y fundaciones de enfermedades cutáneas

Existen en Internet múltiples sitios dedicados a diversas enfermedades de la piel, que ofrecen al enfermo información útil acerca de la naturaleza del proceso, las posibilidades terapéuticas y las principales líneas de investigación en curso. En el cuadro 175-9 se indican las direcciones de los principales sitios de este tipo.

También es posible el acceso a varias bases de datos grandes, como MedLine, MedLars, AIDSLine, Cytokine database, AIDSDrug, y otras.

En su mayor parte el acceso a estos sitios se restringe a miembros o a clubes médicos patrocinados por compañías farmacéuticas, o bien, se obtiene mediante cuotas establecidas (cuadro 175-10).

También existen algunas páginas web que amenizan el tiempo libre del dermatólogo que se interesa en "navegar". Tal es el caso de *Dermatology in the Cinema* (http://itsb. ucsf.edu/˜vcr/index.html), donde el lector puede enterarse de, por ejemplo, dermatosis que presentan actores renombrados, entre otros esparcimientos y curiosidades, además de la oportunidad de examinar relaciones importantes entre la dermatología y la cultura (cuadro 175-11).

También hay algunos otros sitios relacionados con la preparación de fórmulas magistrales (cuadro 175-12).

Algunas de las aplicaciones (*Apps*) que se encuentran en las tiendas de aplicación son "*Dermatology A-Z*" de la *American Academy of Dermatology* y *Fitzpatrick's Dermatology* por parte de McGraw-Hill Professional.

Cuadro 175-7. Revistas y publicaciones en Internet.

Recurso	URL
Archives of Dermatology	www.ama assn.org/public/journals/derm/dermhome.htm
Actas Dermo-Sifiliográficas	www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7032&revistaid=103
Archives of Dermatological Research	www.springer.com/medicine/dermatology/journal/403
Dermatology Online Journal	https://escholarship.org/uc/doj
International Journal of Dermatology	https://onlinelibrary.wiley.com/journal/13654632
Journal of Cutaneous Medicine and Surgery	
Journal of Investigative Dermatology	https://www.jidonline.org
JAMA	https://www.ama-assn.org/life-career/jama-journal-american-medical-association
New England Journal of Medicine	www.nejm.org

booksmedicos.org

Cuadro 175-8. Lista de las principales revistas dermatológicas y dónde encontrarlas.

Título	Acceso
Advances In Skin And Wound Care	Ovid Technologies
Aesthetic Plastic Surgery	Springer
American Journal of Clinical Dermatology	Ovid Technologies
American Journal of Dermatopathology	Ovid Technologies
Annals of Plastic Surgery	Ovid Technologies
Archives of Dermatological Research	Springer
Archives of Dermatology	Ovid Technologies
Archives of Dermatology	ProQuest
Archives of Facial Plastic Surgery	Ovid Technologies
Australasian Journal of Dermatology	Blackwell
British Journal of Dermatology	Blackwell
British Journal of Dermatology	Ovid Technologies
British Journal of Dermatology, Supplement	Ovid Technologies
British Journal of Plastic Surgery	Academic Press
Clinical & Experimental Dermatology	Ovid Technologies
Clinical and Experimental Dermatology	Blackwell
Clinics in Dermatology	Elsevier Science
Competitive Strategies in Dermatology	Ovid Technologies
Contact Dermatitis	Blackwell
Contact Dermatitis	Ovid Technologies
Contact Dermatitis Supplement	Ovid Technologies
Cutis	ProQuest
Dermatologic Surgery	Blackwell
Dermatologic Surgery	Elsevier Science
Dermatologic Therapy	Ovid Technologies
Dermatology Nursing	Ovid Technologies
Dermatology Nursing	ProQuest
Dermatology Times	ProQuest
European Journal of Plastic Surgery	Springer
Experimental Dermatology	Blackwell
H&G Zeitschrift Für Hautkrankheiten	Blackwell
Hautarzt, Der	Springer
International Journal of Dermatology	Blackwell
International Journal of Dermatology	Blackwell
International Journal of Dermatology – Supplement	Ovid Technologies
Journal of Cosmetic Dermatology	Blackwell
Journal of Cutaneous Medicine and Surgery	ProQuest
Journal of Cutaneous Medicine and Surgery	Springer
Journal of Dermatological Science (Amsterdam)	Elsevier Science
Journal of Investigative Dermatology	Blackwell
Journal of Investigative Dermatology	Elsevier Science
Journal of Investigative Dermatology	Ovid Technologies

(*Continúa*)

booksmedicos.org

Cuadro 175-8. Lista de las principales revistas dermatológicas y dónde encontrarlas (*Continuación*).

Título	Acceso
Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings	Ovid Technologies
Journal of the American Academy of Dermatology	Academic Press
Journal of the American Academy of Dermatology	Ovid Technologies
Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Blackwell
Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Elsevier Science
Pediatric Dermatology	Blackwell
Pediatric Dermatology	Ovid Technologies
Photodermatology, Photoimmunology And Photomedicine	Blackwell
Plastic & Reconstructive Surgery	Ovid Technologies
Plastic Surgical Nursing	ProQuest
Sexually Transmitted Diseases	ProQuest
Sexually Transmitted Infections	ProQuest
Skin Research & Technology	Ovid Technologies
Skin Research and Technology	Blackwell
Tissue Antigens	Blackwell
Veterinary Dermatology	Blackwell
Veterinary Dermatology	Elsevier Science

Cuadro 175-9. Asociaciones y fundaciones para informar al paciente.

Recurso	URL
Acné	www.acne.com/
Albinismo	https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001479.htm
Alergia al látex	www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/latex-allergy/symptoms-causes/syc-20374287
Alopecia	https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001450.htm
Cáncer cutáneo	https://medlineplus.gov/skincancer.html
Cicatrización	www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-heridas-su-cicatrizacion-13047753
Eccema atópico	https://kidshealth.org/es/teens/eczema-esp.html
Epidermólisis	https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001457.html
Dermatitis por contacto	https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/2387.htm
Esclerodermia	www.scleroderma.org/
Herpes genital	https://medlineplus.gov/spanish/genitalherpes.html
Herpes zóster	https://medlineplus.gov/spanish/shingles.html
Hiperhidrosis	es.wikipedia.org/wiki/Hiperhidrosis
Lupus	es.wikipedia.org/wiki/Lupus
Melanoma	https://es.wikipedia.org/wiki/Melanoma
Micosis	http://es.wikipedia.org/wiki/Micosis
Neurofibroma	http://anfm.org.mx
Xeroderma	https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001467.htm

booksmedicos.org

Cuadro 175-10. Bases de datos: sitios de acceso gratuito.

www.avicena.com
www.healthgate.com
www.medscape.com

Cuadro 175-11. Dermatología y cultura.

Cine	www.skinema.com
Botánica	bodd.cf.ac.uk
Français	www.chez.com/sfhd/ecrits/relfe1.htm
Hipócrates	
Piojos	www.headlice.org/spanish/index.html

Cuadro 175-12. Sitios que ofrecen fórmulas galénicas.

Fórmulas magistrales
www.rxlist.com www.samfyc.es/Revista/v2n1/053-058.pdf www.especialistasdermatologia.com/ www.fisterra.com/material/formMag/formMag.asp

Bibliografía

Alegre de Miquel V. *Necesidades para conectarse a internet*. Monogr Dermatol 1997; 10:212-20.

Beltrán G. *Utilidad de internet para el dermatólogo*. Dermatol Perú 1998; 8(1):27-31.

Chinchilla DA, Rodríguez EA, Kaminsky A. *Internet y dermatología: nuevas posibilidades en educación médica*. Dermatología Argentina 1999; 5:434-7.

Garcia-Romero MT, Prado F, Dominguez-Cherit J, Hojyo-Tomomka MT, Arenas R. *Teledermatology via a Social Networking Web Site: A Pilot Study Between a General Hospital and a Rural Clinic*. TMJ-2011; 17(8):1-4.

Grimalt R. *Internet: historia, definiciones, conceptos clave, lenguaje aplicado*. Monogr Dermatol 1997; 10:199-206.

Kanthraj GR. *Online reprint request: search, access, read, and update*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74(5):537-40.

Massone C, Wurm EM, Soyer HP. *Teledermatology*. G Ital Dermatol Venereol 2008; 143(3):213-8.

Nasarre Q, Bayona Y. *Webs Dermatológicos*. Dermanet Monogr Dermatol 1997; 10:221-34.

Puig L. *Seguridad en internet*. Monogr Dermatol 1997; 10:207-11.

Vázquez H, Arenas R. *Internet y dermatología*. Dermatología Rev Mex 1999; 43(2):74-9.

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Fórmulas de medicina galénica

Apéndice I

Excipientes para preparados cremosos

Cold cream (crema de tipo agua en aceite: cera de abeja, aceite de almendras dulces y agua de rosas)

Glicerolado neutro de almidón
- Almidón, 10 g
- Agua destilada, 20 mL
- Glicerina, cbp 100 g

Sig.: Uso externo
Vaselina sólida
Lanolina
Pasta al agua
Pasta de Lassar
- Óxido de zinc, 25 g
- Almidón, 25 g
- Vaselina sólida, 50 g

Sig.: Pasta de Lassar
Oralbase

Excipientes para preparados líquidos

Agua de rosas
Agua destilada
Alcohol
Licor de Hoffman
- Alcohol
- Éter a/a (a partes iguales)

Linimento oleocalcáreo
- Agua segunda de cal
- Aceite de almendras dulces a/a

Propilenglicol
- Solución hidroalcohólica de 70°
- Vaselina líquida

Antisépticos

Sulfato de cobre, 1 g
Para un papel. Se preparan los necesarios
Sig.: Veneno
Se disuelve un papel en 1 L de agua

Permanganato de potasio, 0.1 g
Para un papel. Se hacen 3 iguales
Sig.: Veneno
Se disuelve un sobre en 1 L de agua para hacer fomentos

Vaselina, 30 g
Vioformo, 1 g
Sig.: Pomada

Alcohol de 96°, 99 mL
Tintura de yodo, 10 mL
Sig.: Toques

Astringentes

Agua de vegeto
Agua destilada a/a
Sig.: Fomentos

Ácido bórico, 3 g
Agua destilada, 97 mL
Sig.: Fomentos secantes

Calamina, 15 g
Bentonita, 5 g
Glicerina, 20 ml
Agua segunda de cal, cbp 120 mL
Sig.: Loción de calamina

Agua de Hamamelis, 20 mL
Ácido cítrico, 0.5 g
Propilenglicol, 5 mL
Etanol de 50°, 30 mL
Agua destilada, cbp 100 mL
Sig: Loción limpiadora

Alumbre, 1 g
Mentol, 0.2 g
Agua de Hamamelis, 20 mL
Etanol de 50°, cbp 100 mL
Sig.: Loción astringente

booksmedicos.org

Despigmentantes

Hidroquinona, 4 g
Propilenglicol, 5 mL
Alcohol de 50°, cbp 30 mL
Sig.: Loción despigmentante

Hidroquinona, 5 g
Dexametasona, 0.04 g
Ácido retinoico, 0.05 g
Crema base, cbp 30 g
Sig.: Crema despigmentante

Escabicidas

Manteca benzoada, 120 g
Azufre precipitado, 10 g
Benzoato de bencilo, 10 g
Sig.: Frote
Se aplica durante 20 minutos y se lava (× 3 días)

Aceite de almendras dulces, 120 g
Bálsamo de liquidámbar, 20 g
Bálsamo de Perú, 10 g
Sig.: Uso externo
Para aplicar siete días

Lociones antimicóticas

Yodo metaloide, 1 g
Ácido salicílico, 2 g
Ácido benzoico, 3 g
Solución hidroalcohólica, 100 mL
Sig.: Loción 1, 2, 3

Hiposulfito de sodio, 20 g
Agua destilada, cbp 100 mL
Sig.: Loción

Loción antitranspirante

Alumbre de potasio, 4 g
Agua destilada, cbp 100 mL
Sig.: Loción antitranspirante

Pastas al agua

Vaselina, 30 g
Óxido de zinc, 10 g
Agua destilada, 10 mL
Sig.: Pasta

Agua destilada, 25 mL
Glicerina, 25 g
Óxido de zinc, 25 g
Talco, 25 g
Sig.: Pasta

Pastas inertes y emolientes

Vaselina, 30 g
Lanolina, 30 g
Talco, 5 g
Óxido de zinc, 5 g
Sig.: Pasta

Glicerolado neutro de almidón, 60 g
Óxido de zinc, 1 g
Sig.: Uso externo

Pastas oleosas

Linimento oleocalcáreo, 100 mL
Sig.: Uso externo

Aceite de almendras dulces, 60 g
Óxido de zinc, 1 g
Sig.: Uso externo

Pastas para bota de Unna

Óxido de zinc, 15 g
Grenetina, 35 g
Agua destilada, cbp 100 g
Sig.: Pasta

Óxido de zinc, 30 g
Grenetina, 30 g
Glicerina, 50 mL
Agua, 90 mL
Sig.: Pasta

Pediculicidas

Vaselina, 30 g
Xilol, 30 gotas
Sig.: Uso externo

Ácido acético, 20 mL
Agua destilada, 100 mL
Sig.: Uso externo

Placebos

Magnesia calcinada, 0.5 g
Para un papel. Hacer 3 iguales

Protectores solares

Vaselina, 90 g
Óxido de zinc, 15 g

booksmedicos.org

Antipirina, 3 g
Sig.: Pomada

Queratolíticos

Vaselina, 30 g
Ácido salicílico, 1 g
Sig.: Pomada

Ácido salicílico, 2 a 10 g
Urea, 10 a 30 g
Cold cream, cbp 100
Sig.: Uso externo

Licor de Hoffman, 100 mL
Ácido salicílico, 1 a 3 g
Sig.: Loción

Cold cream, 30 g
Ácido salicílico, 0.3 a 0.6 g
Sig.: Uso externo

Reductores

Antralina, 0.5 g
Ácido salicílico, 1 g
Urea, 10 g
Alquitrán de hulla, 2 g
Cold cream, cbp 50 g
Sig.: Pomada antipsoriásica

Vaselina, 100 g
Alquitrán de hulla, 3 g
Sig.: Pomada

Alquitrán de hulla puro, 100 g
Sig.: Uso externo

Talcos

Talco de Venecia, 99 g
Mentol, 1 g
Sig.: Talco

Ácido salicílico, 1 g
Ácido bórico, 5 g
Almidón, 20 g
Estearato de zinc, 10 g
Talco de Venecia, cbp 100 g
Sig.: Talco para miliaria

Talco, 50 g
Óxido de zinc, 50 g
Sig.: Uso externo

Toques cáusticos

Podofilina, 4 g
Alcohol, 10 mL
Sig.: Toques

Nitrato de plata, 5 mL
Agua destilada, 10 mL
Sig.: Solución de nitrato de plata

Ácido tricloroacético a saturación, 10 mL
Sig.: Uso externo
Podofilina, 15 a 30 mL
Alcohol o tintura de benjuí, cbp 20 mL
Sig.: Toques

Toques irritantes

Éter sulfúrico, 60 mL
Ácido acético, 2 mL
Sig.: Toques

Esencia de bergamota, 10 mL
Etanol, cbp 100 mL
Sig.: Loción irritante

Esencia de bergamota, 10 mL
Dihidroacetona, 5 mL
Tween 80, 0.5 mL
Etanol, cbp 100 mL
Sig.: Loción irritante

Varios

Timol, 2 mL
Aceite de ricino, 5 mL

Cloroformo (triclorometano), cbp 100 mL
Sig.: Loción ungueal

Timol, 2 mL
Propilenglicol, 5 mL
Etanol, cbp 100 mL
Sig.: Loción ungueal

Ácido salicílico, 3 g
Etanol, 10 ml
Glicerina, cbp 20 mL
Sig.: Solución ótica

Yoduro de potasio, 20 g
Agua destilada, 300 mL
Sig.: Cucharadas

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Guía de principales fármacos sistémicos utilizados en dermatología

Apéndice II

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación en mg			
			Cápsulas	Tabletas	Cuch. (5 mL)	Sol. Inyect.
Diaminodifenilsulfona (dapsona)	Dapsoderm/X Dapzon	Remexa Dermix		50, 100 100		
Cloroquina, difosfato Hidroxicloroquina, sulfato	Aralen Plaquenil	Sanofi-Aventis Sanofi-Aventis		250 200		
Colquicina (colchicina)	Colchiquim Ticolcin	Química y Farmacia Tecnofarma	1†	1		
Gabapentina Pregabalina	Neurontin Lyrica	Pfizer		300-400 25, 75, 150		
Isotretinoína	Oratane Neotrex Trevissage Vastionin Faclynel	Stiefel-GSK Advaita Pierre Fabré Farmapiel Italmex	5, 10, 20 10, 20 10,20 10,20 10,20			
Ivermectina	Mectizan Ivexterm	MSD Valeant		6 6		
Metotrexato	Ledertrexate	Wyeth		2.5		
Prednisona	Meticorten	Schering-Plough		5, 20, 50		
Talidomida	Talizer	Serral		100		

* Ungüento.

booksmedicos.org

Antihistamínicos sistémicos

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación en mg			
			Cápsulas	Tabletas	Cuch. (5 mL)	Amps.
Astemizol	Astesen	Ipal		10	10	
Bilastina	Blaxitec	Pfizer		20		
Cetirizina	Virlix Zyrtec	Glaxo-GSK Armstrong		10 10	5 5	
• seudoefedrina	Virlix-D Zyrtec-D	Glaxo-GSK Armstrong	5/120 5/120			
Cimetidina	Tagamet	Glaxo-GSK		200, 300, 400, 800		300
Clorofeniramina	Clorotrimeton	Schering-Plough	8, 12*	4	2.5	10
Cloropiramina, clorhidrato	Avapena	Sandoz		25		20
Cromoglicato de sodio	Rynacrom	Sanofi-Aventis			4% sol. nasal	
Desloratadina	Aviant	Schering-Plough		5	5	
Difenhidramina	Benadryl	Parke-Davis	25, 50		12.5	
Evastina	Evastel	Sanofi-Aventis		10		
Epinastina	Flurinol	Boehringer-Ingelheim Promeco		20	2 mg/mL	
Fexofenadina	Allegra	Sanofi-Aventis		30, 120, 180		
• seudoefedrina	Allegra-D	Sanofi-Aventis		60/120		
Hidroxicina	Atarax	UCB		10, 25	10	
Isotipendilo	Andantol	Sanfer	12*	4	2	
Ketotifeno	Zaditen	Novartis		1	1	
Levocetirizina	Xuzal	GSK	5			
	Lerpilex	Panalab	5		5mg/mL	
Loratadina	Clarityne Lertamine	Schering-Plough UNDRA		10 10	5 5	
• seudoefedrina	Sensibit Clarityne-D Lertamine-D Sensibit-D	Liomont Schering-Plough UNDRA Liomont	5/120* 5/120* 5/120*	10	5 5/60 5/60 5/60*	
Mizolastina	Mistamine	Galderma	10			
Ranitidina	Azantac Ranisen	Glaxo-GSK Senosiain		150, 300 150, 300	75	50 50

booksmedicos.org

Antimicóticos sistémicos

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación en mg			
			Cápsulas	Tabletas	Cuch. (5 mL)	Amps.
Anfotericina B	Amphocil Amfostat	Lemery Bristol-Myers Squibb				50 50
Caspofungina	Cancidas	MSD			50, 70 IV	
Fluconazol	Diflucan Afungil Oxifungol	Pfizer Senosiain-Altia Armstrong	50, 100, 150 50, 100, 150 50, 100, 150		No disponible	100/50 mL 100
Griseofulvina	Fulcin-Forte Grisovin-FP	Valeant Glaxo-SK		125, 250, 500 125, 250, 500	125	
Itraconazol	Sporanox Isox Itragerm	Janssen-Cilag Senosiain-Cetus ISDIN	100 100 50 (duras)			
Posaconazol	Spriafil Spriafil	Schering-Plough MSD		100	40 mg/mL	
Ketoconazol	Conazol-K Nizoral	Liomont Janssen-Cilag		200 200	 2/mL	
Nistatina	Micostatin	Bristol-Myers Squibb	500 000 U*		100 000 U	
Terbinafina	Lamisil Unasal	Novartis Senosiain	 250	250	100 000	
Voriconazol	Vfend	Pfizer	200 mg	50	200/30 mL	

Antivirales sistémicos en dermatología

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación en mg			
			Cápsulas	Tabletas	Cuch. (5 ml)	Amps.
Aciclovir	Zovirax Cicloferon	Glaxo-GSK Liomont	800* 200	200, 400, 800	200	250
Didanosina	Videx	Bristol-Myers Squibb		25, 100		
Metisoprinol	Isoprinosine Pranosine	Newport Pharma Sanfer		500 500	250 250	
Ribavirina	Vilona Virazide	Valeant Grossman-USV	400 400		100, 40† 100, 40†	100 200
Valaciclovir	Rapivir	Glaxo-GSK		500		
Zalcitabina-DDC	Hivid	Roche		0.375, 0.750		
Zidovudina	Retrovir	Glaxo-SK	100, 250		50	200

booksmedicos.org

Glucocorticoides locales

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación en %		
			Crema	Solución	Sol. capilar
Aclometasona, dipropionato de clioquinol	Synalar-C	Roche-Syntex	0.05/3		
Betametasona, dipropionato de clotrimazol + gentamicina	Diprosone Trioderm	Schering-Plough Schering-Plough	6.4/3 0.05/1/0.1	0.05/2	0.05
Betametasona, valerato clioquinol · fusidato sódico	Betnovate Diprosone-Y Clio-betnovate Fucicort Aceler-co	GSK Schering-Plough GSK Leo Ipal-Anafam	0.1 0.1/3 1/1 2/001 2/001	0.1	0.1
Clobetasol, propionato	Dermatovate Clobesol Clobexpro Topifort	GSK Valeant Galderma Panalab	0.05 0.05 0.05	 0.05%	0.05
Desonida	Desowen Dersupril	Galderma Italmex	0.05 loción	0.05 0.05, gel	
Fluocinolona, acetónido	Synalar	Chinoin	0.1, 0.025		
Fluocinonida · clioquinol · procinonida + ciprocinonida	Topsyn-Y	Chinoin	5 0.05/3 0.009/0.003/0.002		
Fluticasona, propionato	Cutivante Flunutrac	UCB Isdin	0.05 0.05		
Halobetasol, propionato	Tabitral	Glenmark	0.05		
Hidrocortisona	Nutracort Microsona Dernutran Coramantine	Galderma Valeant ISDIN Farmapiel	1 1 1 0.1		
Hidrocortisona, aceponato	Efficort lipo	Galderma	0.12		
Hidrocortisona, butirato	Locoid	Liomont	0.1		
Metilprednisolona, aceponato	Advantan	Intendis	0.1		
Mometasona, fuorato Ácido salicílico	Elomet Elica Metactiv Momate	Schering-Plough Schering-Plough Glenmark Glenmark	0.1 0.1 0.1 1/5	0.1	
Prednicarbato	Peitel	Ferrer	0.25		

booksmedicos.org

Glucocorticoides sistémicos

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación en mg			
			Cápsulas	Tabletas	Cuch.	Amps.
Betametasona+ loratadina	Celestone Celestone pediátrico Celestone soluspan Cronolevel Diprospan Celestamine-NS Celestamine pediátrico	Schering-Plough	 0.25/5*	0.05	 0.25 0.005/1 mL 0.25/2	4 3 5 5
Daflazacort	Calcort	Sanofi-Aventis-Pharma		6, 30	100/5 mL	
Hidrocortisona	Flebocortid	Chinoin				100, 500
Metilprednisolona, succinato sódico	Solu-medrol	Pharmacia-Upjhon				125, 500
Prednisona	Meticorten	Schering-Plough		5, 20, 50		
Prednisolona, fosfato sódico	Fisopred	Sanofi-Aventis			1 mL	
Triamcinolona	Kenacort Kenalog	Bristol-Myers Squibb		No disponible		

Medicamentos tópicos utilizados en dermatología

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación				
			Crema	Solución	Polvo	Champú	Gel
Agua de alibour (sulfato de Cu y Zn)	Dalidome	Advaita			7/61		
	Daribur	Darier			pH 4.7		
Burow solución (acetato de Ca y sulfato de Al)	Domeboro	Serral		 5	pH 2		
5-fluorouracilo	Edudix	Valeant		0.5			
	Efudix-LPS	Valeant		5			
	Brixil	Italmex					
Ácido salicílico	Actikerall	Almiral		0.5/10			
Imiquimod	Aldara	MorePharma	5				
	Aldara 3.75		3.75				
	Omiquidar	Darier	5				
	Imimore	Panalab	5				
Podofilina	Condil	Prod. Terap. Mex.			25		
	Podofilina No 2	Bustillos			25		
Yodopovidona	Yodine-E, Yodine-J, Yodine-SH	Manuell			1	1,1§	
Tacrolimus	Arnaltem	Glenmark		0.1, 0.03			
	Traderma	Advaita		0.1, 0.03			
	Proalid	Italmex		0.1, 0.03			
Pimecrolimus	Elidel	Valeant		1%			
Ivermectina	Presteme	Galderma		10mg			

booksmedicos.org

Inmunomoduladores

Fármaco	Nombre comercial	Laboratorio	Presentación (mg)	Vía
Adalimumab	Humira	Abbott	40	SC
Alefacet	Amevive	Biogen	7.5, 15	IV
Epilimumab	Yerboy	Bristol	50, 200	IV
Etanercept	Embrel	Wyeth	25, 50	SC
Infliximab	Remicade	Schering-Plough	100	IV
Ustekinumab	Stelara	Janssen-Cilag	45, 90	SC
Omalizumab	Xolair	Novartis	300 mg	SC
Dupilumab	Dupixent	Sanofi	200, 300 mg/2mL	SC
Guselkumab	Tremfya	Janssen	100 mg/1mL	SC
Tildrakizumab	Ilumya	Sun pharma	100 mg	SC
Apremilast	Otezla	Celgene	30 mg	VO
Leflunomida	Arava	Sanofi-Aventis	10, 20, 100 mg	VO
Tofacitinib	Xeljanz	Pfizer	5, 10 mg	VO
Rituximab	MabThera	ROCHE	500 mg/50mL	SC/IV

booksmedicos.org

Glosario

A

acantólisis (fig. 38-4) Falta de cohesión entre las células epidérmicas, por pérdida de puentes intercelulares.
acantosis (fig. 4-9) Engrosamiento de la capa de células espinosas.
acnitis Enfermedad facial de origen desconocido, antes considerada una tuberculide.
acrocordón Fibroma péndulo.
acrogeria Síndrome genético de envejecimiento.
acrogeria familiar Escleromixedema y eritroqueratodermia progresiva simétrica.
acromegalia Hipertrofia de piel, tejido celular y huesos en adultos por aumento de hormona del crecimiento.
acroqueratosis Hiperqueratosis de la parte distal de las extremidades.
acrosiringio Parte terminal del conducto excretor sudoral.
Actidione Nombre comercial de la cicloheximida.
actínico Relacionado con la luz solar.
acuagénica *Véase* hidrógena.
acuminado Elevado, que termina en punta.
adenoide De aspecto glandular.
aleuriospora Espora o conidio externo, característica de dermatofitos.
amiantáceo Parecido al asbesto; p. ej., tiña amiantácea.
anaftláctica, reacción *Véase* anafilaxia.
anaftlaxia Reacción alérgica tipo I dependiente de IgE y mediada por citocinas.
anágena Fase activa del pelo, dura 2 a 5 años.
anamnesis Interrogatorio.
anhidrosis Pérdida de la sudoración.
antropóftlo Que tiene humanos como huéspedes.
ARA *American Rheumatism Association*.
arciforme En forma de arco.
Arthus, fenómeno de Reacción inmunitaria por formación de complejos de antígeno-anticuerpo, con daño vascular.
atopia Sensibilidad inespecífica relacionada con aumento de IgE.
atriquia Falta de pelo.
atrofta Disminución o pérdida de tejidos.
autoinmunitario Contra los antígenos propios.
Auzpitz, signo de Signo del rocío sangrante en psoriasis.

B

balanitis Inflamación del glande.
balanopostitis Inflamación del glande y el prepucio.
bálsamo Resina vegetal.
Barr, virus de *Véase* Epstein-Barr, virus de.
basidiobolomicosis Ficomicosis o zigomicosis subcutánea.
Bazex, síndrome de Acroqueratosis paraneoplásica.
Bence-Jones, proteína de Proteína de bajo peso molecular, presente en mieloma.
beriberi Avitaminosis de tiamina.
Besnier, prurigo de Dermatitis atópica.
blefaritis Inflamación de los párpados.
blefarocalasia Caída de los párpados.
Bloom, síndrome de Eritema telangiectásico congénito.
Boeck, sarcoide de Sarcoidosis.
botriomicosis Reacción granulomatosa crónica con producción de granos bacterianos.
Brocq, eritrosis de Eritema pigmentado peribucal.
bromhidrosis Mal olor del sudor.
Bucky, rayos *Véase* Grenz, rayos.
Buerger, enfermedad de Tromboangitis obliterante.
Buftalmus Crecimiento del globo ocular. Agrandamiento del globo ocular secundario a glaucoma congénito.

C

Calmette-Guérin, bacilo de Cepa avirulenta de *Mycobacterium bovis*.
Casal, collar de Signo patognomónico de pelagra en cuello.
Caso Individuo de una población en particular que en un tiempo determinado es sujeto de una enfermedad o evento bajo estudio o investigación.
Castellani, tintura de Tintura de carbolfucsina.
catágena Fase de transición del pelo; dura 1 a 2 semanas.
cerulodermia Melanocitosis dérmica, que produce tinte azulado en la piel.
chalazión Inflamación de la glándula de Meibomio.
chancro Sitio inicial de una infección.
Chédiak-Higashi, síndrome de Síndrome autosómico recesivo con hipopigmentación, hepatoesplenomegalia y susceptibilidad a infecciones.
Chlamydia Bacterias parásitos intracelulares.
cicloheximida Antibiótico antifúngico; nombre comercial: Actidione.
cinetoplasto ADN mitocondrial de *Leishmania*.
citoesqueleto Sistema de filamentos de células de mamíferos.
citofágico Habilidad de una célula para ingerir otra.
citotóxica, reacción Reacción tipo II, con participación de IgM e IgG.
Civatte, cuerpos de Queratinocitos necróticos.

booksmedicos.org

Civatte, poiquilodermia de Pigmentación reticulada, con telangiectasias y atrofia en el cuello.
Clutton, articulaciones de Derrame articular indoloro en sífilis prenatal.
cobertura Proporción de la población que recibe el beneficio de una acción de salud, en relación al total de la población que la necesita. No es porcentaje del cumplimiento de metas.
coloboma Hendidura del iris. Déficit congénito del cierre de la fisura óptica.
Conradi-Hunermann, síndrome de Condrodisplasia congénita punteada.
costo Una medida de lo que se debe gastar (ceder, usar, abandonar) para obtener algo, por medio de compra, de intercambio o de producción.
Cowden, síndrome de Fibromatosis gingival con múltiples hamartomas.
Coxsackie, virus Enterovirus grupos A y B.
craquelé Piel seca con aspecto cuarteado o agrietado.
craurosis Atrofia de la vulva.
crisiasis Depósito de oro en los tejidos.
Crohn, enfermedad de Enfermedad intestinal inflamatoria crónica.
cromatetro Instrumento que mide cambios del color de la piel.
Cronkhite-Canada, síndrome de Pigmentación de manos, poliposis gastrointestinal, alopecia y cambios ungueales.
Crouzon, síndrome de Disostosis craneofacial.
cuperosis Dilatación capilar en una forma de rosácea.
Eritema facial o forma de rosácea.
curetaje Legrado; raspado (del francés *curettage*).
Cushing, síndrome de Hipertrofia suprarrenal.
cutícula Repliegue ungueal; vaina del pelo.
cutis laxa Síndrome de piel flácida; *véase* dermatocalasia.

D

dactilitis Inflamación o infección de un dedo.
Darier-Roussy, sarcoide de Lesión subcutánea sarcoidal.
de Sanctis-Cacchione, síndrome de Xeroderma pigmentoso, aunado a enanismo, microcefalia, retraso mental y ataxia.
decalvans Decalvante, pérdida de pelo.
decúbito, úlcera de Úlcera por presión por reposo prolongado en cama.
dedal, signo de Puntilleo ungueal en psoriasis.
degeneración basóftla Tinción acentuada del colágeno por la hematoxilina.
Degos, síndrome de Papulosis atrófica maligna.
dematiáceo Hongo negro.
d'emblée Aparición súbita; sin pródromos.
dermabrasión Técnica quirúrgica con métodos abrasivos.
dermatocalasia Piel flácida; *véase* cutis laxa.
dermatoglifos Pliegues cutáneos epidérmicos que identifican a cada individuo.
diascopia Examen de la piel con presión de una laminilla de vidrio; *véase* vitropresión.
diastema Espacio entre dos dientes de la misma arcada.
DiGeorge, síndrome de Aplasia de timo y paratiroides.
discromatosis Pigmentación anormal.
discromía Alteraciones pigmentarias.
dishidrosis Erupción vesicular por trastornos de la sudoración; eccema dishidrótico.
dismorfofobia Delirio de dismorfosis.
dismorfosis Preocupación exagerada por defectos imaginarios.
disqueratósico (fig. 59-3) Queratinización anormal o prematura de células epidérmicas.
Diutinum Prolongado, de larga duración.
Donovan, cuerpos de Parásitos en leishmaniasis; *véase* Leishman-Donovan, cuerpos de.
Dowling-Degos, síndrome de Pigmentación reticulada de los pliegues.
Ducrey, bacilo de *Haemophilus ducreyi*.

E

eccema Síndrome reaccional vesiculoso, piel llorosa, dermatitis aguda.
ECHO, virus Virus entéricos (*Enteric Cytopathic Human Orphan*).
ectasia Dilatación de un vaso sanguíneo o linfático.
edema Hinchazón, depósito de agua en los tejidos.
efectividad Proporción que cambia de entre aquellos que reciben un beneficio.
efélide Peca, mancha pigmentaria lenticular.
eftcacia Posibilidad (potencial) de tener impacto.
eftciencia Rendimiento de los recursos.
elastorrexis Rompimiento de fibras elásticas.
eliminación Es la reducción a cero de la incidencia de una enfermedad con mantenimiento indefinido en el tiempo de las medidas de control, mientras no se erradique el agente.
ELISA Valoración inmunosorbente ligada a enzimas.
EMLA Mezcla eutéctica de anestésicos locales: lidocaína y prilocaína.
endemia Presencia o frecuencia usual en la ocurrencia de la enfermedad en una región.
enfermedad emergente Es aquel padecimiento que aparece o se diagnostica por primera vez o cuya incidencia ha aumentado en los últimos dos decenios y tiende a incrementarse en el futuro.
enfermedad reemergente Son aquellos padecimientos conocidos que por alguna razón aumentan después de que experimentaron una disminución significativa de la incidencia.
epidemia Aumento en la frecuencia esperada de cualquier daño a la salud en el humano, durante un tiempo y un espacio determinados. En algunos padecimientos la ocurrencia de un solo caso se considera epidemia. Sinónimo de brote.
epidemiología Rama de la salud pública cuyo propósito es describir y explicar la dinámica de la salud poblacional, identificar los elementos que la componen y comprender las fuerzas que la gobiernan, a fin de intervenir en el curso de su desarrollo natural.

booksmedicos.org

epidermólisis Defecto estructural de fibras de anclaje.
epidermotropismo Migración hacia la epidermis.
Epstein-Barr, virus de Virus de la familia herpesvirus causal de mononucleosis.
épulis Inflamación tumoral de las encías.
eritermalgia *Véase* eritromelalgia.
Eritralgia *Véase* eritromelalgia.
eritromelalgia Eritema doloroso de las extremidades desencadenado por ejercicio o calor.
eritroplasia Eritema de mucosas.
erradicación Desaparición, en un tiempo determinado, tanto de casos de enfermedad como del agente causal.
escleredema Induración posinfecciosa de cara, cuello y tronco.
esclerema *neonatorum* Induración de piel y tejido celular subcutáneo.
escorbuto Avitaminosis C.
escrofulodermia Tuberculosis colicuativa; más correctamente micobacteriosis por *M. scrofulaceum*.
escútula Cazoleta de *favus* constituida por filamentos de *T. schoenleinii*.
espiroqueta Miembro de la familia Spirochaetaceae, que incluye *Treponema* y *Borrelia*.
espongiosis (fig. 4-9) Edema intercelular de epidermis.
estiómeno Lesión destructiva de vulva o clítoris por linfogranuloma venéreo.
estival Relacionado con el verano.
estratiftcar Clasificar en subgrupos.
estrófulo Sinónimo de prurigo o urticaria papular.
eumelanina Melanina de color café-negro.
exocitosis (fig. 48-23) Presencia de células dérmicas en la epidermis.
exostosis Protuberancia ósea benigna por inflamación o traumatismo.

F

facticia Lesión infligida *ex profeso*, artificial o artefacta.
fagedénica Úlcera de extensión rápida.
feohifomicosis Cuadros clínicos producidos por hongos **dematiáceos (negros).**
feomelanina Melanina de color amarillo rojizo.
Fiessinger-Leroy-Reiter, síndrome de Uretritis, artritis e iridociclitis con dermatosis psoriasiforme; *véase* Reiter, síndrome de.
ftlagrina Proteína expresada en la capa córnea.
flebectasia Dilatación anormal de venas.
focomelia Falta congénita de extremidades.
Fogo selvagem Pénfigo endémico brasileño.
Fordyce, gránulos de Glándulas sebáceas amarillentas del borde bermellón.
Fournier, gangrena de Gangrena fulminante de genitales.
Fox-Fordyce, enfermedad de Dermatosis de origen apocrino, que predomina en axilas.
Franceschetti-Jadassohn, síndrome de Pigmentación reticular, hipotricosis y queratodermia palmoplantar.
Frei, enfermedad de Linfogranuloma venéreo.
frinoderma Piel seca con pápulas foliculares por avitaminosis A.
furfurácea Descamación fina, como salvado.

G

galénica, medicina La relativa a preparaciones y fórmulas magistrales.
Gardner, síndrome de Quistes epidermoides y poliposis del colon.
geodo Cavidades líticas óseas; p. ej., por micetoma.
Ghon, complejo de Complejo primario tuberculoso pulmonar.
Giannotti-Crosti, síndrome de Acrodermatitis papular infantil.
glabra Lisa, sin pelos.
Gorlin-Goltz, síndrome de Síndrome de los nevos basocelulares.
Goltz-Gorlin, síndrome de Hipoplasia dérmica focal con polidisplasia o síndrome de Goltz.
Gottron, síndrome de *Véase* acrogeria familiar.
Gougerot-Ruiter, síndrome de Vasculitis leucocitoclástica.
Graham-Little, síndrome de Probable variedad de liquen plano pilar.
grano Forma parasitaria de enfermedades por actinomicetos; p. ej., micetoma, actinomicosis.
granuloma eosinóftlo multifocal *Véase* Hand-Schüller-Christian, síndrome de.
Grenz, rayos Rayos X limítrofes.
Grenz, zona de Zona no afectada de la dermis por debajo de la epidermis ante diferentes dermatosis.
Grover, enfermedad de Dermatosis acantolítica transitoria o persistente.

H

hamartoma Tumor benigno compuesto de tejido normal, pero inapropiado para el sitio, mezclado anormalmente, o con crecimiento excesivo. En sentido amplio, anomalía nevoide. Malformación focal benigna constituida por una mezcla anormal de elementos tisulares normales; semeja una neoplasia pero se produce por desarrollo defectuoso de un órgano.
Hand-Schüller-Christian, síndrome de Forma de histiocitosis de células de Langerhans.
hapteno Sustancia de bajo peso molecular que por sí misma no induce formación de anticuerpos.
Harada, síndrome de Uveítis, meningoencefalitis, coroiditis, sordera, alopecia y despigmentación o síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.
Hartnup, enfermedad de Trastorno metabólico con pelagra y ataxia cerebelosa.
Heberden, nódulos de Presentes en articulaciones interfalángicas de las manos, indican osteoartritis.
Hebra, prurigo de Se describió en judíos pobres en Viena; posiblemente era una urticaria papular o prurigo por insectos.
hermana Mary Joseph, nódulo de la Metástasis umbilical de neoplasias intraabdominales.

booksmedicos.org

herpetiforme Grupo de vesículas que simulan herpes.
heterocromía Presencia de dos o más colores, cuando sólo uno es normal.
hidroa Enfermedad vesicular.
hidrógena Causada por contacto con agua; p. ej., urticaria.
hidrópica, degeneración *Véase* licuefacción de la basal.
hipergranulosis Aumento de grosor de la capa granulosa.
hiperqueratosis Aumento de grosor de la capa córnea.
hirsutismo Crecimiento del pelo en mujeres, con modelo masculino.
histiocitosis Proliferación de histiocitos.
histiocitosis X Nombre antiguo para las histiocitosis de células de Langerhans.
holocrina, glándula Glándula sebácea cuya secreción se forma con la desintegración de las células glandulares.
Horner, síndrome de Enoftalmos, miosis, ptosis y falta de sudoración.
Howel-Evans, síndrome de Queratodermia palmoplantar con carcinoma del esófago.
Hurler, síndrome de Mucopolisacaridosis.
Hutchinson, signo de Extensión del pigmento en melanoma.

I

iatrotropismo, fenómeno de Involución de lesiones causada por un estímulo inespecífico.
ictericia Pigmentación amarilla por pigmentos biliares.
ictiol Forma de alquitrán derivado de peces fosilizados.
ide Lesión a distancia de la primaria; p. ej., tricofítide.
idiopático De causa desconocida.
impacto Cambio en la salud de una población como resultado de una acción específica.
incidencia Aquella que tiene como numerador el número de casos nuevos ocurridos durante un periodo determinado, entre el número de personas de la población expuesta al riesgo (denominador). Por lo general, se expresa en términos del número de casos por 1 000 o 100 000 habitantes y por año.
incontinencia del pigmento Caída del pigmento.
incontinentia pigmenti Genodermatosis ligada al cromosoma X por mutación del gen NEMO.
infección Entrada y desarrollo o reproducción, de un agente patógeno en un organismo.
infección nosocomial Multiplicación de un patógeno en el paciente o en el trabajador de la salud que puede o no dar sintomatología, y que fue adquirido dentro del hospital o unidad médica.
infestación El alojamiento, desarrollo o reproducción de artrópodos en la superficie del cuerpo o en la ropa de personas o animales.
intertrigo Inflamación de pliegues.
intervalo Amplitud de valores dentro del cual queda un valor. Sinónimo: rango.
isquemia Insuficiencia arterial.
Ixodes Género de garrapatas.

J

Jadassohn-Lewandowsky, síndrome de Paquioniquia congénita de tipo I.
Jarisch-Herxheimer, reacción de Exacerbación de enfermedad infecciosa por tratamiento específico con liberación de antígenos.
Job, síndrome de Hipergammaglobulinemia E con eccema.

K

Kawasaki, enfermedad de Síndrome mucocutáneo y de ganglios linfáticos.
KID, síndrome Queratitis, ictiosis y sordera.
Köbner, fenómeno de *Véase* Koebner, fenómeno de.
Koch, enfermedad de Tuberculosis.
Koebner, fenómeno de Producción de lesiones isomorfas por traumatismos.
Kogoj, pústula de Pústula epidérmica espongiforme con polimorfonucleares ante psoriasis.
Kveim, prueba de Intradermorreacción para sarcoidosis.
kwashiorkor Desnutrición proteínica.
Kyrle, enfermedad de Hiperqueratosis folicular que penetra la dermis.

L

lacaziosis Enfermedad de Lobo.
lagoftalmos Caída de párpado inferior.
LAMB, síndrome Sigla de *l*entigines (lentigos), mixoma *a*uricular, mixomas *m*ucocutáneos, nevo azul (b*lue nevus*) o *Carney complex*.
Langer, líneas de Líneas de clivaje (separación) de la piel.
Langerhans, células de Células dendríticas negativas para *dopa*, presentes en epitelio, y de origen mesodérmico.
lanugo Pelo fino fetal.
láser Sigla lexicalizada de *l*ight *a*mplification by *s*timulated *e*mission of *r*adiation.
Laugier-Hunziker, síndrome de Pigmentación de la mucosa bucal, los labios y las uñas.
LAV, virus Virus relacionado con linfadenopatía (HTLVIII); nombre original del HIV.
Leishman, cuerpos de Amastigotes de *Leishmania*.
Leishman-Donovan, cuerpos de Amastigotes de *Leishmania*.
lentigo Mácula pigmentada.
Leopard, síndrome Acrónimo de *l*entigines (lentigos), anormalidades *E*EG, hipertelorismo *o*cular, estenosis de arteria *p*ulmonar, *a*normalidades de genitales, *r*etraso del crecimiento, y sor*d*era.
Letterer-Siwe, enfermedad de Histiocitosis aguda generalizada con lesiones de eccema seborreico.
leucodermia Manchas acrómicas.
leucomelanodermia Manchas acrómicas e hipercrómicas.
leucoplaquia Placas blancas en mucosas.
Lewandowsky, tubercúlide rosaceiforme de Tubercúlide facial.
Lewandowsky y Lutz, enfermedad de Verrugas disqueratósicas congénitas.

booksmedicos.org

Lewandowsky-Lutz, síndrome de Epidermodisplasia verruciforme.
Libman-Sacks, endocarditis de Endocarditis verrugosa relacionada con lupus sistémico.
licuefacción de la basal (fig. 49-26) Vacuolización de las células basales, con pérdida de la demarcación entre epidermis y dermis.
Lisch, nódulos de Hamartomas pigmentados del iris, en neurofibromatosis.
livedo Mancha cianótica reticulada.
Lobo, enfermedad de Lobomicosis o lacaziosis.
Löffler, síndrome de Infiltración pulmonar transitoria con eosinofilia.
loxoscelismo Forma de aracnoidismo por Loxoscelidae.
lúes Sífilis.

M

macroquelia Crecimiento de labios.
Maffucci, síndrome de Discondrodisplasia con hemangioma.
magnitud Indica el tamaño del problema. Se expresa por la incidencia, prevalencia, mortalidad y años de vida potencial perdidos. Es uno de los criterios epidemiológicos para definir prioridades en salud pública.
Mantoux, prueba de Intradermorreacción con tuberculina.
Marfan, síndrome de Tejido conjuntivo caracterizado por aracnodactilia y alteraciones oculares y cardiovasculares.
Martorell, síndrome de Arteritis de Takayasu.
Martorell, úlcera de Úlcera de piernas por hipertensión.
mastocito Célula mesenquimatosa con gránulos metacromáticos.
Mees, líneas de Estrías transversales en uñas por intoxicación por metales (arsénico) o enfermedades sistémicas.
Meibomio, glándulas de Glándulas sebáceas modificadas del tarso.
Melkersson-Rosenthal, síndrome de Parálisis facial, queilitis, edema facial y lengua escrotal.
Menkes, enfermedad de Pelo lanoso con defectos del metabolismo del cobre.
Merkel, célula de Célula situada en la capa basal, con gránulos característicos.
mexámetro Instrumento que mide cambios del color de la piel.
miasis Enfermedad causada por larvas de dípteros.
Miescher, granuloma de Granuloma histiocítico en empalizada.
milia plural de *milium*.
Milian, atrofta de Atrofia blanca de piernas por insuficiencia venosa.
miliar Semejante a granos de mijo, o diseminado.
***milium*, quistes de** Quistes epidérmicos puntiformes
mioma Tumor benigno de músculo.
Monsel, solución de Solución de sulfato férrico con propiedades coagulantes.
Montgomery, tubérculos de Glándulas apocrinas de la areola, que crecen durante el embarazo.
morbilidad Tiene como numerador el número de enfermos en una población determinada durante un periodo y lugar específicos y el denominador representa la población donde ocurrieron los casos. Se expresa como una tasa de incidencia y prevalencia, puede ser general o específica.
morbiliforme Parecido al sarampión.
morfea Esclerodermia circunscrita.
morsicatio buccarum Hábito de morderse la mucosa bucal.
mortalidad Tiene como numerador el total de defunciones producidas en una población en un periodo determinado, y el denominador representa la población donde ocurrieron las muertes. Se expresa como una tasa, puede ser general o específica.
mosaico Arreglo en pequeñas piezas, en genética tiene el mismo sentido que quimera.
Muir-Torre, síndrome de Neoplasias múltiples de glándulas sebáceas, y tumores viscerales.

N

Naegeli, síndrome de *Véase* Franceschetti-Jadassohn, síndrome de.
Naevus *Véase* nevo.
NAME, síndrome Síndrome que conjuga *n*evos, mixoma *a*uricular, neurofibroma *mi*xoide, y *e*félides.
naranja, piel de Induración de la piel en carcinoma de mama.
necrobiosis Muerte celular en la parte media de un tejido vivo.
necrólisis Destrucción por necrosis.
Neisseria Género de un diplococo (*N. gonorrhoeae*).
NEVIL Acrónimo de *ne*vo *v*errugoso *i*nflamatorio *l*ineal.
nevo Hamartoma cutáneo.
Nezelof, síndrome de Inmunodeficiencia con aplasia de timo, leucopenia, e infecciones virales y pulmonares recurrentes.
Nicholas-Favre, enfermedad de Linfogranuloma venéreo.
Nikolsky, signo de Separación epidérmica por presión.
Nitidus Brillante.
NNN, medio Medio de agar-sangre para cultivar *Leishmania* (Nicolle, Novy, McNeal).
numular En forma de moneda.

O

O'Brien, granuloma de Granuloma actínico.
obliterans Destructivo, obliterante.
ocre Pigmentación marrón por depósito de hierro.
ocronosis Pigmentación grisácea por depósitos de ácido homogentísico en tejido conjuntivo y cartílagos; ocurre ante alcaptonuria y por exposición a fenoles.
oftasis Alopecia *areata* en forma de serpiente.
Ofuji, enfermedad de Foliculitis pustulosa eosinófila.
onicogrifosis Curvatura ungueal excesiva en forma de cuerno.
onicosquizia Separación en capas de la uña.
onicotilomanía Manía de morderse las uñas y arrancarse los pelos.
oniquia Inflamación de la matriz ungueal.

booksmedicos.org

Oroya, ftebre de Bartonelosis, se observa en Perú.
Osler, nódulo de Lesiones eritematosas de manos y pies, acompañan a la endocarditis bacteriana.
Osler-Rendu-Weber, síndrome de Telangiectasia hemorrágica hereditaria.
Osmhidrosis *Véase* bromhidrosis.
ostráceo Parecido a concha de ostra.

P

pandemia Epidemia que alcanza grandes extensiones geográficas en forma casi simultánea o con desplazamiento rápido o lento de un continente a otro.
pangeria Envejecimiento prematuro generalizado.
papiloma Tumor vegetante.
papilomatosis Crecimiento vertical de las papilas.
Papovavirus Virus de *pa*piloma *po*lioma *va*cuolizante.
paquidermoperiostosis Osteoartropatía hipertrófica con engrosamiento cutáneo.
paraqueratosis Presencia de núcleos en la capa córnea.
Pasteurella *Yersinia*.
patergia Reactividad anormal cutánea.
patogenicidad Capacidad de un agente de inducir enfermedad.
Paul Bunnell, anticuerpos de Anticuerpos heterófilos característicos de mononucleosis.
Pautrier, microabscesos de Microabscesos linfocíticos intraepidérmicos ante micosis fungoide.
peliosis Púrpura.
perléche Queilitis angular.
perstans Persistente.
piezogénicas, pápulas Pápulas del pie por hernia de grasa.
pili torti Pelo torcido.
Pinkus, tumor de Tumor fibroepitelial premaligno.
placebo Sustancia inactiva que induce respuesta psicológica por sugestión.
plica Pliegue.
plica polónica Pelo ensortijado con aspecto de madeja de lombrices.
Plummer-Vinson, síndrome de Disfagia, glositis, coiloniquia, anemia ferropénica.
poiquilodermia Atrofia, pigmentación y telangiectasias.
poliosis Pelo blanco.
pomada Untura, originalmente con manzanas.
prevalencia Número de casos con respecto al total de personas de una población expuesta al riesgo, durante un periodo especificado, referidos a una constante (1 000, 10 000, 100 000).
proftlagrina Proteína expresada en gránulos de queratohialina.
progeria Envejecimiento prematuro.
proporción Es una fracción referida a 100, o "por ciento".
Proteus, síndrome de Malformaciones hamartomatosas multisistémicas con hemangioma.
prototecosis Infección por algas del género *Prototheca*.
prurito Sensación que induce al rascado.
psicodermatosis Enfermedades psicocutáneas.
pterigión Defecto triangular de la uña en forma de ala; lesión conjuntival.
pterygium *Véase* pterigión.

Q

queratina Proteína fibrilar.
querión Tiña inflamatoria.
Quinke, edema de Angioedema.

R

rabdomioma Tumor de músculo estriado.
ragadías Fisuras alrededor de los labios.
ránula Quiste de la mucosa bucal.
rash Anglicismo para cualquier exantema; erupción.
RAST *R*adio *a*llergosorbent *t*est.
Raynaud, enfermedad de Fenómeno de Raynaud primario idiopático.
Raynaud, fenómeno de Vasospasmo digital paroxístico.
razón El cociente que se obtiene de la relación entre dos números.
real, enfermedad Porfiria *variegata*.
Reed-Sternberg, células de Células características de la enfermedad de Hodgkin.
Refsum, síndrome de Deficiencia de ácido fitánico oxidasa.
Reiter, síndrome de *Véase* Fiessinger-Leroy-Reiter, síndrome de.
Rendu-Osler-Weber, síndrome de *Véase* Osler-Rendu-Weber, síndrome de.
reservorio Hombre, animal, artrópodo, planta, suelo o materia orgánica inanimada en donde normalmente vive y se multiplica un agente infeccioso, y del cual depende para su supervivencia, y donde se reproduce de manera que pueda ser transmitido a un huésped susceptible.
reticulado Con aspecto de malla.
retiforme En forma de red.
Rickettsia Organismo cocobacilar pequeño, transmitido por artrópodos.
Riehl, melanosis de Pigmentación de la cara y el cuello, quizá por cosméticos; se presentó durante la Primera y Segunda Guerras Mundiales.
riesgo epidemiológico A la probabilidad que tiene una persona o población de enfermar o morir de una determinada enfermedad debido a factores endógenos y/o exógenos en un lugar y tiempo determinados.
rinosporidiosis Micosis granulomatosa de la mucosa nasal por *Rhinosporidium seeberii*.
Romberg, síndrome de Hemiatrofia facial progresiva.
Rothman-Makai, síndrome de Paniculitis circunscrita.
Rothmund-Thomson, síndrome de Poiquilodermia, cataratas y otros defectos.
rotunda Redondeada.
Rowell, síndrome de Lupus eritematoso con eritema polimorfo.
Rud, síndrome de Enanismo, hipogonadismo, retraso mental y anemia.
Ruhpus Cuando coexisten lupus y artritis.
Ruiz-Maldonado, síndrome de Facomatosis, pigmento vascular.

booksmedicos.org

S

Sabouraud, agar de Medio de cultivo que contiene peptona y dextrosa.
Samman, síndrome de Síndrome de las uñas amarillas.
Sanarelli-Shwartzman, fenómeno de Necrosis en el sitio de inyección de una endotoxina, tras inyección de la misma por vía intravenosa.
sarcoidosis Enfermedad multisistémica con granulomas no caseosos.
sarcoma Tumor maligno de origen mesenquimatoso.
Schäfer, síndrome de Paquioniquia congénita con anormalidades oftalmológicas.
seborrea Secreción abundante de sebo.
serpiginoso Que se extiende de manera arciforme.
seudopelada Pérdida parcial del pelo.
Shulman, síndrome de Fascitis eosinofílica.
sicosis Foliculitis de la barba.
siringocistadenoma Tumor de la porción ductal de la **glándula sudorípara.**
Splendore-Hoeppli, fenómeno de Reacción de antígeno anticuerpo manifestada por depósito de una sustancia eosinófila.
Stewart-Treves, síndrome de Linfangiosarcoma posmastectomía radical.
Still, enfermedad de Artritis reumatoide juvenil.

T

tabes dorsal Neurosífilis.
Takayasu, arteritis de Arteritis obliterante.
taquiftlaxia Mejoría rápida, seguida de reaparición de **manifestaciones clínicas.**
tasa La que relaciona los eventos ocurridos con la población expuesta al riesgo (susceptibles). Para su comparación y expresión se describe en términos de un periodo específico y de una constante, como 1 000, 10 000 o 100 000.
tasa de ataque Número relativo de casos con respecto al total de personas expuestas, durante un periodo especificado, expresada generalmente en por ciento.
tasa de letalidad Número relativo de defunciones con respecto al total de casos, durante un periodo especificado, expresada normalmente en por ciento.
tatuaje Pigmentos extraños en la dermis; accidental o voluntario.
telógena Fase de reposo del pelo; dura 3 a 4 meses.
teratógeno Agente capaz de causar anormalidades en el embrión o feto.
terebrante Taladrante, perforante.
tesaurismosis Enfermedad por acumulación de sustancias.
Thévénard, síndrome de Acropatía ulceromutilante.
tonoftlamentos Filamentos intermedios de citoesqueleto.
tracoma Infección de la conjuntiva y córnea por *Chlamydia trachomatis*.
tricobezoar Síndrome obstructivo por deglución de pelo.
tricoptilosis Hendiduras longitudinales del pelo; orzuelos.
tricorrexis Fractura intermedia del pelo.
tricotilomanía Manía de arrancarse los pelos.
triquilémico Que se origina a partir de la cubierta externa del folículo o triquilema.
tungiasis Infección por *Tunga penetrans*.
Tyson, glándulas de Glándulas sebáceas aberrantes del prepucio.

U

uleritema ofriógeno Queratosis pilar atrófica que afecta el área de las cejas.
ungüento Preparación semisólida, grasosa que incorpora una resina.
Unna, nevo de Mancha salmón.
Urbach-Oppenheim, enfermedad de Necrobiosis lipoídica.
Urbach-Wiethe, síndrome de Lipoidoproteinosis.
urticariano Relativo a la urticaria; con ronchas.

V

variabilis Variable, cambiante.
variable Característica o atributo que cambia, esto es, que asume valores diferentes, que "varía".
vector Ser viviente (insecto, roedor) que asegura la transmisión de un agente infeccioso. Si se erradica el vector desaparece la enfermedad.
vegetante Papilomatoso, exuberante.
vello Pelo fino en toda la superficie corporal.
Venenata Envenenamiento; se aplica a dermatitis por irritante primario.
venéreo De transmisión sexual.
vermiculado Como surcos de gusanos; aspecto comido por gusanos.
vernix caseosa Material caseoso sobre la piel del feto o recién nacido.
verruga Excrecencia con papilomatosis e hiperqueratosis.
Verruga peruana Bartonelosis cutánea.
Vidal, enfermedad de Liquen simple.
Vincent, angina de Angina ulceromembranosa (gingivitis ulcerosa) por infección por fusoespiroquetas.
virulencia Grado de patogenicidad de un agente infeccioso, indicado por las tasas de letalidad, o por su capacidad para invadir y lesionar los tejidos del huésped, o por ambos parámetros.
vitropresión Presión con portaobjetos.
Vogt-Koyanagi, síndrome de *Véase* Harada, síndrome de.
Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de Iridociclitis, coroiditis, sordera, vitiligo y alopecia.
Vohwinkel, síndrome de Queratodermia mutilante hereditaria.
von Zumbusch, eritrodermia de Psoriasis pustular generalizada.
vulgaris Común, ordinario.

W

Waardenburg, síndrome de Piebaldismo, desplazamiento lateral del canto medio, hipertrofia de la raíz nasal y otros defectos.
Waldenström, síndrome de Púrpura hiperglobulinémica idiopática.

booksmedicos.org

Waterhouse-Friderichsen, síndrome de Septicemia meningocócica fulminante con insuficiencia suprarrenal aguda.

Weber-Christian, enfermedad de Paniculitis febril no supurativa.

Wegener, granulomatosis de Destrucción granulomatosa del aparato respiratorio, arteritis necrosante y glomerulitis.

Werlhof, enfermedad de Púrpura trombocitopénica idiopática.

Werner, síndrome de Pangeria con estatura corta, cataratas, cambios esclerodermiformes, enfermedad vascular y diabetes.

Whitfteld, ungüento de Compuesto con ácidos salicílico y benzoico.

Wickham, estrías de Patrón reticulado de pápulas de liquen plano.

Wiskott-Aldrich, síndrome de Púrpura trombocitopénica, eccema e infecciones recurrentes.

X

xerosis Piel seca.

Y

Yersinia (sinónimo) *Pasteurella*.

Z

zapa, piel de Colagenomas de esclerosis tuberosa, *peau de chagrin*.

Zinsser-Cole-Engman, síndrome de Disqueratosis congénita.

zoonosis Infección o enfermedad infecciosa transmisible, en condiciones naturales, de los animales vertebrados a los humanos.

booksmedicos.org

Índice alfabético

***Nota*:** Los números con "*f*" y "*c*" hacen referencia a las páginas con figuras y cuadros.

A
Absceso(s), 10, 11*f*, 28
  intraepidérmicos, 209
  parodontales, 382
  uretrales, 291
Abuso de glucocorticoides, 22
Acanthamoeba, 309
Acantólisis, 16*c*
Acantosis *nigricans*, 649, 650*f*
  acral, 650
  benigna, 650
  concurrente con alteraciones endocrinas, 651
  grave, 650*f*
  inducida por medicamentos, 651
  lesiones, en pliegues, 651*f*
    orales, 651*f*
  maligna, 650, 651*f*
  relacionada con obesidad, 650
  sindromática, 651
  unilateral o nevoidea, 650
  y obesidad, 650*f*
Ácido, azelaico, crema de, 34
  acetilsalicílico (aspirina), 63
  aminolevulínico, 36
  araquidónico, 68
  fusídico, 67, 76, 358
  hialurónico, 36
  oleico, 68
  3-*cis*-retinoico, 36
  tricloroacético, 18, 36, 388
Acitretina, 241, 245, 636
Acné, activo, tecnologías para el, 1051
  comedónico, 28, 29*c*, 35
  con corticoestropeo, 109
  conglobata, 36, 241, 397, 403
  excoriado de las jóvenes, 31
  fulminans, 31, 31*f*, 36
  inflamatorio, 28
  inverso, 31*f*, 403
  leve, 34, 35
  moderado, 35
  neonatorum e *infantil*, 31
  no inflamatorio, 28
  nódulo-quístico, 28
  premenstrual, 28
  pustuloso, 28
  queloideo, 28, 31*f*, 36
  troncal, 37
  vulgar, 27
  y anormalidades endocrinas, 31
Acrivastina, 20, 59
Acrocordones, 719, 905
Acrodermatitis enteropática, 57, 66, 340
Actinomicosis, 404
Adenopatía regional intensa, 460
Afección ocular, 430
Aftas, 93, 305, 583
  mayores, 584
  menores o herpetiformes, 583-584
  orales, 584*f*
  úlceras orales en la enfermedad de Behçet, 979
  verdaderas o vulgares, 867
Aftoides, 867
Aftosis, 867
  recurrente, 894
Albinismo, ocular, 138-139
  oculocutáneo, 138
    tipos I a IV, 137
  parcial, 140
  rasgos característicos, 138*f*
  tipo I tirosinasa-negativo, 137
  universal, 137, 138*f*
Albino amarillo, 138
Albinoidismo, 138, 141
Algias zosterianas, 597
Alopecia triangular, congénita, 358*f*
  temporal congénita, 358
Angiofibroma, 320, 641
  cutáneos, 320
  faciales, en la adolescencia, 321
    en la edad adulta, 321
Angiomatosis bacilar, 939
  o epitelioide, 310
Algodoncillo, 526-527
Alitretinoína oral, 405, 973
Alopecia(s), 1, 22, 339, 721-733
  androgenética, 721*c*
  areata, 721*c*, 724, 730
  atrófica por aplasia, 349
  biopsia, 726
  cambios ungueales, 731
  cicatrizales, 339, 721, 726
    adquiridas, 726
    congénitas, 726
  difusa o reticular, 176, 731
  forma, androgenética, 731
  difusa, 731-732
  reticular, 731
  sisaifo, 731
  universal o de las cejas, 733
  incógnita, 730-731
  microanálisis de rayos X, 723
  microscopio óptico, 727
  no cicatrizales, 721
    difusas, 722
    localizadas, 721
  perinevoide, 730
  permanente, 356
  por desarrollo folicular anormal, 724
  por tracción, 721*c*, 726, 726*f*
  rotura del tallo del pelo, 721*c*, 722
  total, 730
  triangular temporal congénita, 358, 721*c*
  universal, 731, 732*f*
Amebiasis cutánea, 447, 463
Amígdala lingual, 883
Amiloidosis, bifásica o maculopapular, 655-656
  cutánea, 654-659
  cutis discrómica generalizada familiar, 656
  discrómica, 655-656
  macular, 657, 658
  nodular o tumefacta, 656
  relacionada con síndromes heredofamiliares, 657
  sistémica, 657
Amimia facial, 195
Amoniaco, 6, 46*c*, 64
Ampolla acantolítica epidérmica suprabasal, 209*f*
Ampolla o flictena, 10
Anestesia, bloqueo nervioso, 1023
  cutánea, 1011*c*
  general, 1041
  local, 1023, 1041
  técnica tumescente, 1023
  tópica, 1023
  y láser, 1041
Anetodermia, 191
Angina ampollar hemorrágica (ABH), 864
Angioedema, 85*c*, 124-125

booksmedicos.org

Angioma(s), 321, 786
en cereza, 775, 900
en penacho-angioblastoma de Nakagawa, 777
planos, 9
Angiomatosis, 311, 376
Angioqueratomas, 777, 900
de Fordyce, 907
de Fabry, 907
Anhidrosis, 362
Anodoncia, 363
Anoniquia, 94, 362, 740
Antiandrógenos, 35
Antibióticos, 23, 35
tópicos o sistémicos, 341, 782
y antiinflamatorios, 223
Anticardiolipina, 175*c*
Antiepiligrina, anticuerpos, 865
Antihistamínicos, 46*c*, 47*c*, 51
clásicos y fármacos relacionados, 21*c*
Antimaláricos, 945, 974
Antimicóticos, 23, 886
sistémicos, 912
Antimicrobianos, 20, 28, 34
Antipalúdicos, 969, 974-975, 975*f*
Antipruriginosos, 20
Antisépticos, 42, 739, 749
orales, 864
por vía tópica, 894
Antivirales, 894, 1041
Ántrax, 391, 401, 416-418, 461
cutáneo, 417
edema maligno, 417, 417*f*
pústula maligna, 417, 417*f*
estafilocócico, 401
pulmonar, 416-417
natural, 417
por bioterrorismo, 417
Aparato ungueal, 4, 4*f*
Aplasia *cutis*, 339, 341, 356-358
cerebri, 356
en piel cabelluda, 356*f*
lesión en H, 357*f*
Areola vesicular de Chaussier, 417
Argiria, 9, 99, 156, 162*f*, 162-163
forma sistémica, 162
Articulaciones, hiperelasticidad de las, 372
Artralgias, 29, 176, 417
Artritis gotosa, aguda, 662
crónica, 661-662
reactiva o síndrome de Reiter, 908
reumatoide, 663
Asepsia y antisepsia, 14, 1023
Aspecto, antiestético, 248
atrófico, 264, 264*f*
de "cielo estrellado, 473*f*
de bofetada, 456
de encaje, 514, 514*f*
de piedra pómez, 474
eccematoso, 74, 236
esclerodermiforme, 241
geográfico, 422
yesoso, 169, 249
Astringentes, 18
Ataque visceral, 196
Atriquia con lesiones papulares, 721*c*
Atrofia, 9, 11, 110
blanca, 962, 967
brillante, 188
cutánea, 110
de glándulas sebáceas, 143
epidérmica, 16, 107
lagrimal, 94
muscular, 104
macular, 192
Atrofodermia, idiopática progresiva de Pasini y Pierini, 192
lineal de Moulin, 193
Autocitotoxicidad, teoría de la, 130
Autoeccematización, 74, 146
Azatioprina (AZA), 23, 36, 84*c*, 93, 438, 659
Azelastina, 20, 355

B
Bacillus anthracis, 418*f*
Bacilo bovino atenuado o de Calmette-Guérin, 443
Bacilos ácido-alcohol resistentes, 434*f*
Balanitis, 906
de Zoon, 906
plasmocelular, 812
por *Candida*, 906
xerótica o liquen escleroso atrófico, 906
Banda lúpica, 170
Bartonella henselae, 306*c*, 310
Bartonella quintana, 464
Bazex, síndrome de, 811*f*
Bebé colodión, 324*f*
Benzoílo, peróxido de, 23
Beso de ángel, 777
Bexaroteno, 733, 851
Bioingeniería, inmunomoduladores por, 969*c*
Biopsia, 34, 907, 916, 940
con ácaros en epidermis, 475*f*
de piel, 907
de superficie con cianoacrilato, 34, 41
en sacabocados, 778
excisional, 862
incisional, 862
por aspiración con aguja fina, 785
por rasurado, 905
Blefaritis marginal, 69
Blefarofima, 40
Blefaroplastia de parpados superiores, 1046
Blenorragia, 290
Borrelia burgdorferi, 188
Borrelia, linfocitoma por, 455
Borreliosis de Lyme, 391, 455-457
biopsia en la, 457*f*
Botones de aceite, 32
Braquioniquia, 740
Bromoderma, 85, 87*f*
Bulbo, 4*f*

C
Cabello, aumento de la pérdida del, 721*c*, 726
Calcinosis *circunscripta*, 183
Calcinosis *cutis*, 183
Calcinosis *universalis*, 183
Callosidades, 633
Calvicie común, 724
Candida, 512-513
Candida albicans, 525
factores de virulencia de, 526*c*
cambios fenotípicos, 526*c*
formación de hifas, 526*c*
hidrofobicidad, 526*c*
mimetismo, 526*c*
moléculas de virulencia, 526*c*
producción de enzimas líticas, 526*c*
rapidez de crecimiento, 526*c*
requerimientos nutricionales, 526*c*
tigmotropismo, 526*c*
Candidiasis, 254, 525, 869
Candidosis, 525-531
bucofaríngea, 531
de los pliegues, 527
diseminada en lactante con sida, 530*f*
lesiones satélite por, 66*f*
mucocutánea crónica, 528, 529-530*f*
neonatal, 530
oral, 526*f*, 530
sistémicas, 530
Canicie súbita, 730-731
Carbunco, 401, 416-418
Carcinoma basocelular, 814-821
forma, fibroepitelial, 815
morfeiforme o esclerodermiforme, 816
pagetoide, 815
seudoquística, 815
terebrante, 815, 817*f*
tumoral, 815
tumoral ulcerada, 815
nevoide, 820
pigmentado, 818*f*, 819
ulcerado, 817*f*
variedades pigmentadas, 815
Carcinoma, basoepidermoide, 828
basoescamoso, 828
verrugoso, 825
Carcinoma epidermoide, 442, 502, 560*f*, 641, 823-829
forma, nodular (tumoral) queratósica, 824
superficial, 824
ulcerosa, 824
vegetante o verrugosa, 824
oral, 825
Célula(s), de Langerhans, 1
de Merkel, 1, 311
de Mikulicz, 573
de Sézary, 593, 650
de Virchow, 428
dendríticas (melanocitos), 1

booksmedicos.org

en bolsa de canicas, 583, 590, 598
fantasma, 759-760
Celulitis, 393, 397, 399
Cerulodermia, 156
Cetirizina, 20
Chancro, multiples en la piel del pene, 283*f*
multiples en prepucio, 283*f*
pintoso, 164, 165*f*
sifilítico, 282*f*
verdadero lingual, 283*f*
Chancroide, 294
lesión en beso, 295*f*
lesión en muslo, 295*f*
úlcera escrotal, 295*f*
Choque tóxico, síndrome de, 100, 617
Cianosis, 9, 9*f*, 177
Cicatrices, corrección de, 1028
en caja (boxcar), 32
en picahielo (*ice pick*), 32
en rollo (*rolling*), 32
hipertróficas, 36
Cicatriz, 9-10, 11
Cicatrización por primera intención, 1024
Cicatrización por segunda intención, 400, 405
Ciclofosfamida, 939
Ciclosporina A, 941
hiperplasia o aumento gingival por, 882
Cimex, 113
Cimiciasis, 113
Cirugía cosmética, 1025-1029
corrección de cicatrices, 1028
depilación láser, 1043
electrólisis, 1028
endermología, 1028
exfoliación química, 1025
media, 1026
profunda, 1026
superficial, 1025
implantes, definitivos o no absorbibles, 1027
semiabsorbibles o mixtos, 1027
temporales o absorbibles, 1027
láseres, ablativos (no fraccionados), 1046
con aplicaciones en cirugía dermatológica, 1046
en dermatología, 1038
fraccionados, 1044
para lesiones pigmentadas, 1041
para lesiones vasculares, 1041
mascarillas, 1027
materiales de relleno o implantes, 1027
definitivos o no absorbibles, 1027
semiabsorbibles o mixtos, 1027
temporales o absorbibles, 1027
nuevas opciones, 1029
tecnología para hiperhidrosis, 1029
tecnologías con efecto lipolítico, 1028
tecnologías para promover contracción de los tejidos, 1029
toxina botulínica, 1028
Cirugía dermatológica, 24, 1022
asepsia y antisepsia, 1023
biopsia, 1023
escisional, 1024
incisional, 1023
sacabocados, 1023
carta de consentimiento informado, 1022
corrección de defectos posquirúrgicos, 1024
cierre primario, 1024
cierre secundario, 1024
colgajos, 1024
injertos, 1024
esterilización, 1022
estudios de laboratorio y gabinete, 1022
examen físico, 1022
interrogatorio, 1022
material quirúrgico, 1022
otras técnicas, 1025
criocirugía (crioterapia), 1025
dermoabrasión, 1025
electrocirugía y legrado, 1025
microdermoabrasión, 1025
suturas, 1024
técnicas quirúrgicas, 1023
tipos de anestesia, 1023
bloqueo nervioso, 1023
local, 1023
técnica tumescente, 1023
Cirugía micrográfica de Mohs, 24, 1031-1037
congelamiento y corte, 1035
escisión del tumor, 1033
indicaciones para, 1037*c*
Cistadenoma, 701, 789
Cistatín-A, 3
Citodiagnóstico de Tzanck, 15
Citoesqueleto, 53, 333
Citoqueratinas, 333, 336
Citronella, 115
Clasificación de Fitzpatrick, fototipos cutáneos según la, 19*c*
Clasificación histopatológica de los nevos, 688*f*
Cloracné, 30, 32
Coccidioidomicosis, 563-566
facial, 565*f*
fístulas, 564*f*
forma primaria pulmonar, 564
formas diseminadas, 564
lesiones cutáneas, 564
Coilocitos, 628
Coiloniquia, 732, 740
Colchicina, 584
Colestasis del embarazo, 222
Colgajos, 24, 405, 726
Colofonia, 45
Colquicina, 985
Comedón, 9, 11
Complejo, cutáneo tuberculoso primario, 441
pilosebáceo, 3
relacionado con sida, 304
Condiloma, acuminado, 18, 634
gigante de Buschke-Löwenstein, 641
Condrodisplasia *punctata* o síndrome de Conradi-Hünermann, 380
Conducta alimentaria, trastornos de la, 276
Conducto de Suquet-Hoyer, 772
Condylomata lata, 282
Conjuntivitis, 331, 363
Convulsiones, 376
Coproporfiria, eritropoyética, 675
hepatoeritropoyética, 670
hereditaria o idiopática, 675
Cornificación, 28
Corona seborreica, 70
Corticoadicción, 106
Corticodaño, 106
Corticodermias, 106-110
Corticosteroides, 106, 134
megapotentes, 106
superpotentes, 106
ultrapotentes, 106
tópicos, 107, 108*f*, 134
Corticoestropeo, 107, 107*f*, 108*f*, 109-110, 513
Corticorrebote, 57
Corticorresistencia, 106
Corynebacterium minutissimum, 419
Cosméticos, 1, 40, 229, 275
Costra, 6, 9-10
de leche, 69
Cremas, 17
de ácido azelaico, 34
de yodoclorohidroxiquinoleína, 72
Crestas epidérmicas, destrucción de, 362
Criocirugía, 24, 389, 405, 1025
Crioglobulinemia, mixta (tipo II), 959
monoclonal (tipo I), 959
Criolipólisis, 1047, 1048*f*
Crioterapia, 1025
Criptococosis, 304, 308, 313, 575
Criterios de Hanifin y Rajka, 56-57
Cromoblastomicosis, 558-561
aspecto psoriasiforme, 559
de evolución muy crónica, 560*f*
lesiones verrugosas en el dorso, 559*f*
pie musgoso, 559*f*
Cuerno cutáneo, 793, 806
Cuerpos, de Henderson-Patterson, 603, 604*f*
de Kamino, 713
de Russell, 573
glómicos, 772
Curetaje, 24

D

Daño de interfaz, 174
Dapsona, 180
Dedos en palillo de tambor, 169, 741
Defectos posquirúrgicos, corrección de, 1024
Deformación en pinza de cangrejo, 380*f*

booksmedicos.org

Delirio de parasitosis, 269, 475
Demodecidosis, 31
Demodex, 14, 303
folliculorum, 28
Demodicosis, 32
Dengue, 620
con signos de alarma, 623
fase, crítica, 621
de recuperación, 622
febril, 621
grave, 622, 623
hemorrágico, 621, 622*f*
lesiones diseminadas, 621*f*
lesiones petequiales, 621
no grave, 622
región, africana, 624
de América, 624
del Pacífico occidental, 620
sin signos de alarma, 622
Depilación láser, 1043
Dermatitis, aerotransportada, 50
aguda con edema intercelular y espongiosis, 50*f*
aguda o eccema, 12*f*
alérgica, 46
atópica, 645, 658
calórica, 156, 157
crónica con hiperqueratosis, 50*f*
de Berloque, 47
de la zona del pañal, 64, 66*f*
en halo, 715
eritematosa, 64
facticia, 269
fototóxica, 47
granulomatosa, 662
herpetiforme, 475
lesiones fotoalérgicas, 48
medicamentosas, 475
numular de la niñez, 74
ocre, 78, 922
ocupacional, 48
perioral (periorificial), 109
con lesiones infiltradas, 109*f*
de la infancia, 110*f*
rosaceiforme, 109*f*
plantar juvenil, 47
por contacto, 888
por cosméticos, maquillaje para ojos, 48*f*
por irritante, 51
por sensibilización, 51
pruriginosa, 392
rosaceiforme, 109
solar hipocromiante, 144
venenata, 46
Dermatitis atópica, 47, 49, 53
barrera cutánea, 54
con corticoestropeo, 108*f*, 109
en adultos, tratamiento de la, 60*c*
factores, constitucionales y genéticos, 53
inmunitarios, 53
metabólicos, 54
neurovegetativos, 54
psicológicos, 54
fase, del adulto, 56
del escolar o infantil, 55
del lactante, 54
Dermatitis medicamentosas, 81
fármacos que originan, 84*c*
manifestaciones clínicas, 84
mecanismos inmunitarios y no inmunitarios, 82*c*
Dermatitis por contacto, 45, 530, 534, 888
causas más frecuentes de, 46*c*
con glucocorticoides, 110
fotoalérgica, 47
por tatuaje, 49
relación entre región y sustancias causales, 50*c*
Dermatitis seborreica, 72, 891
con corticoestropeo, 107*f*
de barba, bigote o pubis, 71
en sida, 72
facial, 71*f*
intertriginosa, 71
neutrofílica reumatoide, 945
Dermatofibroma, 682
Dermatofibrosarcoma *protuberans*, 842
Dermatofitosis, 42, 143, 307, 891
Dermatoglifos, 1, 2*f*, 129, 362
Dermatoheliosis, 386
Dermatología, hospitalaria, 1002-1021
láseres en, 1038-1053
otras tecnologías en, 1029
principales fármacos utilizados en, 969-988
Dermatología y tecnología de la información, 1054-1061
aplicaciones móviles (Apps), 1056
asociaciones y fundaciones de enfermedades cutáneas, 1058
atlas de imágenes dermatológicas, 1057
¿cómo localizar la información? 1056
computación en la nube (*cloud computing*), 1055
navegador (*web browser*), 1055
recursos de Internet, 1054
recursos dermatológicos en la Red, 1056
revistas y publicaciones electrónicas, 1057
sistemas de cómputo, 1054
teledermatología y casos clínicos, 1058
textos y monografías en formato digital, 1057
Dermatomiositis, 101*c*, 160, 182
manifestaciones dermatológicas, 183
manifestaciones musculares, 183, 184
manifestaciones sistémicas, 185
Dermatophagoides farinae, 74
Dermatoscopia, 107, 789, 819
Dermatosis, acneiformes, 31, 399
atrófica, 183, 195
bilaterales y simétricas, 7
cenicienta, 14, 86, 155
diseminada, 645
edematosa, 183, 195
eritematoescamosa, 183, 285
esclerosa, 195
facial eritematopapulosa, 33
figurada mesopectoral de Brocq, 77
generalizada, 7
glútea dermatofítica del lactante, 510
inflamatorias, 18
lineal por IgA, 475
liquenoide por medicamentos, 87
localizada o circunscrita, 7
medicamentosa, 7, 17, 457
monomorfa (liquen), 12
neutrofílicas, 938
paraneoplásica, 811
polimorfa (acné), 12
purpúrica pigmentada progresiva, 964
subagudas o crónicas, 17-18
Dermis, 3
papilar media, 3
reticular y profunda, 3
superficial, 3
Dermoabrasión, 1025
Dermografismo, 54, 57*c*, 124
Dermopatía, diabética, 668
solar crónica, 805
Dermoscopia, 693, 707
Desarrollo folicular anormal, 721*c*, 724
Descamación exfoliativa, 98
Desnutrición, 143, 276, 425
Desoxicorticosterona, acetato de (DOCA), 161
Despigmentantes, 6, 652
Diaminodifenilsulfona (DDS)/dapsona, 35, 76, 83, 127, 191
Diarrea crónica, 359
Diascopia, 12, 41
Didimosis pilosebácea, 702
Difenilhidantoína, hiperplasia o aumento gingival por, 882
Dinias, 110, 269*c*
Disbetalipoproteinemia, 679, 680*c*, 681
familiar, 679
Discrasia(s), 612
de célula T epiteliotrófica hipopigmentada, 850
linfoides cutáneas, 850, 857
linfoides de células T epiteliotrópicas, 857
Discromía, en confeti, 145, 146*f*
en panal de abeja, 146
por hidroquinona, 146
lesiones a distancia, 147
ungueal, 742
Dishidrosis, 229
Displasia ectodérmica, 362
hipohidrótica, 350
hipohidrótica ligada al cromosoma X, 362
Distopia *cantorum*, 140
Distrofia ungueal, 275
media canaliforme de Heller, 742
Doliconiquia, 740
Dyshidrosis lamellosa sicca, 230

booksmedicos.org

E
Ebastina, 20, 21*c*
Eccema, 12*f*, 21, 45
  circinado de Unna, 77
  del antepié, 47
  del lactante, 55, 55*f*
  folliculorum de Malcolm Morris, 78
  herpético, 581
  marginado de Hebra, 510
  seborreico infantil, 69
  seborreico petaloide, 77
Eccema numular, 74-75
  lesiones, crónicas, 75*f*
    iniciales, 75*f*
    subagudas, 75*f*
  verdadero, 74
Eccemátides, 77
  figuradas esteatoides, 77
  foliculares, 77, 77*f*
  mediotorácica de Brocq, 78, 78*f*
  pitiriasiformes, 78, 78*f*
  psoriasiformes, 78, 78*f*
  seborreicas, 69, 78
Ectima, 447, 453
Edema, angioneurótico, 124-125, 408
  de Quincke, 125
  maligno, 417, 417*f*
  simétrico de extremidades inferiores, 800
  sólido facial, 32
Efecto de Jod-Basedow, 542
Efecto de Wolff-Chaikoff, 542
Efluvio, anágeno agudo, 723
  telógeno agudo, 724
  telógeno crónico, 724
Elaioconiosis folicular, 32, 399
Elastoidosis nodular cutánea con quistes y comedones, 33
Elastosis solar, 41
Electrocirugía, 42, 1025
Electrólisis, 1028
Elefantiasis, linfática, 871
  nostra, 408
ELISA, 417
  de captura, 617
  indirecta, 617
Embarazo, colestasis del, 222
  erupción polimorfa del, 222
  prurigo del, 222
  psoriasis pustular del, 223
Emolientes, 17, 223, 264
Encaje de Honiton, 868
Encondroma, 745
Endermología, 1028
Enfermedad(es), Addison, 9, 157, 159, 160*f*, 234, 570, 651
  ampollar crónica por IgA lineal, 227
  ampollares, 205
  β flotante o amplia, 680*c*
  Behçet, 296, 583-584
  Bowen, 634, 646
  Bürger-Grütz, 683
  Darier, 216, 344, 345*f*
  dermatofítica, 507, 514
  Ehlers-Danlos, 372-375
  Favre y Racouchot, 33
  Hadida, 507
  Heck, 629*c*, 633
  Hurler, 705
  inflamatoria articular, 661
  injerto *vs*. huésped (EICH), 978
  Kawasaki, 613, 617, 958
  Leiner-Moussos, 69
  mano-pie-boca, 230
  mixta del tejido conjuntivo, 201
  Morbihan, 32
  Mucha-Habermann, 951
  mucosa oral, 633
  mucosa vulvar, 888
  oleárea, 32
  Paget, 1036, 1037*c*
  Pringle, 318, 320, 320*f*
    mancha lanceolada y piel de zapa, 321*f*
  psicogénica, 269
  Ritter, 331, 392
  Senear-Usher, 208
  Still del adulto, 945
  Sturge-Weber, 376, 376*f*
    con alteraciones oculares, 376*f*
    en etapa avanzada, 377*f*
  vagabundos, 466
Epidermis, biopsia con ácaros en, 475*f*
Epidermodisplasia verruciforme, 646*f*
Epidermofitosis de la zona del pañal, 510
Epidermólisis ampollar, 2, 675
  forma de Koebner, 338
  forma distrófica, 339
    dominante, 339
  forma letal, 338
  forma simple, 336, 340
Epidermólisis palmoplantar, 338
Epilepsia, 320
Epitelio(s), clonal, 243
  cutaneomucosos, 94
  del aparato uveal, 139
  pavimentoso o glandular, 10
  pilosebáceo, 28
  plano, 1
  ulceración del, 118
  vaginal, 6
Epitelioma, *cuniculatum*, 825
  intraepidérmico de Borst-Jadassohn, 763
Epiteliomatosis múltiple, 647
Épulis, de la pubertad, 871
  del embarazo, 881
Equimosis, 9*f*, 107, 352, 373, 963
Erisipela, 407
  secundaria a tiña de los pies, 407*f*
Eritema, 7, 9, 9*f*, 109, 511, 513, 728
  anular centrífugo, 931
  elevatum diutinum, 7, 936
  figurado, 811
  gyratum repens (cáncer de pulmón), 811
  indurado de Bazin, 441
  multiforme, 90, 432, 448, 478, 892
  necrosante, 432
  nudoso, 10, 432, 979
  nudoso leproso (ENL), 979
  pernio, 175
  pigmentado fijo, 276, 355, 534
  polimorfo o multiforme, 864
  y placas eritematosas, 172
Eritrasma, 419, 523
Eritrodermias, 88, 101-105
  causas más frecuentes de, 101*c*
  con liquenificación, 102*f*
  descamativa, 69
  diagnóstico de la enfermedad primaria en, 104*c*
  en micosis fungoide, 103*f*
  en niños, causas más frecuentes de, 102*c*
  en pitiriasis *rubra* pilar, 103*f*
  ictiosiforme, 102*c*, 104*c*
  psoriásica, 102*f*
Eritrodoncia, 674
Erosión o exulceración, 11
Erupción, inflamatoria unilateral o simétrica, 109
  morbiliforme, 81, 176
  polimorfa del embarazo, 222
  polimorfa lumínica (EPL), 119
  variceliforme de Kaposi, 592
  variceliforme de Kaposi-Juliusberg, 583
Erythema papulatum, 90
Escabiasis, 58*c*, 114, 272, 296, 466, 473
  variedad nodular, 473
Escabicida, 18
Escala de MELAS QoL (Balkrishnan 2003), 151
Escala TIS (*three-item severity*), 56-57
Escama, 62, 69
Escara, 11, 417
Escarlatina, 102*c*, 415, 610
Esclerodermatomiositis, 196
Esclerodermia, anular, ainhum o, 189
  circunscrita en placa, 188
  en banda, lineal o monomiélica, 189
  en golpe de sable (*coup de sabre*), 189, 190*f*
  en gotas, 189, 189*f*
  lilácea, 188
Escleroma respiratorio, 572
Esclerosis, 11, 320
  cutánea difusa o acral, 195
  sistémica progresiva, 160, 194, 651
    síntomas constitucionales, 197
Esclerotes de Medlar, 560
Escoriaciones psicogénicas, 270
Escrofulodermia, 440-441
Esporotricosis, 442, 447, 537
  accidental, 540*f*
  diseminada, 539
  fija, 539*f*
  linfangítica, 539*f*
  linfangítica facial infantil, 539*f*
  micetomatoide, 540*f*

booksmedicos.org

recurrens cicatrisans, 539
sistemática, 540*f*
Estilosoma, 498
Estomatitis, 94, 478
aftosa recurrente, 867
moriforme, 569, 569*f*
Estrías, atróficas por glucocorticoides, 106*f*
de Wickham, 259, 868
Estudio bacteriológico, 15
Estudio micológico, 8*c*, 360
Exantema, 9, 84
maculopapular, 230, 305
morbiliforme, 310
Excipiente o vehículo, 17
Excoriaciones neuróticas, 270
Exostosis subungueal, 515, 745

F

Facomatosis, *pigmentopigmentalis*, 704
pigmentoqueratósica, 695
pigmentovascularis, 704
Factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), 810
Factor de protección solar (FPS), 19
Falanges en penacho, 363
Farmacogenética, 23
Fármacos, embarazo y la lactancia, 23
lupus inducido por, 172
utilizados en dermatología, principales, 969
Fascitis
eosinofílica, 180, 188
necrosante tipo II, 408
necrotizante del periné, 911
Fenómeno, Castling, 733
de Koebner, 602, 632*f*, 628-629
de Lucio, 427
de Raynaud, 173
halo, 715
ide, 512
Renbök, 733
Feto arlequín, 324
Fibras, de colágeno, 197
elásticas, 357
reticulares, 15*c*
Fibroma(s), 640, 753-757, 889
blandos, 753
duros, 754
en pastilla, 753
gingival periférico, 881
palatino, 881*f*
péndulos, 640, 692
periungueal, 753
traumático, 879
Fibromatosis, 843
benignas, 843
gingival(es), 880
del paciente respirador oral, 882
fisiológica, 882
hereditaria, 881
Fibroqueratomas, 744
digital adquirido, 750, 753-754
Fibrosarcomas, 843
Fiebre negra, 489
Filagrina, 3, 53
Filtros o protectores orgánicos, 19
Fístula(s), 11, 27, 776
arteriovenosa, 870
Fitofotodermatitis, 45
zumo de limón, 49*f*
Fitzpatrick, clasificación de, fototipos cutáneos, 19*c*
Flebectasias adquiridas del glande o lagos venosos, 907
Flebitis de Mondor, 907
Fobias, 269
Foliculitis, 391, 397
decalvante, 358
eosinofílica, 306*f*, 311
Malassezia, 399
queloidea, 400
Folículo piloso, 401
Fomentos o baños, 66
Formaldehído, 74
Fórmulas galénicas, 1061*c*
Fosillas ungueales (*pits*), 741
Fotodaño, 18, 805
Fotoféresis, 105
Fototerapia, 24, 60, 73
Fototermólisis fraccional, 789
Fragilidad cutánea, 372, 672
Franja de Adamson, 506
Fumaria officinalis, 156-157
Furunculosis, 401-402

G

Gangrena, de Fournier (tipo III), 409, 911
estreptocócica, 408
Gardner, síndrome de, y pilomatrixoma, 759
Garra cubital, 434
Ginkgo biloba, 134
Glositis romboidal media, 527
Glucocorticoides, 15, 21, 36, 42, 76, 93, 156
dermatitis por contacto con, 110
diferentes potencias de, 22*c*
estrías atróficas por, 106*f*
medicamentos locales, 64
sistémicos, 105, 139
tópicos, 34
Gnathostomiasis, 479
Gnatofima, 40
Goma, 9
Gonorrea, 911
Gota, 661-664
fase de portador, 662
úrica, 662
Granos de mijo, 229
Granuloma anular, 667-668, 934-937
forma clásica, 934
forma limitada a la cara, 934
nodular subcutánea o profunda, 934
papular diseminada, 934
perforante, 934
Granuloma, de cuerpo extraño, 661
de las piscinas, peceras o acuarios, 452
gigantocelular periférico, 881
gravidarum, 881
inguinal, 461, 502, 912
piógeno, 607, 707, 713, 871, 871*f*
tricofítico o dermatofítico, 507
Granulomatosis, de Wegener (GW), 958*c*
disciforme crónica y progresiva de Miescher y Leder, 667
orofaciales, 878
Gránulos, de Fordyce, 5, 640, 870
de queratohialina, 3, 53
Grietas y fisuras, 11
Guía láser, visualización transcutánea de, 1048*f*

H

Haemophilus ducreyi, 294-295
Halo heliotropo, 183, 183*f*
Hamartoma neurocístico pilar, 706
Hapaloniquia, 742
Hemangiomas, 713, 906
congénitos, 777
infantiles, 775
vasculares, 775, 777
Hemangiomatosis neonatal benigna, 777
Hepatoesplenomegalia, 570, 611
Herpes, cretáceo de Devergie, 169
genital, 295, 579
gestacional, 221-224
iris de Bateman, 90
labial, 580, 581*f*
neonatal, 583
zóster, 583, 588, 592, 595-600
Herpes simple, 579-585
cutáneo, 581
genital, 579
mucosas orales, 579
perianal, 581
Hidradenitis supurativa, 908
Hidradenoma, ecrino, 788
papilar, 898
Hidroa, estival, 677
vacuniforme, 677-678, 678*f*
Hidroacantoma simple, 797
Hidrocistoma
apocrino, 702, 789
o cistadenoma, 789
ecrino, 788
Hidroquinona, discromía por, 133, 146-147
Hidroquinónides, 147
Hidrosadenitis, localización en varones, 403*f*
supurativa, 403-405
Higromas, 871
Hijos de la luna, 137
Hipercolesterolemia, 679
Hiperelasticidad de las articulaciones, 372
Hiperhidrosis, 382
tecnología para, 1029
Hiperlipidemia, endógena con xantomatosis, 683

booksmedicos.org

familiar esencial, 683
mixta, 680*c*
Hiperlipoproteinemia, principales características, 683
tipo I, 683
tipo II, 683
tipo III, 683
tipo IV, 684
tipo V, 684
Hiperpigmentación, 37, 77, 107, 140
difusa, 159, 195
perilesional, 143
posinflamatoria, 28
Hiperplasia(s), de melanocitos, 696, 744
epitelial focal, 876
epitelial multifocal, 629*c*
fibrosa gingival circunscrita, 881
ganglionar generalizada, 174
gingivales, 881
granulomatosa gingival, 881
multifocal o enfermedad de Heck, 876
o aumento gingival, por ciclosporina A, 882
por difenilhidantoína, 882
por nifedipina, 882
sebácea, 702
Hiperqueratosis, 72
de rodillas, 382*f*
epidermolíticas, 324
palmoplantar difusa (*transgrediens*), 362
subungueales, 195, 741
Hipersensibilidad, del pelo, 724
mediada por células, 46
tardía, 46
Hipertrigliceridemia familiar que combina quilomicronemia con hipertrigliceridemia endógena, 684
Hipoacusia neurosensorial o sordera, 139
Hipocratismo digital, 741
Hipocromía actínica macular, 683
Hipoplasia dérmica focal, 357, 379-381
Hipotricosis, 363*f*, 366*f*, 367
Histiocitoma, 604, 753
Histiocitosis, cefálica benigna, 785
de células de Langerhans, 785
X, 475, 785
Histoplasmosis, 159, 308, 309*f*
Historia clínica dermatológica, 7
Hombres de goma, 374

I

Ictiosis, 11, 57, 102*c*, 269*c*, 324-332
arlequín, 325*c*
autosómica dominante (vulgar), 54, 79, 325*c*
congénita autosómica recesiva, 325*c*
laminar, 104*c*, 325*c*
ligada a X, 331
Ides, 47
discromiantes hidroquinónicas, 147, 147*f*
Impétigo, 63, 65, 847, 905*c*, 910
ampollar, 391-392
circinado seco o geográfico de Sabouraud, 394*c*
contagioso de Tilbury-Fox o sifiliforme, 394*c*
de las mucosas, 394*c*
en capas de la piel cabelluda, 394*c*
estafilocócico verdadero, 392
flictenular, 392
miliar, 394*c*
vulgar, 391
Implantes, de cabello artificial, 726
definitivos o no absorbibles, 1027
estimuladores de la médula espinal, 599
semiabsorbibles o mixtos, 1027
temporales o absorbibles, 1027
Incontinentia pigmenti, 331, 348-351
achromians, 350
atrófica, 349
eritematovesicular o inflamatoria, 348
fase pigmentada, 349*f*
hipertrófica o verrugosa liquenoide, 348
líneas de Blaschko, 350
pigmentada, 348
variedad acromiante de Ito, 349
Índice de actividad e intensidad de la psoriasis (PASI), 257
Infancia, tumor neuroectodérmico melanótico de la, 874
Infecciones, bacterianas secundarias, 57
extracutáneas, 631
sistémicas por *Malassezia* sp., 68
Infiltración, 11
Infundíbulo, 3, 4*f*, 33
Injertos, 1024
Inmunocitomas, 856
Inmunoelectrotransferencia Western blot, 219
Inmunofluorescencia, 12, 222, 227
directa, 221, 222, 227
indirecta, 222, 223, 227
Inmunomoduladores por bioingeniería, 969*c*
Inmunosupresores, 23
Inmunoterapia, 127, 313
Insuficiencia cutánea aguda, 89, 100
Insuficiencia suprarrenal crónica primaria, 159
Interferon-α (IFN-α), 962
Intertrigos piógenos, 394
Intradermorreacción, 12
con lepromina integral, 435
Iritis, 94, 132, 283
Isotretinoína, 23, 33, 973
Istmo, 3

J

Jacquet, maniobra de, 727
Jessner y Kanof, enfermedad de, 979*c*
Jiote o empeine, 165

K

Kala-azar, 485, 488*c*
Kamino, nevo compuesto de, 707
Kaposi¸ sarcoma de, 101
Kasabach-Merritt, síndrome de, 777
Kindler, síndrome de, 336
Klein-Waardenburg, síndrome de, 140
Klippel-Trenaunay, síndrome de, 778*f*
Kogoj, pústula de, 16*c*

L

Lago venoso, 779, 779*f*
Larva(s), *currens*, 480
de mariposas y medusas, 46*c*
migrans, 11, 480
visceral, 480
Láser(es), 24, 757
ablativos (no fraccionados), 1046
con aplicaciones en cirugía dermatológica, 1046
de alto poder y longitud de onda larga, 1051
de colorante pulsado (PDL), 1041
depilación, 1043
en dermatología, 1038-1053
fraccionados, 1044
para lesiones pigmentadas, 1041
para lesiones vasculares, 1041
pigmento-selectivos e IPL, 1041
rubí de 694 nm, 1038
tecnologías con efecto lipolítico, 1047
vasculares, 1041
Lawsonia inermis, 47
Legrado, 24, 122, 604
Lentigines, 839, 874
Lentiginosis, 874
Leishmaniasis, 485-491
cutánea difusa, 487
cutánea recidivante, 979*c*
visceral, 489
Lengua, en fresa, 613
escrotal o *plicatta*, 885
fisurada, 885, 885*f*
geográfica, 885, 885*f*
pilosa, 885
plicatta, 978, 885
Lentigo, maligno, 831, 832
senil, 838
solar, 838
Lepra, 425-439
casos, dimorfos, interpolares o limítrofes (*borderline*) (B), 431
indeterminados (I), 525
difusa, 429
lepromatosa (LL), 428
difusa (LLD), 428, 429*f*, 436
manifestaciones no cutáneas de la, 429
nodular (LLN), 428, 428*f*
manifestaciones iniciales de la, 435
reacciones agudas ante, 431
tuberculoide (LT), 430
fija, 170
infantil, 430
Lesiones, albo-amarillentas, 869
blancas, 867

booksmedicos.org

blanco-amarillentas de la mucosa oral de origen físico y químico, 870
cutáneas, 943
de *pitiriasis versicolor*, 14
dermatológicas elementales, 7
en diana, 90
melanocíticas, 895
mucosas (de superficie), 862
pigmentadas, 895
ABCDE de las, 837
pigmentarias, 871
por movimientos compulsivos, 269
quísticas, 898
rojo-azules, 870
sólidas, 898
ulceradas, 867
verrugoso-papilares, 876
vesiculoampollares, 892
Leucemia, 575, 591-592, 597
linfocítica crónica, 825
linfoma de células T del adulto, 863
mastocitaria, 352
mielomonocítica, 785
Leucodermia, 129
Leuconiquia, 251, 512, 732, 742
estriada, 169
longitudinal, 321
tricofítica, 506
Leucopatía *punctata et reticularis*, 132
Leucoplasia, 530, 808
bucal, 629*c*
vellosa, 285
Lichen, nuchae, 62
planus pemphigoides, 217
Líneas, de Beau, 742*f*
de Hart, 888
de Blaschko, 7, 141, 189, 193
Linfadenopatía, 570, 591, 593
dermatopática, 102-103
inflamatoria, 295
Linfangiomas, 870, 900
macroquísticos, 871
microquísticos, 870
profundos, 871
superficiales, 870
Linfocitoma, 22, 858
cutis miliar, 859
Linfogranuloma venéreo o inguinal, 296
Linfoma(s), cutáneos, de células B (LCCB), 850*c*, 856
de células NK/T extraganglionar tipo nasal, 850*c*, 854
de células T (LCCT), 849, 850*c*
del adulto, 849, 850*c*
tipo paniculitis subcutánea, 854
intravascular de células B grandes, 858
tipo hidroa, 677
Linfomas cutáneos primarios, 849-859
anaplásicos grandes CD30+, 854
de células B de la zona marginal, 856
del centro folicular, 857
difuso de células B grandes tipo pierna, 857
Linguales, 862*c*, 884
Lipomas, 695, 718
Lipoproteína, de muy baja densidad, cifras altas de, 680*c*
lipasa, deficiencia de, 680
Liquen, amiloide, 654-655
escleroso, 190, 264, 264*f*, 682, 890
estriado, 265
hipertrófico, 22
invisible de Gougerot, 262
nitidus, 265
scrofulosorum, 444
simple crónico, 11, 56, 905
trópico solar, 144, 264
Liquen plano, 259-267, 695, 728, 905*c*, 908
ampollar y penfigoide, 261
anular, 261*f*, 264
atrófico invertido, 263
en genitales, 261
erosivo, 260*f*, 263, 894, 906
eruptivo, 261, 261*f*
hipertrófico, 262
palmoplantar, 263
peripilar o folicular, 261
pigmentado (LPP), 262
rojo, 259
zoniforme o lineal, 262
Liquenificación, 11
Livedo, 9
reticularis, 173, 957, 959
con úlceras, 967
Loratadina, 20
Lupus, cutáneo agudo, 176
cutáneo subagudo, 176
discoide, 22
inducido por fármacos, 172
miliar diseminado, 107, 447, 447*f*
neonatal, 172
tuberculoso verrugoso, 442
túmido (*tumidus*), 169
vulgar, 442
Lupus eritematoso, cutáneo, 979
cutáneo fijo, 169
discoide, 167-171, 168*f*
profundo, 169, 179-180
fóveas en el, 179*f*
infantil, 179*f*
superficial, 169
Lupus eritematoso sistémico (LES), 172-177
afección renal, 174
alteraciones cardiovasculares, 174
factores ambientales, 172
factores genéticos multifactoriales, 172
manifestaciones neurológicas, 174
Luz de Wood, 12, 14, 318, 350

M

Macroglosia, 884, 884*f*
Macroniquia, 740
Mácula melanótica, 838
Mal de Meleda, 333-334
Mal del pinto, 164
Malassezia, 54, 68, 68*f*
Malformaciones, 775
linfáticas, 779
vasculares, 870, 900
urológicas, 723
Mancha(s), acrómica, 140, 142
acrómicas lanceoladas, 320
artificial, 9
de aceite, 255
de Forschheimer, 609, 613
de Koplik, 616
en vino de Oporto, 704
hipercrómica, 9, 533
hipocrómica, 9, 428
melanótica oral, 873
mongólica, 704-705
o mácula, 9
salmón, 251, 775, 777
Maniobra de Jacquet, 727
Mano, de predicador, 434
en garra y lesiones tróficas, 434*f*
Marcha, anserina ("de pato"), 184
atópica, 54
Mascarillas, 1027
MASI (Melasma Area and Severity Index), 151
Mastocitoma solitario, 353
Mastocitos, desgranuladores de, 354*c*
Mastocitosis, 352-355
ampollar, 353*f*
cutánea difusa, 102*c*, 354
datos histopatológicos de la, 354*f*
sistémica(s), criterios para el diagnóstico de, 354*c*
indolentes, 352
Materiales de relleno o implantes, 1027
definitivo o no absorbible, 1027
semiabsorbibles o mixtos, 1027
temporales o absorbibles, 1027
Medicamentos, biológicos, 986
causales, 964
AINE, 964
alcaloides, 964
antibacterianos, 964
anticonvulsivos, 964
diuréticos, 964
Medicina galénica, 17
Melanocitorragia, teoría de la, 130
Melanocitos, 1, 5
hiperplasia de, 696
Melanoeritrodermia, 853
Melanoma, 696, 830-840
acral lentiginoso, 834
amelánico, 834
benigno juvenil, 712
de espesor intermedio, 837
de extensión superficial, 832
de mucosas, 835
in situ, 1036
maligno, 707, 713, 744
mesenquimatoso benigno, 706
nodular, 837
spitzoide, 712

booksmedicos.org

variantes raras, 835
desmoplásico o neurotrópico, 835
nevoide y spitzoide, 835
Melanoniquia(s), 12, 528*f*, 559, 743
con distribución homogénea del pigmento, 743*f*
estriada, 688, 743, 743*f*, 834
longitudinal, 744
por *Candida* spp., 528
racial, 743
Melanosis, de Becker, 695
de las mucosas, 895
del fumador, 872
hiperplasia de, 744
neurocutánea, 690
por fricción, 655, 658
precancerosa de Dubrehuil, 831
racial, 895, 895*f*
vulvar, 895, 896*f*
Melasma, 149-153
con pigmentación marrón, 150*f*
dérmico, 150
epidérmico, 150
extrafacial, 150
extenso y grave, 150*f*
factores hormonales, 149
factores nutricionales, 149
mixto, 150
patrón centrofacial, 149
patrón mandibular, 149
patrón mixto, 150
relacionado con fármacos, 149
Membrana basal epidérmica, 3, 4*f*, 336
zona de la, 4
Meningoencefalitis, 576, 583
Metofima, 40
Metotrexato (MTX), 981
Miasis, 479
Micetoma, 507
características de los granos de, 549*c*
de granos negros y larva *migrans*, 483
mesodorsal, 546
N. brasiliensis en la región dorsal, 546*f*
pulmonar en la resonancia magnética, 546*f*
Micobacteriosis, 15, 404
atípicas, 303, 305, 309*f*, 451-454
cutánea ulcerosa, 411, 452*f*
en sida, 452
por citomegalovirus (CMV), 304
posquirúrgica, 451, 453*f*
Micosis, 164
fungoide, 11, 14, 104*c*, 849
fungoide foliculotrópica, 853
profundas, 903*c*
Microdermoabrasión, 1025
Microniquia, 740
Microscopia, de reflectancia confocal, 12
electrónica, 14
Migración pagetoide, 837
Milia en placa, 767
Miliaria, 232-233
apocrina, 233
cristalina o sudamina, 232
pustulosa, 233
rubra, 233
Minimicetomas, 547
Mioblastoma, 884
Mixoma auricular, 874
Molusco contagioso, 303, 306*c*, 602-603
diseminado en inmunosupresión, 603*f*
infantil, 603*f*
genital en sida, 603*f*
Monilethrix, 722, 722*f*
Moniliasis, 525
Monofenona, 146
Morfea, 188-193
ampollar, 189
diseminada o generalizada, 190
queloidea, 189
Mostaza nitrogenada, 851
Mucocele, 770, 879
Mucormicosis, 571
rinocerebral, 571*f*
Mucosa(s), 740, 831
genital, enfermedades de la, 888
melanoma de, 835
oral, enfermedades de la, 861-886
penfigoide de la, 865
vulvar, enfermedades de la, 888
Muguet, 526
Músculo erector, 3, 241, 287
Mycoplasma pneumoniae, infección por, 94

N

Necrobiosis lipoídica, 666-669
Necrólisis epidérmica tóxica, 97-100, 210, 864
fase prodrómica, 97
Necrosis explosiva, 97
Neoformaciones, 775, 990
comunes, 989
o tumor, 11
redondas, 998
Neoplasias, benignas, 753, 897
hematológicas, 985
malignas, 900, 988
no pigmentadas, 897
benignas, 897
perladas centrofaciales, 790
Neuritis hanseniana, 433-434
Neurodermatitis circunscrita en el tobillo, 62*f*
Neurofibromas, 690, 716, 745, 995
cutáneos, 995
múltiples, en paciente con neurofibromatosis tipo 1, 995*f*
plexiformes, 995
Neurofibromatosis, 436
segmentaria, 719
Neuromas, 316
Neurosífilis, 281
Nevo, acrómico, 141*f*, 716
acrómico o despigmentoso, 141
anémico, 141-142, 377*c*
angiolipomatoso de Howel, 718
blanco esponjoso, 867
comedónico, 696, 697*f*
compuesto, 689, 689*f*
congénito, 692
de Hori, 719
de Ito, 710, 710*f*
de Spillus, 696
de Sutton, 715-717
de unión, 534, 688, 688*c*, 688*f*
dérmico, 689
displásico o atípico, 691
ecrino y apocrino, 697
flámeo, 695, 704
intradérmico, 689, 690*f*
mixto, 689
sebáceo, 701-703
sistematizado, 694
verrugoso epidérmico, 694-697, 694*f*
Nevo azul, 706-707, 706*f*
celular, 706
maligno, 710
Nevo compuesto, 689
de Kamino, 707
Nevo de Ota, 709
adquirido, 710
Nevo de Spitz, 712
forma atípica, 712
forma clásica, 712
forma eruptiva, 712
forma pigmentada, 712
variante de Reed, 712
Nevo epidérmico, mucoso, 868
verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL), 699-700
Nevo lipomatoso, cutáneo superficial, 718
en el tronco, 719*f*
Nevos melanocíticos, 687-693, 974
congénito, 689
displásico o atípico, 691
Nevus, de Brauer, 726
organoide, 701
con facomatosis, 702
fuscoceruleus acromiodeltoideo, 710
unius lateris, 694
Nifedipina, hiperplasia o aumento gingival farmacoinducido por, 882
Nódulo(s), de Bohn, 767
de los ordeñadores, 606
o tubérculo, 10
subcutáneos, 374
subcutáneos recurrentes, 909
Nodulosis gotosa, 662
Nudosidad, 9, 10

O

Ocronosis exógena, 146-147, 150*f*
Ofiasis de Celso, 730
Ojos de pescado, 628
Oncocercosis, 493
Oncodermatitis liquenificada, 494
Onicocriptosis, 742, 748-751
bilateral, 749*f*
por uña en pinza, 748*f*

booksmedicos.org

Onicofagia, 269, 274
Onicólisis, 740
Onicomadesis, 740
Onicomatricoma, 746
Onicomicosis por dermatofitos, 512
Onicopapiloma, 746
Onicopatías, 740-746
Onicorrexis, 742
Onicosquisis, 742
Orf, 606-607
Orodinia, 275
Ortonixia, 749
Osteítis fímica, 445
Otofima, 40
Otoplastia asistida con láser, 1046

P
PABA (ácido para-aminobenzoico), 19
Palatinas, 173, 862*c*
Panadizo melanótico, 834
Paniculitis lobulillar, 179
Papilas fungiformes pigmentadas de la lengua (PFPT), 871
Papiloma(s), de células escamosas, 976
  hirsutoides, 641
  por virus del papiloma humano (VPH), 744, 876
Papilomatosis, 695, 699
  confluente y reticulada, 652, 658-659, 946-949
  cutis carcinoides, 629*c*, 641
  dérmica en "torres de iglesia", 651
  juvenil, 634
  oral florida, 629*c*, 631
  respiratoria, 631
  vulvar, 640
Pápula(s), 10
  cupuliformes, 990
  fibrosa, 754
  necróticas, 960
  perladas del pene, 641
  rosadas o purpúricas, 950
Papulosis, bowenoide, 580, 892
  linfomatoide, 854
Paquioniquia, 741
  congénita, 475
Paracoccidioidomicosis, 490, 568
Parálisis de Bell, 596
Parapsoriasis, 850
  grandes placas, 850
  pequeñas placas, 851
Paraqueratosis, 41, 63, 77
  en tablero de ajedrez, 241*f*
  granular, 66
  infecciosa, 78*f*, 79
  pitiriasiforme de Brocq, 78
  psoriasiforme, 77
  psoriasiforme o mediotorácica de Brocq, 78
Parasitosis, delirio de, 269, 475
Paravacuna, virus de la, 606
Paroniquia, 740, 742, 745
Parulia, 880
Párulis, 880
Pasta(s), 17
  al agua, 358
  de cloruro de zinc, 1031
  inertes y protección contra las sustancias irritantes, 809
  inertes con glicerolado neutro de almidón, 79
  oleosas o linimento oleocalcáreo, 59
  secantes, 76
Peca melanótica de Hutchinson, 831
Pediculicidas, 18
Pediculosis, 463-469
  ciliaris, 466
  de la cabeza, 463, 465, 465*f*, 466*f*
  del cuerpo, 466*f*
  del pubis, 466
Peeling, 24, 36, 152, 840
Pelada, decalvante, 731
  en corona de la niñez, 731
Pelagra, 953-956
  guantelete pelagroso, 954*f*
  lesiones en partes expuestas y mucosas, 954*f*
Pelargonium citrosum, 115
Pelo, 1, 4
  atrófico, 79
  blancos, 138
  en escobillón, 723
  lúpico, 173
  oscuro, 138
Pénfigo, 205-212, 864
  citodiagnóstico, 210
  crónico benigno familiar, 214-216
  endémico sudamericano, 208
  eritematoso, 208
  foliáceo, 208
  foliáceo brasileño, 208
  herpetiforme, 208
  neonatal, 208
  oral, 212
  paraneoplásico, 208, 811
  seborreico, 208
  sifilítico, 286
  vegetante, 216
  vulgar, 216, 892
Penfigoide, 217-220, 894
  ampollar circunscrito, 217
  ampollar generalizado de Lever, 217
  cicatrizal, 217, 979*c*
  cicatrizal de Brunsting-Perry, 865
  cicatrizal de tipo mucocutáneo, 218
  de las mucosas, 865
  gestacional, 221-224
Perforina, 85, 97
Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens, 399
Perionixis, 527
Periporitis, 233
Peróxido de benzoílo, 34
Petequia, 9, 959, 962
Pie de atleta, 510
Piebaldismo, 133, 140
  acromía de extremidades, 141*f*
  acromía triangular frontal, 140*f*
  representación esquemática del, 141*f*
Piedra(s), 735-737
  blanca, 735
    con tinta Parker azul, 735*f*
  negra causada por *Piedraia hortae*, 735
Piel, blanca, 806
  cabelluda, granuloma anular de, 936*f*
  cuidados de la, 6
  datos histológicos, 1
  de gallina o lija, 79
  de marinero (*cutis rhomboidalis nuchae*), 805
  de zapa, 320
  de zona pilosa, 2*f*
  esquema tridimensional de la, 3*f*
  exámenes complementarios, 12
  farmacogenética e interacciones medicamentosas, 23
  funciones de la, 5
    melánica, 5
    queratínica, 5
    sebácea, 6
    sensorial o perceptiva, 6
    sudoral, 5-6
  hiperelástica, 374
  hipersensible, 53
  laxa granulomatosa, 850*c*, 853
órgano cutáneo, 1
  otras medidas en terapéutica dermatológica, 24
  propedéutica dermatológica, 7
  sana, 62
  terapéutica dermatológica, 17
  tipos de, 6
    deshidratada, 6
    grasosa, 6
    hidratada, 6
    mixta, 6
    normal o equilibrada, 6
    seca, 6, 74
Pierna con xerosis, 75*f*
Pigmentación, fisiológica, 872
  por medicamentos, 872
  por metales pesados, 872
Pili torti, 722
Pilomatrixoma, 759-761
  angioide, 759
  nodular subcutánea, 759
  seudoampollar o anetodérmica, 759
  ulcerada o ulceronecrótica, 759
Pilotracción, 727
Píntides, 164
Pinto, lesiones tardías, 165
  tardío, 164, 165*f*
  temprano, 164, 166
  temprano y tardío sintomáticos, 164
Pioderma, facial, 32, 40, 939
  gangrenoso, 939, 940*f*
Piodermias, 310

booksmedicos.org

en gotas, 951
esteatoide, 69
leucomelanodérmica, 951
rubra pilar, 79, 104*c*, 239-242
atípica juvenil, 241*f*
clásica juvenil, 240*f*
sicca simplex, 70
simple de Sabouraud, 78
versicolor, 79, 519-523
hipocromiante diseminada, 520
interciliar en un lactante, 520*f*
nigra, 520
punteada, 522*f*
Pitiriasis alba, 143-145
forma pigmentada, 143
Pitiriasis, amiantácea, 236
capitis, 69
Pitiriasis liquenoide, 950-952
aguda, 950
crónica, 851*f*
forma crónica de Juliusberg (PLC), 950
lesiones residuales, 951*f*
Pitiriasis rosada, 49, 72, 235-238, 475
forma marginada de Vidal, 236
formas atípicas, 236
formas circinadas, 236
formas combinadas, 236
formas localizadas, 236
"medallón heráldico", 236*f*
Pityrosporum ovale, 28, 68, 68*f*, 77
Placa(s), 12, 784
eritemato-escamosas, 806
fase de, 851
grandes, 850
heráldica, 237*c*
hiperpigmentadas con escamas, 806
hiperqueratósicas eritematoescamosas, 474
induradas angiomatosas, 802
parapsoriasis en, 851
pequeñas, 851
primaria aislada, 236
primitiva, 236-237
psoriasis en, 826
resecas con descamación y fisuras, 807
Plaquetas, función anormal de, 963
Plasmacitoma, 856
Pliegues losángicos, 1
Plumboporfiria, 670
Poliangitis microscópica (PAM), 958*c*
Poliarteritis nudosa (PAN), 958*c*
Polipodium leucotomos, 134
Polvos, 17
Pomadas, 17
Porfiria(s), 670-676
aguda intermitente o sueca, 675
agudas o neuroviscerales, 670
cutánea tarda, 672
eritropoyética, 674
hepatoeritropoyética, 675
mixta, 675
neurocutáneas, 670
no agudas o cutáneas, 670
poco frecuentes, 675
por deficiencia de ALA deshidratasa, 675
variegata, 675
Poroma ecrino, 701-702
Poroqueratosis, 243-245, 655, 809
de Mibelli, 244*f*, 655
diseminada superficial, 243
lineal, 695
superficial diseminada no actínica, 243
Precáncer, 805
Progonoma, 874
Propionibacterium, 69
acnes, 27*e*, 35-36
Protectores, inorgánicos, 19
solares, 33, 821, 839
típicos, 19
Proteína córnea básica, 3
Protocoproporfiria hereditaria, 675
Protoporfiria eritropoyética, 670, 678
Prueba(s), de estimulación de ACTH, 873
de la histamina, 435
de la ventana, 727
de parche (epicutáneas), 15, 889, 908
del refrigerador, 682
genéticas, 862
inmunohistoquímicas, 435
radioalergosorbente (RAST), 51
serológicas, 435, 852
serológicas para sífilis, 435
treponémicas, 912
Prurigo actínico, 117-120, 807, 979
alteraciones oculares, 118*f*
de pequeñas pápulas en el antebrazo, 118*f*
en placa, conjuntivitis, 118*f*
infantil, 118*f*
Prúrigo, de llegada, 113
del embarazo, 222
en adultos, 114*f*
nodular, 22, 801
de Hyde, 979
en la pierna, 122*f*
nodular de Hyde, 121-122, 979
pigmentoso, 948
por garrapatas, 115
por insectos, 113-116
solar, 978
Prúrito, 121, 849, 913
anal idiopático, 905*c*
de la uretra, 917
gravídico, 222
psicopático, 269, 269*c*, 275
urémico, 979*c*
Pseudolinfomas, 583
Pseudosarcoma de Kaposi, 801
Psoriasis, 2, 247-257, 699, 744, 890, 905*c*
alteraciones, inmunitarias, 247
neurógenas, 248
en artritis psoriásica, 983
en gota, 951
en la piel cabelluda, 249*f*
en placa, tratamiento de la, 987
en salientes óseas, 249*f*
genética, 247
inversa, 917
pustular del embarazo, 223
pustulosa, 987
palmo-plantar, 982
y eritrodermica, 988, 1004*c*
regulación de queratinocitos, 247
vulgar, 909*f*
Pterygium dorsal, 742
Pterygium ventral, 842
Pulex irritans, 113
Puliciasis, 113
Púrpura(s), 9, 957-967
de Henoch-Schönlein (PHS), 959
inducida por fármacos, 964
macular, 963
palpable, 963
retiforme con inflamación, 964
retiforme sin inflamación, 963
vasculitis y, 957-967
Pústula(s), 10, 911
maligna, 416
no dolorosas, 912
espongiformes de Kogoj, 890
Pustulosis subcorneal, 211

Q

Queilitis, 877
actínica, 807
comisural o angular, 877
erosiva o abrasiva, 877
glandular, 877
granulomatosa de Miescher, 878
Queloides, 680, 713, 755
Quemadura por cáusticos, 417
Quemadura por trastorno de sensibilidad, 434*f*
Queratinocito(s), activado, 97
atípicos, 805
cultivo *in vitro* de, 924
disqueratósicos, 812, 893
epidérmicos, 818
necrosis de, 894
regulación de, 247
suprabasales, 812
vacuolados, 915
Queratinas, 3, 247
Queratinasas, 422, 505
Queratinización, 16*c*, 23, 34
Queratinocitos, 1, 5
Queratoacantoma, 604, 607, 792-794
etapa de cicatrización, 792
etapa de involución, 792
etapa de maduración, 792, 793*f*
etapa inicial o proliferativa, 792
típico, 793*f*
Queratodermia, en pitiriasis rubra pilar, 240*f*
epidermolítica palmoplantar o de Vörner, 334, 335*f*
mutilante de Gamborg-Nielsen, 334
palmoplantar(es), 382*f*, 844, 853
difusa de Unna-Thost, 334

booksmedicos.org

hereditarias, 333-335
relacionada con periodontosis, 334
punctata o Buschke-Fischer-Brauer, 334
relacionadas con otras genodermatosis, 334
Queratohialina, 3, 254, 324
Queratólisis plantar, 422
forma hiperqueratósica, 422
Queratolíticos, 18, 335, 346, 744, 749
Queratosis, 11, 906, 947
acrales, 998
actínicas (QA), 13, 646
arsenicales, 807
ortoqueratósica, 947
pilar o folicular, 79
seborreica(s), 905, 915, 997
múltiples, 997
Querión de Celso, 506, 507
Quimiocinas, 101, 217
Quiste(s), 10
de milium, 767
dermoide, 769, 769*f*, 883-884
epidermoide(s), 767-768, 767*f*, 820
múltiples, 898*f*
solitario, 898*f*
epiteliales, 767-771
epidermoides proliferantes, 768
infundibulares o epidermoides, 767
triquilémicos, 767
linfoepitelial, 883
mucoso o vestibular, 888, 898
seno pilonidal, 771
teratoides, 883

R

Radiación, 786, 1007
ionizante, 808
solar, 118, 214, 805
ultravioleta, 18, 256, 389, 805, 814, 823
Radiodermitis crónica, 808, 808*c*
Radioterapia, 24
Ránula, 883
Raspado con cucharilla, 24
Reacción, de Mitsuda, 428
leprosa, 927-928
liquenoide, 266
medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), 87
Reductores, 18
Retículo pigmentado, 12
Reticulosis pagetoide de Woringer-Kolopp, 853
Retinoides, 34, 969*c*, 971-973
orales en trastornos de la queratinización, 23
otros usos, 973
sistémicos de, primera generación, 973
segunda generación, 973
tercera generación, 973
Retraso mental, 137, 271, 316, 320
Retrofármaco, 21
Rhupus, 162
Rinoescleroma, 571
Rinofima, 39, 40
Roncha, 7, 9
Rosácea, 25, 27, 39
demodecidósica, 33
fimatosa, 39
fulminans, 32, 36
granulomatosa, 39
manifestaciones oculares, 39
Rubéola, 609, 610*f*
escarlatina, lengua "en fresa", 613*f*
vacunación, 612
Rubeosis esteroidea, 109

S

Sabañones, 177, 939
Sabouraud, cultivo en medio de, 736, 736*f*
Sarampión, 615-618
atípico, 616
hemorrágico, 616
modificado, 616
Sarcoidosis, 448, 859, 942, 979
Sarcoma de Kaposi, 101, 303, 305, 799-802, 916
generalizado, 800
infiltrante, 800
linfadenopático, 800
nodular, 800
por herpesvirus, 800
relacionado con inmunosupresión, 800
tipo linfangiomatoso (SKTL), 800
Sarna, costrosa, 474, 914
filariásica, 495
Seborroides peripilares de Unna, 78
Secundarismo, 237, 255
sifilítico, 475
Sensible a temperatura, 137, 138
Seudoacantosis, 649, 650
Seudoalopecia, 117
Seudocáncer, 792
Seudoleuconiquia, 743
Seudomacroglosia, 884
Seudomalignidad, 810
Seudomicetomas tuberculosos, 441
Seudoparálisis de Parrot, 287
Seudoquiste mixoide, 769
Seudorretículo rojo, 13
Seudotiña amiantácea de Alibert, 69
Sialodoquitis, 877
Sicosis dermatofítica, 514
Sida, úlceras orales relacionadas con, 979
Sifílides, arciformes, 285*f*
palmares, con collarete de escamas, 284*f*
papuloerosivas, 284*f*
Sífilis, 197, 272, 279-292, 885, 911
decapitada, 282
del inocente, 281
prenatal temprana, 287*f*
primaria, 911
pruebas, no treponémicas, 290
treponémicas, 288
secundaria, 911-912
tardía, 844
benigna, 283, 286*f*
latente o sintomática, 282*e*, 286
Sifiloide poserosiva de Sevestre-Jaquet, 65
Signo, Asboe-Hansen, 206
bandera, 807
Besnier o del uñazo, 522
cirujano, 472*f*
dedal, 251, 741
dedo sucio, 755
hoyuelo, 754
Hutchinson, 597, 744, 834
Leser-Trélat, 763
Nikolsky, 206
Pastia, 613
pellizco del cabello, 727
persiana, 852
pistoleras (chaparreras), 183
Russell, 276
sándwich, 667
tapicero, 168
tonsura de monje, 274
Signos de Nikolsky, 206
Síndrome, anágeno débil o suelto, 724
anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), 176
autoinmunitario paraneoplásico multiorgánico, 208
Bart, 339, 358
Carney, 874
Chédiak-Higashi, 133, 138
choque tóxico, 100, 415
Churg-Strauss (SCS), 960
enrojecimiento genital corticodependiente, 110
Erasmus, 194
escroto rojo o adicto, 110
estafilocócico de la piel escaldada, 413-415, 414*f*
Franceschetti-Jadasshon-Naegeli, 350
Fuchs, 90
genitorrectal, 297
Golin y Goltz, 820
Hermansky-Pudlak, 137, 138
hiperIgE, 58
hipersensibilidad, 87, 87*f*
histiocítico, 785
Hunter, 705
Job, 58
Kasabach-Merritt, 777
Klein-Waardenburg, 140
Laugier Hunziker, 874
Leser-Trelat, 650
Lyell, 864
María Antonieta o de Santo Tomás Moro, 731
Melkersson-Rosenthal, 878
Menkes (*kinky hair*), 722
mucocutáneo ganglionar, 961
Netherton, 723
nevo de pelo de angora, 694
nevo displásico, 691
nevo epidérmico o de Solomon, 694
nevos basocelulares, 820
niño de la piel plegada, 718

booksmedicos.org

PAPA, 29
Papillon-Lefèvre, 382-383
Peutz-Jeghers, 384-385, 384*f*
quilomicronemia familiar, 683
Ramsay-Hunt, 597
reaccional de la piel y las mucosas, 124
Rowell, 92-93
rubéola congénita, 609
SAPHO, 29
Schauder, 694
Sézary, 101, 104*f*, 650
Shulman, 189
Sjögren, 174
Stein-Leventhal, 31, 651
Stevens-Johnson, 583, 617
superposición, 177, 182, 388
Sweet, 941
uñas amarillas, 310
varicela congénita, 589-590
Vogt-Koyanagi-Harada, 139
Waterhouse-Friderichsen, 159
Wolff, 140
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 243
clasificación inicial de la infección por HIV, 304
clasificación para adultos propuesta por los CDC (1992), 304
clasificación propuesta para los trópicos, 304
Siringomas, 604, 633, 787
eruptivos, 682
eruptivos en cuello y tronco, 787*f*
forma circunscrita, 787
forma eruptiva, 712
forma generalizada, 787
forma palpebral, 787
Sordera, 316, 324
Staphylococcus aureus, 391, 397, 401
Streptococcus viridans, 143
Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), 31
Surco y túnel, 11
Sustancias fotosensibilizantes, 47*c*

T

Talidomida, 802, 807, 856
Tallo piloso, fractura del, 726
Taquifilaxia, 106
Tatuajes, 134, 782, 858
artísticos, 10*f*
por amalgama, 162
semipermanentes artísticos de henna, 47
Técnica, Dubois, 749
Goeckerman, 255
Hanecke, 749
enzimática, 210
Terapia fotodinámica (PDT), 24
Tilomas, 633
Tinciones especiales de uso más frecuente, 15*c*
Tinea, capitis, 507
corporis, 509
corporis gladiatorum, 509
cruris, 510
incognito, 513
manuum, 511
pedis, 510
unguium, 512
Tiña(s), 505-517
barba, 507
cabeza, 507, 507*f*
cuerpo, 513*f*, 515, 520
fávica (favus), 509
incógnita, 107
ingle, 510, 510*f*
inguinal con corticoestropeo, 108*f*
manos, 511, 515
negra palmar, 533-534, 533*f*
pies, 512, 515
uñas, 512, 515
variedad inflamatoria, 508
Tirosinasa-negativo, 137
Tirosinasa-positivo, 137
Tofos gotosos, del pabellón auricular, 662*f*
digital deformante, 663*f*
en manos, 662*f*
en pie, 662*f*
gigantes, 663*f*
Toques, 18
cáusticos, 18
irritantes, 18
podofilina o esencias, 18
yodo, 18, 737
Torsade des pointes, 23
Torus palatino, 883
Toxina botulínica, 1028
Traquioniquia, 731, 732*f*
Trastorno(s), de la conducta alimentaria, 276
dismórfico corporal, 269
linfoproliferativos cutáneos primarios CD30 positivos, 850*c*
Tratamiento antirretroviral (TAR), adultos y adolescentes, 312
de primera línea para niños mayores de 3 años, 312
en embarazadas y mujeres lactantes, 312
en niños, 312
Treponema herrejoni, 164
Triángulo acrómico, 165
Trichorrexis invaginata, 722*f*, 723
Tricoclamidocarcinomas, 768
Tricoepitelioma, 790-791, 791*f*
forma múltiple, 790
forma solitaria, 790
variedad desmoplásica, 790
Tricofitosis de los gladiadores, 509
Tricograma, 724, 727
Tricomegalia de las pestañas, 310, 369
Tricomicosis axilar, 738-739
Tricorrexis nodosa, 723
Tricoscopia, 726-727
Tricosquisis, 723
Tricotilomanía, 269, 515
Tricotiodistrofia, 722, 723
Trombicula alfreddugesi, 498
Trombidiasis, 498-499, 604
Trombocitopenia, 963
Tromboflebitis, 943
Tubercúlide(s), 32
de la cara, 42, 445, 445*f*
micronodular liquenoide, 444
nodular profunda, 443
nodulares, 936
nodulonecrótica, 446, 914
ulcerosa, 445
Tubérculo anatómico, 441, 442
Tuberculosis, causada por BCG, 441, 971, 980
colicuativa, 441
cutánea, 440-449
cutis miliaris acuta disseminata, 443
gomosa hematógena o metastásica abscedante, 442
gomosa linfangítica, 442
luposa, 442
miliar, 443
nodular profunda ulcerada, 444*f*
ulcerosa cutánea y mucosa u orificial, 443
vegetante o ulcerovegetante, 443
verrugosa, 443
Tularemia, 459-461
Tumefacciones submucosas (por región), 862*c*, 877
del piso de la boca, 862*c*, 883
gingivales, 862*c*, 880
labiales, 862*c*, 877
Tumor(es), células gigantes de la vaina tendinosa, 663
células granulosas, 884
colisión, 764
cutáneos, 316
cutáneos benignos como marcadores de enfermedades sistémicas, 989-999
dolorosos, diagnóstico diferencial de, 773
fantasmas, 316, 379
glómico, 773, 781
Koënen, 321, 745
nerviosos, 316
neuroectodérmico melanótico de la infancia, 874
Pinkus, 815, 819
Spitz, 712
triquilemal proliferante, 768
Tungiasis, 480

U

Ulceración, 9, 11
esofágica en sida, 979*c*
Úlcera(s), arteriales, 925
crónicas, 809
cutáneas, 1016
de Buruli, 451
de diferentes etiologías, 1016*c*

booksmedicos.org

de Jacobi o *ulcus rodens*, 815
de Marjolin, 809*f*, 825
de pierna, etapa inicial, 922*f*
fagedénicas, 11
gástricas o perforación intestinal, 961
genitales, 943
hipertensiva o de Martorell, 925
neuroisquémicas del pie diabético, 1019*f*
no infecciosas, 909
orales, 943, 979
orales en la enfermedad de Behçet/estomatitis aftosa, 979
orales relacionadas con sida, 979
por presión, 1014
serpiginosas, 11
venosa de la pierna, 921
Ungüentos, 17
Unidad melánica-epidérmica, 1
Uñas, alteraciones de la consistencia, 742
alteraciones de la forma, 740
alteraciones de la superficie, 741
alteraciones más frecuentes en las, 740
alteraciones periungueales, 742
delgadas, 740
en cuchara, 740, 740*f*
en pinza, 748-749, 748*f*
fisuras y surcos, 741, 742*f*
frágiles, 742
hendiduras o estrías, 742
Urticaria, 124-127, 475
cuestionario útil en, 126
de contacto, 46
facticia, 125
gigante, 125
idiopática crónica, 124
por contacto, 126
por frío, 124, 127
por medicamentos, 81*f*
pruebas para el diagnóstico de, 127

V
Vacuna, 591, 592*f*
contra la viruela, 591
de tercera generación IMVAMUNE, 592
gangrenosa, 592
para VZV, 589
recombinante contra el herpes zóster (RZV), 600
Vacunación, 591, 600
Vaginitis, 527
Varicela, 307, 340, 399
Vasculatura, 3
Vasculitis, 957-967
crioglobulinémica, 959
de arterias coronarias, 961
de vasos de gran calibre, 962
de vasos de mediano calibre, 957, 961
de vasos de pequeño calibre, 958
hialinizante segmentaria, 967
leucocitoclástica cutánea (por hipersensibilidad), 958
pustular, 979*c*
relacionada con enfermedad del tejido conjuntivo, 960
séptica, 967
urticariana, 960
Vasculopatía livedoide, 967
Verruga(s), del disector, 442
filiformes, 953
necrógena, 442
planas, 629, 947
plantares, 630
virales, 628-637, 744
vulgares, 629, 639, 1025
Verrugosidad y vegetación, 11
Vesícula, 10
Víbice, 9
Videodermatoscopia, 12
Virus del papiloma humano, infección por (VPH), 891
Vitamina, D, análogos de la, 908
D_3, análogos de la, 134
Vitiligo, 129, 715, 716, 890
alteraciones de la inmunidad, 130
de las extremidades, 131*f*
diseminado con poliosis, 131*f*
estudios psicológicos, 130
facial, 130*f*
factores genéticos, 129
factores neurológicos, 129
genital, 132*f*
inflamatorio, 132
palpebral, 130*f*
segmentario, 131*f*
segmentario o localizado, 134
Vitropresión, 9, 12
Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de, 139
Vorinostat (ácido hidroxámico inorgánico), 856
Vulvodinia, 275
Vulvovaginitis, 525

X
Xantelasma, 679, 680*c*
Xantoeritrodermia *perstans*, 851
Xantogranuloma, 604, 668, 784-786
Xantoma(s), 679-684, 755
eruptivos, 679
planos, 681
relacion entre, e hiperlipoproteinemias, 680*c*
striatum palmare, 681
tendinosos, 680
tuberoso múltiple hereditario, 683
tuberosos, 679, 683
verruciforme, 682
Xantomatosis, hipercolesterolémica familiar, 683
hiperlipidemia endógena con, 683
Xeroderma pigmentoso, 646. 805, 814
Xeroftalmía, 36, 202
Xerosis, pierna con, 75*f*
de la piel, 974

Y
Yodo, cadexómero de, 924
Yodoclorohidroxiquinoleína, crema con, 395
Yoduro de potasio, 929, 936

Z
Zona de Grenz, 856, 859
Zona del pañal, epidermofitosis de la, 510
Zonas acrómicas, 715
Zonas pintorresistentes, 165
Zonas seborreicas, 954
Zonas de necrosis y escaras, 596
Zóster, herpes, 596
de extremidades, 596*f*
lesiones necróticas, 597*f*
oligosintomático, 596*f*

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org