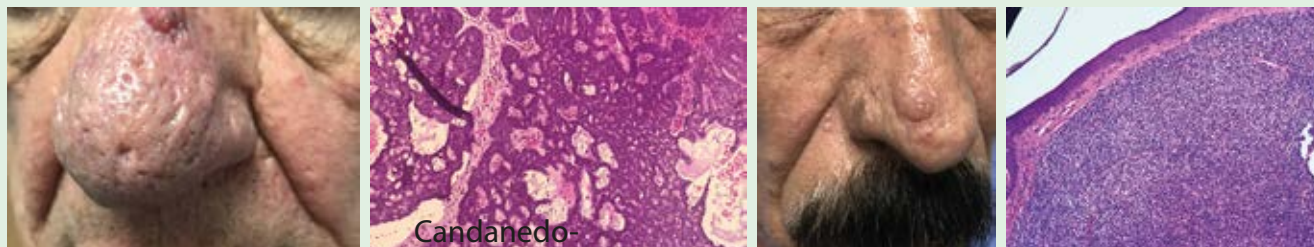


Dermatología

Revista mexicana

ISSN-0185-4038



Tumores cutáneos malignos en rinofima (ver página 606)

EDITORIAL

- 497 **Maskne, enfermedad esperable para sobrevivir**
Eduardo David Poletti

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 501 **Concordancia clínico-patológica de neoplasias cutáneas malignas**
Yuriko Calderón-Ponce de León, Sonia Torres-González, Daniel Alcalá-Pérez, Julio Enríquez-Merino, Martha Alejandra Morales-Sánchez, Armando Medina-Bojórquez
- 511 **Uso de radiocirugía en niños con nevos epidérmicos**
Carolina Palacios-López, Leticia Lara-Mendoza, Andrea Fernández de Lara-Arrieta
- 518 **Tumores subungueales**
Mariela Galicia-Maldonado, Amelia Peniche-Castellanos, José Antonio García-García, Andrés Tirado-Sánchez, Leonel Fierro-Arias, Patricia Mercadillo-Pérez, María Ivonne Arellano-Mendoza
- 528 **Dermatitis atópica: tratamiento y costos desde la perspectiva de expertos clínicos colombianos**
Natalia Hernández-Mantilla, Paola J Cárdenas-Rojas, Javier Picó, María J Pareja-Zabala

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 535 **Reunión multidisciplinaria sobre carcinoma de células de Merkel**
Miguel Ángel Álvarez-Avitia, Leticia Boeta-Ángeles, Fernando Candanedo-González, Dulce María De la Torre-Trueba, Jaime Arturo Guei-Pañola, Magdalena López-Ibarra, Otoniel López-Riverol, Patricia Mercadillo-Pérez, Miguel Quintana-Quintana, Ricardo Quiñones-Venegas, Elisa Vega-Memije, Joan Erick Gómez-Miranda, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Benjamín Camacho-Silva, Orlando Mondragón-Benítez
- 556 **Actinomicetos: mecanismos de patogenicidad***
Laura Estela Castrillón-Rivera, Alejandro Palma-Ramos, Jorge Ismael Castañeda-Sánchez

CASOS CLÍNICOS

- 571 **Fibromas ungueales como única manifestación cutánea de esclerosis tuberosa: abordaje diagnóstico, tratamiento quirúrgico y reporte de caso**
Alejandro Eduardo De Aguinaga-Inurriaga, Lupita Nazaret Salas-Núñez, Karla Denisse Barajas-Galván
- 577 **Mastitis tuberculosa: comunicación de un caso y sus manifestaciones cutáneas**
Karen Eurídice Martínez-Vargas, Griselda Montes de Oca-Sánchez, Reyna Karina López-Magallón, María Ivonne Arellano-Mendoza, Alexandro Bonifaz, Denisse Vázquez-González

- 585 **Pileoleiomioma**
Adalid Yakelin Morales-Miranda, Beatriz Reyes-Juárez, Alma Delia Robles-Carrera
- 589 **Sobreposición de manifestaciones cutáneas por sífilis en un paciente con infección por VIH**
Mónica Fernández-Sánchez, Raúl Eduardo Pérez-Meléndez, Gustavo Reyes-Terán
- 595 **Schwannoma maligno en herida posquirúrgica de lipoma abdominal asociado con neurofibromatosis tipo 1**
Alejandro Eduardo De Aguinaga-Inurriaga, Fiorella Amutio-Bove, Adriana Guadalupe Reyes-Torres, Elisa Crystal Sánchez-Moreno, Karla Denisse Barajas-Galván
- 601 **Tinea barbae que se manifiesta como querión de Celso**
Sebastián Barrera-Escobar, Diana Molina-Colorado, Erika Andrea Sánchez-Cifuentes, Martha Eugenia Urán-Jiménez, María del Pilar Jiménez-Alzate
- 606 **Tumores cutáneos malignos en rinofima**
Adameck Abraham Hernández-Collazo, Alejandra Ávila-Rangel, Itzel Alejandra Jiménez-Hernández, Néstor Ricardo Santana-Rodríguez, Víctor Manuel Tarango-Martínez, Dulce María Macías-Díaz
- 613 **Necrobiosis lipoidica múltiple: manifestación inusual**
Ana María Ortiz-Olivares, Tamara Guerra-Guerra, Naytier Ruiz-Camejo, Rubén Pérez-Armas, William Adrian Tapasco-Hernández

ARTE

- 618 **Dos enfermos de lepra**
Pablo Campos-Macias, Arturo Vargas-Origel

CARTAS AL EDITOR

- 621 **Candida auris, una nueva especie de Candida emergente con alta mortalidad**
Karin Ivette Campos-Jiménez, Lourdes Mena, Andrea Lima-Galindo, Javier Araiza, Judith Domínguez-Cherit, Alexandro Bonifaz
- 626 **Eritema elevatum diutinum: manifestación clínica en un paciente con VIH**
Luisa Fernanda Gómez-Polo, Mariana Teresa Gómez-López, Brayan Kavir Alzate-Hernández, Adriana Felisa Motta-Beltrán, Mariam Rolón-Cadena
- 630 **Parálisis facial como manifestación de enfermedad de Lyme: una afección olvidada**
Alejandro De Aguinaga-Inurriaga, Lupita Nazaret Salas-Núñez, Andrea López-Gutiérrez, Rosa Elena Cervantes-Ramírez, Bertha Lissette Sotelo-García
- 635 **Xeroderma pigmentoso**
Brittge Peiger, Karen Ruglas, César Alas-Pineda, Cecilia Molina, Lorena Juárez, Vilma Turcios, Suyapa Bejarano-Cáceres, Jorge Plata

5

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

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 64 • Septiembre-Octubre 2020

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

PARA MEJORAR LA VIDA DE LAS PIELES SENSIBLES

INNOVACIÓN EN LIMPIEZA PARA PIELES ACNÉICAS

NUEVO

EFFACLAR GEL MICROEXFOLIANTE

LIMPIEZA PARA PIELES ACNEICAS
MODERADAS A SEVERAS

EFFECTO MICRO-EXFOLIANTE
DESOBSTRUYE PROFUNDAMENTE LOS POROS
[2% ÁCIDO SALICÍLICO] + [LHA]

**REDUCE
LA PRODUCCIÓN DE SEBO**
PURIFICA LA PIEL
[ZINC]



APTO PARA
ROSTRO Y CUERPO



LA ROCHE-POSAY. LA EXIGENCIA DERMATOLÓGICA

REDUCCIÓN SIGNIFICATIVA DE IMPERFECCIONES EN ROSTRO Y ESPALDA

RESULTADOS EN ROSTRO, DESPUÉS DE 4 SEMANAS:

- » Reducción de comedones..... **-16%**
- » Lesiones inflamatorias..... **-51%**

EFICACIA ANTI-RECURRENCIA EN IMPERFECCIONES Y MARCAS

RESULTADOS EN ESPALDA, DESPUÉS DE 12 SEMANAS.*



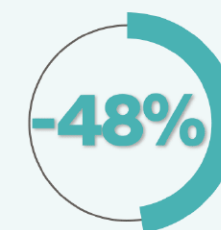
DÍA 0



DÍA 84



DE LESIONES
RETENCIONALES



DE LESIONES
INFLAMATORIAS

CUIDA TU PIEL No.: 123300EL950585

¹. En relación al mercado armado de Dermocosméticos conformado por los productos descritos en el análisis para el periodo comprendido entre Mayo 2019 a Abril 2020, México. Close-up.
*Evaluación clínica, instrumental y de percepción, 40 personas con tendencia acnéica bajo condiciones normales de uso. Bajo control dermatológico.

4^o Congreso
Internacional de
Dermatopatología

Nueva Fecha:
26 • 27 • 28
AGOSTO 2021

Del microscopio a la terapéutica®

renda[®]

**Entidades emergentes
en dermatopatología
que cambian el abordaje
y tratamiento**

Facultad de Medicina



DERMATOPATO



Palacio de la Escuela de Medicina de la U.N.A.M.
Brasil 33, Plaza de Santo Domingo Centro Histórico, Ciudad de México



CILAD

Nueva fecha:

15 al 18 de SEPTIEMBRE

2021

23 CONGRESO IBERO LATINO-AMERICANO
DE DERMATOLOGÍA

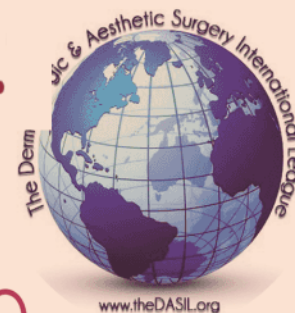


CILAD 2020: Todos bajo una misma piel

www.cilad2020.com



9TH DASIL VIRTUAL WORLD CONGRESS MEXICO CITY 2020



INNOVATIVE DERMATOLOGY, SURGERY & AESTHETICS



HILTON MEXICO CITY REFORMA

MASTERS TEACHING MASTERS

NOVEMBER 11-14, 2020

¡Ya disponible!

MICOLOGÍA MÉDICA BÁSICA

Alexandro Bonifaz

Después de un lustro de la última edición, viene con una renovación y actualización en sus 870 páginas y con el apoyo iconográfico de:

Imágenes: 1,004

Esquemas: 126

Cuadros: 168

Dibujos: 132

**Mc
Graw
Hill**

SEXTA EDICIÓN



CANDIDATE CITY TO HOST THE 25th WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY

Guadalajara, Mexico, 2023

www.wcd2023guadalajara.com

 [wcd2023guadalajara](https://www.facebook.com/wcd2023guadalajara)

 [@WCD2023GDL](https://twitter.com/WCD2023GDL)

 [wdc2023gdl](https://www.instagram.com/wdc2023gdl)



*You've
got to be here*



CANDIDATE CITY TO HOST THE 25th WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY

Guadalajara, Mexico, 2023

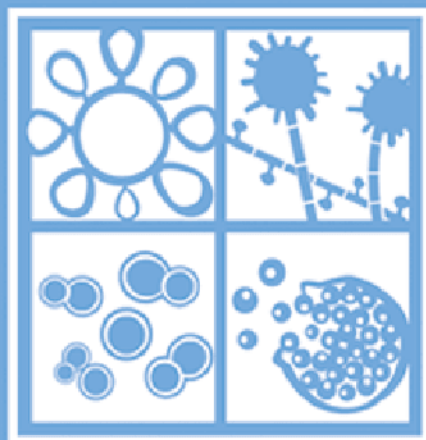
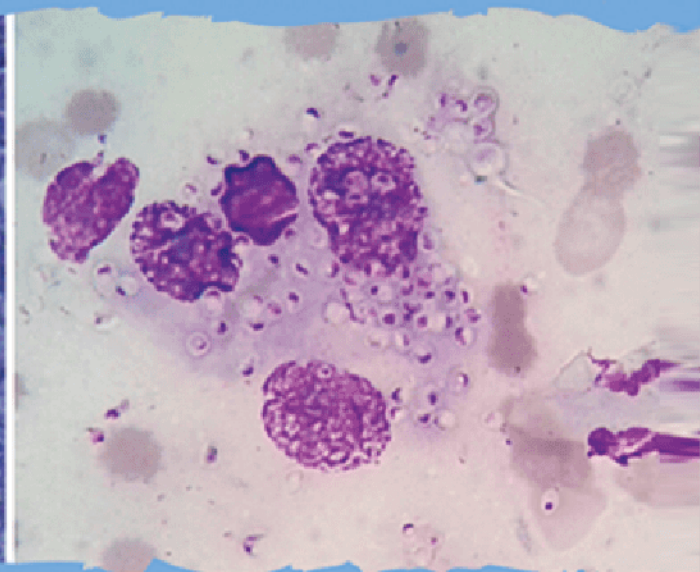
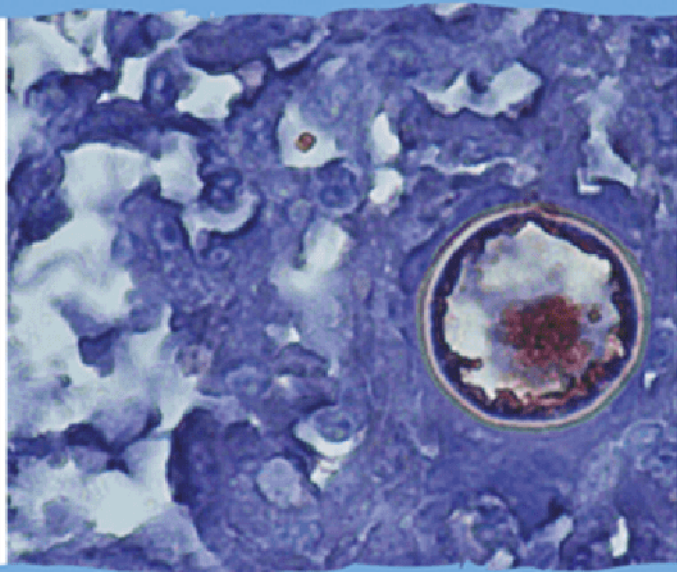
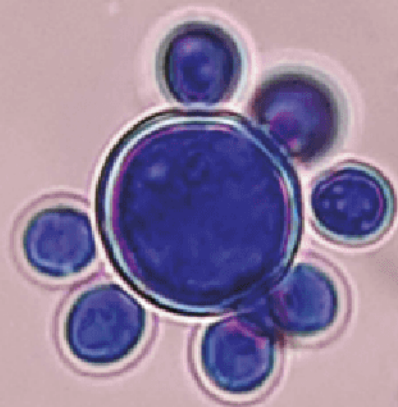
www.wcd2023guadalajara.com

*You've
got to be here*





**asociación
argentina de
microbiología**



New date:

6-8 May 2021

IMEMA

**International Meeting on Endemic
Mycoses of the Americas**

**FORUM CENTRO DE CONVENCIONES Y EXPOSICIONES
SANTIAGO DEL ESTERO/ARGENTINA**

VISIT US AND REGISTER

www.imema.site

FOLLOW US



@imema2020



@imema2020



Dermatología

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

Fundada en 1956

Registrada en:

- Index Medicus Latinoamericano (IMLA)
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)
Periódica-Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias-CICH-UNAM

5

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 64

SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2020

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



SOCIEDAD MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1936

Editora Elisa Vega Memije
Co-editor Jesús Ruiz Rosillo

Mesa directiva del bienio 2019-2020

Presidente Angélica Beirana
Vicepresidente José Alberto Ramos
Secretaría Silvia Mora Ruiz
Tesorera Josefina De Peña

Vocales de la Ciudad de México
Roberto Arenas, Rodrigo Roldán

Vocales de provincia
Marcelino Espinosa, Héctor Leal

Comité de Honor y Justicia
Gisela Navarrete

Comité de Educación Médica Continua
Carolina Guadalupe Palacios, Pablo Campos, Elisa Vega,
Guadalupe Silvia Mora

Comité de Finanzas
Josefina De Peña, Julieta Ruiz, Diana Elizabeth Medina

Comité de Admisión
Angélica Beirana, José Alberto Ramos, Patricia Mercadillo,
Fermín Jurado,
Jesús Manuel Ruiz

Comisión de Historia, Cultura y Arte
Rosa María Gutiérrez, Julio Salas, María de los Ángeles Serrano,
Héctor Leonel Oswaldo Fierro



ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1952

Editor Roberto Estrada Castañón
Co-editor Alexandro Bonifaz Trujillo

Mesa directiva 2020-2021

Presidente Abraham Benjamín Alfaro Sánchez
Secretaría Esperanza Welsh Hernández
Tesorera Gabriela Lydia Ortega Gutiérrez

COMITÉ EDITORIAL

Lucía Achel Nava
Abraham Alfaro Sánchez
Adriana Anides Fonseca
Fernando de la Barreda
Angélica Beirana Palencia
Leticia Boeta Ángeles
Blanca Carlos Ortega
Juan Pablo Castaneda

Guadalupe Chávez López
Gabriela Domínguez Cota
Julio Enríquez Merino
Lily Esquivel Pedraza
Lorena Estrada Aguilar
Laura Fernández Cuevas
Leonel Fierro Arias
Alejandro González Silva

Esther Guevara Sangines
Daniela Guzmán Sánchez
Maira Elizabeth Herz Ruelas
Laura Juárez Navarrete
Rosa María Lacy Niebla
Darío Martínez Villarreal
Martha Morales Sánchez
Silvia Méndez Flores

Lourdes Morales Trujillo
Luz Orozco Oropeza
Amelia Peniche Castellanos
María Luisa Peralta Pedrero
Eduardo Poletti
Rosa María Ponce
Ricardo Quiñónez Venegas
Rodrigo Roldán Marín

Jesús Ruiz Rosillo
Marcela Saeb Lima
María del Mar Saez de Ocariz
Julio Salas Alanís
José A Seijo Cortés
Alfredo Soto Ortiz
Víctor Tarango Martínez
Adriana Valencia Herrera
Helena Vidaurri de la Cruz

CONSEJO EDITORIAL

Lourdes Alonzo-Romero Pareyón
Ivonne Arellano Mendoza
Roberto Arenas
Esperanza Ávalos
Antonio Barba Borrego
Rosa Elba Benuto Aguilar
Alexandro Bonifaz
Pablo Campos Macías
Josefina Carbajosa Martínez

José Cerón Espinoza
Luciano Domínguez
Judith Domínguez Cherit
Carola Durán McKinster
Roberto Estrada
Linda García Hidalgo
Minerva Gómez Flores
Rosa María Gutiérrez Vidrio

Sagrario Hierro Orozco
María Teresa Hojyo Tomoka
Fermín Jurado Santa Cruz
Pedro Lavallo
Armando Medina Bojórquez
Patricia Mercadillo Pérez
Charles Meurehg Haik
Benjamín Moncada
Clemente Moreno C
Gisela Navarrete Franco

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

CONSEJO EDITORIAL EXTRANJERO

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



Fundación para la Dermatitis Atópica

- Una fundación para los profesionales de la salud y para los pacientes con **Dermatitis Atópica**
- **Fundada por Pierre Fabre** y dedicada exclusivamente al eczema atópico

Sus misiones:

**Apoyar
a la investigación**



**Contribuir
a la información**



Desarrollar la educación terapéutica

- Talleres gratuitos para pacientes y familiares
- Abierto a todos los pacientes con Dermatitis Atópica
- Consulte centros participantes en la República Mexicana y fechas de los talleres en :

www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx



www.fondation-dermatite-atopique.org

AGENDA ACADÉMICA DE LA SMD

BIENIO 2019-2020



PROGRAMA 2020

Sesiones Ordinarias

Crowne Plaza Hotel de México,
Dakota 95, Col. Nápoles,
Ciudad de México, 16:00 h

Jueves 9 de enero

Mi caso clínico más atractivo
en micología.

Coordinador: M. en C. Alexandro Bonifaz Trujillo y la participación de las doctoras Cristina Jaramillo Manzur, Adriana Valencia Herrera y Deborah Palacios Reyes.

Jueves 6 de febrero

Los maestros de la Escuela
Militar de Medicina.

Controversias en dermatología.
Dra. Laura Juárez Navarrete

Paradigma del virus papiloma humano.

Dra. Rosa Elba Benuto Aguilar

Dermatosis del área genital.
Dra. Clemente Moreno Collado

Jueves 5 de marzo

Trabajo de ingreso.

Dra. Yuriko Calderón Ponce de León

La Dermatología pediátrica
en México.

Coordina: Dra. Mirna Eréndira Toledo Bahena; con la participación de los doctores: Marian Rivas Calderón, Daniela Andrea Mendoza Silva, Eliel Antonio Orozco Pichardo y Jorge Alejandro López Gamboa.

Viernes 10 de abril

El microbioma y la piel.

Dra. María Teresa García Romero
sesión virtual.

Jueves 7 de mayo

sesión virtual.

Las pandemias en la historia.

Dr. Pablo Campos Macías

¿Qué hace esta pandemia diferente
a las otras en lo médico
y en lo social?

Dr. Alejandro Macías Hernández

Después de esta pandemia, ¿qué?

Dr. Juan Luis Mosqueda Gómez

Jueves 4 de junio

Dermatología comunitaria en
Chiapas, Guerrero, Puebla y Estado
de México.

Coordinador: Dr. Roberto Arenas Guzmán.

Chiapas: Dra. Josefina Carbajosa Martínez - Dr. Roberto Arenas Guzmán. **Guerrero:** Dr. Aureliano Castillo Solana - Dra. Marina Romero Navarrete. **Puebla:** Dr. Iván Lobato Urcid - Dr. Eder Rodrigo Juárez. **Estado de México:** Dra. Julieta Ruiz Esmenjaud - Dra. Silvia Mora Ruiz

Jueves 2 de julio

Dermatología del sureste.

Con la participación de los doctores Beatriz Cobos de Campeche, Marcelino Espinosa de Veracruz, Caren Aquino de Chiapas, Marco Quintanilla, Ludivina Milla de Quintana Roo y Héctor Proy de Yucatán.

Jueves 6 de agosto

Los consejos de los indispensables.

Sesión virtual, con la participación de los doctores: Guadalupe Ibarra Durán, Octavio Flores Alonso, Silvia Ortiz Carranco, Guadalupe Chávez López, Roberto Estrada Castañón, Gisela

Navarrete Franco. María Teresa Zambrano Díaz y Roberto Arenas Guzmán

Jueves 3 de septiembre

84º Aniversario de la Sociedad
Mexicana de Dermatología

Dra. Angélica Beirana Palencia

Tratamientos combinados de
dermatología, desde lo estructural
hata calidad de piel.

Dra. Ingrid López Gehrke

Melasma y PPI, ¿por qué bloquear
la luz azul?

Dra. Ivonne Arellano Mendoza

Jueves 1 de octubre

Sesión de trabajos de ingreso.

Jueves 5 de noviembre

Reseña del XXIX Congreso
Mexicano de Dermatología y
Perlas de las sesiones 2019-2020.

Jueves 3 de diciembre

Sesión de fin de bienio.

Dra. Angélica Beirana Palencia

Sesiones Clínicas

Centro Dermatológico Dr. Ladislao
de La Pascua, Dr. José María Vertiz
464, Buenos Aires, Cuauhtémoc,
Ciudad de México, 11:00 h

Jueves 16 de enero

Dra. Silvia Mora Ruiz

Jueves 20 de febrero

Dra. Carolina Palacios López

A partir de marzo las sesiones clínicas del CDP han tenido que ser canceladas, atendiendo las medidas de emergencia sanitaria para contener y mitigar el contagio por Covid-19.

Sociedad Mexicana de Dermatología, A.C.

Torre WTC, Montecito 38, piso 35, oficina 20, Col. Nápoles, Benito Juárez. C.P. 03810. Ciudad de México.
Teléfonos: +52 (55) 9000-5551 / 52. Correo electrónico: sociedad@smdac.org.mx / www.smdac.org.mx

Dermatología

Revista mexicana

Volumen 64, número 5, septiembre-octubre 2020

CONTENIDO

EDITORIAL

- 497 **Maskne, enfermedad esperable para sobrevivir**
Eduardo David Poletti

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 501 **Concordancia clínico-patológica de neoplasias cutáneas malignas**
Yuriko Calderón-Ponce de León, Sonia Torres-González, Daniel Alcalá-Pérez, Julio Enríquez-Merino, Martha Alejandra Morales-Sánchez, Armando Medina-Bojórquez
- 511 **Uso de radiocirugía en niños con nevos epidérmicos**
Carolina Palacios-López, Leticia Lara-Mendoza, Andrea Fernández de Lara-Arrieta
- 518 **Tumores subungueales**
Mariela Galicia-Maldonado, Amelia Peniche-Castellanos, José Antonio García-García, Andrés Tirado-Sánchez, Leonel Fierro-Arias, Patricia Mercadillo-Pérez, María Ivonne Arellano-Mendoza
- 528 **Dermatitis atópica: tratamiento y costos desde la perspectiva de expertos clínicos colombianos**
Natalia Hernández-Mantilla, Paola J Cárdenas-Rojas, Javier Picó, María J Pareja-Zabala

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 535 **Reunión multidisciplinaria sobre carcinoma de células de Merkel**
Miguel Ángel Álvarez-Avitia, Leticia Boeta-Ángeles, Fernando Candanedo-González, Dulce María De la Torre-Trueba, Jaime Arturo Guel-Pañola, Magdalena López-Ibarra, Otoniel López-Riverol, Patricia Mercadillo-Pérez, Miguel Quintana-Quintana, Ricardo Quiñones-Venegas, Elisa Vega-Memije, Joan Erick Gómez-Miranda, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Benjamín Camacho-Silva, Orlando Mondragón-Benítez
- 556 **Actinomicetos: mecanismos de patogenicidad**
Laura Estela Castrillón-Rivera, Alejandro Palma-Ramos, Jorge Ismael Castañeda-Sánchez

CONTENTS

EDITORIAL

- 497 **Maskne, disease expected to survive**
Eduardo David Poletti

ORIGINAL ARTICLES

- 501 **Clinical-pathological concordance of malignant cutaneous neoplasms**
Yuriko Calderón-Ponce de León, Sonia Torres-González, Daniel Alcalá-Pérez, Julio Enríquez-Merino, Martha Alejandra Morales-Sánchez, Armando Medina-Bojórquez
- 511 **Use of radiosurgery in children with epidermal nevus**
Carolina Palacios-López, Leticia Lara-Mendoza, Andrea Fernández de Lara-Arrieta
- 518 **Subungueal tumors**
Mariela Galicia-Maldonado, Amelia Peniche-Castellanos, José Antonio García-García, Andrés Tirado-Sánchez, Leonel Fierro-Arias, Patricia Mercadillo-Pérez, María Ivonne Arellano-Mendoza
- 528 **Atopic dermatitis: treatment and costs from Colombian clinical expert's perspective**
Natalia Hernández-Mantilla, Paola J Cárdenas-Rojas, Javier Picó, María J Pareja-Zabala

REVIEW ARTICLES

- 535 **Multidisciplinary meeting on Merkel cell carcinoma**
Miguel Ángel Álvarez-Avitia, Leticia Boeta-Ángeles, Fernando Candanedo-González, Dulce María De la Torre-Trueba, Jaime Arturo Guel-Pañola, Magdalena López-Ibarra, Otoniel López-Riverol, Patricia Mercadillo-Pérez, Miguel Quintana-Quintana, Ricardo Quiñones-Venegas, Elisa Vega-Memije, Joan Erick Gómez-Miranda, Jorge Antonio Aldrete-Velasco, Benjamín Camacho-Silva, Orlando Mondragón-Benítez
- 556 **Actinomycetes: Pathogenicity mechanisms**
Laura Estela Castrillón-Rivera, Alejandro Palma-Ramos, Jorge Ismael Castañeda-Sánchez

Dermatología Revista Mexicana es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título número 04-2008-011713173700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP). Certificado de Licitud de Título número 11964 y Certificado de Licitud de Contenido número 8372 de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob). Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro núm. PP09-1502. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800, Ciudad de México. Tel.: 5678-2811. Correo electrónico: articulos@nietoeditores.com.mx El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista puede ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores. La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que la Sociedad Mexicana de Dermatología y la Academia Mexicana de Dermatología otorgan a los miembros que están al corriente del pago de sus correspondientes anualidades. Impresa en: Roma Color, SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, Ciudad de México. Consulte el contenido completo en: www.nietoeditores.com.mx

CASOS CLÍNICOS

- 571 Fibromas ungueales como única manifestación cutánea de esclerosis tuberosa: abordaje diagnóstico, tratamiento quirúrgico y reporte de caso**
Alejandro Eduardo De Aguinaga-Inurriaga, Lupita Nazaret Salas-Núñez, Karla Denisse Barajas-Galván
- 577 Mastitis tuberculosa: comunicación de un caso y sus manifestaciones cutáneas**
Karen Eurídice Martínez-Vargas, Griselda Montes de Oca-Sánchez, Reyna Karina López-Magallón, María Ivonne Arellano-Mendoza, Alexandro Bonifaz, Denisse Vázquez-González
- 585 Piloleiomioma**
Adalid Yakelin Morales-Miranda, Beatriz Reyes-Juárez, Alma Delia Robles-Carrera
- 589 Sobreposición de manifestaciones cutáneas por sífilis en un paciente con infección por VIH**
Mónica Fernández-Sánchez, Raúl Eduardo Pérez-Meléndez, Gustavo Reyes-Terán
- 595 Schwannoma maligno en herida posquirúrgica de lipoma abdominal asociado con neurofibromatosis tipo 1**
Alejandro Eduardo De Aguinaga-Inurriaga, Fiorella Amutio-Bove, Adriana Guadalupe Reyes-Torres, Elisa Crystal Sánchez-Moreno, Karla Denisse Barajas-Galván
- 601 Tinea barbae que se manifiesta como querión de Celso**
Sebastián Barrera-Escobar, Diana Molina-Colorado, Erika Andrea Sánchez-Cifuentes, Martha Eugenia Urán-Jiménez, María del Pilar Jiménez-Alzate
- 606 Tumores cutáneos malignos en rinofima**
Adameck Abraham Hernández-Collazo, Alejandra Ávila-Rangel, Itzel Alejandra Jiménez-Hernández, Néstor Ricardo Santana-Rodríguez, Victor Manuel Tarango-Martínez, Dulce María Macías-Díaz
- 613 Necrobiosis lipoidica múltiple: manifestación inusual**
Ana María Ortiz-Olivares, Tamara Guerra-Guerra, Naytier Ruiz-Camejo, Rubén Pérez-Armas, William Adrian Tapasco-Hernández

ARTE

- 618 Dos enfermos de lepra**
Pablo Campos-Macías, Arturo Vargas-Origel

CARTAS AL EDITOR

- 621 Candida auris, una nueva especie de Candida emergente con alta mortalidad**
Karin Ivette Campos-Jiménez, Lourdes Mena, Andrea Lima-Galindo, Javier Araiza, Judith Domínguez-Cherit, Alexandro Bonifaz
- 626 Eritema elevatum diutinum: manifestación clínica en un paciente con VIH**
Luisa Fernanda Gómez-Polo, Mariana Teresa Gómez-López, Brayan Kavir Alzate-Hernández, Adriana Felisa Motta-Beltrán, Mariam Rolón-Cadena
- 630 Parálisis facial como manifestación de enfermedad de Lyme: una afección olvidada**
Alejandro De Aguinaga-Inurriaga, Lupita Nazaret Salas-Núñez, Andrea López-Gutiérrez, Rosa Elena Cervantes-Ramírez, Bertha Lissette Sotelo-García
- 635 Xeroderma pigmentoso**
Brigitte Peiger, Karen Ruglas, César Alas-Pineda, Cecilia Molina, Lorena Juárez, Vilma Turcios, Suyapa Bejarano-Cáceres, Jorge Plata

CLINICAL CASES

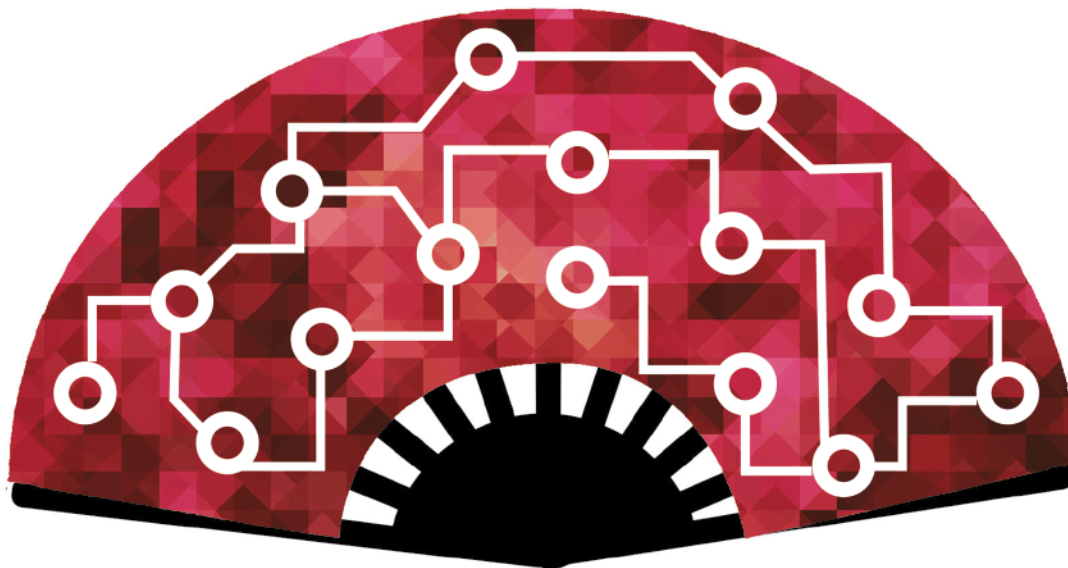
- 571 Nail fibromas as unique cutaneous manifestation of tuberous sclerosis: diagnostic approach, surgical treatment and case report**
Alejandro Eduardo De Aguinaga-Inurriaga, Lupita Nazaret Salas-Núñez, Karla Denisse Barajas-Galván
- 577 Tuberculous mastitis: A case report and its cutaneous manifestations**
Karen Eurídice Martínez-Vargas, Griselda Montes de Oca-Sánchez, Reyna Karina López-Magallón, María Ivonne Arellano-Mendoza, Alexandro Bonifaz, Denisse Vázquez-González
- 585 Piloleiomyoma**
Adalid Yakelin Morales-Miranda, Beatriz Reyes-Juárez, Alma Delia Robles-Carrera
- 589 Syphilitic skin manifestations overlap in an HIV-infected patient**
Mónica Fernández-Sánchez, Raúl Eduardo Pérez-Meléndez, Gustavo Reyes-Terán
- 595 Malignant schwannoma in postsurgical wound of abdominal lipoma associated to neurofibromatosis type 1**
Alejandro Eduardo De Aguinaga-Inurriaga, Fiorella Amutio-Bove, Adriana Guadalupe Reyes-Torres, Elisa Crystal Sánchez-Moreno, Karla Denisse Barajas-Galván
- 601 Tinea barbae presenting as kerion Celsi**
Sebastián Barrera-Escobar, Diana Molina-Colorado, Erika Andrea Sánchez-Cifuentes, Martha Eugenia Urán-Jiménez, María del Pilar Jiménez-Alzate
- 606 Malignant cutaneous neoplasms in rhinophyma**
Adameck Abraham Hernández-Collazo, Alejandra Ávila-Rangel, Itzel Alejandra Jiménez-Hernández, Néstor Ricardo Santana-Rodríguez, Victor Manuel Tarango-Martínez, Dulce María Macías-Díaz
- 613 Necrobiosis lipoidica: unusual presentation**
Ana María Ortiz-Olivares, Tamara Guerra-Guerra, Naytier Ruiz-Camejo, Rubén Pérez-Armas, William Adrian Tapasco-Hernández

ART

- 618 Two leprosy patients**
Pablo Campos-Macías, Arturo Vargas-Origel

LETTERS TO THE EDITOR

- 621 Candida auris, a new species of emerging Candida with high mortality**
Karin Ivette Campos-Jiménez, Lourdes Mena, Andrea Lima-Galindo, Javier Araiza, Judith Domínguez-Cherit, Alexandro Bonifaz
- 626 Eritema elevatum diutinum: clinical presentation in a HIV patient**
Luisa Fernanda Gómez-Polo, Mariana Teresa Gómez-López, Brayan Kavir Alzate-Hernández, Adriana Felisa Motta-Beltrán, Mariam Rolón-Cadena
- 630 Facial palsy as manifestation of Lyme's disease: a forgotten disease**
Alejandro De Aguinaga-Inurriaga, Lupita Nazaret Salas-Núñez, Andrea López-Gutiérrez, Rosa Elena Cervantes-Ramírez, Bertha Lissette Sotelo-García
- 635 Xeroderma pigmentosum**
Brigitte Peiger, Karen Ruglas, César Alas-Pineda, Cecilia Molina, Lorena Juárez, Vilma Turcios, Suyapa Bejarano-Cáceres, Jorge Plata



XXIX Congreso Mexicano de Dermatología
Primer congreso virtual, 21-24 de octubre 2020



¡YA ESTA ABIERTO EL SITIO !
www.congresomexicanodermatologia.com

PROGRAMA • PROFESORES • CONVOCATORIAS • INSCRIPCIONES • CURSOS

¿Ya recibe la revista en su correo electrónico?

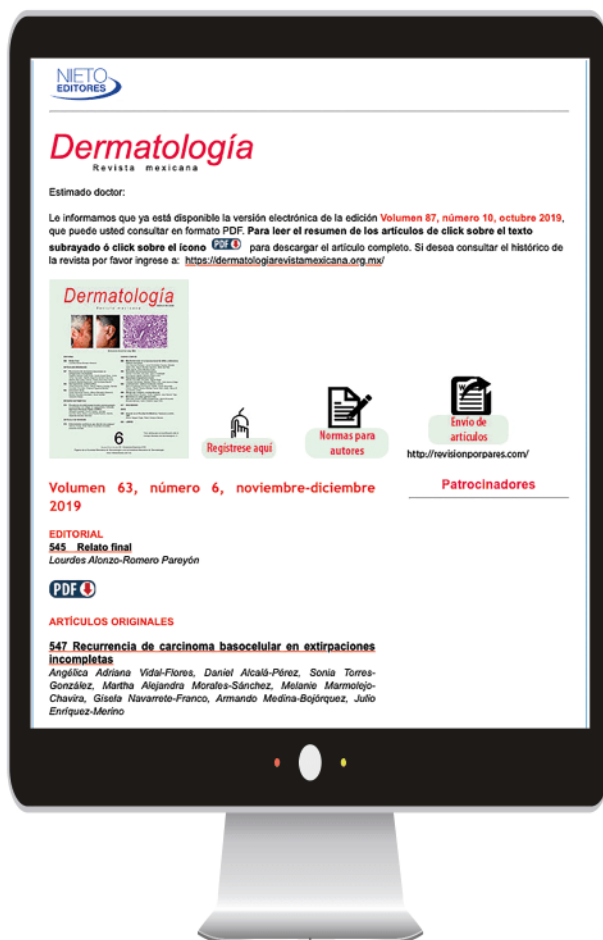
Dermatología

Revista mexicana

ISSN-0185-4038

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

INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD



Si usted desea mantenerse actualizado, por favor suscríbase y recibirá cada bimestre en su correo electrónico, el contenido de cada edición con ligas directas para la descarga de los artículos.

Suscríbase aquí: <https://uqr.to/hut5>

o
apunte al código QR



Consulte nuestro aviso de privacidad: <https://nietoeditores.com.mx/aviso-de-privacidad>

Maskne, enfermedad esperable para sobrevivir

Maskne, disease expected to survive.

Eduardo David Poletti

“En tiempos de crisis la imaginación es más efectiva que el intelecto”

ALBERT EINSTEIN

Hemos observado los recursos que se han vuelto decisivos durante esta pandemia de COVID-19: las camas de terapia intensiva, las mascarillas, los antivirales, entre otros. La pandemia no es un desastre natural, sino social. Su curso y ciencia de cómo abordarla no han terminado. Un artífice de la supervivencia a la que aspiremos depende, en mucho, del uso de mascarillas (cubrebocas) y de que nos ajustemos a la más solidaria e higiénica convivencia.

Dicha historia pandémica se va bordando en el día a día, entre multitud de inesperadas curaciones, sofisticadas vacunas y trágicas noticias. Así, hemos pasado en la investigación científica del no saber si es beneficioso o “ausencia de evidencia” a la “evidencia de ausencia”, esto es, la aparición de pruebas de que el fármaco no es beneficioso o cuál es la mejor, más barata y más rápida prueba para los pacientes que presumiblemente están infectados por este virus.

Buscamos la cuota informativa diaria que permea entre la noticia y lo noticioso, pese a que esto exalte nuestra zozobra, infinita desolación o temor a morir. Por todos los medios informáticos hemos comprobado todo tipo de expresiones. Ahora, aún en “nueva normalidad”, todo indica que dichas expresiones gestuales van limitadas por el encubrimiento de una máscara de los más diferentes materiales. Es tiempo de dar lectura observacional a mayor detalle, mientras realizamos anamnesis con los enfermos.

Internista dermatólogo.

Recibido: mayo 2020

Aceptado: junio 2020

Correspondencia

Eduardo David Poletti
drpoletti@dermanorte.com.mx

Este artículo debe citarse como

Poletti ED. *Maskne*, enfermedad esperable para sobrevivir. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 497-500.

De las imágenes tanto llamativas como conmovedoras de esta pandemia son las de médicos y enfermeras que muestran sus rostros irritados y magullados como resultado de usar mascarilla facial durante largas horas. Nuestras revistas dermatológicas van haciendo acopio cotidiano de nuevos hallazgos en los pacientes afectados por coronavirus. Sin duda, estamos en búsqueda de identificar los signos cutáneos más específicos posibles, aunque habrá que esperar aún un buen tiempo más. Algunas dermatosis son producidas por estos virus (verbigracia la pseudoperniosis) y otras más, por intentar evitarlos.

A medida que más personas usan máscaras y cubiertas faciales para protegerse y proteger a otros, están apareciendo o exaltándose antiguas enfermedades de la piel como resultado de que cuando se usan y ajustan, crean un sello presurizado donde no entra aire, aumenta con ello la temperatura y la humedad alrededor del área de la nariz y la boca, modificando sustancialmente la barrera epidérmica y su respectiva microbiota, que ocasiona variadas disbiosis, como rosácea, dermatitis seborreica, dermatitis perioral, demodicosis, por citar algunas.

Es de esperar que construiremos una enorme lista de pacientes que acudan a consulta con dermatosis faciales de primo erupción o de agravamiento y el acné no es la excepción. Este acné que es, en esencia, de tipo mecánico (acné mecánico) ha sido uno de los problemas predominantes del cuidado de la piel en los últimos meses. En unos de los escenarios clínicos habituales, el paciente afirma a su entender, la relación del origen de ese brote acnéico indicándonos que “esto no es para menos doctor, este brote es consecuencia del estrés permanente en que vivimos”. Convendrá, entonces, diseñar nuevas estrategias para educar al paciente en esto que se ha optado mundialmente por denominarle *maskne*, acrónimo de acné inducido por mascarilla (Riehl A. Coronavirus stellt Dermatologen

vor Herausforderungen [El coronavirus presenta desafíos a los dermatólogos] Dtsch Dermatol 2020; 68 [5]: 332-339).

Retoma interés la consulta *reina* de nuestra especialidad, el acné en todos sus matices, que amerita nuevos enfoques. Imagine usted, distinguido lector, la forma como debemos abordarlo. Las primeras preguntas son: ¿labora usted por teletrabajo o tiene la imperiosa necesidad de trabajar fuera de su hogar? En la respuesta, estibaré parte del cauce que le demos a las medidas preventivas y terapéuticas. El escenario se presta en pequeña escala a lo que viene sucediendo en *ligas mayores*. Piense usted que el tema no es banal e, incluso, *salta a la palestra* el comentario: “doctor, y si mejor no uso mascarilla y con eso mejoro de mi dermatosis, al fin no se ponen de acuerdo” [sic]. Recordemos que el tema ha generado profundas controversias como éstas: “*que si no sustituye la medida más importante que es quédate en casa, que si su mal uso contribuye a una falsa confianza de sentirse protegido e induce a salir a la calle cuando no se debería, que si conviviera con otros y no protegiera su estornudo, etcétera*”.

Trasladado al mundo real, el de la consulta misma, debemos solicitar al entrevistado que use durante toda su permanencia en consulta, su cubrebocas protegiendo la nariz y la boca y que evite tocarlo con las manos y solamente bajo indicación *ex profeso* lo retirará al examinarle o, bien, si realizamos un procedimiento cercano a su rostro, permanecerá con él, incluso hasta despedirnos. Qué paradoja, esto podría ser como si a un neumópata tabaquista con EPOC le pedimos que no deje de fumar mientras realizamos su historia clínica (que mantenga con él un cigarro encendido en los labios, con el agente etiológico incriminado).

Abundando en la semiología de los casos con sospecha de *maskne*, afloran nuevas preguntas

con nueva semiología que surgen en esta etapa COVID: ¿tuvo en el pasado una erupción similar? ¿Ha continuado usted usando los productos de la etapa pre-COVID? ¿Se lava usted el rostro más veces que antaño?, a la par, ¿se hidrata la piel donde roza la mascarilla más veces? ¿sustituyó algún producto favorito, que aplicaba, y lo encontró en “desabasto” por la cuarentena? ¿ha intentado exfoliarse? ¿se automedicó?, ¿qué tipos de mascarillas ha usado? ¿su dermatosis inició a la par de que empezó a usar mascarilla tipo KN95? La mascarilla que trae usted en estos momentos puesta, ¿es del tipo de material que ha venido utilizando o cambia continuamente?, ¿la reutiliza usted? ¿con qué la lava? ¿le permiten trabajar con cosméticos o ha evitado de *motu proprio* usarlos? En razón de su desconfinamiento (buscando nuevas formas de trabajo), ¿ahora se expone más a las radiaciones solares? Podemos reconocer que ha sido todo un espectáculo contemplar la creatividad a raudal e ingenio infinito para la elaboración de las mascarillas. Lo que desconocemos es la diversidad de materiales alergénicos con la que estén elaborados (alguna mascarillas son más seductoras que protectoras): cualquier hostilidad físico-química, con fricción sostenida, oclusión, a más temperatura, vaporización de horas en conjunción con exhalación de un sustrato de secreciones mucinosas nasales y salivales (de 16 a 22 veces por minuto), de forma cotidiana y durante meses, es indudablemente un exposoma suficiente para comprender la fisiopatología que se detona.

Ya realizamos la anamnesis guía, entonces procedamos a identificar la ubicación que dibuja la piel subyacente a la mascarilla. Esto nos permitirá observar los datos clave que se distribuirán a lo largo de las líneas de contacto. No se apreciarán sobre la boca ni en los orificios nasales, sino a lo largo de la barbilla, sobre el puente de la nariz, las regiones genianas, el mentón y la parte más alta del cuello. La morfología nos mostrará

predominantemente eritema, pápulas, pustulitas y xerosis. Eventualmente micronódulos, disebore y exulceraciones.

Un esbozo de explicación más terrenal y sin rimbombante léxico médico: “todos estamos intentado cuidarnos más y a los que nos rodean. Sin duda, entre otras cosas, usar mascarilla nos beneficia permitiéndonos llegar a la meta de recuperar la salud mundial. Su barrera de piel se rompió, haciéndose vulnerable, se deshidrató e inflamó, se produjo más aceite cutáneo, que aglutinó células que no se desprenden fácilmente y esto causó obstrucción. Es del todo entendible cómo se originó este tipo de acné, no se alarme ni se frustre porque nunca lo había tenido. Es una nueva forma de vida. La mascarilla es en bien de todos y lo podremos resolver”.

Buena sugerencia que el paciente pruebe nuevas telas de mascarilla, que opte por un material de menor fricción posible. La seda sería la más suave y algunas marcas venden máscaras de seda lavables (a menudo hay telas que no pueden lavarse a máquina). Hecho de material de alta calidad, seguro, suave, cómodo y alta transpirabilidad. Agregue un humectante adicional no graso (ceramidas, ácido hialurónico, aloe vera, etc.) como amortiguador en las áreas que reciben demasiada fricción. Lave suavemente la zona con un detergente sintético (*syndets*) cuando se quite la mascarilla. Podremos prescribir ácido salicílico de bajo porcentaje, con beneficios antiinflamatorios y suspender retinoides (adapaleno, tretinoína, etc.). Todo cuanto haya que hacer para recuperar hidratación y restaurar el equilibrio microbiómico.

La entrevista médica viaja más allá de lo verbal: lenguaje corporal, emociones, proximidad física y contacto. Otorga sensación de paz para el paciente que está siendo atendido y la satisfacción como significado surge para el clínico.

Esta forma de vivir nos ha traído una adaptación masiva y apresurada que corre el riesgo de cambiar la práctica antigua y sacrosanta de la medicina. Y, a medida que las noticias, los descubrimientos, las ideas y las políticas giran rápidamente, ahora más que nunca debemos ponderar y apreciar la sabiduría de las interacciones personales. El lugar donde

todo comienza. La sociedad crea y confronta sus virus de manera distinta y cada epidemia expone los conflictos de su época. La crisis del coronavirus es el catalizador de procesos sociales que llevaban tiempo gestándose. En ese sitio, el *maskne* podrá recibir el beneficio ilimitado de nuestra inveterada empatía por el prójimo.

Dermatología Comunitaria México AC

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

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

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

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

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

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

En la sección "Contacto" esperamos sus comentarios y sugerencias.

Dr. Roberto Estrada Castañón

Concordancia clínico-patológica de neoplasias cutáneas malignas

Clinical-pathological concordance of malignant cutaneous neoplasms.

Yuriko Calderón-Ponce de León,¹ Sonia Torres-González,² Daniel Alcalá-Pérez,² Julio Enríquez-Merino,³ Martha Alejandra Morales-Sánchez,⁴ Armando Medina-Bojórquez⁵

Resumen

OBJETIVO: Determinar la concordancia clínica-patológica de los registros de neoplasias cutáneas malignas en la consulta de Dermato-oncología del Centro Dermatológico Pascua, Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de los expedientes clínicos del Servicio de Dermato-oncología del Centro Dermatológico Pascua entre enero de 2012 y diciembre de 2018. Se obtuvieron las siguientes variables: sexo, edad, fototipo, diagnóstico clínico y resultado histológico de neoplasia cutánea maligna. Se utilizó estadística descriptiva y análisis de concordancia kappa para la validación de los resultados.

RESULTADOS: Se registraron 2210 tumores. En 2073 (94%) casos hubo concordancia clínico-patológica y en 137 casos (6%) no la hubo. Para carcinoma basocelular la concordancia fue de 98.7%, para carcinoma epidermoide de 93.6%, para melanoma de 72.5% y para el resto de las neoplasias malignas sólo de 33.3%. El índice kappa de Cohen para la concordancia en el diagnóstico inicial y final fue de 0.614, que significa buena concordancia ($p < 0.05$).

CONCLUSIONES: La concordancia clínico-patológica en el Servicio de Dermato-oncología del Centro Dermatológico Pascua es elevada, de 94% con índice kappa de Cohen de 0.614, que es estadísticamente significativo.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias cutáneas malignas; carcinoma basocelular; carcinoma epidermoide; melanoma.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the clinical-pathological concordance of the records of malignant cutaneous neoplasms in the Dermato-oncology clinic of the Dermatological Center Ladislao de la Pascua, Mexico City.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, descriptive and observational study was done from January 2012 to December 2018 with the clinical files of the Dermato-oncology Service of Dermatological Center Ladislao de la Pascua. The following variables were obtained: sex, age, phototype, clinical diagnosis and histological result of malignant cutaneous neoplasia. Descriptive statistics and kappa concordance analysis were used for the validation of the results.

RESULTS: 2210 tumors were recorded. In 2073 cases (94%) there was clinical-pathological concordance and in 137 cases (6%) there was not. For basal cell carcinoma, concordance was 98.7%, for squamous cell carcinoma of 93.6%, for melanoma 72.5% and for the rest of the malignant neoplasms only 33.3%. Cohen's kappa index for concordance in the initial and final diagnosis was of 0.614, which means good concordance ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Clinical-pathological concordance at the Dermato-oncology clinic of the Dermatological Center Ladislao de la Pascua is high, of 94% with statistically significant Cohen's kappa index.

KEYWORDS: Malignant cutaneous neoplasms; Basal cell carcinoma; Squamous cell carcinoma; Melanoma.

¹ Dermato-oncóloga y cirujana dermatóloga, práctica privada.

² Dermato-oncólogo y cirujano dermatólogo adscrito.

³ Jefe del Servicio de Cirugía Dermatológica.

⁴ Jefa de Enseñanza.

⁵ Jefe del servicio de Dermato-oncología. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

Recibido: enero 2020

Aceptado: marzo 2020

Correspondencia

Yuriko Calderón Ponce de León
yuriko--@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Calderón-Ponce de León Y, Torres-González S, Alcalá-Pérez D, Enríquez-Merino J y col. Concordancia clínico-patológica de neoplasias cutáneas malignas. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 501-510.

ANTECEDENTES

A pesar de que el cáncer de piel es el cáncer más frecuente en el ser humano, no se cuenta con un registro que sea constantemente actualizado y que refleje su importancia en México y en el mundo.¹⁻⁴

Se estima que cada año ocurren 2 a 3 millones de casos nuevos de cáncer no melanoma en todo el mundo, su incidencia es 18-20 veces más alta que la del melanoma; sin embargo, es infradiagnosticado por la baja tasa de mortalidad (0.12 y 0.3/año/ 1×10^5 habitantes para carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide, respectivamente) y metástasis (0.0028-0.05% para carcinoma basocelular y de 0.5-16% para carcinoma epidermoide).⁵

Respecto al melanoma, se ha observado incremento de casos en los últimos años, sobre todo en mujeres menores de 45 años. Los datos del Instituto Nacional de Cancerología demuestran que esta neoplasia se ha incrementado casi 500% en los últimos años, proyectando esta tendencia hasta el año 2020.^{3,6,7}

La incidencia más alta de cáncer de piel se reporta en Nueva Zelanda, con 50 casos/ 1×10^5 habitantes, seguida de Estados Unidos con 21.6 casos/ 1×10^5 habitantes. Whitman y su grupo observaron en estudios de cohorte que su incidencia se incrementa más de 3% anualmente y se proyecta que ésta siga en incremento hasta 2022.^{5,8}

Previamente se han realizado estudios de prevalencia de cáncer de piel queratinocítico y melanoma en pacientes atendidos en el Centro Dermatológico Pascua y otros centros de referencia nacionales, que reflejan cifras similares al incremento en las cifras mundiales.^{4,9,10}

Otros estudios internacionales sugieren que la afluencia urbana, el cambio ambiental y el en-

vejecimiento poblacional predisponen a mayor incidencia de cáncer no melanoma, debido a la exposición solar, episódica e intensa, además de otros factores de riesgo, como fototipo claro, antecedente familiar de cáncer de piel, inmunosupresión, etc.^{2,11,12}

Variabilidad clínica del cáncer no melanoma o queratinocítico

El carcinoma basocelular se divide para su estudio en formas planas, exofíticas y formas especiales y todas pueden manifestarse con ulceración, pigmento o ambos. Entre las formas exofíticas se encuentran: la tumoral, pseudoquistística y vegetante; las formas planas incluyen: esclerodermiforme o morfeiforme; cicatricial o escleroatrófico y superficial; finalmente las formas especiales incluyen el multicéntrico, fibroepitelioma de Pinkus y el *ulcus rodens* (úlceras roedoras). Tomando en cuenta la gran variabilidad clínica de esta neoplasia, es comprensible que incluso ante los ojos del experto puedan surgir otros diagnósticos diferenciales con los que compite cada forma clínica. Lo mismo sucede con el carcinoma epidermoide: neoplasia en la que encontramos formas verrugosas y no verrugosas, entre las no verrugosas está el nodular queratósico, que es la forma clínica más común, formas superficiales como la enfermedad de Bowen y la eritroplasia de Queyrat, y las formas vegetante y ulcerada, lo que también lo convierte en una afección muy polimorfa que podría confundirse con otros padecimientos benignos o malignos.¹³

Asimismo, las neoplasias cutáneas malignas derivadas de anexos cutáneos son muy poco frecuentes; corresponden a 0.0005% de todas las neoplasias malignas de la piel. Es un grupo bastante heterogéneo morfológicamente, lo que dificulta su diagnóstico y con frecuencia no hay concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico.¹⁴

Estudios de concordancia clínico-patológica han demostrado en general buena concordancia en neoplasias cutáneas malignas, siendo mejor en el caso del carcinoma basocelular porque, al ser la neoplasia más prevalente, su polimorfismo clínico es mejor comprendido y puede diagnosticarse con mayor facilidad, lo mismo ocurre con el carcinoma epidermoide que le sigue en frecuencia, pero se ha demostrado que la concordancia disminuye de manera significativa en el caso del melanoma y aún más drásticamente en el caso de neoplasias cutáneas malignas diferentes a cáncer no melanoma y melanoma.¹⁵⁻¹⁹

El objetivo primario de este artículo es: determinar la concordancia clínica patológica de los registros de neoplasias cutáneas malignas en la consulta del servicio de Dermato-oncología del Centro Dermatológico Pascua entre enero de 2012 y diciembre de 2018.

Los objetivos secundarios son:

- Caracterizar los datos demográficos de los pacientes diagnosticados con neoplasia cutánea maligna (edad, sexo, ocupación, lugar de residencia).
- Determinar las variantes clínicas e histológicas más frecuentes de cáncer de piel diagnosticado en pacientes de primera vez.
- Conocer la incidencia de otras neoplasias cutáneas malignas registradas en la clínica de Dermato-oncología en el periodo mencionado.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional efectuado entre enero de 2012 y diciembre de 2018. La información se recolectó de los expedientes clínicos de acuerdo con las siguientes variables: sexo, edad, fototipo,

diagnóstico clínico y resultado histológico. Se incluyeron pacientes de uno y otro sexo y de todas las edades, con diagnóstico confirmado de cáncer de piel queratinocítico y melanoma, así como de otras neoplasias cutáneas malignas. De la lesión se determinaron: topografía, morfología, tiempo de evolución, tamaño y tratamiento quirúrgico.

Los criterios de exclusión fueron: casos de recidivas, metástasis o ambas; pacientes que no contaran con diagnóstico histopatológico confirmatorio de neoplasia cutánea maligna; pacientes que se refirieron a instituciones de tercer nivel para continuar su tratamiento.

La información se organizó en una base de datos electrónica y se comparó con lo establecido en la bibliografía nacional y mundial. Se utilizó estadística descriptiva y se aplicó la prueba de concordancia kappa para la validación de los resultados finales.

RESULTADOS

Se revisaron 3346 registros de tumores, de los que se incluyeron en la base de datos 2210 tumores. Se excluyeron los registros de tumores que no contaran con estudio histopatológico en el centro dermatológico.

Del total de tumores capturados en la base de datos 1405 (63.6%) correspondieron a neoplasias en mujeres y 805 (36.4%) en hombres. La edad promedio de manifestación fue de 65.21 años (límites: 12-101 años). En 126 casos (5.7%), los tumores correspondieron a pacientes menores de 40 años.

La mayoría de la población atendida residía en la Ciudad de México (n = 1348, 61%), el resto de los pacientes provenía del Estado de México (n = 603, 27.3%) y otros estados de la República (n = 259, 11.7%).

El fototipo predominante fue III en 1172 (53%), seguido del fototipo IV en 847 (38.3%) pacientes.

La mayoría de la población se dedicaba a realizar actividades elementales, como labores del hogar sin exposición solar (2099, 94.9%) y 34 pacientes (1.53%) realizaban actividades laborales en exteriores al momento del estudio, pero todos los casos tuvieron antecedente de exposición solar intensa en la infancia o en la juventud.

En 1553 casos (70.3%), los pacientes contaron con educación básica, 230 (10.4%) pacientes estudiaron alguna licenciatura y sólo 6 (0.3%) pacientes tuvieron algún posgrado.

El diagnóstico clínico inicial más frecuente enviado a la clínica de tumores correspondió a carcinoma basocelular en 1780 casos (80.5%), seguido de carcinoma epidermoide en 195 (8.8%) que, sumado con la enfermedad de Bowen resultaron 295 casos (13.3%); el melanoma se diagnosticó en 37 casos (1.7%), el resto de los diagnósticos iniciales fue muy variado, incluyendo diagnósticos de neoplasias malignas y benignas (n = 98, 4.4%). **Figura 1**

La variedad clínica del carcinoma basocelular con mayor prevalencia correspondió a la forma tumoral (n = 1161, 65.2%), que podían estar pigmentados, ulcerados o ambos; las formas planas se diagnosticaron en 558 tumores (31.3%) y las formas especiales en 20 (1.12%). En 41 casos (2.3%) sólo se emitió el diagnóstico de carcinoma basocelular pigmentado, ulcerado o ambos sin otra descripción de la variedad clínica.

Respecto al carcinoma epidermoide, la variedad nodular queratósica fue la forma clínica más frecuente (n = 165, 85.9%).

La forma clínica de melanoma más frecuente fue el lentigo maligno (n = 15, 40.5%), seguido de melanoma acral lentiginoso y melanoma nodu-

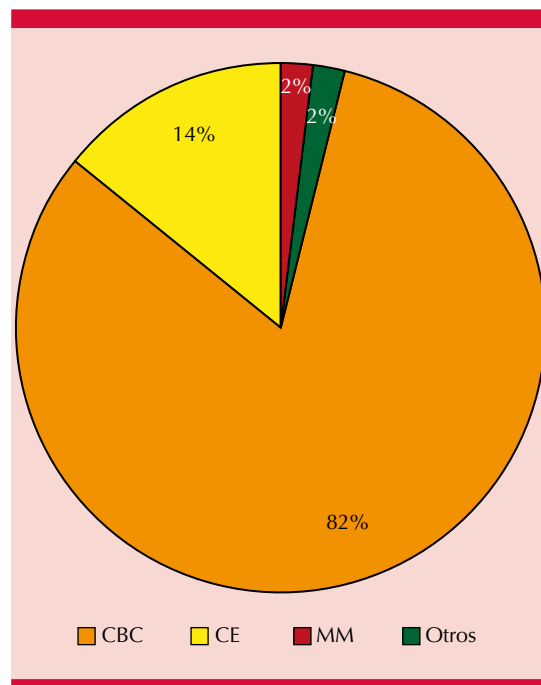


Figura 1. Porcentaje de diagnósticos finales. CBC: carcinoma basocelular; CE: carcinoma epidermoide; MM: melanoma maligno.

lar con 7 casos (18.9%) cada uno y finalmente el melanoma de extensión superficial (n = 4, 10.8%); en 4 casos sólo se emitió el diagnóstico de melanoma maligno sin especificar la forma clínica.

El tamaño de las neoplasias fue muy variado, se encontró que 561 tumores (25.3%) tuvieron superficie mayor a 2 cm² y 1640 tumores (74.2%) superficie menor de 2 cm².

Las neoplasias predominaron en áreas fotoexpuestas. En la cabeza y el cuello se registraron 1891 (85.6%) casos, en la nariz fueron 699 (31.6%), que correspondieron a la topografía más frecuente; en segundo lugar las mejillas (n = 359, 16.2%) y en tercer lugar la región periocular (n = 243, 10.9%); 161 tumores se localizaron en el tronco (7.3%), 96 en las extremidades superiores (4.3%), 52 en las extre-

midades inferiores (2.3%) y 10 en los genitales (0.5%). **Figuras 2 y 3**

Respecto al diagnóstico final, una vez reportado el diagnóstico histopatológico, se confirmaron 1802 carcinomas basocelulares (81.5%), 315 carcinomas epidermoides (14.2%), 51 melanomas (2.3%) y 42 fueron otras neoplasias malignas (2%).

Las tres variedades histopatológicas de carcinoma basocelular más frecuentes fueron: sólido (n = 351, 15.9%), sólido-infiltrante (n = 316, 14.3%) y sólido-adenoide (n = 237, 10.7%)

Respecto al carcinoma epidermoide la forma bien diferenciada fue más frecuente (n = 175,

55.5%), seguida de enfermedad de Bowen en 110 casos (34.9%), moderadamente diferenciado en 19 (6%), indiferenciado en 5 (1.6%) y formas poco frecuentes como carcinoma epidermoide acantolítico (n = 3, 0.9%), de células claras (n = 2, 0.6%) y carcinoma epidermoide bowenoide (n = 1, 0.3%). **Figura 4**

Entre los diagnósticos histopatológicos finales se confirmaron 49 (2.2%) neoplasias malignas diferentes a cáncer de piel no melanoma y melanoma (**Cuadro 1**).

Del total de los diagnósticos finales, en 137 casos no hubo concordancia clínico-patológica; es decir, el diagnóstico clínico inicial no correspondió al resultado histopatológico final, lo que equivale a 6% de la población estudiada. En 2073 casos sí hubo concordancia, que corresponde a 94%.

De las neoplasias en las que resultó errónea la correlación clínico-patológica, 56 casos fueron carcinoma basocelular (40.9%) y principalmente fue confundido al inicio con carcinoma epidermoide nodular queratósico o enfermedad de Bowen, otros diagnósticos considerados fueron: nevo melanocítico, tumor de anexos y queratosis actínica, entre otros.

En 30 casos (22% de los tumores en los que no hubo correlación) el carcinoma epidermoide bien diferenciado fue diagnosticado inicialmente como carcinoma basocelular tumoral, tumor de anexos, enfermedad de Bowen y granuloma piógeno, entre otros.

En 14 (10.2%) casos no hubo correlación con el diagnóstico final de melanoma, diagnosticándose en un inicio como nevos displásicos o nevos melanocíticos principalmente.

En 10 casos (7.2%) no hubo correlación en enfermedad de Bowen y este padecimiento en un inicio se diagnosticó como carcinoma basocel-

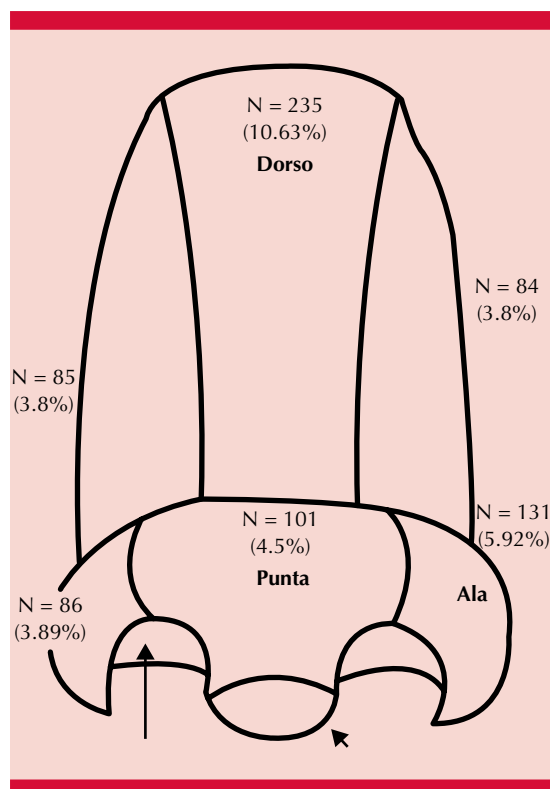
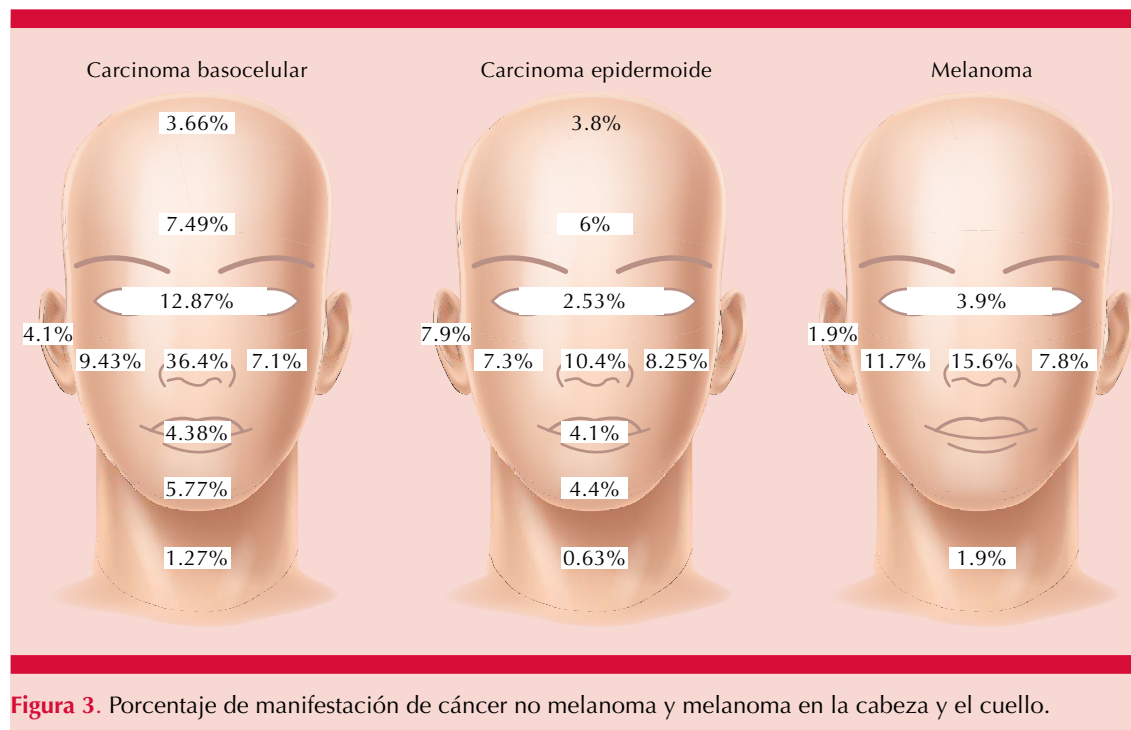


Figura 2. Número de neoplasias por subunidad estética nasal.



lular tumoral, plano y queratosis actínica, entre otros. Siete tumores (5.1%) correspondieron histológicamente a porocarcinomas, inicialmente los diagnósticos fueron muy diversos: cuerno cutáneo, hidradenoma, granuloma piógeno, carcinoma espinocelular nodular queratósico, poroma ecrino, angioqueratoma y fibroepitelioma de Pinkus.

Se diagnosticaron tres carcinomas sebáceos, tres procesos linfoproliferativos, dos carcinomas de células de Merkel, dos carcinomas mucinosos cutáneos, un carcinoma tipo linfopitelioma, un carcinoma verrugoso, un dermatofibrosarcoma protuberans, un hidradenocarcinoma, una neoplasia de células poligonales no clasificable, una neoplasia maligna de células fusiformes y poligonales no clasificable, una neoplasia maligna no clasificable, un neurofibrosarcoma y un sarcoma epitelióide (**Cuadro 2**).

El índice kappa de Cohen para la concordancia en el diagnóstico inicial y final fue de 0.614, que significa buena concordancia ($p < 0.05$) en los diagnósticos clínicos realizados en el centro dermatológico.

DISCUSIÓN

La concordancia clínico-patológica en la clínica de Dermato-oncología es elevada, de 94% con índice kappa de Cohen de 0.614, estadísticamente significativo, que resalta la experiencia que se tiene en la clínica para el diagnóstico de neoplasias cutáneas malignas.

A pesar de su fácil reconocimiento ante el ojo experto, el carcinoma basocelular es susceptible de hacer diagnóstico diferencial con diversas neoplasias malignas y benignas, debido a que en su evolución puede cursar como formas exo-

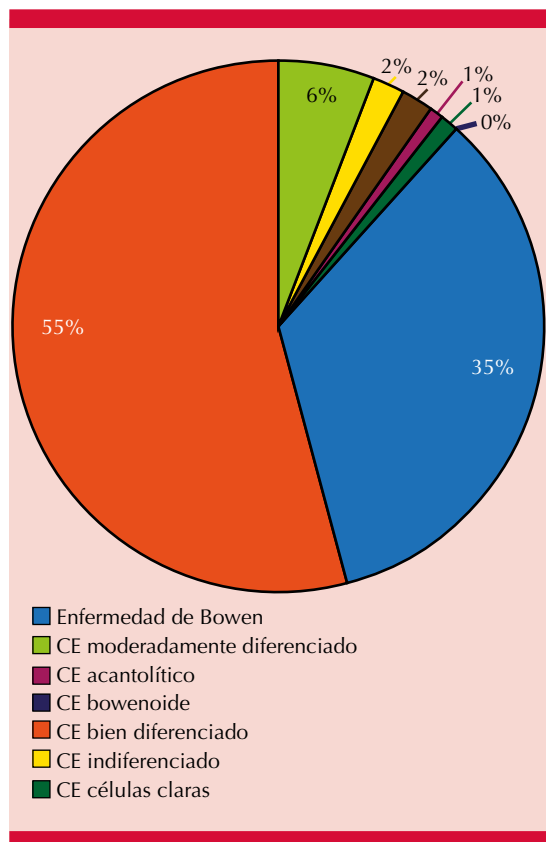


Figura 4. Variedades histopatológicas de carcinoma epidermoide (CE).

fiticas, planas o formas especiales. El principal diagnóstico diferencial es el carcinoma epidermoide y viceversa. El carcinoma epidermoide también concursa con diagnósticos diferenciales similares a los de carcinoma basocelular, sobre todo en sus formas exofíticas y superficiales, como el caso de enfermedad de Bowen.

Asimismo, los melanomas pueden confundirse con otras lesiones melanocíticas, como nevos atípicos, nevos especiales, carcinoma basocelular pigmentado o tumores de anexos.

Las neoplasias raras o poco frecuentes pueden sospecharse de acuerdo con la historia clínica del paciente, topografía, morfología, evolución y

Cuadro 1. Diagnósticos finales diferentes a cáncer no melanoma y melanoma

Diagnósticos finales diferentes a cáncer queratinocítico y melanoma	Núm.
Linfoma cutáneo de células grandes	11
Dermatofibrosarcoma protuberans	7
Porocarcinoma	7
Carcinoma sebáceo	3
Nevo displásico compuesto	3
Proceso linfoproliferativo	3
Sarcoma de Kaposi	3
Carcinoma mucinoso cutáneo	2
Carcinoma de células de Merkel	2
Carcinoma tipo linfoepitelioma	1
Carcinoma verrugoso	1
Neoplasia de células poligonales no clasificable	1
Neoplasia maligna de células fusiformes y poligonales no clasificable	1
Neoplasia maligna no clasificable	1
Neurofibrosarcoma	1
Porocarcinoma ecrino	1
Sarcoma epitelioides	1

otras características propias de la neoformación, pero la manifestación clínica polimorfa dificulta el diagnóstico, por lo que la histopatología es el estudio definitivo para emitir el diagnóstico final.

Nuestro estudio tuvo concordancia global de 94%; resultando de 98.7% para carcinoma basocelular, de 93.6% para carcinoma epidermoide, de 72.5% para melanoma y de 33% para el resto de las neoplasias malignas. De los estudios citados, en éste se han incluido mayor número de resultados histopatológicos. Calderón y su grupo, en 2001, incluyeron 1687 neoplasias con concordancia global de 93.1%, pero no se especificó la concordancia por tipo de neoplasia.¹⁵ Existen diversos estudios en los que la concordancia clínico-patológica resulta alta, pero el número de neoplasias malignas analizadas es menor al de nuestra muestra.^{16,18,19} En 2005 Reyes y colaboradores analizaron

1326 neoplasias y desglosaron la concordancia clínico-patológica por tipo de neoplasia, resultando de 76% para carcinoma basocelular, de 60% para carcinoma epidermoide y de 81% para melanoma, pero no se menciona la concordancia global.¹⁷ En nuestro estudio, la concordancia respecto al diagnóstico de cáncer no melanoma fue superior (**Cuadro 3**).

Este estudio refleja el panorama actual respecto al comportamiento epidemiológico del cáncer de piel no melanoma y otras neoplasias malignas del

Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Es notorio que el carcinoma basocelular es la neoplasia más prevalente y en este estudio representa 80% de la población, seguido del carcinoma epidermoide en 13%. Las cifras de melanoma y linfomas cutáneos en este estudio fueron mucho menores a lo reportado en la bibliografía porque la mayoría de los pacientes son referidos a hospitales de tercer nivel para recibir tratamiento.

Se observa una tendencia al incremento de cáncer de piel en pacientes menores de 40 años, esto

Cuadro 2. Concordancia clínico-patológica: diagnósticos histopatológicos y los diagnósticos clínicos con los que fueron enviados a su estudio

Diagnóstico histológico	Diagnósticos clínicos iniciales
Carcinoma de células de Merkel	Hemangioma, carcinoma basocelular
Carcinoma mucinoso cutáneo	Carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide
Carcinoma sebáceo	Carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide, enfermedad de Bowen
Carcinoma tipo linfopitelioma	Carcinoma basocelular
Carcinoma verrugoso	Cuerno cutáneo
Carcinoma basocelular	Enfermedad de Bowen, carcinoma epidermoide, nevo melanocítico, tumor de anexos, melanoma nodular, queratosis actínica, poroma ecrino
Carcinoma epidermoide	Carcinoma basocelular, enfermedad de Bowen, granuloma piógeno, tumor de anexos, proceso linfoproliferativo, dermatofibrosarcoma protuberans, poroma ecrino
Dermatofibrosarcoma protuberans	Lipoma
Enfermedad de Bowen	Carcinoma basocelular, papulosis bowenoide, queratosis actínica
Hidradenocarcinoma	Merkeloma
Lentigo maligno	Carcinoma basocelular
Linfoma cutáneo de células grandes	Metástasis cutáneas
Melanoma de extensión superficial	Nevo displásico, nevo de Sutton, carcinoma basocelular, queratosis actínica, tumor de anexos
Neoplasia de células poligonales no clasificable	Sarcoma de Kaposi
Neoplasia maligna de células fusiformes y poligonales no clasificable	Carcinoma epidermoide
Neoplasia maligna no clasificable	Poroma ecrino
Neurofibrosarcoma	Neurofibroma
Porocarcinoma	Cuerno cutáneo, hidradenoma, granuloma piógeno, Carcinoma epidermoide, poroma ecrino, angioqueratoma, fibroepitelioma de Pinkus
Proceso linfoproliferativo	Carcinoma epidermoide, quiste epidérmico, tumor de anexos
Sarcoma epitelioides	Tumor de anexos

Cuadro 3. Estudios comparativos que realizaron estudios de concordancia clínico-patológica

Estudio	Núm. de casos	Correlación con CBC (%)	Correlación con CEC (%)	Correlación con melanoma maligno (%)	Correlación con otras neoplasias (%)	Correlación total (%)
Calderón y col., 2001	1687	-	-	-	-	93.1
Castillo y col., 2001	312	-	-	-	-	99.6
Reyes y col., 2005	1326	76	60	81	-	-
Barquinero y col., 2007	152	-	-	-	-	70
Chafloque y col., 2017	193	98.9	75	-	-	-
Calderón y col., 2019	2210	98.7	93.6	72.5	33	94

CBC: carcinoma basocelular; CE: carcinoma epidermoide.

probablemente se deba a factores genéticos, al incremento de la carga de radiación ultravioleta que recibimos actualmente y a la mayor educación de la población para realizar detecciones oportunas.

Corroboramos las áreas de alto riesgo en la región centrofacial, así como las orejas y zonas acrales, lo que coincide con lo reportado en la bibliografía.

La concordancia clínico-patológica en el diagnóstico de neoplasias cutáneas malignas es muy buena (94%) y el reconocimiento de las diversas variantes clínicas que puede mostrar determinada neoplasia, así como su comportamiento de acuerdo con las variantes sociodemográficas de la población, permiten al dermatólogo considerar diagnósticos diferenciales para establecer diagnósticos acertados y ofrecer tratamientos más oportunos.

La actualización constante del registro de neoplasias malignas de piel permite conocer el comportamiento epidemiológico de esas neoplasias y su asociación con factores sociodemográficos que permitan la elaboración de estrategias para su prevención.

REFERENCIAS

1. Vidrio-Gutiérrez MR. Cáncer de piel. Rev Fac Med UNAM [Internet]. 2003; 46(4): 166-71. Disponible en: www.ejournal.unam.mx/rfm/no46-4/RFM46411.pdf
2. Deady S, Sharp L, Comber H. Increasing skin cancer incidence in young, affluent, urban populations: a challenge for prevention. Br J Dermatol 2014; 171 (2): 324-31. doi: 10.1111/bjd.12988
3. Herrera González NE, Aco flores AY. El melanoma en México. Rev Espec Médico-Quirúrgicas 2010; 15 (3): 161-4.
4. Alfaro-Sánchez A, García-Hidalgo L, Casados-Vergara R, Rodríguez-Cabral R, Piña-Osuna AK, Sánchez-Ramos A. Cáncer de piel. Epidemiología y variedades histológicas, estudio de cinco años en el noreste de México. Dermatología Rev Mex 2016; 60 (2): 106-13.
5. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D. Epidemiological trends in skin cancer. What does the future hold. Dermatol Pract Concept. 2017; 7(2): 1-6. doi: 10.5826/dpc.0702a01
6. Al-Dujaili Z, Henry M, Dorizas AS, Sadick NS. Skin cancer concerns particular to women. Int J Women's Dermatology [Internet] 2017; 3 (1): S49-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.02.009>
7. Calderón L, Peniche-Castellanos A, Fierro-Arias L, Montes de Oca-Sánchez G A-MI. Melanoma cutáneo: 12 años de experiencia. Dermatol Rev Mex 2017; 61 (3): 179-89.
8. Lee Lim J. Epidemiology and risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma [Internet]. UpToDate. 2017. Disponible en: <https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/epidemiology->
9. Rangel APS, Vidrio RMG, Bojórquez AM. Cáncer de piel en el Centro Dermatológico Pascua. Estudio epidemiológico de 10 años. Dermatología Rev Mex 2005; 49 (6): 231-9.

10. Hernández-Zárate SI, Medina-Bojórquez A, López-Tello Santillán L, Alcalá-Pérez D. Epidemiología del cáncer de piel en pacientes de la clínica de dermato-oncología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Estudio retrospectivo de los últimos ocho años. *Dermatología Rev Mex* 2012; 56 (1): 30-7.
11. Brandt MG, Moore CC. Nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin NA* [Internet] 2019; 27 (1): 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2018.08.001>
12. Cancer Research UK. Skin cancer risk factors | Cancer Research UK [Internet]. Cancer Research UK. 2016; 1-33. Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/skin-cancer/risk-factors#heading-Two>
13. Calonje E, Brenn T LAMP. Tumors of the surface epithelium. In: *Correlations MP of the skin with clinical*, editor. Mckee's Pathology of the skin with clinical correlations. 4th ed. 2012; 1088-100.
14. Fernandez DJ. Neoplasias malignas de anexos cutáneos. Experiencia con 247 casos. *Patol Rev Latinoam* 2011; 49 (1): 11-24.
15. Calderón Rocher C, Gutiérrez Vidrio RM, Ramos Garibay A, Medina Bojórquez A. Correlación entre el diagnóstico clínico e histopatológico de las neoplasias más importantes en el servicio de oncología del Centro Dermatológico Pascua. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2003; 47 (1): 1-4.
16. Castillo Menéndez MD, Cabrera Pereda MJ, Díaz de Villegas Álvarez E, Sabatés Martínez M. Correlación clínico-histológica de pacientes operados de cáncer de piel no melanocítico en la provincia de Cienfuegos, año 200. *Rev Cuba Med* [Internet] 2003; 42 (3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232003000300006&lng=es
17. Martínez GR, Laura A, Guerra R, Hernández PA, Mata P, Parraguirre S, et al. Caracterización epidemiológica y concordancia clínico-patológica del cáncer de piel en el Hospital General. *Dermatología CMQ* 2007; 5 (2): 80-7.
18. Barquinero A, Ramos W GC. Correlación clínico-patológica de las enfermedades tumorales en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo. *Dermatología Peru* 2009; 19 (4): 324-31.
19. Chafloque BJ, Cabanillas BJ, Silverio ME, Hirkata NC DV. Aspectos epidemiológicos y clínico patológicos de neoplasia maligna de piel no melanoma. *Rev Venez Oncol* 2017; 29 (3): 162-70.

AVISO IMPORTANTE

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

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

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



Uso de radiocirugía en niños con nevos epidérmicos

Use of radiosurgery in children with epidermal nevus.

Carolina Palacios-López,¹ Leticia Lara-Mendoza,² Andrea Fernández de Lara-Arrieta³

Resumen

ANTECEDENTES: La radiocirugía es un método ampliamente utilizado en cirugía dermatológica desde su descubrimiento en 1975. Sirve para la extirpación de tumores y lesiones cutáneas sin dañar la piel de alrededor de la lesión, ofrece gran ventaja sobre otros métodos quirúrgicos, además de que disminuye la cantidad de sangrado y proporciona un corte preciso y estéril.

OBJETIVO: Mostrar una serie de casos de niños con nevos epidérmicos tratados con radiocirugía.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo efectuado en el Instituto Nacional de Pediatría, México, en el que se realizó radiocirugía a pacientes con diagnóstico de nevo epidérmico de septiembre de 2008 a enero de 2019.

RESULTADOS: Se incluyeron siete pacientes, cuyas edades variaron entre 4 y 12 años con predominio del género masculino (57%). El mínimo de procedimientos efectuados fue de uno en 3 pacientes. En un paciente ocurrió como complicación cicatrización hipertrófica. El nevo epidérmico más común fue el queratinocítico, también conocido como nevo epidérmico verrugoso.

CONCLUSIONES: La radiocirugía representa una opción de tratamiento segura para los pacientes con nevos epidérmicos pequeños. En los pacientes con nevos epidérmicos generalizados el tratamiento se realiza en varias sesiones.

PALABRAS CLAVE: Radiocirugía; nevo epidérmico; niño.

Abstract

BACKGROUND: Radiosurgery is a treatment used in dermatological surgery since its discovery in 1975. It is useful for the removal of tumors and skin lesions without damaging the skin around the lesion; it offers a great advantage over other surgical methods, reduces the quantity of bleeding and provides a precise and sterile cut.

OBJECTIVE: To show a series of cases of children with epidermal nevus treated with radiosurgery.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive, observational, retrospective study was done at the National Institute of Pediatrics, Mexico, in which radiosurgery was performed on patients diagnosed with epidermal nevus from September 2008 to January 2019.

RESULTS: There were included 7 patients, whose ages varied from 4 to 12 years with a predominance of the male gender (57%). The minimum number of procedures performed was one in 3 patients. Hypertrophic scarring presented as a complication in one patient. The most common epidermal nevus was keratinocytic, also known as warty epidermal nevus.

CONCLUSIONS: Radiosurgery represents a safe treatment option for patients with small epidermal nevus. In patients with generalized epidermal nevus treatment is done in several sessions.

KEYWORDS: Radiosurgery; Epidermal nevus; Child.

¹ Adscrito al Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

² Dermatóloga pediatra, práctica privada.

³ Médico general, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

Recibido: enero 2020

Aceptado: marzo 2020

Correspondencia

Carolina Palacios López
caroderma@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Palacios-López C, Lara-Mendoza L, Fernández de Lara-Arrieta A. Uso de radiocirugía en niños con nevos epidérmicos. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 511-517.

ANTECEDENTES

La radiocirugía consiste en un flujo de electrones por ondas de alta frecuencia que se propaga en los tejidos a través de la punta del electrodo y hace contacto con el agua de las células con la finalidad de realizar una incisión, de practicar coagulación o ambas.¹ Así, la imperancia del tejido produce actividad del fluido intramolecular que desintegra la membrana sin destruir el tejido circundante.

A diferencia del bisturí de acero o de la electrocirugía estándar, la radiocirugía no utiliza presión aplicada manualmente para cortar. Por tanto, debe desarrollarse con un movimiento suave y continuo, similar al del uso de un pincel. Puede ocasionarse daño a los tejidos si se deja que el calor se acumule hasta un punto donde tenga lugar una excesiva deshidratación. La distribución de calor lateral en el tejido depende de varios factores, como: tiempo, potencia y frecuencia.² El tipo de electrodo y la forma de onda seleccionada tienen efecto en la acumulación térmica.

Existen cinco tipos de onda:¹⁻³

Onda totalmente filtrada (corte). Ideal para la realización de incisiones en piel y biopsias.

Onda totalmente rectificada (corte/coagulación). Este tipo de onda es especialmente útil en áreas vasculares.

Onda parcialmente rectificada (hemostasia). Ideal para cortar con control hemostático.

Fulguración. Útil cuando se desea destruir de forma intencional los tejidos.

Bipolar. Ideal para coagulación en áreas de anatomía crítica (por ejemplo, la cara).

Ventajas para el paciente⁴

- *Disminución del dolor posoperatorio.* Sella las terminaciones nerviosas cuando las corta.
- *Disminuye el edema posquirúrgico.* La baja temperatura implica menos lesión y menos inflamación.
- *Menor sangrado.* Las ondas de radio cierran los vasos sanguíneos al cortarlos, existe menor frecuencia de equimosis.
- *Menor riesgo de infección.* Las ondas de radio vaporizan las bacterias, eliminando los agentes infecciosos que puedan estar en los bordes de la incisión.
- *Recuperación más rápida.* Hay menor destrucción de los tejidos, la cicatrización es más rápida y el paciente se recupera antes.

Ventajas para el cirujano⁴

- Facilidad de corte en tejidos móviles.
- Proceso de cicatrización similar al del bisturí.
- Trauma tisular escaso.
- Corte sin presión y coagulación de los tejidos a bajas temperaturas.
- Disminuye el riesgo de hematomas y tiempo operatorio.
- Bajo riesgo de infección.

Precauciones⁴

- No usarse en párpados superiores (usar protectores oculares en caso de trabajar cerca de los ojos), no utilizar en lesiones ungueales.
- No usar en pacientes con marcapasos.⁵
- No usar en presencia de gases explosivos o líquidos inflamables.

- Para cambiar los electrodos recuerde desactivar el interruptor a pedal.
- Baja potencia hasta obtener el corte perfecto.
- Placa de antena separada del monitor para electrocardiógrafo.
- Esterilizar electrodos en autoclave vapor o soluciones que no contengan agentes corrosivos.⁶

Los usos de la radiocirugía en la cirugía dermatológica son diversos, uno de ellos es la resección por rasurado de nevos epidérmicos.⁷

El objetivo de este estudio es comprobar que la radiocirugía es un procedimiento útil el tratamiento de nevos epidérmicos en niños del Instituto Nacional de Pediatría.

El objetivo secundario es puntualizar las complicaciones que pueden ocurrir con el uso de radiocirugía en el tratamiento de nevos epidérmicos en niños.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, que incluyó pacientes menores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de nevo epidérmico que hubieran sido tratados con radiocirugía de enero de 2008 a septiembre de 2019. El criterio de exclusión fue que no contaran con control iconográfico.

RESULTADOS

Se realizó radiocirugía a siete pacientes con diagnóstico de nevo epidérmico, cuyas edades variaron entre 4 y 12 años (**Cuadro 1**).

La media de edad de los pacientes tratados fue de 7.8 años, con predominio del género masculino

de 57%. El mínimo de procedimientos que se llevaron a cabo fue de uno en tres pacientes, con un máximo de siete en el paciente número 6. En tres pacientes la intervención se realizó en una sola ocasión, en el resto de los pacientes estudiados el periodo en el que se efectuaron fue de 2.5 años.

En un paciente ocurrió como complicación una cicatrización hipertrófica en el sitio de la intervención.

Utilizamos antibacteriano y cicatrizante inmediatamente después del tratamiento con radiocirugía, mupirocina ungüento. A la semana de tratamiento inició con el 5-metil-1 fenil-2 (1H)-piridona en gel, con muy buenos resultados y protector solar en la zona para evitar hiperpigmentación poslesional (**Figuras 1 a 6**).

DISCUSIÓN

Los nevos epidérmicos son hamartomas que se caracterizan por hiperplasia de la epidermis y las estructuras anexiales y pueden ser de origen queratinocítico, folicular, sebáceo, apocrino o ecrino.⁸ El nevo epidérmico más común es el queratinocítico, también conocido como nevo epidérmico verrugoso. Pueden estar presentes desde el nacimiento o la infancia temprana con crecimiento paulatino de la neoformación.⁹

El tratamiento de los nevos epidérmicos verrugosos es difícil. Se han utilizado diferentes modalidades, como medicamentos tópicos, láser, electrofulguración, dermoabrasión e incluso dermoabrasiones químicas, todos ellos con resultados variables.^{10,11} En la última década, el uso de láser en el tratamiento de esta enfermedad va en aumento, incluyendo los tratamientos con Er:YAG, luz pulsada y láser CO₂;¹² sin embargo, en nuestro medio esta última opción terapéutica tiene como limitante que no tenemos el aparato.

Cuadro 1. Características de los pacientes con nevos epidérmicos tratados con radiocirugía

Núm. de paciente	Edad (años)	Género	Topografía	Tiempo de recuperación postradiocirugía (días)	Núm. de procedimientos	Tiempo total de tratamiento (años)	Complicaciones	Seguimiento 2008-2019
1	4	Masculino	Cuello, tronco y extremidad ipsilateral	15	1	-	-	Buena respuesta
2	12	Femenino	Párpado inferior derecho	10	2	1	-	Buena respuesta
3	5	Femenino	Cuello derecho	12	1	-	-	Buena respuesta
4	4	Masculino	Cuello posterior y lateral derecho	12	2	1	-	Buena respuesta
5	12	Masculino	Mejilla y mentón derechos	10	1	-	Cicatriz hipertrófica	Infiltración en cicatriz con triamcinolona
6	8	Masculino	Cabeza, tronco y extremidades	12	2	1	-	Buena respuesta
7	10	Femenino	Párpado superior e inferior izquierdos, cuello, ambas axilas, cara interna de ambos brazos, región mamaria izquierda, hemiabdomen inferior, labios mayores y menores, tercio anterosuperior de los muslos	10 a 15	2	1	-	Buena respuesta



Figura 1. Niña de 10 años con nevo epidérmico en el cuello.

En nuestra institución, hemos encontrado que el tratamiento con radiocirugía de estas neoformaciones epidérmicas es muy útil y representa un procedimiento sencillo que puede efectuarse con seguridad incluso en el consultorio.

De los pacientes que fueron tratados mediante esta técnica, encontramos que en la gran mayoría se obtuvieron resultados satisfactorios, logrando remisión de 80 a 90% de las lesiones.

Asimismo, debemos puntualizar que la única complicación observada fue cicatriz hipertrófica en un caso. Sin embargo, algunos de los sitios de la intervención, tan solo por la topografía, se consideran de riesgo para la formación de cicatrices (por ejemplo, el esternón, el cuello,



Figura 2. Niña de 10 años un mes después de la radiocirugía.



Figura 3. Niña de 8 años con nevo epidérmico en la axila.

el hombro, la mandíbula, etcétera).¹³ Además, la formación de cicatrices en estos casos obedece también a la profundidad del rasurado de las lesiones, que representa una variable totalmente dependiente de quien maneje el aparato de radiocirugía.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, podemos concluir que la radiocirugía representa una opción de tratamiento segura para los pacientes con nevos epidérmicos pequeños. En los pacientes con nevos epidérmicos generalizados el tratamiento se realiza en varias sesiones. En general, la autoestima de nuestros pacientes mejora notablemente después del tratamiento y permite a los niños realizar su vida normal.

La radiocirugía tiene la ventaja de que es útil en la extirpación de tumoraciones y lesiones cutáneas, sin dañar la piel de alrededor de la lesión, con un corte preciso, sangrado mínimo,

estéril, no requiere realizarse en quirófano, lo que lo hace un método quirúrgico adecuado para su uso en niños. Sin embargo, es importante tomar en cuenta en el momento de decidir realizar la radiocirugía, la posibilidad de cicatrización hipertrófica, queloide y recidiva, por lo que resulta fundamental conocer la forma de cicatrización del paciente y la prevención de las mismas y advertir a los pacientes de estas complicaciones. Es de vital importancia que la persona que maneja el aparato de radiocirugía tenga amplia experiencia en el manejo del mismo, porque el contacto con el asa y la piel debe ser muy delicado, como al utilizar un pincel, y lo suficientemente profundo para quitar completamente la lesión, porque fácilmente puede alcanzarse gran profundidad y ocasionar grandes ulceraciones.

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.



Figura 4. Niña de 8 años poscirugía con radiofrecuencia en la axila.



Figura 5. Niña de 12 años un mes después del tratamiento con radiocirugía.



Figura 6. Niña de 12 años con nevo epidérmico en el párpado inferior.

Consideraciones bioéticas

Este trabajo se llevó a cabo de acuerdo con el código ético de la Organización Mundial de la Salud (Declaración de Helsinki) sobre experimentos con humanos.

Se cuenta con el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en este trabajo.

REFERENCIAS

1. Coringrato M, Jaled M, De Carli E y col. Radiofrecuencia ablativa en dermatología quirúrgica: una revisión. *Dermatol Argent* 2008; 14 (3): 228-233.
2. Sebben JE. Electrosurgery: High-frequency modalities. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 367-371. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1988.tb03369.x>
3. Chiarello SE. Radiovaporization: Radiofrequency cutting current to vaporize and sculpt skin lesions. *Dermatologic Surgery* 2003; 29 (7): 755-758. doi:10.1046/j.1524-4725.2003.29191.x
4. Grinspan N. Técnicas quirúrgicas dermatológicas. Manual práctico de Dermatología quirúrgica. Buenos Aires, Argentina; 2000; 5-7.
5. Yu SS, Tope WD, Grekin RC. Cardiac devices and electromagnetic interference revisited: New radiofrequency technologies and implications for dermatologic surgery.

- Dermatol Surg 2005; 31: 932-940. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31808>
6. Thiagalingam A, Pouliopoulos J, Salisbury E, et al. A thermocromic dispersive electrode can measure the underlying skin temperature and prevent burns during radiofrequency ablation. *J Cardiovas Electrophysiol* 2005; 16: 781-788. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.40747.x
 7. Panagiotopoulos A, Chasapi V, Nikolaou V, et al. Assessment of cryotherapy for the treatment of verrucous epidermal naevi. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 292-294. doi: 10.2340/00015555-0610
 8. Boyce S, Alster T. CO₂ laser treatment of epidermal nevi: long term success. *Dermatol Surg* 2002; 28: 611-614. <https://doi.org/10.1097/00042728-200207000-00019>
 9. Fox BJ, Lapins NA. Comparison of treatment modalities for epidermal nevus: a case report and review. *J Dermatol Surg Oncol* 1983; 9: 879-85. doi: 1111/j.1524-4725.1983.tb01035.x
 10. Kauffman R, Hibst R. Pulsed erbium: YAG laser ablation in cutaneous surgery. *Lasers Surg Med* 1996; 19: 324-30. doi:10.1002/(SICI)1096-9101(1996)19:3<324::AID-LSM7>3.0.CO;2-U
 11. Alster T. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus: successful treatment with the 585 nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 513-14. doi:10.1016/s0190-9622(09)80017-0
 12. Raltz J, Bailin P, Wheeland R. Carbon dioxide laser treatment of epidermal nevi. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12: 567-71. doi:10.1111/j.1524-4725.1986.tb01953.x
 13. Kelly AP. Update on the management of keloids. *Sem Cutan Med Surg* 2009; 28: 71-76. doi:10.1016/j.sder.2009.04.002

Fundación para la Dermatitis Atópica (FDA) en México

Siendo la Dermatitis Atópica uno de los padecimientos más prevalentes, crónicos en niños, y que requiere de explicaciones precisas y apoyo a la investigación, para todo eso se creó la Fundación México. Tiene como sede el prestigiado Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y lo lidera su jefa: la Dra. Carola Durán McKinster, y está conformado por su selecto grupo de especialistas. Sus objetivos son claros y precisos: afiliación de pacientes, dar información, conducir talleres, ayuda directa a los pacientes. Su página web es: <http://www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx/>

Misión y Visión de la FDA

“Su misión. Poner al alcance de los niños mexicanos con Dermatitis Atópica y sus familiares información clara, precisa y profesional sobre qué es, cómo tratar y cómo superar la enfermedad, basados en un enfoque no sólo de salud clínica sino psicológica y social.”

“Su visión. Convertir a la Fundación para la Dermatitis Atópica en la entidad de referencia más relevante del país, para dirigir y orientar tanto a pacientes y familiares, como a otras entidades clínicas y sociales que puedan identificar esta enfermedad en su entorno, a fin de brindar los cuidados clínicos y emocionales de más niños con Dermatitis Atópica, para devolverles una mejor calidad de vida que redunde en una mejor integración y un mejor desempeño de estos pequeños en su entorno social.”

Tumores subungueales

Subungual tumors.

Mariela Galicia-Maldonado,¹ Amelia Peniche-Castellanos,² José Antonio García-García,³ Andrés Tirado-Sánchez,⁴ Leonel Fierro-Arias,⁵ Patricia Mercadillo-Pérez,⁶ María Ivonne Arellano-Mendoza⁷

Resumen

ANTECEDENTES: Los tumores ungueales se desarrollan entre la lámina ungueal y la falange distal, lo que condiciona que los síntomas y signos sean escasos y otro tipo de dermatosis que afectan las uñas puede confundir el diagnóstico.

OBJETIVOS: Determinar la prevalencia de los tumores subungueales con base en la revisión de expedientes clínicos en los últimos 10 años en el servicio de Dermato-oncología del Hospital General de México. Los objetivos específicos fueron determinar las características clínicas e histopatológicas de los tumores subungueales.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, retrolectivo y transversal de los tumores subungueales en mayores de 18 años, de marzo de 2009 a noviembre de 2019 en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

RESULTADOS: Se observó que el tumor subungueal benigno más frecuente fue la exostosis subungueal y el tumor maligno más frecuente fue el melanoma subungueal. El género más afectado en ambos grupos fue el femenino, el promedio de edad fue de 43 años, el intervalo de tiempo de evolución fue de 1 a 240 meses. Ambos grupos de tumores se manifestaron con distrofia ungueal; sin embargo, los tumores benignos mostraron, además, dolor y sangrado.

CONCLUSIONES: Los tumores subungueales son un grupo de enfermedades; el género femenino es más afectado que el masculino, la edad de manifestación y tiempo de evolución son amplios, la mayor parte no se asocian con traumatismo previo y afectan más la mano no dominante y el pie derecho.

PALABRAS CLAVE: Tumores subungueales; melanoma; uña.

Abstract

BACKGROUND: Ungual tumors develop between the nail foil and the distal phalanx, conditioning that symptoms and signs are scarce, and another type of dermatosis affecting nails can confuse the diagnosis.

OBJECTIVES: To determine the prevalence of subungual tumors, based on the review of clinical records over the last 10 years in the Dermato-oncology department of the Hospital General de Mexico; the specific objectives were to determine the clinical and histopathological characteristics of subungual tumors.

MATERIAL AND METHOD: An observational, descriptive, retrospective, retrolective and transversal study of subungual tumors seen in 18 years, from March 2009 to November 2019 at the Hospital General de Mexico Dr. Eduardo Liceaga.

RESULTS: The study found that the most common benign subungual tumor was subungual exostosis, and the most common malignant tumor was subungual melanoma. The most affected genus in both groups was female, the average presentation age was 43 years, the time range of evolution was 1 to 240 months. Both groups of tumors manifested with nail dystrophy; however, benign tumors also had pain and bleeding.

CONCLUSIONS: Subungual tumors are a group of diseases in which the female gender is more affected than the male, have a broad age of presentation and time of evolution, most are not associated with previous trauma and affect the dominant hand and right foot.

KEYWORDS: Subungual tumors; Melanoma; Nail.

¹ Residente de Dermato-oncología y cirugía dermatológica.

² Jefe del Servicio de Dermato-oncología y cirugía dermatológica.

³ Dirección de Educación y Capacitación en Salud.

⁴ Adscrito al Servicio de Dermatología.

⁵ Adscrito al Servicio de Dermato-oncología y cirugía dermatológica.

⁶ Jefe del Servicio de Dermatopatología.

⁷ Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2019

Aceptado: febrero 2020

Correspondencia

Mariela Galicia Maldonado
marielagm27@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Galicia-Maldonado M, Peniche-Castellanos A, García-García JA, Tirado-Sánchez A y col. Tumores subungueales. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 518-527.

ANTECEDENTES

El aparato ungueal es una estructura compleja y puede verse afectada por una gran variedad de tumores benignos o malignos, con manifestaciones clínicas variables que exigen alto grado de sospecha para evitar retraso en el diagnóstico.^{1,2} Los tumores se desarrollan entre la lámina ungueal y la falange distal, lo que condiciona que los síntomas y signos sean escasos y otro tipo de dermatosis que afectan las uñas pueden confundir el diagnóstico.^{3,4}

El carcinoma epidermoide subungueal es, junto con el melanoma, una de las neoplasias malignas más frecuentes en esta localización, se estima que tiene prevalencia de 4.7%, es de crecimiento lento y manifestación clínica variable, se manifiesta con onicodistrofia, ulceración o una neoformación de aspecto verrugosa, asociada con dolor; como consecuencia, es mal diagnosticado como onicomiosis, verruga vulgar o paroniquia infecciosa.^{1,5,6} El diagnóstico definitivo debe establecerse a través de estudio histopatológico y el tratamiento de elección, cuando no hay invasión ósea, es la cirugía funcional de la uña, con colocación de injerto de espesor total, en casos en los que hay invasión ósea (20% de los casos), se recomienda la amputación.^{3,7,8}

El melanoma subungueal es el tumor más letal de los tumores malignos subungueales, con prevalencia de 1 a 3%, su incidencia es variable dependiendo del tipo de raza; es más frecuente en fototipos altos III-VI (> 20%).^{3,9} La causa es desconocida, algunos autores sugieren que los traumatismos repetidos sobre la uña causan hiperplasia reactiva de los melanocitos en la matriz ungueal.¹⁰

El cuadro clínico se distingue por melanoniquia longitudinal de finas líneas, asintomática; el signo de Hutchinson corresponde a la pig-

mentación macroscópica de la cutícula y del pliegue ungueal proximal, lateral e hiponiquio, mientras que el signo de micro-Hutchinson es la pigmentación microscópica de la cutícula que solamente es visible con dermatoscopia.^{1,10,11}

El onicomatricoma es un tumor que se origina de la matriz ungueal, es de baja frecuencia, de crecimiento lento, afecta a adultos, se manifiesta como una neoformación solitaria dolorosa, paquioniquia, con crestas pronunciadas y onicodistrofia en forma de embudo, con xantoniquia y hemorragias en astilla; pueden ser pigmentados y confundirse con melanoma subungueal.^{3,12}

El tumor glómico es un hamartoma vascular benigno, que se origina en el lecho ungueal, específicamente en el cuerpo glómico.³ Es poco frecuente, su incidencia es de 1 a 5%, se localiza en las manos y los pies, con más frecuencia en las manos (80%) y la región subungueal (25-75%), afecta a pacientes de edad media, con predominio del sexo femenino, se manifiesta como una mácula eritemato-violácea en la lámina ungueal, asociada con la tríada clínica de dolor paroxístico intenso tipo exquisito, localización del punto doloroso y sensibilidad al frío. El diagnóstico es clínico, apoyado con estudio histopatológico y estudios de imagen como ecografía Doppler y resonancia magnética.^{13,14} El tratamiento es quirúrgico; sin embargo, tiene índice de recurrencia de 4 a 15%.^{3,15}

El granuloma piógeno es un hemangioma capilar lobulillar, se considera un tumor benigno adquirido, secundario a embarazo, traumatismo o lesión del nervio periférico, aunque también puede originarse por la administración de medicamentos, como retinoides, antineoplásicos y antirretrovirales. Pueden ser lesiones únicas o múltiples. Se manifiesta como una neoformación dolorosa, sésil o pediculada, eritematosa, de crecimiento rápido, sangrante. El diagnóstico es clínico, apoyado por estudio histopatológico

y ecografía. El tratamiento estándar es quirúrgico.^{3,16}

La exostosis subungueal es un sobrecrecimiento óseo de la falange distal, se manifiesta en niños y adultos; de causa desconocida, relacionada con traumatismo, infección crónica o irritación.¹⁷ Se manifiesta por una neoformación subungueal que produce distrofia ungueal, afecta el primer orjejo, aunque puede afectar cualquier dedo. El diagnóstico es clínico, debe apoyarse de estudios de imagen como radiografía con proyección lateral. El tratamiento debe ser quirúrgico, con escisión de la exostosis y tejido óseo normal para prevenir su recurrencia, que varía entre 6 y 12%.^{3,18}

El quiste epidermoide digital puede manifestarse como una neoformación que condiciona distrofia ungueal. Se forma por traumatismo. El tratamiento es quirúrgico, aunque se ha descrito la recurrencia de estos tumores.³

El quiste mixoide digital o quiste mucoide digital es una lesión benigna, de lento crecimiento y habitualmente único,¹⁹ se origina en pacientes con osteoartritis y degeneración de las articulaciones interfalángicas distales, en donde la cápsula articular permite la salida de líquido sinovial, su prevalencia es de 8 a 30%.² Se manifiesta por una neoformación subungueal, de superficie lisa, translúcida o de color azul, < 1 cm de diámetro, se localiza en el pliegue ungueal proximal, causa distrofia ungueal, si es puncionado drena fluido gelatinoso y viscoso de tono claro o amarillento. El tratamiento definitivo consiste en la escisión quirúrgica.^{3,19,20}

El objetivo general de este estudio fue determinar la prevalencia de los tumores subungueales, con base en la revisión de expedientes clínicos en los últimos 10 años en el Servicio de Dermato-oncología y cirugía oncológica del Hospital General de México. Los objetivos específicos

fueron: identificar las características clínicas e histopatológicas de tumores subungueales y conocer cuáles son los tipos de tumores subungueales más frecuentes en el servicio de Dermato-oncología.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, retrolectivo y transversal, en el que se incluyeron los expedientes clínicos con diagnóstico de tumor subungueal de marzo de 2009 a noviembre de 2019 atendidos en el servicio de Dermato-oncología y cirugía dermatológica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Se consideraron las siguientes variables por paciente: edad, género, ocupación, tiempo de evolución, topografía, tipo histológico, manifestación clínica, antecedente de traumatismo y correlación clínico-patológica.

Los datos generales se analizaron utilizando estadística descriptiva, mediante medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, con distribución normal, frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para expresar el grado de correlación se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para los contrastes entre las variables cualitativas de interés.

Se utilizó el programa estadístico SPSS V.25 para Windows (IBM, Chicago, IL, Estados Unidos).

Se consideró que hubo diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p fue igual o menor a 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron 79 expedientes clínicos en el periodo de estudio. El diagnóstico más frecuente fue la exostosis subungueal con 34%, seguido

de melanoma subungueal con 25%. La media de edad fue de 43 ± 22 años, el tiempo de evolución promedio fue de 23 meses. La ocupación más frecuente fue ama de casa en 44%. La mayor parte de los tumores subungueales se manifestó como una neoformación de aspecto nodular en 54%, la topografía más frecuente fue el primer ortejo del pie derecho con frecuencia de 25%, el hallazgo más frecuente fue la distrofia ungueal en 32%. Sólo 14% de los casos se asociaron con traumatismo previo. En 85% de los casos hubo correlación clínico-patológica. El tratamiento en todos los casos fue quirúrgico, la modalidad más frecuente fue la exéresis de la exostosis, debido a que el tumor con mayor prevalencia fue la exostosis subungueal, sólo 25% de los casos que correspondieron a tumores malignos se refirieron a cirugía oncológica (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Principales variables de estudio (n = 79) (continúa en la siguiente columna)

Variables categóricas	Núm. (%)
Sexo	
Femenino	55 (70)
Masculino	24 (30)
Diagnóstico histológico	
Exostosis subungueal	27 (34)
Melanoma subungueal	20 (25)
Mixoma subungueal	9 (11)
Granuloma piógeno	7 (9)
Tumor glómico	6 (8)
Carcinoma epidermoide subungueal	5 (6)
Onicomatricoma	3 (4)
Quiste epidermoide	2 (3)
Dermatosis	
Neoformación de aspecto nodular	43 (54)
Melanoniquia	9 (11)
Melanoniquia con neoformación	9 (11)
Neoformación de aspecto vascular	6 (8)
Neoformación sin lámina ungueal	3 (4)
Neoformación quística	2 (3)

Cuadro 1. Principales variables de estudio (n = 79) (continúa en la siguiente página)

Variables categóricas	Núm. (%)
Neoformación macular violácea	3 (4)
Hiperqueratosis subungueal y xantoniquia	3 (4)
Sin dermatosis	1 (1)
Topografía	
Primer ortejo del pie derecho	20 (25)
Primer ortejo del pie izquierdo	10 (13)
Dedo medio de la mano izquierda	9 (12)
Dedo pulgar de la mano derecha	6 (8)
Dedo índice de la mano izquierda	6 (8)
Segundo ortejo del pie derecho	5 (6)
Dedo anular de la mano izquierda	4 (5)
Cuarto ortejo del pie izquierdo	4 (5)
Dedo pulgar de la mano izquierda	3 (4)
Quinto ortejo del pie izquierdo	2 (3)
Dedo meñique de la mano izquierda	2 (3)
Dedo índice de la mano derecha	2 (3)
Tercer ortejo del pie derecho	2 (3)
Dedo medio de la mano derecha	1 (1)
Dedo anular de la mano derecha	1 (1)
Segundo ortejo del pie izquierdo	1 (1)
Tercer ortejo del pie izquierdo	1 (1)
Síntomas y hallazgos clínicos	
Distrofia ungueal	25 (32)
Asintomática	23 (29)
Dolor	15 (19)
Sangrado	8 (10)
Dolor con distrofia ungueal	5 (6)
Paroniquia	2 (3)
Sangrado y distrofia ungueal	1 (1)
Asociación con traumatismo	
No	68 (70)
Sí	11 (14)
Correlación clínico-patológica	
Sí	67 (85)
No	12
Ocupación	
Ama de casa	35 (44)

Cuadro 1. Principales variables de estudio (n = 79) (continuación)

Variables categóricas	Núm. (%)
Estudiante	17 (22)
Jubilado	8 (10)
Desempleado	5 (6)
Secretaria	5 (6)
Chofer	2 (3)
Campesino	2 (3)
Comerciante	2 (3)
Músico	1 (1)
Carpintero	1 (1)
Abogado	1 (1)
Tratamiento quirúrgico	
Exéresis de exostosis	27 (34)
Escisión quirúrgica	26 (33)
Biopsia	21 (27)
Extirpación del aparato ungueal con cierre por segunda intención	4 (5)
Extirpación con colocación de injerto	1 (1)
Referencia a cirugía oncológica	
No	59 (75)
Sí	20

La prevalencia de los tumores subungueales fue de 0.38%. En el género femenino los diagnósticos histopatológicos más frecuentes fueron la exostosis subungueal en 41%, el melanoma subungueal en 27% y el tumor glómico en 11%, mientras que en el género masculino fueron el mixoma subungueal en 25%, el melanoma subungueal en 21%, el granuloma piógeno en 20% y la exostosis subungueal en 17% ($p = 0.005$).

Figura 1

Al correlacionar la variable de sexo con el diagnóstico histopatológico, agrupándolos en tumores benignos y malignos, encontramos que los tumores subungueales benignos y malignos fueron más frecuentes en el sexo femenino en 70 y 68% de los casos, respectivamente. Cuando se correlacionó la topografía y asociación con

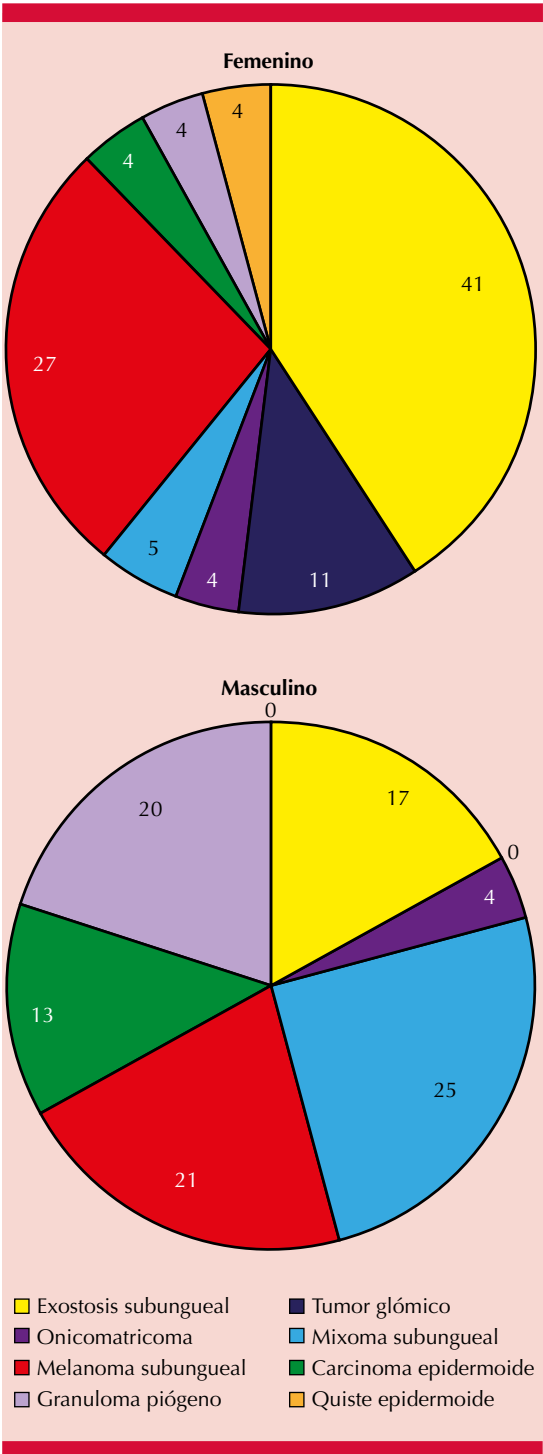


Figura 1. Frecuencia de manifestación de los tumores subungueales en relación con el género.

traumatismo con el diagnóstico histopatológico no se encontró asociación estadística ($p = 0.258$, $p = 0.10$, respectivamente). Al correlacionar los síntomas con el diagnóstico histopatológico encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.0001$). La exostosis subungueal se manifestó con distrofia ungueal en la mayoría de los casos, el tumor glómico, el onicomatricoma y el carcinoma epidermoide subungueal con dolor, el mixoma subungueal y el quiste epidermoide fueron asintomáticos, 40% de los casos de melanoma subungueal se manifestaron con distrofia ungueal y 40% fueron asintomáticos, mientras que el granuloma piógeno se manifestó con sangrado (**Figura 2**). Asimismo, se correlacionaron los síntomas y la dermatosis con el diagnóstico histopatológico agrupándolos en tumores benignos y malignos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.0001$). **Cuadros 2 y 3**

En el grupo de tumores subungueales benignos la mayoría de los casos fueron asintomáticos en 26%, pero manifestaron en la exploración física neoformación de aspecto nodular en 69%, mientras que en los tumores subungueales malignos 40% de los casos se manifestaron con distrofia ungueal y melanoniquia. En este trabajo también se correlacionó la dermatosis con los diagnósticos histopatológicos, encontrando los siguientes datos: en la exostosis subungueal, 96% de los casos se manifestaron como neoformación de aspecto nodular (**Figura 3**), el tumor glómico como neoformación macular violácea en 50% de los casos, el onicomatricoma como hiperqueratosis subungueal y xantoniquia en 67% de los casos (**Figura 4**), el mixoma subungueal como neoformación de aspecto nodular en 78% de los casos, el melanoma subungueal como melanoniquia en 45% de los casos (**Figura 5**), el carcinoma epidermoide subungueal como

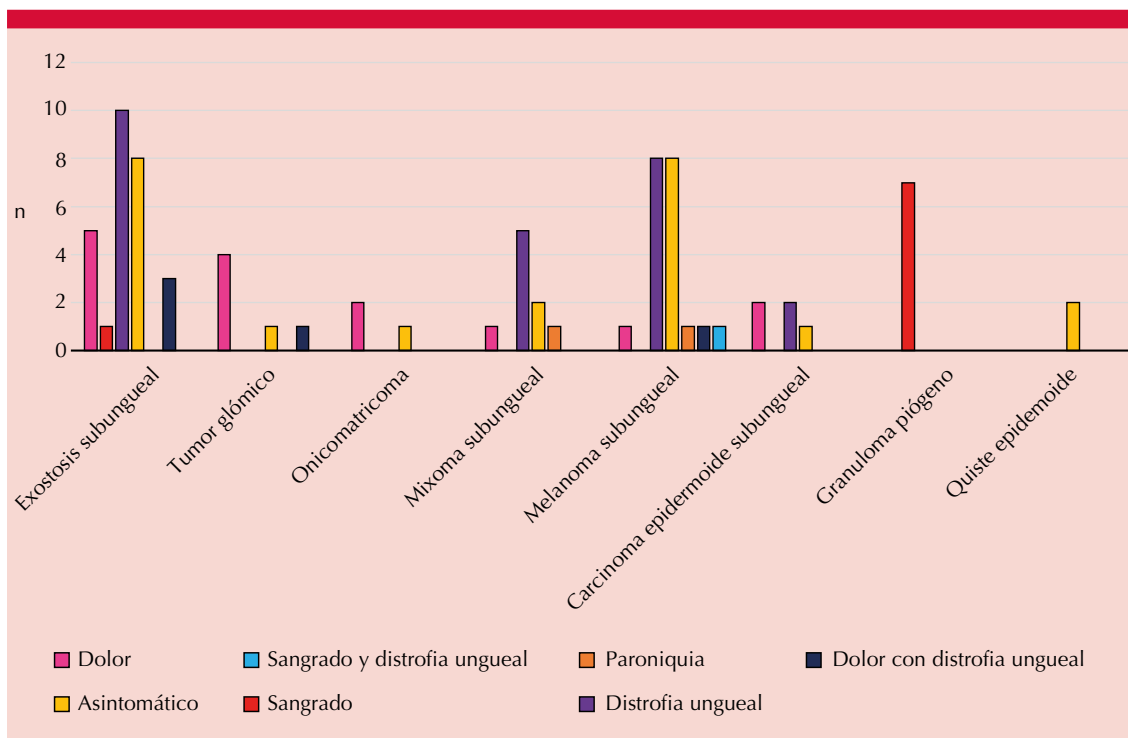


Figura 2. Manifestaciones clínicas de los tumores subungueales.

Cuadro 2. Manifestación clínica de los tumores subungueales benignos y malignos (n = 79)

Síntomas y hallazgos clínicos	Tumores benignos Núm. (%)	Tumores malignos Núm. (%)
Distrofia ungueal	15 (28)	10 (40)
Asintomático	14 (26)	9 (36)
Dolor	12 (22)	3 (12)
Sangrado	8 (15)	0
Dolor con distrofia ungueal	4 (7)	1 (4)
Paroniquia	1 (2)	1 (4)
Sangrado y distrofia ungueal	0	1 (4)

Cuadro 3. Dermatitis de los tumores subungueales benignos y malignos (n = 79)

Dermatosis	Tumores benignos Núm. (%)	Tumores malignos Núm. (%)
Neoformación de aspecto nodular	37 (69)	7 (28%)
Neoformación de aspecto vascular	6 (12)	0
Hiperqueratosis subungueal y xantoniquia	3 (6)	0
Neoformación macular violácea	3 (6)	0
Neoformación quística	2 (4)	0
Melanoniquia	0	9 (36)
Melanoniquia con neoformación	0	8 (32)
Neoformación sin lámina ungueal	0	1 (4)

neoformación de aspecto nodular en 60% de los casos (**Figura 6**), el granuloma piógeno como neoformación de aspecto vascular en 85% de los casos y quiste epidermoide como neoformación de aspecto nodular en el 100% de los casos. En esta correlación se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.0001$).

DISCUSIÓN

Los tumores subungueales constituyen un grupo de enfermedades benignas o malignas, con ma-



Figura 3. Neoformación exofítica subungueal del cuarto dedo del pie derecho, que corresponde a exostosis subungueal.



Figura 4. Onicomatricoma.

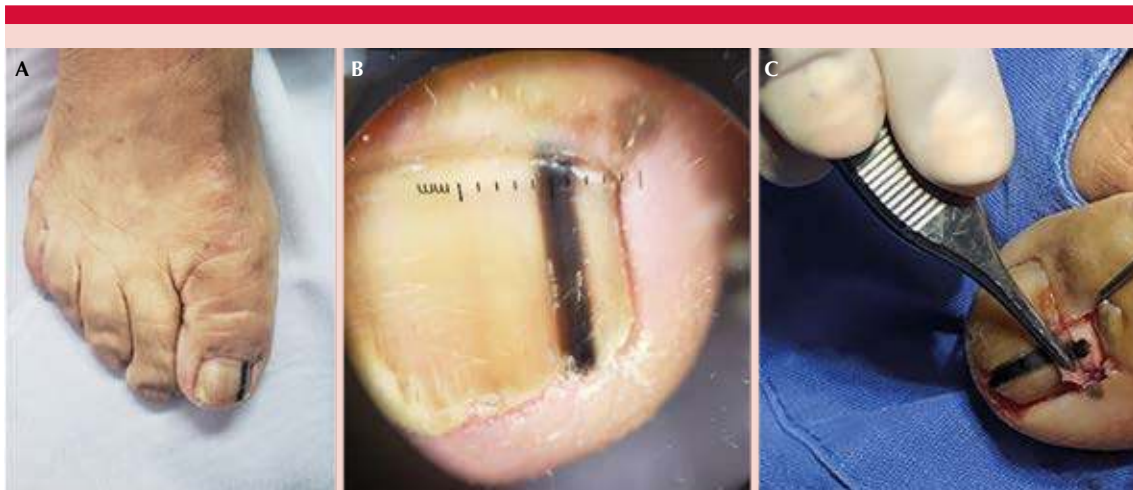


Figura 5. A. Melanoniquia longitudinal en el primerortejo del pie derecho. B. En la dermatoscopia se observa signo de micro-Hutchinson. C. Biopsia de matriz ungual.



Figura 6. Carcinoma epidermoide subungueal.

nifestación variable, con alto grado de retraso en el diagnóstico de los casos.² Debido a la escasez de estudios en la bibliografía se decidió realizar este trabajo para tener registro de los tumores subungueales más comunes en nuestra población, el tiempo de evolución, género, edades en las que aparecen, así como manifestación y tratamiento de estas lesiones.

En el estudio se observó que el tumor subungueal benigno más frecuente fue la exostosis subungueal, seguido de mixoma subungueal, granuloma piógeno, tumor glómico, onicomatoma y quiste epidermoide, mientras que el tumor maligno más frecuente fue el melanoma subungueal, seguido de carcinoma epidermoide subungueal. El género más afectado en los tumores subungueales benignos y malignos fue el femenino, el promedio de edad de manifestación fue de 43 años, el intervalo de tiempo de evolución fue de 1 a 240 meses; la mayoría de los casos no tuvieron antecedente de traumatismo en 70%, lo que concuerda con algunos reportes. Algunos estudios reportan traumatismo como factor desencadenante en 10% de los pacien-

tes.⁴ Ambos grupos de tumores se manifestaron con distrofia ungueal; sin embargo, los tumores benignos manifestaron, además, dolor y sangrado, por otra parte, los tumores subungueales benignos se expresaron como neoformación de aspecto nodular, mientras que los malignos con melanoniquia, melanoniquia con neoformación subungueal o ambos, lo que puede dar la pauta para distinguir entre ambos padecimientos. La topografía más frecuente en exostosis subungueal fue el primer orjejo del pie derecho. Malkoc y colaboradores reportaron la misma topografía afectada en exostosis subungueal.¹⁸ Del tumor glómico fue el dedo índice de la mano izquierda y el dedo medio de la mano izquierda; del onicomatricoma fue el dedo índice de la mano izquierda, el dedo medio de la mano izquierda y el cuarto orjejo del pie izquierdo; del mixoma subungueal fue el dedo medio de la mano izquierda; del melanoma fue el primer orjejo del pie derecho; del carcinoma epidermoide fue el dedo medio de la mano izquierda; del granuloma piógeno fue el dedo anular de la mano izquierda y del quiste epidermoide fue el dedo índice de la mano izquierda y el segundo orjejo del pie derecho (**Figura 7**).

Se observó correlación clínico-patológica positiva en 84% de los casos, los tumores benignos con mayor correlación clínico-patológica fueron la exostosis subungueal, el tumor glómico, el onicomatricoma y el mixoma subungueal y de los tumores malignos fue el melanoma subungueal. El tratamiento quirúrgico más frecuente fue la escisión quirúrgica en 34% de los casos.

REFERENCIAS

1. Flores-Terry M, Romero-Aguilera G, Mendoza C, Franco M, et al. Cirugía funcional en tumores malignos subungueales. Serie de casos y revisión de literatura. *Actas Dermosifiliográficas* 2018; 109 (8): 712-721. doi: 10.1016/j.ad.2018.05.002
2. Güneş P, Göktay F. Melanocytic lesions of the nail unit. *Dermatopathology* 2018; 5(3): 98-107. doi: 10.1159/000490557
3. Hinchcliff KM, Pereira C. Subungual tumors: An algorithmic approach. *J Hand Surg Am* 2019; 44 (7): 588-598. doi: 10.1016/j.jhsa.2018.12.015
4. Goettmann-Bonvallot S, Richert B, André J, Duhard E, et al. Patología ungueal. *EMC-Dermatología* 2017; 51 (4): 1-27. doi.org/10.1016/S1761-2896(17)87053-9
5. Starace M, Alessandrini A, Dika E, Piraccini B. Squamous cell carcinoma of the nail unit. *Dermatol Pract Concept* 2018; 8 (3): 238-244. doi: 10.5826/dpc.0803a17

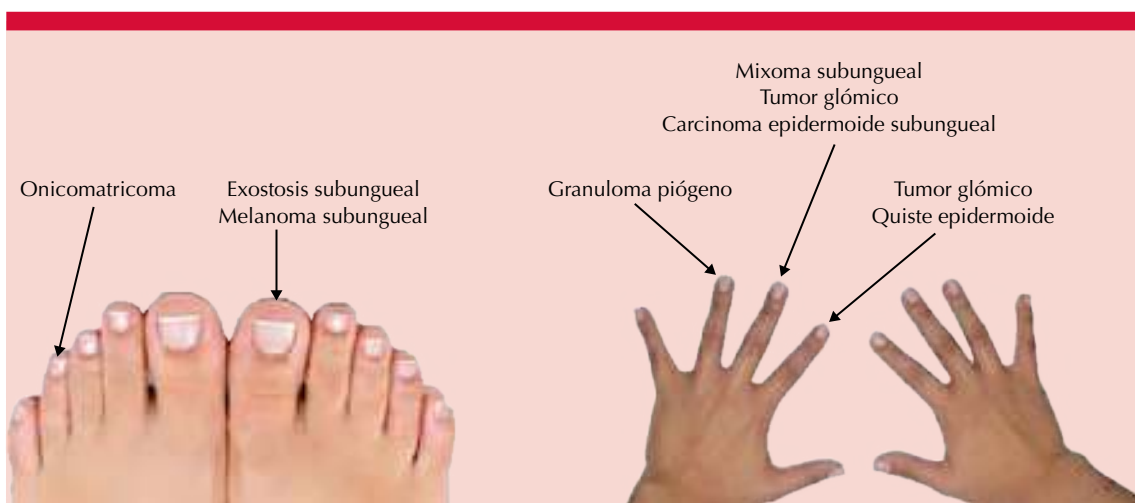


Figura 7. Topografía más frecuente de los tumores subungueales.

6. García-Arpa M, Ramos C, Puig A, Rodríguez-Vázquez M, et al. Carcinoma escamoso ungueal. *Piel* 2014; 29 (4): 216-219. doi.org/10.1016/j.piel.2013.10.012
7. Topin-Ruiz S, Surinach C, Dalle S, Duru G, et al. Surgical treatment of subungual squamous cell carcinoma by wide excision of the nail unit and skin graft reconstruction: An evaluation of treatment efficiency and outcomes. *JAMA Dermatol* 2017; 153 (5): 442-448. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0014
8. Barbosa de Sousa C, Klotz de Almeida L, Calegari J, Crespo F, et al. Subungual squamous cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 2016; 91 (6): 817-819. doi: 10.1590/abd1806-4841.20165084
9. Dooley TP, Kindt KE, Baratz ME. Subungual tumors. *Hand (NY)* 2012; 7 (3): 252-258. DOI: 10.1007/s11552-012-9418-0
10. Romero W, Del Barrio-Díaz P, Del Puerto C, Román J, et al. Melanoma subungueal. *Piel* 2014; 29 (5): 272-275. doi.org/10.1016/j.piel.2013.10.016
11. Riahi R, Cohen P, Goldberg L. Subungual amelanotic melanoma masquerading as onychomycosis. *Cureus* 2018; 10 (3): e2307. doi: 10.7759/cureus.2307
12. Bello M, Arellano J, Valenzuela K, Segovia L. Hipertrofia ungueal poco usual. Diagnóstico y comentario. *Piel* 2012; 27 (10): 596-597. doi: 10.1016/j.piel.2012.07.002
13. Samaniego E, Cresco A, Sanz A. Claves del diagnóstico y tratamiento del tumor gómico subungueal. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 875-82.
14. Kallis P, Miteva M, Patel T, Zaiac M, et al. Onychomatricoma with concomitant subungual glomus tumor. *Skin Appendage Disord* 2015; 1(1): 14-17. doi: 10.1159/000371582
15. Jalan D, Elhence A, Singh D, Maley D. A recurrent subungual glomus tumor of the thumb. *BMJ Case Rep* 2016 Jan 4; 2016. doi: 10.1136/bcr-2015-212963
16. Alessandrini A, Bruni F, Starace M, Piraccini B. Periungual pyogenic granuloma: The importance of the medical history. *Skin Appendage Disord* 2016; 1 (4): 175-178. doi: 10.1159/000444302
17. Ward C, Dittmer A. Subungual exostosis of the finger: Case report and review of the literature. *Iowa Orthop J* 2013; 33: 228-231.
18. Malkoc M, Korkmaz O, Keskinbora M, Seker A, et al. Surgical treatment of nail bed subungual exostosis. *Singapore Med J* 2016; 57 (11): 630-633. doi: 10.11622/smedj.2015180
19. Monteagudo B, Mosquera-Fernández A, Gil-Manso P. Digital myxoid (mucous) cyst of toe: Association with osteoarthritis and nail deformity. *Atención Primaria* 2018; 50 (6): 382-383. doi: 10.1016/j.aprim.2018.01.003
20. Sabando J, Calvo D. Quiste mixoide dactilar. Experiencia clínica en atención primaria. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 2011; 18 (10): 652-653.

Actualizamos nuestras normas para autores.

Si deseas publicar un artículo en *Dermatología Revista Mexicana* no olvides consultarlas.

Dermatitis atópica: tratamiento y costos desde la perspectiva de expertos clínicos colombianos

Atopic dermatitis: treatment and costs from Colombian clinical expert's perspective.

Natalia Hernández-Mantilla,¹ Paola J Cárdenas-Rojas,¹ Javier Picó,² María J Pareja-Zabala³

Resumen

OBJETIVOS: Identificar estándares de atención en dermatitis atópica desde la perspectiva de expertos y construir un análisis de costos para el contexto colombiano.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un panel de expertos, seguido de una simulación de costos esperados para la población colombiana. Cinco expertos definieron el flujo de pacientes con dermatitis atópica, su afectación potencial en la calidad de vida, la efectividad de las terapias actuales según la severidad y frecuencia de consumo de recursos médicos de los pacientes de su consulta habitual; estas frecuencias se utilizaron para realizar un análisis de costos por nivel de severidad usando bases de datos públicas.

RESULTADOS: En Colombia el diagnóstico de dermatitis atópica se define por criterio clínico principalmente, los criterios estandarizados más utilizados son los de Hanifin y Rajka (60%). Se describieron cuatro líneas de manejo escalonado con medicamentos off-label posterior a la tercera línea y 22% de los pacientes con dermatitis atópica moderada y 26% severa continuaban sin control, lo que condicionó que 3% (en dermatitis atópica severa) reportaran ideación suicida. El tratamiento y vigilancia de efectos adversos fueron la principal fuente de costos.

CONCLUSIONES: La dermatitis atópica es una enfermedad que implica morbilidad y carga económica significativas. Con las opciones terapéuticas utilizadas y después de varias líneas de manejo un porcentaje importante de pacientes permanece fuera de control.

PALABRAS CLAVE: Dermatitis atópica; calidad de vida; encuestas; cuestionarios.

Abstract

OBJECTIVES: To identify the standard of care in atopic dermatitis from the expert perspective and to determine its costs for the Colombian health care system.

MATERIAL AND METHOD: A panel of experts was performed, followed by a simulation of expected costs for the Colombian population. Five experts following the nominal group technique defined flow of patients with atopic dermatitis, their potential impact on quality of life, effectiveness of current therapies according to severity and frequency of consumption of medical resources, these frequencies were used to perform a cost analysis by level of severity using public databases.

RESULTS: In Colombia the diagnosis of atopic dermatitis is mainly defined by clinical criteria, the most used standardized criteria are Hanifin and Rajka (60%). Four lines of management with off-label medications after the 3rd line were described and the results showed that 22% with moderate atopic dermatitis and 26% severe continued without control, conditioning that 3% (in severe atopic dermatitis) reported suicidal ideation. The cost of treatment and monitoring of adverse effects were the main source of costs.

CONCLUSIONS: Atopic dermatitis is a disease involving significant morbidity and economic burden. With the therapeutic options used and after several lines of treatment a significant percentage of patients remained out of control.

KEYWORDS: Dermatitis, atopic; Quality of life; Surveys; Questionnaires.

¹ MD, Esp. Dermatología; AsoColDerma, Bogotá, Colombia.

² LifeScience Consultants.

³ MD. Msc Epidemiología; Sanofi-Aventis de Colombia, Bogotá, Colombia.

Recibido: febrero 2020

Aceptado: abril 2020

Correspondencia

María J Pareja Zabala
mariajosepareja1@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Mantilla N, Cárdenas-Rojas PJ, Picó J, Pareja-Zabala MJ. Dermatitis atópica: tratamiento y costos desde la perspectiva de expertos clínicos colombianos. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 528-534.

ANTECEDENTES

La dermatitis atópica o eccema atópico es una enfermedad inflamatoria crónica que involucra la interacción entre desencadenantes inmunitarios, genéticos y ambientales.¹⁻³ La prevalencia entre países puede variar significativamente, debido principalmente a sistemas de reporte y criterios de clasificación, la reportada en Colombia (3.7% [IC95%: 3.5 a 4%]) es similar a la reportada en Europa (2.8% [IC95%: 2.7 a 3%]), la más elevada se reporta en Islandia (7.2% [IC95%: 6.8 a 7.6%]) y la más baja en Lituania (1.6 [IC95%: 1.5 a 17%]).⁴

En general, afecta principalmente a niños (15 y 20%), la frecuencia de afectación disminuye hacia la adultez (1 a 3%);⁵ cuando la enfermedad persiste en la adultez, la dermatitis atópica puede ser una afección mucho más grave.⁶

Los pacientes pueden experimentar brotes agudos de lesiones vesiculares o exudativas, el prurito es intenso y afecta fuertemente la vida diaria, el sueño y la actividad de pacientes adultos. Las áreas afectadas (extensión) suelen incluir las manos y la cara y tienen mayor riesgo de infecciones que en casos severos podrían requerir manejo hospitalario.^{7,8}

Aproximadamente entre 50 y 65% de los adultos con dermatitis atópica se clasifican con severidad moderada y severa.⁹⁻¹¹

A pesar de que la dermatitis atópica es una enfermedad con alta morbilidad y con prevalencia en ascenso, la evidencia en Colombia es escasa, no se conoce la distribución de la severidad de la enfermedad, el manejo, la frecuencia de consumo de recursos y sus costos asociados. El objetivo principal de este estudio fue describir los estándares de atención en dermatitis atópica desde la perspectiva de expertos y con lo anterior construir un análisis de costos de la enfermedad en el contexto de Colombia.

MATERIAL Y MÉTODO

Panel de expertos con componente de análisis de costos, se realizó el estudio en dos fases; en la primera, se construyó una guía de discusión y se seleccionó un grupo de cinco expertos (incluidos dos de los investigadores), especialistas en dermatología; escogidos por estar familiarizados con el tratamiento de dermatitis atópica, participación en congresos, sociedades o publicaciones sobre la enfermedad bajo la técnica de grupo nominal (se describe como una interacción grupal cara a cara altamente estructurada),¹² mediante la coordinación de un facilitador (*Lifescience Consultants*), todos los expertos en una sesión presencial analizaron y calificaron el 100% de las preguntas de manera iterativa buscando reducir la variabilidad de las opiniones y el efecto de influencias de personajes con estilos dominantes sobre la opinión de otros hasta alcanzar un acuerdo.

El panel de expertos discutió los elementos necesarios para establecer:

1. Flujo del paciente (diagnóstico, severidad y tratamiento).
2. Frecuencia de uso de recursos.
3. Repercusión en la calidad de vida del paciente.

En una segunda fase, con la información de la frecuencia de uso de recursos obtenida de las respuestas del panel de expertos que utilizaron como fuente los datos de su consulta clínica habitual se construyó una matriz de costos, con:

- **Costos directos en dermatitis atópica:** que incluyeron los costos unitarios de: estudios de laboratorio (IgE, perfil hepático y renal), visitas programadas a Dermatología, visitas a otras especialidades (Alergología, Inmunología, Medicina Interna,

Nefrología, Neumología, Oftalmología, Otorrinolaringología), hospitalización, medicamentos en cada línea de tratamiento, exacerbaciones e infecciones.

Los costos se extrajeron con fuente en el manual tarifario ISS 2001 + 30% y SOAT 2018, según lo que recomienda el manual para la elaboración de evaluaciones económicas del IETS,¹³ con ajuste de las unidades de valor relativo al año 2018 para los procedimientos y del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) para el precio promedio de los medicamentos prescritos con corte a diciembre de 2018.

Todos los costos unitarios se multiplicaron por su frecuencia de consumo de acuerdo con el grado de severidad de la dermatitis atópica y ponderada por el número de pacientes reportados atendidos entre los respondientes.

- **Costos indirectos en dermatitis atópica:** se estimaron con medidas del salario promedio colombiano/día, ajustado a la pregunta ¿Qué porcentaje de sus pacientes con dermatitis atópica se han ausentado de su empleo debido a su enfermedad?, En promedio ¿durante cuántos días al año se han ausentado de acuerdo con el grado de severidad?

RESULTADOS

Los cinco expertos seleccionados participaron de forma presencial en el panel, todos participaron en la discusión de la totalidad de las preguntas, las diferencias se dirimieron y se llegaron a acuerdos, las respuestas se sintetizan a continuación:

¿Cómo diagnostican dermatitis atópica?

Los expertos indicaron que diagnostican la dermatitis atópica principalmente a través de síntomas clínicos, los criterios estandarizados

que más utilizan en su práctica son los de Hanifin y Rajka (60%) seguidos por los de UK working (40%).

¿Cómo determinan el grado de severidad en los pacientes diagnosticados?

La mayoría determina el grado de severidad a través del SCORAD (54%), el resto utiliza EASI o juicio clínico para determinar el grado de severidad.

Líneas de tratamiento

Los expertos refirieron que aconsejan a sus pacientes acerca de la aplicación de emolientes, el uso de vestimenta de algodón y, en menor grado, el uso de productos especiales para la limpieza de la piel; los emolientes y humectantes son siempre formulados como parte del manejo de la enfermedad.

- *Primera línea de tratamiento:* incluyen además los esteroides tópicos, inhibidores de la calcineurina tópicos y la fototerapia.
- *Segunda línea de tratamiento:* todos los anteriores y se adicionan esteroides sistémicos.
- *Tercera línea de tratamiento:* otros inmunosupresores, como azatioprina y ciclosporina, se adicionan al tratamiento de segunda línea en pacientes que persistan sin respuesta o en el manejo de exacerbaciones.

¿Cuál es la efectividad de las terapias actuales en dermatitis atópica?

Los expertos reportaron que las exacerbaciones suelen controlarse hacia los 17 días; todos reportaron prescribir algún tratamiento durante los periodos libres de exacerbación, tacrolimus tópico (inhibidor de calcineurina) es el trata-

miento farmacológico más prescrito durante estos periodos.

Limitaciones de las terapias actualmente disponibles

Debido a la falta de alivio de los síntomas, los expertos indican que los esteroides sistémicos son prescritos más pronto en pacientes con dermatitis atópica severa; los inmunosupresores tienen el inconveniente de requerir vigilancia intensa y corto tiempo de prescripción (hasta un año la ciclosporina) por riesgo de eventos adversos. Aproximadamente 3% de los pacientes con dermatitis atópica moderada y 11% con dermatitis atópica severa han recibido tratamientos *off-label* con respuestas inespecíficas y variables.

Frecuencia de uso de recursos

¿Cuál es la distribución por grado de severidad de los pacientes atendidos?

Sobre la base del panel, se estimó que 36% de los pacientes tenían dermatitis atópica leve, 35% moderada y 29% severa.

¿Cuál es la distribución de los tratamientos disponibles contra la dermatitis atópica en Colombia por grado de severidad?

Los entrevistados sugieren que aproximadamente 55% de los pacientes han prescrito tres o más líneas de tratamiento diferentes. Los entrevistados reportan que, de acuerdo con el grado de severidad, aproximadamente 60% de los pacientes con dermatitis atópica moderada y 67% de los pacientes con dermatitis atópica severa han recibido más de cinco tratamientos, principalmente debido a falla de los tratamientos previos.

A pesar de la administración de múltiples tratamientos, los entrevistados reportan que 22%

de los pacientes continúan sin control de la enfermedad en dermatitis atópica moderada y 26% en dermatitis atópica severa.

¿Cuál es el efecto de la dermatitis atópica en la calidad de vida de los pacientes colombianos?

Los entrevistados reportan que aproximadamente 3% de los pacientes con dermatitis atópica severa han reportado en su consulta pensamientos suicidas, todos consideran que la dermatitis atópica causa gran efecto en la calidad de vida de los pacientes, afectando principalmente el patrón de sueño, la vestimenta y las actividades cotidianas, generando vergüenza y baja autoestima.

¿Cuál es la carga financiera de la dermatitis atópica?

En el análisis de costos de la enfermedad, el costo del tratamiento representó la principal fuente de gastos entre los costos médicos directos (97% en dermatitis atópica leve, 83% en dermatitis atópica moderada y 77% en dermatitis atópica severa). Los costos relacionados con la vigilancia de los efectos adversos constituyeron la segunda fuente de gastos (12% en dermatitis atópica moderada y 8% en dermatitis atópica severa). Por último, los costos relacionados con la hospitalización aumentaron de manera importante debido a la complicación de la severidad en la dermatitis atópica, representando 1% de los costos directos en dermatitis atópica moderada a 10% en la severa.

Los costos promedio anuales esperados por paciente fueron de:

- 2,128,260 pesos colombianos/año en dermatitis atópica leve
- 3,571,744 pesos colombianos/año en dermatitis atópica moderada
- 5,277,475 pesos colombianos/año en dermatitis atópica severa

¿Cuál es la carga social de la dermatitis atópica?

Se estima que 2% de los pacientes con dermatitis atópica leve, 15% con dermatitis atópica moderada y 29% con dermatitis atópica severa se han ausentado de su trabajo o actividades diarias, con frecuencia promedio anual de 3, 5 y 12 días, respectivamente.

DISCUSIÓN

Se realizó un panel de expertos para delimitar las prácticas de tratamiento y diagnóstico de pacientes con dermatitis atópica en Colombia, así como un análisis de costos por severidad teniendo como fuente de frecuencia de uso la administración de recursos reportados por el panel de expertos.

De acuerdo con los resultados de nuestro estudio los criterios de Hanifin y Rajka seguidos por los de UK working son los más utilizados en la práctica clínica habitual, resultados que concuerdan con lo reportado en la bibliografía, esto está soportado en un documento publicado en el año 2000 por la Universidad Pontificia Bolivariana de Medellín, donde se presenta una revisión narrativa de los aspectos diagnósticos y terapéuticos de la dermatitis atópica; expone el uso de criterios diagnósticos basados en Hanifin y Rajka de 1980,¹⁴ además, se presentan criterios postulados por un panel de expertos (UK Working Party)¹⁵ en 1994, con la limitante de que ambos criterios (Hanifin y Rajka y UK Working Party) se desarrollaron en población pediátrica y de piel blanca (principalmente), por lo que su uso extendido, en especial en personas de origen étnico diferente (contexto colombiano), requiere validación y consenso local.^{16,17}

Para clasificar la severidad de la enfermedad los expertos refirieron que en 54% de los casos utilizan la escala SCORAD seguida por EASI, información que concuerda con las recomenda-

ciones generales; sin embargo, en algunos casos se reportó que la clasificación de severidad se realiza por juicio clínico, esto probablemente secundario a la escasez de tiempo durante la consulta habitual.

Asimismo, se ha evidenciado una necesidad insatisfecha clara con respecto al manejo de la enfermedad y los tratamientos prescritos hasta el momento entre los expertos, quienes refirieron que aproximadamente en 55% de los pacientes han prescrito tres o más líneas de tratamiento y en 67% de los casos severos más de cinco tratamientos debido a poca respuesta terapéutica y, a pesar de todo lo anterior, los entrevistados reportaron que 22% de los pacientes continúan sin control de la enfermedad en dermatitis atópica moderada y 26% en dermatitis atópica severa.

Los expertos refirieron inconvenientes con las opciones terapéuticas utilizadas al momento, entre ellos indicaron que los esteroides sistémicos se prescriben con mayor frecuencia a la recomendada en pacientes con dermatitis atópica severa debido a la falta de alivio de los síntomas con otras alternativas; también reportaron que los inmunosupresores tienen inconvenientes relacionados con el riesgo de eventos adversos si su administración se prolonga más de un año; todo lo anterior los ha llevado a recurrir a la prescripción de tratamientos *off-label* con respuestas inespecíficas y variables.

Las preguntas realizadas a los expertos relacionadas con la frecuencia de uso de recursos permitieron calcular los costos promedio anuales esperados por paciente y se observa que a medida que aumenta la severidad de la enfermedad se incrementan los costos del manejo, lo que se traduce en una carga económica importante para el sistema de salud.

Actualmente el desarrollo y uso de guías de práctica clínica es un aspecto importante desde

el punto de vista político y del cuidado de la salud. Los métodos de consenso se usan para desarrollar guías de práctica clínica, especialmente cuando la evidencia es insuficiente o contradictoria. Debido a sus características (ser un proceso sistemático y transparente), los consensos formales se prefieren sobre los no formales al desarrollo de recomendaciones para la práctica clínica.¹⁸

Para este estudio, se decidió implementar un consenso entre expertos como medio para abordar el problema de escasa evidencia local para definir las prácticas comunes de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con dermatitis atópica en Colombia apoyados en las guías de práctica clínica nacionales.¹⁹

El juicio de expertos es un método usado para evaluar la consistencia de supuestos no probados por una investigación cuantitativa, constituye una forma para abordar el problema de falta de información consistente, que se define como *una opinión informada de personas con trayectoria en el tema, que son reconocidas por otros como expertos calificados en éste y que pueden dar información, evidencia, juicios y valoraciones*.²⁰

Una de las limitantes de este estudio es que las medidas de diagnóstico, severidad, efecto en la calidad de vida y tratamiento de la dermatitis atópica corresponden con la perspectiva de cinco expertos colombianos y sus resultados podrían no ser extrapolables al total de la población colombiana.

Pese a lo anterior, resultados similares se han reportado de la relación de dermatitis atópica con calidad de vida en otras poblaciones;²¹⁻²³ se requieren estudios adicionales que involucren la perspectiva de pacientes y la evaluación bajo escalas estandarizadas y validadas de calidad de vida relacionada para determinar la consistencia de los hallazgos obtenidos en este estudio.^{24,25}

Como fortalezas se expone que se trata de una revisión de expertos colombianos reconocidos, bajo una metodología validada, además de que cuenta con una estimación gruesa de los potenciales costos directos e indirectos del tratamiento y la enfermedad.

En este estudio se describieron los estándares de atención en dermatitis atópica desde la perspectiva de expertos colombianos y se estimaron costos de la enfermedad y tratamiento, de lo que puede inferirse que se requieren estudios adicionales que incluyan la perspectiva de pacientes para determinar la calidad de vida relacionada con la afección y severidad.

Conflicto de intereses

María José Pareja es empleada de Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Financiamiento

Sanofi-Aventis de Colombia. Este proyecto involucró la asistencia en recolección de parte de terceros (LSC).

REFERENCIAS

1. Group W, Eichenfield LF, Tom WL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Dermatology* 2014; 70: 338-51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010
2. Eichenfield LF, Boguniewicz M, Simpson EL EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):325-33.
3. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004; 59 (s78): 86-92. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00569.x
4. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Prevalencia de dermatitis atópica, estandarizada por edad y género a 2016 [Internet]. Washington, DC; 2017. Available from: vizhub.healthdata.org/epi/
5. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 Suppl 1: 8-16. doi: 10.1159/000370220

6. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Predictors of atopic dermatitis severity over time. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (3): 349-56. doi: 10.1016/j.jaad.2003.09.004
7. Leung DYM. New insights into atopic dermatitis: Role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int* 2013; 62 (2): 151-61. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0564
8. Silverberg J, Gelfand J, Margolis D, et al. Severity strata for POEM, PO-SCORAD and DLQI in US adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.004
9. Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, et al. Wollenberg A. Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1 (2): 142-51. doi: 10.1016/j.jaip.2012.09.002
10. Schmitt J, Meurer M, Klon M, et al. Assessment of health state utilities of controlled and uncontrolled psoriasis and atopic eczema: A population-based study. *Br J Dermatol* 2008; 158 (2): 351-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08354.x
11. Hanifin JM, Reed ML. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis* 2007; 18 (2): 82-91. DOI: 10.2310/6620.2007.06034
12. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. Consensus methods: Characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984; 74 (9): 979-83. doi: 10.2105/ajph.74.9.979
13. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014
14. Purvis D. Guidelines for the diagnosis and assessment of eczema. *DermNet NZ* [Internet]. 2014;39(September 2014):561-3. Available from: <https://www.dermnetnz.org/topics/guidelines-for-the-diagnosis-and-assessment-of-eczema/>
15. Baxter R, Hastings N, Law A, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. *Anim Genet* [Internet] 2008; 39 (5): 561-3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.1994.tb08530.x>
16. Tada J. Diagnostic standard for atopic dermatitis. *JMAJ* 2002; 45 (4511): 460-5.
17. Welsh A. Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. *Natl Collab Cent Women's Child Health RCOG Press* 2007; 1-147.
18. Sánchez Pedraza R, Jaramillo González LE. Metodología de calificación y resumen de las opiniones dentro de consensos formales. *Rev Colomb Psiquiat* 2009; 38 (4): 777-785.
19. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en Colombia. Oct 2018. Available from: https://revistasocolderma.org/sites/default/files/guia_de_practica_clinica_dermatitis_atopica_oct_2018.pdf
20. Escobar-Pérez J, Cuervo-Martínez Á. Validez de contenido y juicio de expertos: una aproximación a su utilización. *Avances en Medicina* 2008; 6: 27-36.
21. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74 (3): 491-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.043
22. Yano C, Saeki H, Ishiji T, et al. Impact of disease severity on work productivity and activity impairment in Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2013; 40 (9): 736-9. doi: 10.1111/1346-8138.12220
23. Lifschitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 (Suppl 1): 34-40. <https://doi.org/10.1159/000370226>
24. Soïdo Falcão do Amaral C, de Fátima Bazhuni Pombo March M, Couto Sant C, et al. Instruments that measure the quality of life in atopic dermatitis among children and adolescents. *Clin Invest* 2013; 3 (10): 935-94.
25. Campos ALB, Araújo FM de, Santos MAL dos, et al. Impacto da dermatite atópica na qualidade de vida de pacientes pediátricos e seus responsáveis. *Rev Paul Pediatr* 2018; 35 (1): 5-10. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;1;00006>

Reunión multidisciplinaria sobre carcinoma de células de Merkel

Multidisciplinary meeting on Merkel cell carcinoma.

Miguel Ángel Álvarez-Avitia,¹ Leticia Boeta-Ángeles,² Fernando Candanedo-González,³ Dulce María De la Torre-Trueba,⁴ Jaime Arturo Guel-Pañola,⁵ Magdalena López-Ibarra,⁶ Otoniel López-Riverol,⁷ Patricia Mercadillo-Pérez,⁸ Miguel Quintana-Quintana,⁹ Ricardo Quiñones-Venegas,¹⁰ Elisa Vega-Memije,¹¹ Joan Erick Gómez-Miranda,¹² Jorge Antonio Aldrete-Velasco,¹³ Benjamín Camacho-Silva,¹⁴ Orlando Mondragón-Benítez¹⁴

Resumen

El carcinoma de células de Merkel es un tumor cutáneo de origen desconocido, descrito por primera vez por Cyril Toker en 1972. Existen varios factores de riesgo para su aparición, entre ellos están la exposición a la luz ultravioleta y la existencia de poliomavirus. Su prevalencia es muy baja; sin embargo, la mortalidad es alta tiene mayor incidencia entre la séptima y octava décadas de vida. Se distingue por ser una neoformación en el cuello o en la cabeza de aspecto nodular, única, firme, bien definida, de color eritematoso. Su diagnóstico es por medio de la nemotecnia AEIOU y biopsia con inmunohistoquímica junto con pruebas de imagen para valorar la extensión y establecer el estadio de la enfermedad. Aún no existe un protocolo estandarizado para su tratamiento, pero se basa en escisión quirúrgica, radioterapia y quimioterapia. Recientemente se ha prescrito inmunoterapia con avelumab. El objetivo de esta guía es realizar una revisión de la bibliografía científica disponible y actualizada del carcinoma de células de Merkel con la participación de especialistas en dermatología y oncología, un bibliotecario y un experto en metodología. Se concluyó que el carcinoma de células de Merkel es un tumor con alto nivel de mortalidad y baja prevalencia, por ello, la detección oportuna es importante para comenzar el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de células de Merkel; poliomavirus; avelumab; radiación ultravioleta.

Abstract

Merkel cell carcinoma (MCC) is a cutaneous tumor of unknown origin at the dermal level, described by Cyril Toker in 1972. There are several risk factors, such as ultraviolet light exposure and the presence of polyomavirus. The prevalence is very low; however, mortality is high, with a higher incidence in the seventh and eighth decade of life. The Merkel cell carcinoma is characterized by being a neoformation in the neck or head of nodular appearance, unique, firm, well defined and erythematous. The diagnosis is through AEIOU nemotechnics and immunohistochemical biopsy along with imaging tests to assess the extent and establish the stage of the disease. There is not yet a standardized protocol for its treatment, but it is based on surgical excision, radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy with avelumab. The objective of this guide is to review the available and updated scientific literature on Merkel cell carcinoma. For the preparation of this guide, there was the participation of specialists in dermatology and oncology, a librarian and an expert in methodology, concluding that the Merkel cell carcinoma is a tumor with a high level of mortality and low prevalence, this is why early detection is important to begin treatment.

KEYWORDS: Merkel cell carcinoma; Polyomavirus; Avelumab; Ultraviolet radiation.

¹ Oncólogo médico. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

² Dermatooncóloga. Centro Médico ABC, Ciudad de México.

³ Médico patólogo. Centro Médico Naval Secretaría de Marina, Ciudad de México.

⁴ Dermatólogo cosmético. Práctica privada.

⁵ Oncólogo médico. Práctica privada.

⁶ Dermatóloga. Práctica privada.

⁷ Internista, oncólogo. Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México.

⁸ Dermatóloga. Hospital General de México, Ciudad de México.

⁹ Oncólogo médico. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

¹⁰ Dermatólogo. Torre Médica Providencia, Guadalajara, Jalisco, México.

¹¹ Dermatóloga, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

¹² Cirujano general. Secretaría de Salud.

¹³ Internista. Investigador y editor en Paracelsus SA de CV.

¹⁴ Médico general. Paracelsus SA de CV.

Recibido: octubre 2019

Aceptado: enero 2020

Correspondencia

Jorge Antonio Aldrete Velasco
doctoraldratej@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Álvarez-Avitia MA, Boeta-Ángeles L, Candanedo-González F, De la Torre-Trueba DM y col. Reunión multidisciplinaria sobre carcinoma de células de Merkel. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 535-555.

ANTECEDENTES

El carcinoma de células de Merkel es un tumor cutáneo de probable origen neuroendocrino sumamente agresivo y de poca prevalencia (menos de 1% de los tumores cutáneos). Su origen no está claro, aunque se ha descrito que probablemente proceda de las células madre pluripotenciales, de los mecanorreceptores de la piel o, incluso, de las células linfoides.^{1,2}

Fue descrito por primera vez en 1972 por Cyril Toker como *carcinoma trabecular de la piel*. El nombre fue cambiado a carcinoma de células de Merkel porque las células neoplásicas recuerdan a las células de Merkel, que están presentes en la capa basal de la epidermis.⁴ Se han identificado varios factores de riesgo de padecer esta enfermedad, entre ellos la edad avanzada, la inmunosupresión y la exposición a la luz ultravioleta (UV); además, se ha demostrado relación entre carcinoma de células de Merkel y la infección por poliomavirus.²

La información epidemiológica de esta enfermedad es escasa. La incidencia del carcinoma de células de Merkel es muy baja en comparación con la de otras neoplasias cutáneas malignas (es 40 veces menos común que el melanoma maligno cutáneo). Sin embargo, en los últimos años se ha observado aumento en el número de pacientes con esta enfermedad.⁵ Después del melanoma maligno, es la segunda causa de muerte por cáncer de piel, porque tiene alto grado de mortalidad, superior a 50% a los 10 años.⁶ Su incidencia se relaciona con la edad y se manifiesta con más frecuencia entre la séptima y la octava décadas de la vida y sólo 4% ocurre en menores de 49 años. Rara vez ocurre en niños. Se distribuye equitativamente en ambos sexos y existe predominio de la incidencia en los pacientes de raza blanca.⁶

En Estados Unidos tuvo incidencia de 0.6 casos por cada 100,000 habitantes por año en 2009.⁵

Sin embargo, se ha observado que la incidencia varía de 0.1 a 0.88 casos por cada 100,000 personas por año de acuerdo con la región.² Los rangos más altos de incidencia se han reportado en Nueva Zelanda y Australia y los más bajos en Francia y Escocia.² La incidencia del carcinoma de células de Merkel en México y Latinoamérica es prácticamente desconocida.

Históricamente se pensaba que las células de Merkel daban origen a los tumores, las cuales son células mecanorreceptoras localizadas en el estrato basal de la epidermis y que expresan la citoqueratina 20 (CK20), un marcador inmunohistoquímico que se ha observado también en los tumores. Asimismo, el carcinoma de células de Merkel expresa ciertos marcadores, como c-kit, CD171 y CD24, que no se expresan en las células de Merkel. La nueva evidencia sugiere que el carcinoma de células de Merkel no deriva de células de Merkel maduras. Por ejemplo, las células de Merkel son posmitóticas y no tienen actividad proliferativa, lo que las hace menos probables de tener potencial tumorigénico. Además, las células de Merkel derivan a nivel tisular de la epidermis, mientras que los carcinomas de células de Merkel se desarrollan en su mayor parte dentro de la dermis y el tejido subcutáneo sin aparente conexión con la epidermis. Lo anterior podría sugerir que las células de Merkel no son las células de origen del carcinoma de células de Merkel.^{7,8} Probablemente proceda de células madre pluripotenciales.²

OBJETIVO

La Reunión Multidisciplinaria sobre el carcinoma de células de Merkel tuvo como objetivo realizar una revisión de la bibliografía científica disponible y actualizada de esta enfermedad y ser un marco de referencia para la toma de decisiones respecto al diagnóstico y tratamiento del paciente con carcinoma de células de Merkel. Entre sus principales objetivos se encontraban:

- Realizar una revisión bibliográfica de la bibliografía científica actualizada sobre el carcinoma de células de Merkel.
- Describir los nuevos hallazgos en cuanto a la fisiopatología y el diagnóstico de esta enfermedad.
- Mostrar la importancia de la aplicación de medidas preventivas y de educación en salud como parte de un manejo integral del paciente con antecedente de carcinoma de células de Merkel o posibilidad de padecerlo.
- Analizar las nuevas terapias disponibles para el tratamiento del carcinoma de células de Merkel.

METODOLOGÍA

Conformación del grupo de trabajo

Para el desarrollo de la reunión se invitó a participar a médicos especialistas y expertos en el tema provenientes de diferentes ciudades de la República Mexicana. En la elaboración final del manuscrito participaron 13 médicos especialistas en dermatología, oncología, dermatooncología, patología, dermatopatología, medicina interna, un bibliotecario y un experto en metodología para la elaboración de guías.

Delimitación del enfoque y alcances

Los integrantes del grupo de trabajo definieron que los principales aspectos a abordar por la reunión son el diagnóstico y el tratamiento del carcinoma de células de Merkel en el primer, segundo y tercer niveles de atención médica.

Población objetivo

Adultos mayores de 18 años de edad, de uno y otro sexo, con sospecha o diagnóstico de carcinoma de células de Merkel.

Usuarios

La actualización basada en evidencias que se realizó tras la Reunión Multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de células de Merkel está dirigida a médicos generales, internistas, dermatólogos, oncólogos, dermatooncólogos, patólogos y a cualquier proveedor de salud que esté implicado en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de células de Merkel.

Desarrollo de la guía

Se realizó una revisión exhaustiva de la bibliografía disponible sobre el carcinoma de células de Merkel en la *US National Library of Medicine – National Institute of Health (PubMed)*.³ Se buscaron de forma extensa guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos controlados, revisiones y reportes de casos sobre el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de células de Merkel en adultos mayores de 18 años, de cualquier sexo, en idioma inglés o español. En el caso de las nuevas moléculas disponibles para el tratamiento, se descartaron los estudios que no estaban enfocados en el tratamiento del carcinoma de células de Merkel. A los médicos participantes se les enviaron los artículos de referencias encontrados con tres semanas de anticipación, así como un tema específico a cada uno para que realizara su revisión. Esta guía se desarrolló de abril de 2019 a septiembre de 2019.

Tipo de actualización: parcial. Esta guía será actualizada en un plazo de cinco años o antes en caso de que exista nueva evidencia científica relevante para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Conflicto de interés: los médicos no declararon conflicto de interés para su contribución a la guía.

Factores de riesgo

La asociación entre carcinoma de células de Merkel y la exposición a la radiación ultravioleta (UV) está bien documentada, en especial en la radiación con rayos UV-B. La mayor parte de los carcinoma de células de Merkel se localizan en las zonas de la piel expuestas a la luz solar. De hecho, la cabeza, el cuello y las extremidades son las regiones que, en su conjunto, suman 70 a 90% de los casos de carcinoma de células de Merkel.⁹

Se ha documentado la edad relacionada con el incremento del riesgo de carcinoma de células de Merkel, en poblaciones entre 60 y 64 años la incidencia es de un caso por cada 100,000 personas, mientras que para los mayores de 85 años la incidencia aumenta hasta 9.8 casos por cada 100,000 personas.¹⁰ La pigmentación de la piel es un factor protector contra este tipo de cáncer. Los pacientes negros, latinos o asiáticos se consideran con bajo riesgo de esta enfermedad.⁴ El carcinoma de células de Merkel es más común en los pacientes caucásicos (94.9%) que en la población no caucásica (4.1%).²

La inmunosupresión juega un papel en la etiopatogenia del carcinoma de células de Merkel, en pacientes más jóvenes se ha asociado con el trasplante de órganos, especialmente de corazón y de riñón. En este mismo contexto, los pacientes VIH positivos que se encuentran en tratamiento inmunosupresor con azatioprina, ciclosporina e inhibidores del mTOR también están en mayor riesgo de padecer carcinoma de células de Merkel, que evoluciona de forma más agresiva.^{2,11}

De manera ocasional, el carcinoma de células de Merkel se ha asociado con afecciones hematológicas (leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple), con tumores sólidos (de pulmón, páncreas, próstata, mama o colon) y con enfermedades autoinmunitarias

(artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal). De todas ellas, la que más se ha asociado con carcinoma de células de Merkel ha sido la leucemia linfocítica crónica.¹¹ El descubrimiento más reciente respecto a la fisiopatología del carcinoma de células de Merkel es que el ADN del poliomavirus de las células de Merkel puede detectarse en más de 80% de los casos usando técnicas moleculares y en 97% usando un anticuerpo anti-antígeno T largo (LTAg).¹

Fisiopatología

Importancia del poliomavirus en el carcinoma de células de Merkel

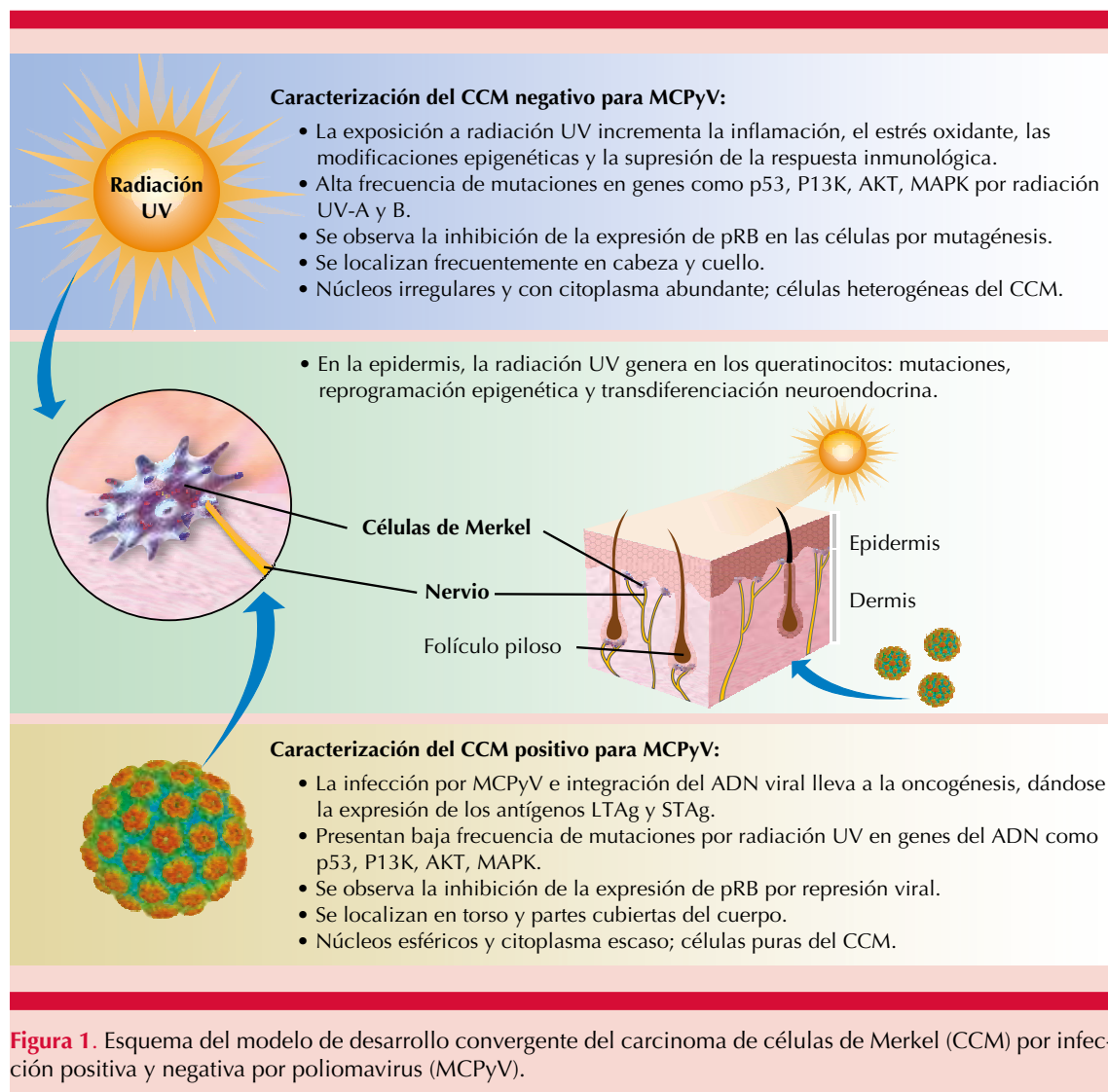
Un factor clave en la aparición del carcinoma de células de Merkel es el poliomavirus de las células de Merkel (MCPyV, por sus siglas en inglés), que es identificado en 80% de los pacientes con carcinoma de células de Merkel y que no se había identificado en este proceso hasta 2008.¹² El MCPyV es uno de los 13 poliomavirus que pueden infectar al humano y es el único implicado en tumorigénesis porque es un agente biológico carcinogénico del grupo 2.^{13,14} Es un virus pequeño, circular, con doble cadena de ADN, de la familia *Polyomaviridae*. Las secuencias del MCPyV muestran poca variabilidad genética, incluidas cinco variantes principales que se han detectado en los distintos continentes.¹⁵ Sin embargo, el carcinoma de células de Merkel se ha reportado por lo general en poblaciones caucásicas de Estados Unidos y Europa, con poca frecuencia en países asiáticos y de manera excepcional en África.

La infección por MCPyV en la población humana es común y la piel es la localización asintomática más frecuente. La infección por este virus usualmente se adquiere en la infancia y se integra a sí mismo en el genoma del hospedero. Más de 80% de la población adulta tiene anticuerpos

séricos contra la proteína principal de la cápside VP1.^{12,15} Como se mencionó anteriormente, no todos los pacientes con carcinoma de células de Merkel tienen anticuerpos contra MCPyV, por lo que pacientes con esta enfermedad se dividen en MCPyV positivos y negativos, lo que tiene distintas implicaciones fisiopatológicas e incluso de pronóstico (**Figura 1**).

El genoma del MCPyV es similar a otros poliovirus humanos porque incluye regiones genéticas

denominadas tempranas y tardías que expresan antígenos T largos (LTag y STAg) y cortos (VP1, VP2 y VP3).^{13,16-18} Los antígenos de poliovirus LTag y STAg recuerdan a las oncoproteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano (VPH) debido a que participan en la transformación oncogénica y desregulan vías que controlan el ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis (**Figura 2**). Además, pueden inactivar proteínas de supresión tumoral, como la p53 y la pRb.^{15,19} Según la clasificación taxonómica más reciente



y revisada de la familia *Polyomaviridae*, MCPyV ahora se clasifica dentro del género *Orthopolyomavirus* designado para las especies de virus de mamíferos que comparten alta similitud en la secuencia de nucleótidos, lo que se correlaciona con la poca variabilidad genética previamente mencionada.^{16,19,20}

La separación entre las regiones de transcripción tempranas y tardías promueve una cascada de expresión regulada en etapas específicas.²¹ Al inicio, los genes tempranos y sus productos, los antígenos T, se expresan inmediatamente al momento de la infección y participan en la replicación del ADN viral. Después de este paso, los genes de la región tardía se activan para expresar proteínas utilizadas para la formación de la cápside viral y contribuyen con la producción de progenie viral durante la fase tardía de la infección.²² Esto es importante porque los productos de transcripción tempranos modifican la regulación del ciclo celular y los procesos de supresión tumoral.²³⁻²⁶ Estos productos, considerados antígenos tumorales, se sintetizan de una región genética denominada locus de antígeno T, que expresa las tres variantes principales LTag, STAg y 57kT (**Figura 2**).^{16,17,27}

Una característica particular del dominio genético del LTag en MCPyV y que se ha observado en pacientes positivos a la infección, es la formación de dominios C-terminales truncos a partir de polimorfismos genéticos asociados con tumores, mientras que la región de unión a Rb permanece intacta (esto ocurre al momento de la integración del genoma viral dentro de las células de Merkel, generalmente dentro del cromosoma 5). Esto es importante porque, a pesar de darse la expresión de una versión funcional de LT sin mutaciones derivadas de polimorfismos, esta expresión puede, a su vez, generar en las células una respuesta por daño al ADN o DDR (del inglés *DNA Damage*

Response), activando ATRp53, induciendo la detención en el ciclo celular, disminución en la proliferación y finalmente la muerte celular (**Figura 2**). Al contrario, una versión trunca puede inactivar la función supresora tumoral de la pRb (proteína de retinoblastoma), mientras que la secuencia codificadora de STAg permanece intacta. Estas mutaciones inhiben la capacidad de replicación viral, pero preservan la función oncogénica por la inducción de la proliferación celular descontrolada.¹¹ Otra característica de los tumores MCPyV positivos es que se encuentran con mayor frecuencia en pacientes del sexo femenino y están asociados con estadíos más tempranos y con mejor pronóstico.^{18,21,28}

Asimismo, los pacientes MCPyV negativos se asocian con mayor número de mutaciones en el ADN secundarias al daño por exposición a la luz UV, por lo que son más comunes en la cabeza y el cuello. Además, se asocian con peor pronóstico (**Figura 1**).¹⁵ Mediante captura dirigida y secuenciación masiva paralela de ADN, se ha observado que los tumores positivos para MCPyV tienen baja tasa de mutaciones, pero en los MCPyV negativos se ha observado una tasa de mutaciones más elevada asociada con daño al ADN inducido por UV. Aunque esta radiación UV representa sólo una pequeña fracción de la luz solar, se ha visto que es responsable de la mayor parte de las patologías de las enfermedades de la piel, incluida la actividad carcinogénica. La radiación UV-B induce mayor daño que la UV-A porque la fracción UV-B es absorbida por la parte epidérmica de la piel. La exposición aguda o crónica de la piel a la radiación UV da como resultado inflamación, estrés oxidativo, daño al ADN, cambios epigenéticos en las células de la piel y supresión de la respuesta inmunitaria. Todos los tumores MCPyV negativos tienen mutaciones en el gen RB1 (el gen encargado de producir la pRb), TP53 y alta frecuencia de mutaciones en los genes NOTCH1 y FAT1. Además, otros genes

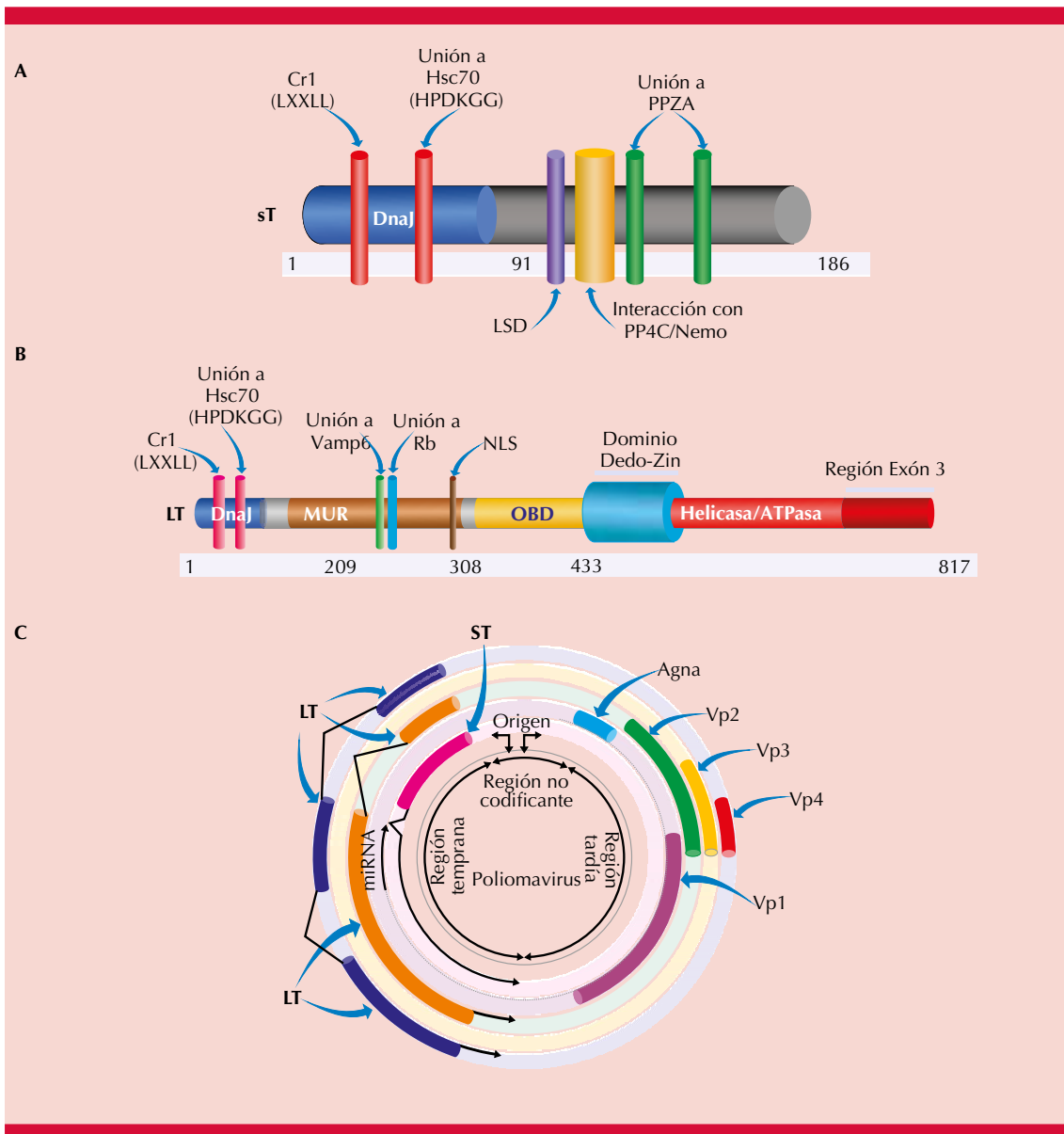


Figura 2. Esquema representativo del poliovirus (MCPyV) y de las regiones genéticas para antígenos LT y ST. **A.** Las funciones primarias de los antígenos ST se enfocan en modificar la vía AKT-mTOR a través de la proteína fosfatasa alcalina 2A (PP2A), alterando la supervivencia, diferenciación y proliferación en carcinoma de células de Merkel. Esta transformación oncogénica puede ser independiente de la expresión de la región LT. **B.** La región codificante para antígenos LT contiene información importante para fortalecer la infección viral, algunos de estos elementos son clave para inhibir las vías de supresión tumoral, como las reguladas por las proteínas pRb y p53. La región de unión de Rb se mantiene constante aun al ocurrir polimorfismos en la región C-terminal de la región LT. La región única de MCPyV o MUR, LXCXC, Hsc70 y Vamp6 son regiones genéticas que, en conjunto, son claves para la desregulación del factor E2F, que regula la fase de síntesis del ADN durante la replicación celular. **C.** La estructura genética circular del MCPyV incluye las regiones tempranas (LT y ST) y tardías (AGNO, VP1, VP2, VP3 y VP4), que se expresan de manera sincronizada para inducir la infección y subsecuente oncogénesis viral.

de cáncer mutados o amplificados incluyen PI3K (PIK3CA, AKT1, PIK3CG) y miembros de la vía MAPK (HRAS, NF1) y al receptor de la tirosin cinasa FGFR2.^{30,31} Sin embargo, la desregulación de RB1 es un evento necesario en todos los tumores del carcinoma de células de Merkel, ya sea a través de mutaciones o como consecuencia de los antígenos T virales, y es una característica distintiva de otros cánceres de piel diferentes del melanoma (**Figura 1**).³⁰

Inmunogenicidad y escape inmunitario

La existencia de anticuerpos contra los antígenos T del MCPyV que parecen correlacionarse con la carga tumoral de pacientes con carcinoma de células de Merkel sugiere la expresión constante de las proteínas virales en las células tumorales y el reconocimiento de éstas por parte del sistema inmunitario.³² La respuesta inmunitaria mediada por las células T CD8+, cuyo blanco son los epítomos derivados de los LTag y SAg, se ha observado en la mayoría de los pacientes con MCPyV positivo. De hecho, la infiltración intratumoral de células T CD8+ se asocia con mejor pronóstico. Además, el infiltrado de células T usualmente se distingue por un fenotipo “agotado” (un proceso en el que las células T pierden sus funciones de manera progresiva). La falta de un infiltrado de células T podría reflejar distintas estrategias de escape inmunitario de las células del carcinoma de células de Merkel, como la inhibición de la proteína 1 de muerte programada (PD1) de la vía de la respuesta inmunitaria celular y la señalización del ligando 1 de la PD1 (PD-L1) o, bien, defectos en los antígenos de histocompatibilidad de clase 1 (HLA, por sus siglas en inglés). La disminución de estos antígenos en la superficie de las células puede explicar parcialmente las resistencias primaria o secundaria del carcinoma de células de Merkel a la terapia de inhibición de los PD1-PD-L1.^{4,29}

PREGUNTAS CLÍNICAS: DIAGNÓSTICO

¿Cuáles son las características clínicas de las lesiones sospechosas del carcinoma de células de Merkel?

Por lo general, el carcinoma de células de Merkel se manifiesta como una neoformación de aspecto nodular, única, firme, bien definida, de color eritematoso o violáceo, y móvil respecto del tejido subyacente. La superficie es suave, blanda y brillante, en raras ocasiones se ulcera. Las telangiectasias aparecen frecuentemente. El carcinoma de células de Merkel puede manifestarse como una placa dérmica o subcutánea única o como una lesión multinodular. También se han descrito lesiones multifocales, diseminadas o pediculadas (**Figura 3**).¹¹ Por esta razón el diagnóstico rara vez se establece de forma clínicamente efectiva.³²

Las únicas características distintivas y en las que varios autores insisten es que el carcinoma de células de Merkel suele ser un tumor asintomático y de rápido crecimiento. En un estudio retrospectivo en el que se analizaron las características clínicas de los pacientes con carcinoma de células de Merkel, 63% de los pa-



Figura 3. Aspecto clínico del carcinoma de células de Merkel. **A.** Nódulo único, firme, de aspecto eritematoso. **B.** Placa dérmica de aspecto violáceo.

cientes reportaron crecimiento veloz del tumor en tres meses.³³ El tamaño promedio del tumor al momento del diagnóstico es de 2 a 4 cm.¹¹

¿Cuáles son los sitios de manifestación más comunes del carcinoma de células de Merkel?

La cabeza y el cuello son los sitios más comunes de manifestación (casi 50% de los casos). Les siguen en frecuencia las extremidades (alrededor de 40%), luego el tronco y los glúteos (10%). La manifestación periorbitaria también es común (cerca de 10%).¹¹

¿Cuáles son los criterios clínicos para establecer el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel?

En la actualidad, no existen criterios diagnósticos clínicos de carcinoma de células de Merkel; sin embargo, se ha desarrollado una nemotecnia para recordar sus características clínicas: los parámetros AEIOU, que corresponden con: **A**sintomático, **E**xpansión veloz, **I**mmunosupresión, mayor de 50 años (*Older than 50 years*), y exposición a la luz **U**V. La existencia de tres o más criterios AEIOU sugiere la sospecha de carcinoma de células de Merkel, por lo que en la lesión debería realizarse una biopsia.³⁴

Se ha descrito que un diagnóstico clínico certero sólo se ha efectuado en 1% de los casos. Se han descrito casos en que el carcinoma de células de Merkel manifiesta una regresión espontánea: a diferencia del efecto paradójico de regresión en el melanoma, que se asocia con mal pronóstico, la regresión en el carcinoma de células de Merkel generalmente tiene como resultado la curación de la enfermedad. Es probable que en el mecanismo de regresión estén implicados la respuesta inmunológica y la apoptosis de las células malignas, lo que podría ser una clave para futuros tratamientos.^{4,35,36}

¿Cuáles son las técnicas de imagen de utilidad en el diagnóstico del carcinoma de células de Merkel?

El carcinoma de células de Merkel tiende a hacer metástasis en los ganglios linfáticos regionales y en 50% de los pacientes se disemina por vía hematógena a otros órganos, como el hígado, el hueso, el cerebro y el pulmón. Por ello, resulta esencial solicitar una prueba de imagen para la estadificación inicial.³⁷

En pacientes con carcinoma de células de Merkel, ¿cuál es la utilidad del estudio por ultrasonido?

El ultrasonido (US) ha demostrado ser buena opción considerando el costo-beneficio. También se ha observado que en las regiones sonográficamente accesibles, como en el cuello, la diferenciación entre ganglios linfáticos malignos y benignos es precisa en 89 a 94% de los casos. A excepción de unos pocos casos publicados, la biopsia por aspiración con aguja fina guiada y no guiada por ultrasonido se ha descrito rara vez en los pacientes con carcinoma de células de Merkel. Se recomienda que en pacientes con ganglios positivos, se realice un estudio de imagen de cuerpo completo para detectar metástasis a distancia.³⁷

En pacientes con carcinoma de células de Merkel, ¿cuál es la utilidad de la tomografía computada?

La tomografía computada (TC) es útil para detectar ganglios metastásicos del cuello, la cabeza, así como para metástasis nodulares en la grasa subcutánea y metástasis viscerales. Es una técnica de imagen confiable para la estadificación inicial en los pacientes con carcinoma de células de Merkel, tiene sensibilidad y especificidad de, incluso, 89.1 y 97%, respectivamente y, además, cuenta con valor predictivo positivo de 94%.³⁷

En pacientes con carcinoma de células de Merkel, ¿cuál es la utilidad de la imagen por resonancia magnética?

En el caso de la imagen por resonancia magnética (IRM), permite la diferenciación de las metástasis a distancia, particularmente en las masas intramusculares y los tumores perifáscales son mejor definidos en la imagen por resonancia magnética que en la tomografía computada. La imagen por resonancia magnética en el carcinoma de células de Merkel tiene alta precisión para evaluar las metástasis en el tejido blando, así como daño del cerebro y la médula ósea.³⁷

En pacientes con carcinoma de células de Merkel ¿cuál es la utilidad de la tomografía computada por emisión de positrones (PET-TC)?

La nueva generación de escáneres que combinan la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) y la tomografía computada permite la obtención de una imagen simultánea de la actividad metabólica junto con la localización anatómica de las lesiones. Esto adquiere vital importancia porque puede hacer que cambie la estadificación del paciente. Para la combinación PET-TC se han descrito sensibilidad y especificidad de 85.7 y 96.2%, respectivamente; sin embargo, la disponibilidad de este estudio es la limitante de su uso.^{37,38}

¿Cuáles son las características histológicas del carcinoma de células de Merkel?

De forma macroscópica es un tumor bien delimitado, no encapsulado, firme y homogéneo. En términos microscópicos, es una lesión dérmica constituida por grupos de células redondas, basófilas, monomorfas con núcleos grandes vesiculosos con cromatina fina y granular, que se conoce como en sal y pimienta. Es frecuente observar áreas necróticas, núcleos picnóticos

y abundantes figuras mitóticas (**Figura 4**).^{11,39} En esta tumoración se han descrito diferentes patrones histológicos, entre los que destacan el patrón trabecular, nodular y difuso, aunque ninguno de éstos tiene implicaciones de pronóstico (**Figura 4**).¹¹

- El patrón más frecuente es el nodular, que se distingue porque las células se disponen formando nódulos sólidos. El aspecto de este patrón recuerda bastante al de un linfoma.¹¹
- El patrón difuso se distingue por un infiltrado de células pequeñas, en sábana, separadas por un estroma abundante. La actividad mitótica es muy alta y existen grandes áreas de necrosis.¹¹
- El patrón trabecular es poco frecuente (aproximadamente 10% de los casos) y suele estar limitado a la periferia de la lesión, se distingue porque las células se organizan en trabéculas separadas por un estroma fibroso y estas célu-

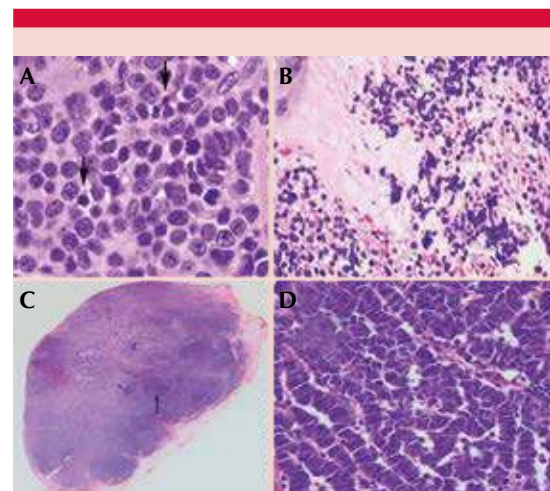


Figura 4. A. Cromatina vesicular en patrón sal y pimienta. B. Patrón difuso. C. Patrón nodular. D. Patrón trabecular.

las se encuentran apiladas dando un aspecto compacto, con formación de estructuras que recuerdan a glándulas y rosetas.^{11,39}

¿Cuál es el papel de los marcadores inmunohistoquímicos en el carcinoma de células de Merkel?

Debido a que se trata de un carcinoma de probable origen neuroendocrino y que muestra una expresión conjunta de citoqueratinas y marcadores neuroendocrinos, el estudio inmunohistoquímico es de gran utilidad diagnóstica. Se ha reportado riesgo de error de 66% si sólo se utiliza la microscopía óptica.¹¹ En la mayor parte de los carcinomas de células de Merkel las citoqueratinas de bajo peso molecular (CK8, 18, 19 y 20) se marcan positivamente, mientras que las citoqueratinas de alto peso molecular (CK7) no se expresan. Por ello, aproximadamente en 90% de los casos la CK20 es positiva y la CK7 es negativa en los pacientes con carcinoma de células de Merkel. Sin embargo, la ausencia de CK20 positiva no descarta el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel.^{11,39}

Existen otros marcadores, como la enolasa neuronal, la cromagranina y la sinaptofisina, que son de utilidad para establecer el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel. El diagnóstico diferencial histológico debe realizarse con otros tumores de células redondas y pequeñas, principalmente con metástasis cutánea de carcinoma de pulmón de células pequeñas. En el **Cuadro 1** se comparan los principales anticuerpos utilizados con técnicas de inmunohistoquímica para realizar los diagnósticos diferenciales. El diagnóstico definitivo de carcinoma de células de Merkel requiere negatividad para la proteína S-100, antígeno común leucocitario (LCA) y citoqueratinas de alto peso molecular.^{11,39}

¿Cuál es el método de estadificación utilizado en el carcinoma de células de Merkel y cuál es su relevancia?

Realizar la estadificación de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de células de Merkel tiene gran importancia para establecer el pronóstico y el tratamiento más adecuados. En el **Cuadro 2** se reproduce la clasificación propuesta por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *Union for International Cancer Control* (UICC), utilizada internacionalmente.⁴⁰

Además del daño de los ganglios linfáticos regionales, las metástasis pueden encontrarse en la piel, los ganglios linfáticos distantes, los pulmones, las glándulas suprarrenales, el hígado, el cerebro y el hueso. Por ello, debe complementarse la búsqueda de metástasis a distancia con tomografía computada o resonancia magnética de tórax, abdomen o pelvis. En el **Cuadro 3** se observa la correlación entre el estadio y el pronóstico.

¿Debe realizarse un tamizaje específico para el carcinoma de células de Merkel?

Debido a la baja incidencia del carcinoma de células de Merkel, es difícil justificar la realización de un programa específico de tamizaje. Además, se ha concluido que no existe evidencia suficiente para evaluar el riesgo-beneficio de realizar el tamizaje para el cáncer de piel.⁴

¿Qué papel juega la vigilancia para los pacientes con antecedente de carcinoma de células de Merkel?

La vigilancia es de vital importancia para los pacientes con antecedente de carcinoma de células de Merkel, porque la mortalidad de este cáncer es 33 a 46% mayor en comparación con el melanoma maligno. Además, 80% de las recurrencias de esta enfermedad ocurren

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial inmunohistoquímico del carcinoma de células de Merkel^{11,39}

Tumor	CK	CK20	CK7	TTF-1/ MASH1	CD56/Cr	LCA	S-100	CD99
Carcinoma de Merkel	+	+	-	-	+	-	-	+/-
Carcinoma de células pequeñas de pulmón	+	-	+	+	+	-	-	+/-
Linfoma	-	-	-	-	-	+	-	-
Melanoma	-	-	-	-	+	-	+	-
Sarcoma de Ewing	-	-	-	-	+	-	-	+

+/-: el carcinoma de células de Merkel y el carcinoma de células pequeñas de pulmón expresan CD99 a nivel citoplasmático, pero no de membrana; CK: citoqueratinas (AE1/AE3); Cr: cromogranina; LCA: antígeno común leucocitario; MASH1: en humanos el gen que codifica es ASCL1 (*Mammalian Achaete Scute Homolog 1*); TTF-1: factor de transcripción del tiroides.

Cuadro 2. Estadificación del carcinoma de células de Merkel⁴⁰

Estadio	Tumor primario	Ganglios linfáticos	Metástasis
0	<i>In situ</i> (limitado a la epidermis)	Sin diseminación a los ganglios	Sin metástasis
I Clínico	≤ 2 cm de tamaño máximo del tumor	Ganglios negativos al examen clínico	Sin metástasis a distancia
I Patológico*	≤ 2 cm de tamaño máximo del tumor	Ganglios negativos a la examinación patológica	Sin metástasis a distancia
IIA Clínico	≥ 2 cm	Ganglios negativos al examen clínico	Sin metástasis a distancia
IIA Patológico*	> 2 cm de dimensión	Ganglios negativos a la examinación patológica	Sin metástasis a distancia
IIB Clínico	Invasión primaria del tumor a hueso, músculo, fascia o cartílago	Ganglios negativos al examen clínico	Sin metástasis a distancia
IIB Patológico*	Invasión primaria del tumor a hueso, músculo, fascia o cartílago	Ganglios negativos al examen patológico *Afectación ganglionar regional	Sin metástasis a distancia
III Clínico	Cualquier tamaño o profundidad	Ganglios positivos al examen clínico	Sin metástasis a distancia
IIIA Patológico*	Cualquier tamaño o profundidad. Primario desconocido (no detección clínica)	Ganglios positivos al examen patológico Ganglios positivos al examen clínico, confirmado con positividad histopatológica	Sin metástasis a distancia
IIIB Patológico*	Cualquier tamaño o profundidad	Ganglios positivos al examen clínico, confirmado con positividad histopatológica o metástasis en tránsito	Sin metástasis a distancia
IV Clínico	Cualquiera	Con o sin daño ganglionar regional	Detección de metástasis a distancia por examen clínico
IV Patológico*	Cualquiera	Con o sin daño ganglionar regional	Metástasis a distancia con confirmación histopatológica

* Detección o confirmación patológica con afectación ganglionar a través de BGS, linfadenectomía o BAAF.

Cuadro 3. Estadificación y pronóstico¹

Estadio	Extensión	Supervivencia a cinco años
0	<i>In situ</i>	
I	Localizado, < 2 cm	62.8%
II	Localizado, > 2 cm	34.8 a 54.6%
III	Ganglios linfáticos	26.8 a 40.3%
IV	Metastásico	13.5%

dentro de los primeros dos años del diagnóstico inicial.³ La adecuada vigilancia del carcinoma de células de Merkel implica el examen físico (incluida la evaluación de ganglios y la piel), que debe realizarse cada 3 a 6 meses en los primeros dos años y posteriormente cada 6 a 12 meses. También se recomienda realizar estudios de imagen si los datos clínicos lo indican y en los pacientes en riesgo alto (por ejemplo, en pacientes inmunosuprimidos o en sujetos con enfermedad avanzada), la PET-TC podría ser más útil que la TC o la IRM por sí solas; sin embargo, si la PET-TC no está disponible, pueden utilizarse la TC o la IRM.⁴ Los títulos de los anticuerpos contra los antígenos T del MCPyV han demostrado tener correlación con la carga de la enfermedad. En un estudio prospectivo con 219 participantes, los pacientes en los que no se detectaron anticuerpos anti-ST tuvieron riesgo de recurrencia mayor a 42%.⁴¹

¿Qué medidas preventivas son de utilidad para el carcinoma de células de Merkel?

Debido a la alta mortalidad de esta enfermedad, es importante recomendar la prevención primaria. La exposición a la radiación UV, ya sea de la luz solar o de fuentes artificiales de luz, se ha asociado con incremento del riesgo de carcinoma de células de Merkel y es uno de los factores de riesgo más prevenibles. Entre estas estrategias se encuentran: evitar la exposición directa al sol de mediodía (entre las 10:00 y 14:00 ho-

ras), protección con ropa apropiada (la ropa de color oscuro absorbe mejor los rayos UV), usar sombreros de ala ancha, el uso de protectores solares contra la radiación UV-A y UV-B con factor de protección solar de al menos 15 a 20. Sin embargo, la eficacia de estas estrategias de prevención no se ha demostrado bien.^{4,42}

PREGUNTAS CLÍNICAS: TRATAMIENTO

Después de la confirmación histológica ¿cuál es el protocolo a seguir?

No existe un protocolo estandarizado para el tratamiento de los pacientes con carcinoma de células de Merkel debido a su baja incidencia; sin embargo, se llega al acuerdo de que después de la confirmación histológica del diagnóstico de este cáncer, el paciente debe realizarse un examen físico completo tendiente a la evaluación total de la piel y los ganglios linfáticos regionales. Los estudios de imagen pueden usarse para complementar la estratificación (**Figura 4**).^{1,4}

¿Cuál es el tratamiento más adecuado contra el tumor primario?

No hay una evaluación formal en la bibliografía de los márgenes que deben dejarse al momento de la escisión; sin embargo, la Sociedad Europea de Dermatooncología y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EADO/EORTC, por sus siglas en inglés) recomiendan dejar un margen quirúrgico amplio, de al menos 2 cm cuando sea posible, incluyendo la piel y el tejido celular subcutáneo, así como la fascia subyacente, y márgenes de 1 a 2 cm tomando en cuenta consideraciones funcionales en la cabeza y el cuello.^{2,4,11,43}

Debe tomarse en cuenta que el margen de seguridad está más orientado a remover micrometástasis satélites que a dejar márgenes limpios del tumor primario. Se ha descrito también que

una escisión con margen menor a 3 cm se asocia con mayor incidencia de falla local.^{2,4,11}

¿Cuál es la utilidad de tomar una biopsia del ganglio centinela?

La biopsia del ganglio centinela está recomendada sin importar el tamaño del tumor. Si se demuestran micrometástasis, se propone la disección terapéutica del ganglio, aunque no hay estudios prospectivos que demuestren que tiene efecto en la supervivencia.^{2,4,11} Si la evaluación del ganglio centinela no puede realizarse, el seguimiento regional debe hacerse con ultrasonido y el examen clínico cada cuatro meses. La radiación coadyuvante (50 Gy) del área del drenaje linfático ha demostrado mejorar el control local de la enfermedad, aunque no mejora la supervivencia.¹

¿Cuál es el papel de la cirugía micrográfica de Mohs en el tratamiento del tumor primario del carcinoma de células de Merkel?

La cirugía micrográfica de Mohs se ha propuesto para realizarse en regiones en las que difícilmente puede practicarse una extirpación con un margen adecuado, como ocurre en la cara y, especialmente, en el párpado. Este procedimiento ofrece algunas ventajas respecto a la cirugía convencional: el proceso histológico en la técnica de Mohs permite la evaluación de 100% de los márgenes profundos y periféricos, en contraste con la cirugía convencional en la que se examina menos de 1% de los márgenes. Por tanto, el cirujano puede tener más confianza en haber removido el tumor por completo. Además, el hecho de que pueda hacerse bajo anestesia local y en el consultorio, ofrece una gran ventaja respecto al costo de la cirugía. En un estudio con 240 pacientes, no se encontró diferencia en la supervivencia total o en las tasas de recurrencia en pacientes que fueron tratados con escisión amplia y cirugía de Mohs. Sin embargo, en otro estudio efectuado en pa-

cientes con carcinoma de células de Merkel en la cabeza, el cuello o ambos, se observó que los pacientes sometidos a cirugía de Mohs tuvieron mejor supervivencia que los pacientes tratados con escisión estándar.^{11,44-46}

¿Cuáles son las opciones terapéuticas en la enfermedad locorregional del carcinoma de células de Merkel?

Si los ganglios linfáticos son clínicamente negativos, debe considerarse la biopsia del ganglio centinela al mismo tiempo de realizar la escisión amplia, porque las micrometástasis ganglionares están presentes en alrededor de 30% de los pacientes (el carcinoma de células de Merkel ha demostrado propensión a hacer metástasis a pesar de que el tumor primario sea pequeño). La biopsia del ganglio centinela está recomendada sin importar el tamaño del tumor.⁴

Luego de la escisión quirúrgica, los pacientes con tumores de riesgo alto deben recibir una radiación coadyuvante de 50 a 66 Gy en el sitio primario. Las características de alto riesgo incluyen: tumor mayor de 1 cm, márgenes positivos o insuficientes, invasión linfovascular, localización en la cabeza y el cuello o paciente inmunodeprimido. No se recomienda la quimioterapia como coadyuvante en la enfermedad locorregional.^{47,48}

La detección de metástasis de tumor oculto debe estar basada en el análisis de la positividad de la hematoxilina y eosina, además de los marcadores inmunohistoquímicos apropiados. A pesar de estas precauciones, la tasa de falsos negativos se ha estimado mayor de 4.3% y es mayor cuando el carcinoma de células de Merkel está localizado en la cabeza y el cuello.⁴ No existe un consenso respecto al modo de tratar a los pacientes con micrometástasis regionales. Las opciones terapéuticas incluyen la disección ganglionar completa, la radioterapia regional de forma electiva del drenaje linfático o ambas.⁴

¿Qué papel juega la radioterapia en el carcinoma de células de Merkel?

El carcinoma de células de Merkel es un tumor radiosensible y la radioterapia coadyuvante está recomendada para evitar la recurrencia locorregional. Se ha observado que los pacientes con enfermedad locorregional se han visto beneficiados en la supervivencia global al implementarse radioterapia coadyuvante luego de la resección quirúrgica.⁴⁸ Los efectos adversos relacionados con la radioterapia pueden limitarse con el uso de estudios de imagen para determinar con precisión el área a radiar. Sin embargo, los pacientes requieren cuatro a cinco semanas de tratamiento diario y podrían experimentar descamación cutánea, fatiga y otras alteraciones del área radiada. A pesar del beneficio clínico de la radioterapia coadyuvante, no existen estudios prospectivos que la apoyen; sin embargo, las guías la siguen recomendando.^{2,4,48} La modalidad de radioterapia como monoterapia puede considerarse en pacientes inoperables o irresecables. En el caso de tumores primarios o con ganglios positivos (o ambas situaciones), la radioterapia puede controlar la enfermedad en 75 a 85% de los casos.^{2,4,50}

Las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan dosis de 60 a 66 Gy para la radiación con intención curativa, con margen de tratamiento amplio (5 cm) alrededor del sitio primario. Las dosis de radiación al sitio primario luego de la resección quirúrgica deberían ser entre 50 y 60 Gy según la existencia o ausencia de márgenes microscópicos positivos.^{49,50}

¿Qué utilidad tiene la quimioterapia en el carcinoma de células de Merkel?

Antes de la inmunoterapia, el tratamiento más común contra el carcinoma de células de Merkel con metástasis e inoperable era la quimioterapia.

Los regímenes prescritos eran los que se administraban en el tratamiento de otros carcinomas de células pequeñas e incluían platinos (cisplatino o carboplatino), etopósido, taxanos y antraclicinas, solos o en combinación. No obstante, estos regímenes tienen alto grado de toxicidad y deben reducirse las dosis para minimizar los efectos adversos.^{2,4}

Los reportes de la utilidad de la quimioterapia contra el carcinoma de células de Merkel son escasos y la mayor parte de los estudios son series o reportes de casos, en los que se observó mayor tasa de respuesta en el primer ajuste del tratamiento que en el segundo, con corta duración de la respuesta en ambos. En el análisis retrospectivo más grande de pacientes con carcinoma de células de Merkel con metástasis a distancia, se observó una respuesta objetiva de 55% en los que recibieron quimioterapia en primera línea.^{2,4} Sin embargo, las tasas de respuesta a la quimioterapia de primera línea pueden ser tan altas como mayores a 70% o tan bajas como de 9 a 20%, según el estudio revisado.⁴¹ En un estudio retrospectivo de más de 6000 casos de la Base de Datos Nacional de Estados Unidos se encontró que la quimioterapia coadyuvante no se asocia con mayor supervivencia global en pacientes con carcinoma de células de Merkel local o ganglionar.⁴

Otro problema vinculado con la terapia citotóxica es la considerable morbilidad (16% de los pacientes de 65 años o mayores que se tratan con quimioterapia por carcinoma de células de Merkel mueren de complicaciones relacionadas con ésta) y mortalidad (3%) relacionadas con el tratamiento. Entre los efectos adversos más frecuentes están la mielosupresión, sepsis, fatiga, alopecia, náusea, vómito y daño renal. Debido a la falta de beneficio de este tratamiento coadyuvante en el carcinoma de células de Merkel y el potencial daño, el papel de la quimioterapia actualmente disponible debe limitarse a la paliación.⁵⁰⁻⁵²

¿Cuáles son las nuevas opciones terapéuticas?

Los tumores del carcinoma de células de Merkel tienen carga elevada de neoantígenos, particularmente los tumores MCPyV negativos. Estas características los hacen excelentes candidatos para la inmunoterapia que se enfoca en los inhibidores de las rutas de los puntos de control de PD1/PD-L1.² El bloqueo del PD1 o del PD-L1 evita la inhibición de las células T y activa la respuesta contra el tumor. La eficacia de los inhibidores de PD1/PD-L1 se ha demostrado en múltiples tipos de tumores, incluido el melanoma, el carcinoma de células renales, el cáncer de vejiga y el cáncer de pulmón de células grandes, entre otros. Aproximadamente 50% de los pacientes con carcinoma de células de Merkel expresa PD-L1 y PD1 en su superficie y en las células T infiltrantes del tumor. Además, las células T CD8+ específicas para el MCPyV que circulan en la sangre en pacientes con carcinoma de células de Merkel expresan mayores concentraciones de PD1 que las células T específicas para otros tipos de virus comunes para el ser humano.^{50,53,54}

Tres ensayos clínicos de fase II en los que se evalúa la terapia de anticuerpos contra PD1 o PD-L1 han demostrado mayores tasas de respuesta en comparación con los reportados con quimioterapia. El estudio en el que se utilizó el anticuerpo contra PD-L1 (avelumab) en pacientes con carcinoma de células de Merkel demostró tasa de respuesta de 82% de los participantes, que mantuvieron la respuesta después de un seguimiento de 10.4 meses. Avelumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une al PD-L1 y previene la inhibición de la respuesta de las células T a través de evitar la interacción del receptor PD1 con su ligando PD-L1. Por tanto, las células T que infiltran al tumor pueden producir citocinas proinflamatorias y enzimas (por ejemplo, perforinas, granzimas) que pueden eliminar a las células tumorales. Avelumab también contiene un componente Fc nativo que se

une al CD16 (FcγRIII) en las células NK (*natural killer*), lo que dispara la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés), proceso donde los anticuerpos que se han unido a las células cancerígenas pueden reclutar a las NK para que liberen citocinas y otros factores que podrían mediar la muerte de la célula tumoral (**Figura 5**).⁵³ Avelumab ofrece una tasa de respuesta significativa en pacientes con carcinoma de Merkel diseminado, con más de 30% en pacientes pretratados con quimioterapia y más de 60% en pacientes en los que se usó como tratamiento de primera línea. La duración de la respuesta, la mediana de supervivencia global (casi 13 meses) y la tasa de supervivencia global al año (52%) en pacientes tratados previamente con quimioterapia es clínicamente significativa, con un perfil de seguridad manejable y similar al de otros inmunoterapéuticos instaurados en otras patologías (**Figura 5**).^{2,4,55-57}

La eficacia de avelumab en pacientes con carcinoma de células de Merkel resistente a quimioterapia y con estadio avanzado llevó a la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) a acelerar el proceso de aprobación de avelumab. La respuesta a la inmunoterapia fue independiente de si los pacientes expresaban MCPyV o PD-L1.^{2,4,54}

En un análisis se usaron los datos del estudio JAVELIN Merkel 200⁵⁸ para investigar la asociación entre la respuesta del tumor y la supervivencia general en pacientes con carcinoma de células de Merkel en tratamiento con avelumab. Los resultados mostraron que las respuestas tempranas al tratamiento con avelumab (la mayor parte de las respuestas fueron parciales y ocurrieron en la séptima semana) es un predictor clínico muy relevante de la supervivencia general. Lo anterior es importante cuando se pone en el contexto de la quimioterapia en el carcinoma de células de Merkel, donde las respuestas pueden ser muy altas, pero la durabilidad es baja (media de seis meses)⁵⁹ y no tiene relación con la supervivencia.

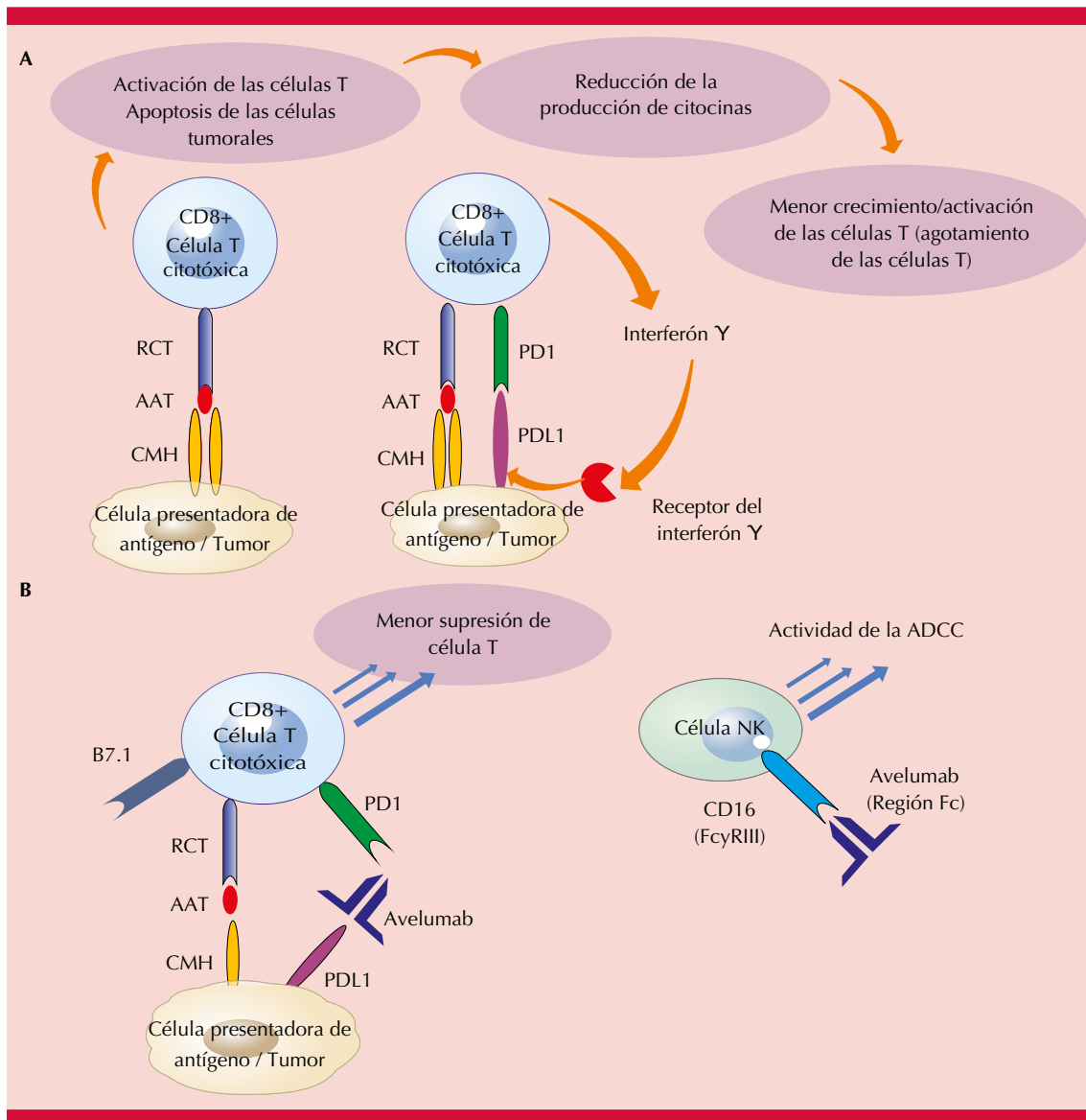


Figura 5. A. Regulación de las células T vía PD1. **B.** Mecanismo de acción de avelumab. Avelumab es un anticuerpo IgG- γ que se une al PDL1, de este modo bloquea la interacción entre el PDL1 y sus receptores blanco: PD1 y B7.1, los cuales se encuentran en las células T y las células presentadoras de antígeno. Debido a la unión del PDL1 con los receptores blanco, se ejercen efectos que inhiben la respuesta inmunitaria, la unión de avelumab al PDL1 reactiva la función citotóxica de los linfocitos T y se restaura la respuesta inmunitaria contra el tumor. Comparada con otros anticuerpos anti-PD1/PDL1 disponibles en el mercado, los cuales no tienen la capacidad de mediar la citotoxicidad celular dirigida por anticuerpos (ADCC), avelumab ha demostrado inducir la lisis de las células tumorales *in vitro* vía ADCC, pero no contra el subconjunto de células del sistema inmunitario en humanos. Tener mecanismos duales de inhibición del punto de control y la destrucción de células tumorales mediada por ADCC hacen que avelumab sea único cuando se compara con otros anticuerpos anti-PD1/PD-L1 disponibles comercialmente.

RTC: receptor de las células T; AAT: antígeno asociado con el tumor; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; NK: natural killer; Región Fc: región del fragmento cristalizable; ADCC: citotoxicidad celular dirigida por anticuerpos.

Otro análisis,⁶⁰ que dio seguimiento a los pacientes del estudio JAVELIN Merkel 200, demostró que el tratamiento con avelumab tuvo eficacia durable y supervivencia libre de progresión prolongada. Las tasas de respuesta objetiva fueron de 33%, lo que es mayor respecto a otras tasas de respuesta objetiva reportadas en estudios observacionales recientes donde se dio quimioterapia como tratamiento de segunda línea (de 9 a 13%). Además, aunque la supervivencia libre de progresión fue similar a la obtenida con la quimioterapia, la curva de supervivencia de Kaplan-Meier libre de progresión para avelumab alcanzó una meseta, lo que no tiene precedentes con la quimioterapia.⁵⁹

Cuando se prescribe como tratamiento de primera línea, el tratamiento con avelumab es generalmente bien tolerado, sin muertes relacionadas con el tratamiento o efectos adversos grado 4, lo que puede ocurrir con la quimioterapia.^{59,60} En el **Cuadro 4** se comparan los efectos adversos de la radioterapia, quimioterapia y la inmunoterapia con avelumab (**Figura 6**).

CONCLUSIONES

El carcinoma de células de Merkel es uno de los tumores neuroendocrinos de la piel más

Cuadro 4. Efectos adversos de los distintos tratamientos del carcinoma de células de Merkel^{4,50,56,59,60}

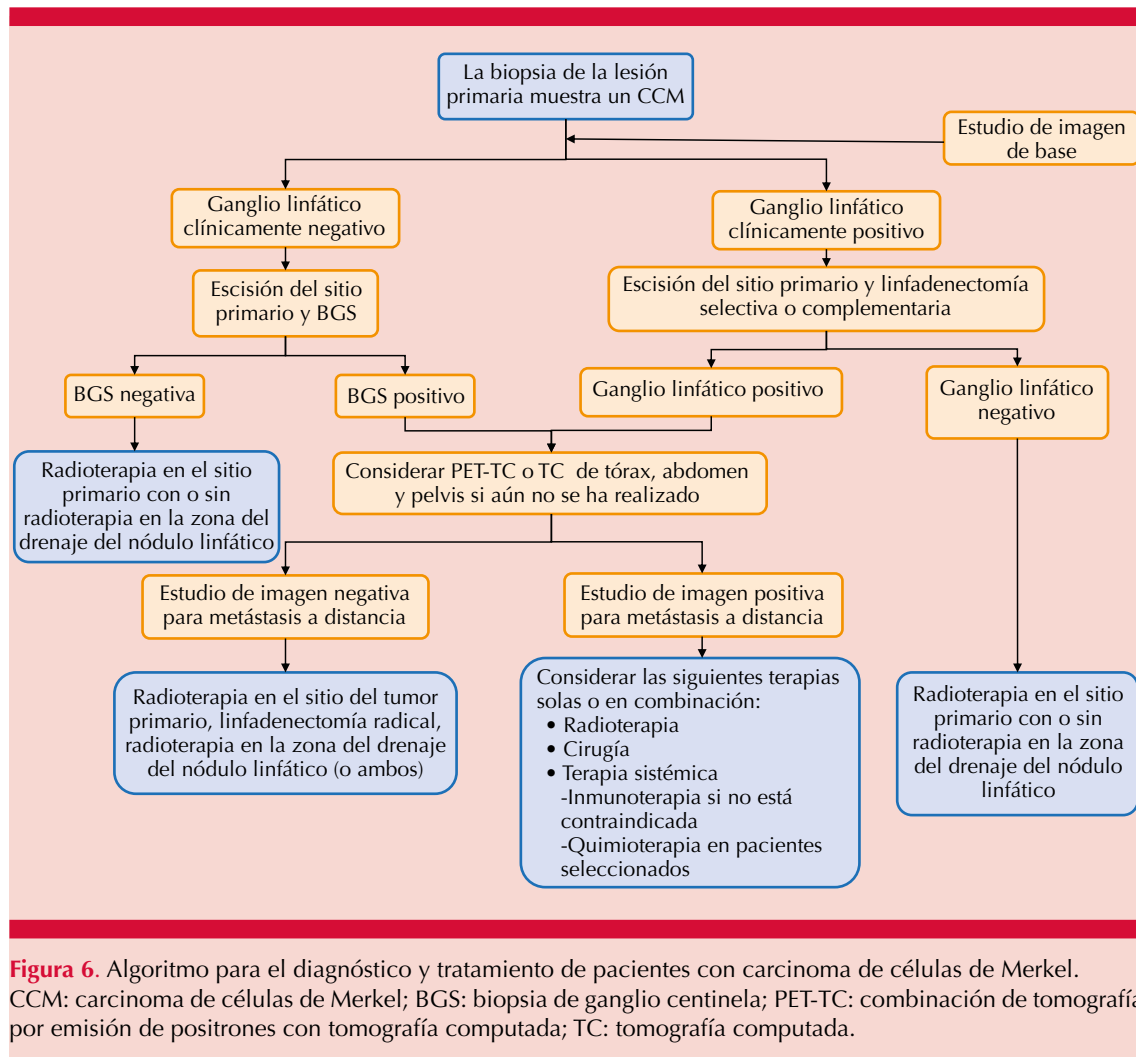
Radioterapia	Descamación cutánea, fatiga, problemas específicos en los sitios de administración, por ejemplo, xerostomía, disgeusia
Quimioterapia	Se asocia con alto riesgo de toxicidad, particularmente en pacientes mayores de 65 años. Entre los más comunes son: mielosupresión, sepsis, fatiga, alopecia, náusea/vómito y daño renal. En un estudio se reporta 7.7% de muertes relacionadas con la toxicidad de la quimioterapia
Inmunoterapia	Fatiga, diarrea, anorexia, edema periférico, estreñimiento, tos y artralgias. No hubo efectos adversos grado 4 o muertes relacionadas con ésta

agresivos y de poca prevalencia. Existe poca información de la epidemiología de esta enfermedad en América Latina y, menos aún, en México. Es poco lo que se conoce de la fisiopatología de esta enfermedad; sin embargo, estudios de años recientes señalan la vía inmunitaria y la infección por poliomavirus como elementos clave para poder entender la génesis de este padecimiento.

Debido a la baja incidencia de esta enfermedad, existen pocos estudios clínicos que sean de utilidad al momento de apoyar o rechazar un tratamiento disponible. Sin embargo, se han desarrollado nuevas moléculas que han demostrado buenos resultados en pacientes con estadios tardíos y con enfermedad metastásica, por lo que la terapia inmunitaria es la nueva punta de lanza contra el carcinoma de células de Merkel.

REFERENCIAS

1. Lebbe C, Becker JC, Grob J, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2015; 51 (16): 2396-403. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.131
2. Amaral T, Leiter U, Garbe C. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy. Rev Endocr Metab Disord 2017; 18 (4): 517-532. doi: 10.1007/s11154-017-9433-0
3. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, et al. Merkel cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2017; 3 (17077): 1-17. doi: 10.1038/nrdp.2017.77
4. Becker JC, Stang A, Hausen AZ, et al. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMEK. Cancer Immunol Immunother 2018; 67 (3): 341-351. doi: 10.1007/s00262-017-2099-3
5. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. J Cutan Pathol 2010; 37 (1): 20-7 doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01370.x
6. Sunshine JC, Jahchan NS, Sage J, Choi J. Are there multiple cells of origin of Merkel cell carcinoma? Oncogene 2018; 37 (11): 1409-1416. doi: 10.1038/s41388-017-0073-3
7. Liu W, MacDonald M, You J. Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma. Curr Opin Virol 2016; 20: 20-27. doi: 10.1016/j.coviro.2016.07.011



8. US National Library of Medicine–National Institute of Health (PubMed) [Internet]. Pubmed Search Engine. Rockville Pike: The association. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
9. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007; 110 (1): 1-12. DOI: 10.1002/cncr.22765
10. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78 (3): 457-463. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.028
11. Llombart B, Requena C, Cruz J. Update on Merkel cell carcinoma: Epidemiology, etiopathogenesis, clinical features, diagnosis, and staging. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108 (2): 108-119. doi: 10.1016/j.ad.2016.07.022
12. Amber K, McLeod MP, Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2013; 39 (2): 232-8. doi: 10.1111/dsu.12079
13. Bouvard V, Baan RA, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses. *Lancet Oncol* 2012; 13 (4): 339-40. DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70125-0
14. Minutilli E, Mulè A. Merkel cell polyomavirus and cutaneous Merkel cell carcinoma. *Future Sci OA* 2016; 2 (4): 2056-5623. doi: 10.1038/nrmicro2992
15. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319: 1096-1100. doi: 10.1126/science.1152586. doi: 10.1126/science.1152586
16. Shuda M, Feng H, Kwun HJ, et al. T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell poly-

- mavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16272-16277. doi: 10.1073/pnas.0806526105
17. Wendzicki JA, Moore PS, Chang Y. Large T and small T antigens of Merkel cell polyomavirus. *Curr Opin Virol* 2015; 11: 38-43. doi: 10.1016/j.coviro.2015.01.009
 18. Johne R, Buck CB, Allander T, et al. Taxonomical developments in the family Polyomaviridae. *Arch Virol* 2011; 156: 1627-1634. doi: 10.1007/s00705-011-1008-x
 19. Chang Y, Moore PS. Merkel cell carcinoma: a virus-induced human cancer. *Annual Rev Pathol* 2012; 7: 123-144. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130227
 20. Feng H, Kwun HJ, Liu X, et al. Cellular and viral factors regulating Merkel cell polyomavirus replication. *PLoS One* 2011; 6: e22468. doi: 10.1371/journal.pone.0022468
 21. Cole CN, Conzen SD. Polyomaviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Field's Virology*. 4. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia: 2001; 2141-2174.
 22. DeCaprio JA, Ludlow JW, Figge J, et al. SV40 large tumor antigen forms a specific complex with the product of the retinoblastoma susceptibility gene. *Cell* 1988; 54: 275-283. DOI: 10.1016/0092-8674(88)90559-4
 23. Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979; 278: 261-263. DOI: 10.1038/278261a0
 24. Linzer DI, Levine AJ. Characterization of a 54K Dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* 1979; 17: 43-52. DOI: 10.1016/0092-8674(79)90293-9
 25. Pallas DC, Shahrik LK, Martin BL, et al. Polyoma small and middle T antigens and SV40 small t antigen form stable complexes with protein phosphatase 2A. *Cell* 1990; 60: 167-176. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90726-u
 26. Shuda M, Arora R, Kwun HJ, et al. Human Merkel cell polyomavirus infection I. MCV T antigen expression in Merkel cell carcinoma, lymphoid tissues and lymphoid tumors. *International journal of cancer. J Int Cancer* 2009; 125: 1243-1249. doi: 10.1002/ijc.24510
 27. Spurgeon ME, Lambert PF. Merkel cell polyomavirus: A newly discovered human virus with oncogenic potential. *Virology* 2013; 435 (1): 118-130. doi: 10.1016/j.virol.2012.09.029
 28. Erstad DJ, Cusack JC Jr. Mutational analysis of Merkel cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2014; 6 (4): 2116-36. doi: 10.3390/cancers6042116
 29. Prasad R, Katiyar SK. Crosstalk among UV-induced inflammatory mediators, DNA damage and epigenetic regulators facilitates suppression of the immune system. *Photochem Photobiol* 2017; 93 (4): 930-936. doi: 10.1111/php.12687
 30. Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P. Immunobiology of Merkel cell carcinoma: implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer. *Curr Oncol Rep* 2011; 13 (6): 488-97. doi: 10.1007/s11912-011-0197-5
 31. Marcoval J, Ferreres JR, Penín RM, Pérez D, Viñals JM. Merkel cell carcinoma: differences between sun-exposed and non-sun-exposed variants--a clinical analysis of 36 cases. *Dermatology* 2014; 229 (3): 205-9. DOI:10.1159/000363382
 32. Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, et al. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Res* 2015; 75 (24): 5228-34. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1877
 33. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (3): 375-81. doi: 10.1016/j.jaad.2007.11.020
 34. Walsh NM. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma (1986-2016): a 30 year perspective. *J Cutan Pathol* 2016; 43 (12): 1150-1154. doi: 10.1111/cup.12812
 35. Terui H, Fujimura T, Kakizaki A, Furudate S, Aiba S. Merkel cell carcinoma with spontaneous regression: A case report and immunohistochemical study. *Case Rep Dermatol* 2016; 8 (1): 52-8. doi: 10.1159/000444317
 36. Enzenhofer E, Ubl P, Czerny C, Erovic BM. Imaging in patients with Merkel cell carcinoma. *J Skin Cancer* 2013; 2013: 973123. doi: 10.1155/2013/973123
 37. Llombart B, Kindema S, Chust B. Actualización en el carcinoma de células de Merkel: claves de las técnicas de imagen, factores pronóstico, tratamiento y seguimiento. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108 (2): 98-107. DOI: 10.1016/j.ad.2016.07.021
 38. Wang TS, Byrne PJ, Jacobs LK, Taube JM. Merkel cell carcinoma: update and review. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30 (1): 48-56. doi:10.1016/j.sder.2011.02.001
 39. American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer Staging Form Supplement*. 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer; 2018.
 40. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW, et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study. *Cancer* 2017; 123 (8): 1464-1474. doi: 10.1002/cncr.30475
 41. Martens MC, Seebode C, Lehmann J, Emmert S. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: An update. *Anticancer Res* 2018; 38 (2): 1153-1158. DOI: 10.21873/anticancer.12334
 42. Mauzo SH, Ferrarotto R, Bell D, et al. Molecular characteristics and potential therapeutic targets in Merkel cell carcinoma. *J Clin Pathol* 2016; 69 (5): 382-90. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203467
 43. Kline L, Coldiron B. Mohs micrographic surgery for the treatment of Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2016; 42 (8): 945-51. doi: 10.1097/DSS.0000000000000801
 44. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 425-32. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.036

45. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. The role of adjuvant therapy in the management of head and neck Merkel cell carcinoma: an analysis of 4815 patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 141 (2): 137-41. doi: 10.1001/jamaoto.2014.3052
46. Xue Y, Thakuria M. Merkel cell carcinoma review. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33 (1): 39-52. doi: 10.1016/j.hoc.2018.08.002
47. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Merkel cell carcinoma, version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16 (6): 742-774. doi: 10.6004/jnccn.2018.0055
48. Mendenhall WM, Morris CG, Kirwan JM, Amdur RJ, Shaw C, Dziegielewski PT. Management of cutaneous Merkel cell carcinoma. *Acta Oncol* 2018; 57 (3): 320-323. doi: 10.1080/0284186X.2017.1349926
49. Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, et al. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2014; 150 (7): 716-23. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8116
50. Tello TL, Coggs K, Yom SS, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review: Current and future therapy. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78 (3): 445-454. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.004
51. Tseng J, Dhungel B, Mills JK, et al. Merkel cell carcinoma: what makes a difference? *Am J Surg* 2015; 209 (2): 342-6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.06.013
52. Bommarreddy PK, Kaufman HL. Avelumab and other recent advances in Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2017; 13 (30): 2771-2783. doi: 10.2217/fon-2017-0305
53. Gaiser MR, Bongiorno M, Brownell I. PD-L1 inhibition with avelumab for metastatic Merkel cell carcinoma. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11 (4): 345-359. doi: 10.1080/17512433.2018.1445966
54. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (10): 1374-1385. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3
55. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de fármacos. Avelumab en el tratamiento del carcinoma de Merkel metastásico. España; 08 de octubre de 2017.
56. Joseph J, Zobniw C, Davis J, Anderson J, Trinh VA. Avelumab: A Review of its application in metastatic Merkel cell carcinoma. *Ann Pharmacother* 2018; 52 (9): 928-935. doi: 10.1177/1060028018768809
57. D'Angelo SP, Hunger M, Brohl AS, et al. Early objective response to avelumab treatment is associated with improved overall survival in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68 (4): 609-618. doi: 10.1007/s00262-018-02295-4
58. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, et al. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2017; 13 (14): 1263-1279. doi: 10.2217/fon-2017-0072
59. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018; 6 (1): 7. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3
60. D'Angelo SP, Lebbé C, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel cell carcinoma: A preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4 (9): e180077. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0077

Actinomicetos: mecanismos de patogenicidad

Actinomycetes: Pathogenicity mechanisms.

Laura Estela Castrillón-Rivera, Alejandro Palma-Ramos, Jorge Ismael Castañeda-Sánchez

Resumen

Los actinomicetos son un grupo bacteriano diverso responsable de varias enfermedades, como la tuberculosis, micetoma, nocardiosis, neumonía alérgica, actinomicosis, eritrasma, queratólisis plantar, tricomycosis axilar y dermatitis, entre otras. El conocimiento de la composición química de las diversas estructuras microbianas y la actividad biológica que desencadenan es determinante para conocer su origen y aspectos patogénicos. Por tanto, la magnitud del daño producido por estas bacterias es la consecuencia de su reconocimiento y respuesta hacia estos factores de patogenicidad, así como por los mecanismos de resistencia por parte del hospedero. Además de la gran capacidad de inducción de procesos biológicos asociados con sus componentes estructurales, los actinomicetos han elaborado diversas estrategias que se asocian con su virulencia, como son: supervivencia en células fagocíticas, desviación de los mecanismos apoptóticos hacia la necrosis celular, formación de biopelículas, liberación de vesículas extracelulares, inducción de trampas extracelulares, liberación de enzimas y liberación de toxinas. En este trabajo se presentan algunas evidencias que permiten entender la relación hospedero-parásito y que a futuro pueden ser consideradas posibles blancos terapéuticos para el diseño de nuevas estrategias en el tratamiento de estas infecciones.

PALABRAS CLAVE: Actinomicetos; patogenicidad; *Mycobacterium*; *Nocardia*.

Abstract

Actinomycetes are a diverse bacterial group responsible for several diseases, such as tuberculosis, mycetoma, nocardiosis, allergic pneumonia, actinomycosis, erythrasma, plantar axillary trichomycosis and dermatitis, among others. The knowledge of the chemical composition of the various microbial structures and the biological activity they trigger is decisive to know its origin and pathogenic aspects. Therefore, the magnitude of the damage caused by these bacteria is the consequence of their recognition and response to these pathogenicity factors, as well as by the host's resistance mechanisms. In addition to the great induction capacity of biological processes associated with their structural components, actinomycetes have developed various strategies that are associated with their virulence, such as: survival in phagocytic cells, deviation of apoptotic mechanisms towards necrosis cell, biofilm formation, release of extracellular vesicles, induction of extracellular traps, release of enzymes and release of toxins. This paper presents some evidence that allows us to understand the host-parasite relationship and that in the future can be considered possible therapeutic targets for the design of new strategies in the treatment of these infections.

KEYWORDS: Actinomycetes; Pathogenicity; *Mycobacterium*; *Nocardia*.

Laboratorio de Inmunología, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2019

Aceptado: febrero 2020

Correspondencia

Laura Estela Castrillón Rivera
lcrivera@correo.xoc.uam.mx

Este artículo debe citarse como

Castrillón-Rivera LE, Palma-Ramos A, Castañeda-Sánchez JI. Actinomicetos: mecanismos de patogenicidad. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 556-570.

ACTINOMICETOS, CARACTERÍSTICAS GENERALES

El micetoma, la nocardiosis, la neumonía alérgica, la actinomicosis, el eritrasma, la queratólisis plantar, la tricomycosis axilar y el eccema epidérmico son, entre otras, algunas de las principales enfermedades causadas por bacterias del orden de los actinomycetales.¹

Los actinomicetos son un grupo amplio de bacterias principalmente aerobias y mesófilas, son grampositivas con alto porcentaje de G-C en su ADN (51-78%), forman filamentos ramificados o hifas y esporas asexuales. Se encuentran ampliamente distribuidos en ecosistemas naturales y participan en la degradación de materia orgánica del suelo, aunque también se encuentran en ambientes acuáticos, dulces y marinos.

La clasificación de los actinomicetos de acuerdo con el Manual de Bacteriología sistemática de Bergey señala que pertenecen al Phylum: Actinobacteria, clase: Actinobacteria, orden: Actinomycetales y familia: Actinomycetaceae, entre los principales géneros están *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Frankia*, *Gardnerella*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Propionibacterium* y *Streptomyces*. Esta clasificación ha ido evolucionando a medida que se han generado nuevas técnicas de clasificación. Los criterios utilizados se han basado en la quimiotaxonomía que determina la composición de su pared celular que varía entre los diferentes grupos con gran significado taxonómico. Se distinguen cuatro tipos (I-IV) con base en su composición de la estructura de su peptidoglicana.² Otros criterios taxonómicos adicionales dependen de su patrón de ácidos grasos y de fosfolípidos de membrana, su contenido y tipo de ácidos micólicos, su porcentaje molar de la relación de guanina y citosina, la fagotipificación, la serología y las técnicas de identificación moleculares, entre otros.

El conocimiento de la composición molecular de las diversas estructuras microbianas es determinante para relacionar el origen de la patogenia microbiana porque ésta es el resultado de la interacción del hospedero con el microorganismo, por tanto, la magnitud de daño producido es consecuencia de los factores microbianos y la capacidad de resistencia por parte del hospedero. En consecuencia, la virulencia se define como la capacidad relativa de un microorganismo para causar daño en un hospedero susceptible, de ahí la importancia de conocer los factores de patogenicidad asociados con los agentes infecciosos.

Para comprender los principales factores de patogenicidad y virulencia de los actinomicetos, es necesario conocer sus componentes estructurales, que pueden ser reconocidos por diversos receptores específicos del hospedero y, con ello, despertar una serie de respuestas inmunitarias innatas y adaptativas que tendrán como resultado su eliminación, persistencia o, en su caso, llegar a las manifestaciones patológicas características del microorganismo correspondiente.

Entre los componentes característicos de las bacterias grampositivas, los actinomicetos tienen una pared rígida constituida de peptidoglicana que rodea la membrana plasmática. La composición de la pared celular de actinomicetos es muy variable y dinámica y depende principalmente del género al que pertenecen (**Figura 1**).

Los lípidos de los géneros *Mycobacterium*, *Nocardia* y *Corynebacterium* constituyen más de 60% del peso seco de su pared celular. Entre ellos están los ácidos micólicos que se ligan a la peptidoglicana por medio de la arabinogalactana, éstos son ácidos grasos α -ramificados, β -hidroxilados, cuya cadena acíclica tiene, según el género de actinomiceto, de 0 a 6 dobles ligaduras y de 22 a 90 átomos de carbono. Otros lípidos importantes con actividad biológica

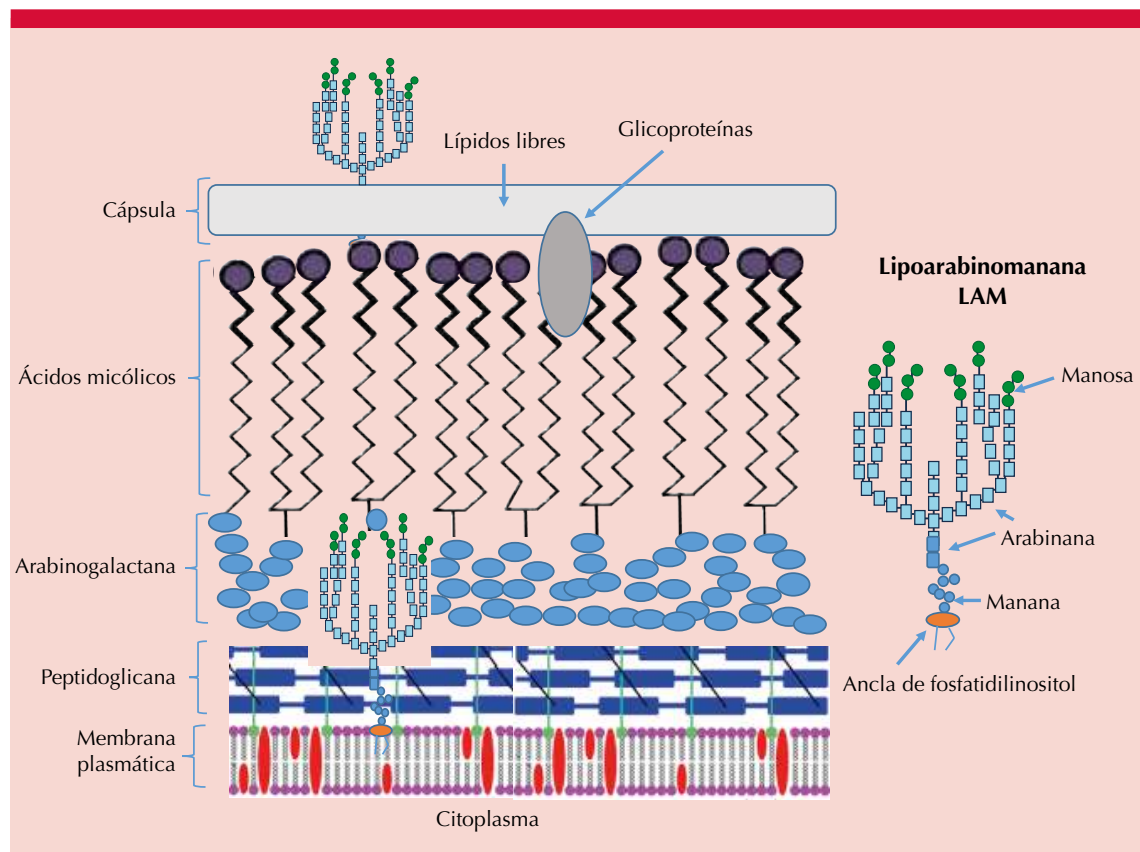


Figura 1. Representación esquemática de la pared celular de actinomicetos.

son los glicolípidos de trealosa, sulfolípidos, ceras y glicolípidos fenólicos, entre otros,³ que mantienen la integridad celular, son barrera de permeabilidad y son los principales determinantes de virulencia;⁴ sin embargo, los lípidos que no se unen covalentemente a las estructuras de la pared celular pueden ser extraídos con solventes orgánicos modificando la virulencia bacteriana sin afectar su viabilidad.⁵

Los géneros de *Mycobacterium* y *Nocardia* presentan arabinogalactana y arabinomanana que son polisacáridos ramificados constituidos por subunidades de β -1-4 galactopiranosas y α -1-5 arabinofuranosas, la arabinomanana tiene una cadena lineal de α -1-6 manana y de residuos

α -1-5 arabinofuranosa. Estos polímeros permiten la adhesión, penetración, la persistencia intracelular mediante la unión con receptores específicos de la célula huésped⁶ y también se han asociado con mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria mediante la promoción de la fagocitosis e interferencia de los mecanismos microbicidas de los macrófagos y neutrófilos.⁷

En *Mycobacterium* se presenta, además, lipoarabinomanano (LAM) que se extiende desde la membrana plasmática hasta la superficie celular que es análogo desde el punto de vista estructural y funcional al lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas. Este polímero consta de un núcleo sacarídico de unidades de D-manosa

y D-arabinosa anclado en el fosfatidil inositol de la membrana. Si este componente presenta, además, residuos de oligosacáridos de manosa se le denomina ManLAM y se asocia con cepas patógenas; en contraste, si presenta residuos de oligosacáridos de arabinosa o una molécula de fosfoinosítido se les conoce como AraLAM o PILAM, respectivamente y es un constituyente de cepas no patógenas. El reconocimiento específico de estas estructuras genera vías de señalización y mecanismos efectores diferentes, es decir, si únicamente se activa el receptor de los fagocitos a manosa (RM) para la internalización celular, se activa el estallido respiratorio, que es un proceso citotóxico que lleva a la destrucción directa del microorganismo; sin embargo, si se activan los receptores RM simultáneamente con el receptor del complemento CR1 (como en el caso de las cepas patógenas) no se activa la enzima NADPH oxidasa y, por tanto, no hay estallido respiratorio, favoreciendo así la supervivencia bacteriana.⁷

Otro componente importante con actividad citotóxica en actinomicetos es el dimicolato de trealosa (trealosa 6,6-dimicolato) conocido como factor cuerda (o TDM por sus siglas en inglés), que tiene, además, propiedades inmunológicas importantes, como la inducción de las quimiocinas MCP-1 MIP-1 α , e IL-8 y las citocinas IL-12, IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-6 e IL-10. Además, al factor cuerda se le asocia con su capacidad de estimular las respuestas humores y celulares, con la formación de granulomas y con actividad antitumoral.⁸

Además de la gran capacidad de inducción de procesos biológicos asociados directamente con el reconocimiento de sus componentes estructurales y con los productos de secreción, los actinomicetos han elaborado diversas estrategias que se vinculan con su virulencia, como son, entre otras: a) supervivencia en células fagocíticas, b) desviación de los mecanismos

apoptóticos hacia la necrosis celular, c) formación de biopelículas, d) liberación de vesículas extracelulares, e) inducción de trampas extracelulares, f) liberación de enzimas y g) liberación de toxinas. Aunque estos mecanismos se han descrito principalmente para *Mycobacterium*, éstos han servido de modelos experimentales de estudio para otros actinomicetos (**Figura 2**).⁹ A continuación se presentan algunas evidencias que describen estos procesos.

Mecanismos de supervivencia en células fagocíticas

Los leucocitos polimorfonucleares y los fagocitos mononucleares son decisivos en la defensa del hospedero debido a su gran capacidad de eliminación de materiales de desecho, de inmunocomplejos y de microorganismos invasores. La supervivencia y permanencia de los actinomicetos dentro de los fagocitos depende de una serie de mecanismos para evadir este tipo de resistencia inmunitaria, entre los que se encuentran: la inhibición de intermediarios reactivos del nitrógeno y del oxígeno, el escape del fagosoma hacia el citoplasma y la inhibición de la maduración del fagosoma.¹⁰

La fagocitosis es el principal mecanismo de resistencia que se activa una vez que la bacteria es internalizada y se le conoce como estallido respiratorio y tiene como finalidad su eliminación dentro del fagosoma. Para este proceso se requiere el ensamblaje adecuado y activación de la enzima NADPH oxidasa para producir anión superóxido (O₂⁻) y otros radicales libres del oxígeno (ROS) que tienen gran capacidad oxidante y de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) para producir óxido nítrico (NO) con gran capacidad citotóxica.¹¹

Para inhibir a estos mediadores, los actinomicetos contienen las enzimas superóxido dismutasa (SOD),^{9,12,13} que pertenecen a una

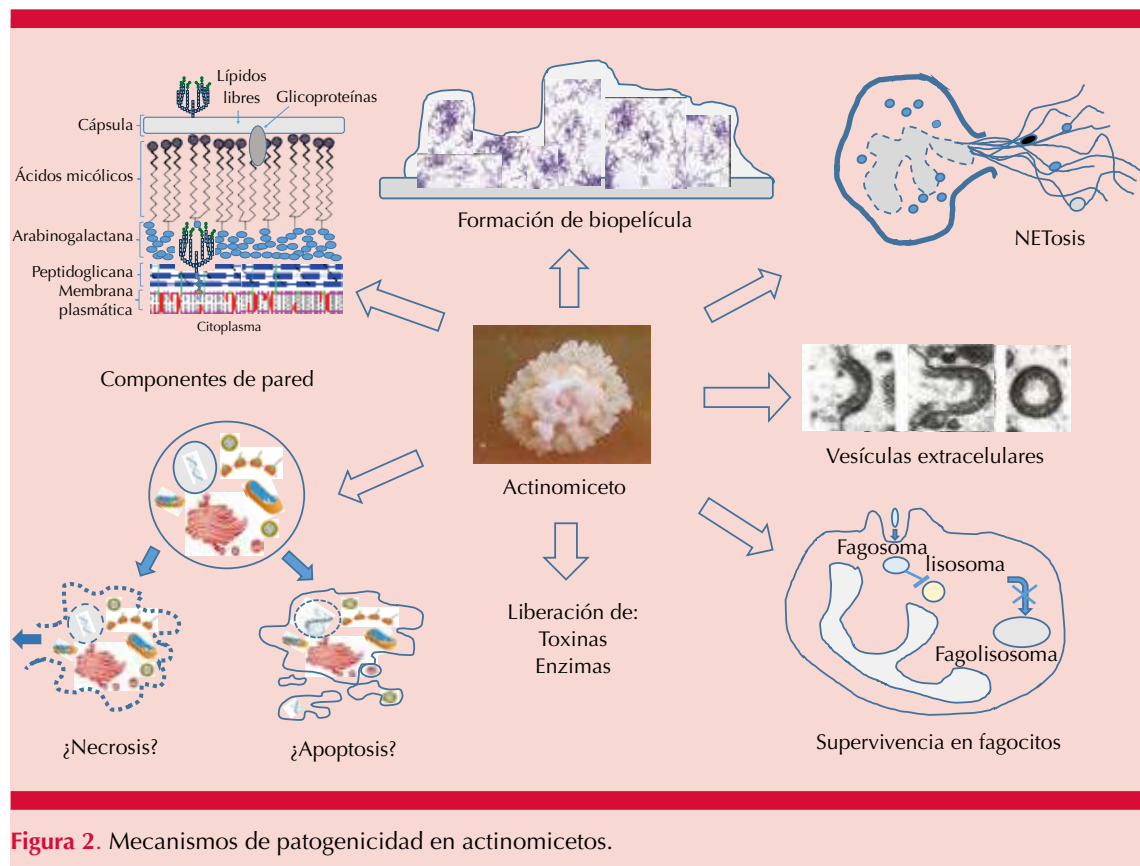


Figura 2. Mecanismos de patogenicidad en actinomicetos.

familia de metaloenzimas que catalizan la conversión del O_2^- a H_2O_2 y a O_2 ; la catalasa peroxidasa (CAT) que cataliza la descomposición del H_2O_2 (Cat),^{12,14} lo que les permite contener contra la citotoxicidad de mediadores derivados del oxígeno, éstas son un grupo de enzimas inducibles que catalizan la desmutación del anión superóxido al oxígeno molecular y al peróxido de hidrógeno actuando como antioxidante celular porque protegen de la oxidación no sólo de forma directa eliminando los radicales superóxido y peróxidos del medio, sino que también impiden la formación de radicales hidroxilo, con alto poder oxidante.

Además de la capacidad neutralizante de estos mediadores, se han descrito en *Mycobacterium* otros mecanismos capaces de inhibir la función

del fagosoma, como la liberación de las enzimas SOD y Cat del fagosoma hacia el citoplasma mediante un sistema de secreción conocido como SecA2 que mantiene al fagosoma libre de radicales libres y la exclusión de la enzima ATPasa al espacio citoplásmico evitando así la acidificación del fagosoma, lo que permite la supervivencia de la bacteria en este compartimento intracelular.^{15,16} Sin embargo, además de su capacidad de persistencia dentro del fagosoma, estas bacterias pueden escapar de este compartimento hacia el citoplasma. Recientemente se describió el mecanismo de secreción conocido como ESX¹⁷ para los géneros de *Mycobacterium*, *Streptomyces*, *Corynebacterium* y *Nocardia*, también es conocido como sistema de secreción de tipo VII, que les permite a estas bacterias romper la membrana del fagosoma para facilitar

la liberación hacia el citoplasma de la célula y, por ende, favorecer su duplicación y posterior diseminación.

Durante la fagocitosis, el receptor implicado puede activar diferentes vías de señalización y rearreglos de actina del citoesqueleto para formar finalmente al fagosoma, su maduración requiere la fusión con elementos vesiculares de la red endosómica, como los endosomas tempranos y tardíos y finalmente con lisosomas.¹⁸ Las proteínas Rab son GTPasas que están relacionadas con el proceso de fusión de membranas y transporte vesicular, estas moléculas son marcadores de la maduración fagosomal, Rab 5 se encuentra en fagosomas tempranos mientras que Rab 7 en fagosomas tardíos, el bloqueo de estas moléculas evita la maduración del fagosoma permaneciendo como endosoma temprano, tal como ocurre en la infección por *Mycobacterium* y *Nocardia* debido, en parte, a la presencia del lipoarabinomana (LAM) y dimicolato de trealosa (TDM) de su pared celular.^{9,11,18}

Por último, otro mecanismo asociado con la supervivencia intracelular bacteriana en fagocitos depende del buen funcionamiento del citoesqueleto para la maduración del fagosoma celular, para ello, se requiere que las concentraciones intracitoplasmáticas de calcio sean las adecuadas. Una proteína denominada TACO (*tryptophane aspartate-containing coat protein*) o coronina-1 está presente en la membrana plasmática, sirve para comunicar las señales del exterior y participa en la movilización del calcio. Durante los procesos fagocíticos inducidos por *Mycobacterium*, esta proteína funcionalmente se disocia de la tubulina, se libera hacia el citoplasma y es retenida en el fagosoma evitando así la funcionalidad del citoesqueleto y la movilización del calcio necesario para la fusión fagolisosomal.¹⁹

Desviación de los mecanismos apoptóticos hacia la necrosis celular

Uno de los procesos biológicos que ocurren durante las infecciones intracelulares es la muerte de la célula que parasita. Para comprender estos procesos, debemos recordar que existen varios tipos de muerte celular, entre los que se encuentran la necrosis y la apoptosis y dependerá de la modalidad de muerte que despierte el microorganismo el tipo de respuesta inmunitaria que desarrolle el hospedero.

La necrosis es el tipo más común de muerte celular tras estímulos exógenos por una agresión masiva desencadenada por toxinas o por hipoxia severa que generan la caída de ATP celular, hay desintegración de los organelos, dilatación del retículo endoplásmico y disolución de la membrana mitocondrial, así como de la cromatina ocasionando la lisis celular y con ello el proceso inflamatorio. En cambio, en la apoptosis, que se le conoce como muerte celular programada y se produce tras la activación de un programa interno de suicidio, no hay pérdida de concentraciones de ATP, puede ser inducida por ligandos unidos a receptores específicos o por la pérdida de la actividad supresora de mecanismos intracelulares que dependen de proteínas específicas relacionadas con la mitocondria, ésta libera al citocromo C y con ello se dispara esta actividad. Se distingue por la condensación o encogimiento de los componentes citoplasmáticos, condensación de la cromatina que lleva a la formación de cuerpos apoptóticos que son fagocitados por células vecinas sin generar el proceso inflamatorio.²⁰

En caso de las infecciones por actinomicetos, la inducción de ambos procesos trae beneficios al patógeno porque permiten su diseminación, evasión o ambos de la respuesta inmunitaria. Se ha reportado para las infecciones por *Mycobac-*

terium que existen diferencias entre las cepas virulentas y no virulentas porque las primeras tienen la capacidad de inhibir la apoptosis y disparar la necrosis de los macrófagos y, en consecuencia, diseminar la infección a otras células fagocíticas retrasando así la inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa. En contraste, las cepas atenuadas o avirulentas inducen la apoptosis y mediante las vesículas apoptóticas resultantes (que tienen antígenos bacterianos) pueden ser capturadas por células presentadoras de antígeno y con ello inducir las respuestas de inmunidad adaptativa.²¹

El mecanismo bioquímico que acompaña a estos procesos depende del balance interno de las concentraciones de prostaglandina E2 (PGE2) y lipoxina A4 (LXA4) que determinan el destino final de las células infectadas.

La PGE2 es responsable de la protección de las membranas mitocondriales previniendo con ello la pérdida de su potencial y, por tanto, la integridad del organelo, repara el daño de las membranas citoplasmáticas, Golgi y lisosomas y tiene, además, la capacidad de inhibir la producción de LXA4.

En cambio, la lipoxina A4 previene la acumulación del ARN mensajero de la enzima COX2, que participa en el proceso biosintético de la prostaglandina E2 ocasionando disminución de su concentración intracelular evitando con ello la prevención del daño mitocondrial irreversible y favoreciendo el proceso necrótico (**Figura 2**).²²

Formación de biopelículas

Las biopelículas son comunidades microbianas monoespecie o multiespecies que corresponden a una colonización exitosa entre microorganismos, son ubicuas en la naturaleza y son responsables de muchas enfermedades. Son comunidades en crecimiento de microorganismos

que son embebidos en una matriz exopolimérica autoproducida y se unen a superficies inertes o tejidos vivos.²³ Esta forma de organización permite su crecimiento en ambientes hostiles y se asocia con el retraso de la curación de heridas y de varios tipos de infecciones, como la endocarditis, otitis media, prostatitis crónica, periodontitis; también se relacionan con infecciones en dispositivos médicos e implantes y como fuente de infecciones nosocomiales.^{24,25}

La importancia de las biopelículas en la medicina radica en que estas infecciones normalmente no son eliminadas y producen episodios recurrentes, una de las principales razones de este hecho es que las bacterias en una biopelícula son mil veces más resistentes a los mecanismos de resistencia inmunitaria, así como a la acción de los antibióticos.²⁶

Aunque este tipo de organización celular se reconoció como biopelícula desde 1978, para *Mycobacterium* sus primeras descripciones se hacían como agregados o películas y en el decenio de 1990 aparecieron los primeros hallazgos de la investigación como biopelículas en este género.²⁷ Se describieron inicialmente en aislamientos clínicos del complejo de *M. avium* y existen reportes con *M. chelonae* y *M. fortuitum*, *M. abscessus* y *M. chimaera* como fuente de infección nosocomial, así como de las biopelículas de *M. tuberculosis* asociada con materiales prostéticos.²⁸

Aunque estas bacterias carecen de fimbrias o pilis, se ha demostrado que ciertas proteínas o glicopeptidolípidos, así como la proteína MmpL (que son transportadoras de lípidos en pared celular) son esenciales para la unión inicial y para la formación de biopelículas.²⁹ Se ha propuesto que los ácidos micólicos cortos son el principal componente de la matriz extracelular que funciona como barrera de permeabilidad hidrofóbica,³⁰ además, en estudios recientes se

ha descrito la presencia de ADN extracelular como componente de esta matriz.³¹

Aunque el papel de las biopelículas de *Mycobacterium* no se ha demostrado *in vivo*, se ha sugerido el uso de celulosa como marcador para su detección en animales y de humanos infectados porque en ensayos de su formación *in vitro* se ha observado ser el componente polisacárido más importante que no es originado por células animales.³²

La formación de biopelículas con otros actinomicetos se ha reportado en el caso de *Nocardia brasiliensis* *in vitro*, que tiene capacidad de adherencia en acetatos y catéteres y puede considerarse posible factor de riesgo durante la manipulación clínica.³³ Otro estudio con diversas especies lipofílicas de *Corynebacterium* reporta su capacidad para formar biopelículas en superficies artificiales.³⁴

Liberación de vesículas extracelulares

Uno de los mecanismos de adaptación al ambiente que ocupan los microorganismos ha sido la producción de vesículas membranosas extracelulares que son ampollas esféricas derivadas de su membrana más externa de 20 a 500 nm de diámetro, cuyo contenido es principalmente de lipopolisacáridos, peptidoglicana, proteínas periplásmicas y citoplásmicas, toxinas, lípidos, ácidos nucleicos y toxinas.

Las primeras observaciones se hicieron por microscopía electrónica en el decenio de 1960 en bacterias gramnegativas cuya composición, origen y contenido se desconocían, considerando a estas estructuras como material de desecho o producto de la lisis celular. Con el tiempo, las vesículas membranosas extracelulares se han descrito en bacterias grampositivas y en arqueas.

Las bacterias gramnegativas liberan estas vesículas a las que se les conoce como vesículas de membrana externa; sin embargo, las bacterias grampositivas carecen de esta membrana externa y tienen una pared celular de peptidoglicana muy gruesa, lo que posiblemente impediría la liberación de vesículas membranosas extracelulares; sin embargo, se ha reportado la capacidad de liberación de estas vesículas sin que el mecanismo esté completamente entendido.

La liberación de vesículas membranosas extracelulares en bacterias grampositivas se ha descrito en varias especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus*, *Clostridium* y *Lactobacillus*, así como en actinobacterias como *Mycobacterium* y *Streptomyces*.^{35,36}

Las vesículas extracelulares se componen de una bicapa lipídica que contiene proteínas solubles e insolubles, ácidos nucleicos y lípidos. La bicapa lipídica les confiere protección a la degradación extracelular por nucleasas y proteasas y les permite la transferencia de su carga a células distantes. La función principal de estas vesículas son la comunicación célula-célula, competición bacteriana, supervivencia, intercambio de materiales, evasión y modulación de la respuesta inmunitaria, así como infección e invasión.

La asociación de vesículas membranosas extracelulares como factores de virulencia se debe a las funciones reportadas que se consideran ofensivas al hospedero, como: inducción de la respuesta inflamatoria, modificación de la arquitectura tisular, secreción y entrega de factores de virulencia, concentración y activación de componentes tóxicos, entre otros.³⁶ También han demostrado tener la capacidad de interferencia con los mecanismos de resistencia del hospedero puesto que se han descrito como supresoras de la respuesta inmunitaria, permitiendo la formación

de biopelículas, capacidad de resistencia a antibióticos y sirven como señuelo para los péptidos antimicrobianos y bacteriófagos, entre otros.³⁷

La participación de vesículas membranosas extracelulares en actinomicetos que se ha descrito ha sido en diversas especies de *Mycobacterium*, de las que se aislaron por primera vez en 2007 directamente de la matriz extracelular de biopelículas de *M. ulcerans* y subsecuentemente en sobrenadantes de cultivo de cepas patógenas y no patógenas.³⁸ Entre las principales funciones asociadas con estas partículas están la adquisición de hierro que le permite su disponibilidad de sitios hidrofóbicos y remotos, su actividad inmunomoduladora sobre células dendríticas, macrófagos y linfocitos T debido a su transferencia directa de antígenos microbianos y funcionar como agonista del receptor toll TLR2, así como por sus moléculas activas, como lipoarabinomanana (LAM). Otro efecto importante de las vesículas membranosas extracelulares de *Mycobacterium* ha sido el transporte de la toxina micolactona que es altamente citotóxica.³⁹

El reconocimiento de estas estructuras y las actividades biológicas que despiertan han generado un campo de investigación muy reciente que ha resultado en gran cantidad de publicaciones; sin embargo, quedan muchas preguntas e hipótesis aún sin demostrar que deben ser atendidas con evidencias experimentales que describan la existencia de diferentes tipos de vesículas membranosas extracelulares, la complejidad en su biogénesis, mecanismos de carga y selección de las mismas, rutas de liberación, mecanismos de reconocimiento, captura y procesamiento en la célula respondedora y las respuestas biológicas que desencadenan, entre otras.⁴⁰

Inducción de trampas extracelulares

Los mecanismos de resistencia inmunitaria innata corresponden a la primera línea de defensa

del organismo en los procesos infecciosos y los neutrófilos polimorfonucleares son quienes desempeñan un papel prioritario en la restricción y diseminación de microorganismos porque cuentan con tres estrategias principales para eliminar patógenos invasores: la fagocitosis, la desgranulación y la liberación de estructuras en red de ADN y proteínas al espacio extracelular conocidas como trampas extracelulares o NETs.⁴¹

La muerte de los microorganismos por fagocitosis ocurre en el fagolisosoma por la acción de las moléculas citotóxicas presentes en los gránulos y que son vertidas al fagosoma, así como por las especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno, como: oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), radical hidroxilo ($\text{HO}\cdot$), radical alcoxilo ($\text{RO}\cdot$), radical-anión superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ácido hipocloroso (HOCl), que son producidos por el complejo enzimático NADPH oxidasa o por las especies reactivas de nitrógeno (ERN) que pueden –o no– ser radicales libres (RL) y se producen en forma constitutiva. Entre ellas están los radicales libres óxido nítrico (NO) y el dióxido de nitrógeno (NO_2) y los no radicales como el catión nitronio (NO_2^+) y el peroxinitrito ($\text{ONOO}\cdot$), entre otros.^{11,42}

La desgranulación de neutrófilos es un proceso celular que libera moléculas citotóxicas antimicrobianas desde unas vesículas secretoras llamadas gránulos que se encuentran en su interior. Los gránulos secundarios se movilizan más exhaustivamente durante la extravasación y contienen gelatinasa, colagenasa, lisozima, lactoferrina, activador de plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina. Posteriormente ocurre la liberación de los gránulos específicos y azurófilos (gránulos primarios), que contienen enzimas destructoras de tejidos y sustancias bactericidas como los péptidos antimicrobianos, proteasas, elastasas y mieloperoxidasa, entre otras.⁴³

Una tercera estrategia citotóxica del neutrófilo la describió en 2004 Brinkmann⁴⁴ como un mecanismo de contención de los microorganismos que implica la muerte del propio neutrófilo en donde estas células rompen su membrana nuclear, hay disolución de sus gránulos citoplásmicos donde sus componentes se mezclan para producir posteriormente la ruptura de la membrana celular y ser liberados al medio extracelular como redes, por lo que se les llama trampas extracelulares y, al ser producidas por neutrófilos, se les conoce como NETs y a este proceso como NETosis.⁴⁵

El componente estructural más importante de estas redes es el ADN porque el tratamiento con ADNasas desintegra estas estructuras, no así las proteasas. Entre los componentes proteicos más importantes de estas redes están las histonas (70%): H2A, H2B, H3 y H4, que han demostrado tener actividad antimicrobiana y están presentes de manera hipercitrulinada, lo que significa que favorecen la descondensación de la cromatina del neutrófilo. La elastasa se presenta en 5.84% en las NETs con gran actividad proteolítica en la inmunidad innata por su acción sobre la remodelación tisular. Están presentes también en menor proporción los componentes de los gránulos primarios y secundarios descritos.^{42,45}

La descripción de la formación de este tipo de redes en actinomicetos se reportó recientemente para *Mycobacterium* en donde se describió la promoción de trampas por macrófagos alveolares (METs) para promover la muerte del bacilo⁴⁶ y se han diseñado modelos de infección intradérmica con *M. tuberculosis* en cobayos en donde se inducen las NETs con la capacidad de atrapar a la micobacteria, pero son incapaces de matarla.⁴⁷

Liberación de enzimas

Los actinomicetos tienen gran capacidad de producción de antibióticos, nutraceuticos, agentes

antitumorales, reguladores del crecimiento vegetal y vitaminas, además, al ser un grupo microbiano importante en suelo, plantas y ambientes marinos, pueden producir gran cantidad de enzimas que descomponen gran variedad de materia orgánica, como son proteasas, amilasas, lipasas, xilanasas, quitinasas, cutinasas y pectinasas, que son de gran utilidad como productos biotecnológicos.⁴⁸

Se ha correlacionado el papel de las proteasas como factores de patogenicidad desde 1989 en *N. asteroides* y *N. brasiliensis*⁴⁹ y se ha identificado que la proteasa intracelular de *N. brasiliensis* reacciona con anticuerpos presentes en sueros de pacientes con micetoma, que se ha caracterizado como serina proteasa y puede estar relacionada con la osteólisis que es consecuencia con esta infección.^{50,51}

Las hemolisinas se han descrito como elementos importantes en la invasión y diseminación de la infección, en el caso de *Nocardia* se han reportado para las especies *N. asteroides*, *N. brasiliensis* y *N. otitidiscaviarum*, que muestran diferentes grados de hemólisis alfa o beta contra eritrocitos de diferentes animales, ha demostrado su actividad en ratón y su producción es dependiente de la fase de crecimiento bacteriano.^{52,53}

También se han descrito en el complejo de *Mycobacterium avium* donde se han relacionado como factor de virulencia en la enfermedad invasiva⁵⁴ y se han identificado en aislamientos de abscesos hepáticos de ganado infectado por *Actinomyces pyogenes*.⁵⁵

Liberación de toxinas

Las principales toxinas reconocidas por actinomicetos son la diftérica, la toxina HS-6 de *Nocardia otitidiscaviarum*,⁹ la hemolisina de *Nocardia asteroides*, la tetrodotoxina de actinomicetos marinos y la micolactona de *Mycobacterium*.

La toxina diftérica descrita desde 1888 es una exotoxina secretada por *Corynebacterium diphtheriae* causante de la enfermedad conocida como difteria, es el resultado de la inhalación de las esporas de *C. diphtheriae* que se incrustan en la garganta y es responsable de la destrucción del tejido local y la formación de una pseudo-membrana. La toxina afecta a todas las células del cuerpo, pero principalmente el corazón (miocarditis), los nervios (neuritis) y los riñones (necrosis tubular).

La toxigenicidad, o capacidad de producir toxinas en *Corynebacterium*, ocurre sólo cuando el bacilo es infectado (lisogenizado) por un bacteriófago que porta la información genética para la producción de la toxina. Esta información la porta un gen conocido como gen tox.⁵⁶

Esta toxina es una proteína de 535 aminoácidos formada por dos subunidades (A y B) unidas por un puente disulfuro, el fragmento B es reconocido por receptores de membrana de la célula blanco y su cambio conformacional permite la hidrólisis de la subunidad A, que actúa inhibiendo la traducción del ARN y la célula finalmente muere.

La toxina H6 de *N. otitidiscaviarum* obtenida de nocardiosis mucocutánea se describió desde 1990⁵⁷ con actividad biológica *in vivo* e *in vitro* y pertenece a un grupo de 16 miembros macrocíclicos con fórmula $C_{43}H_{68}O_{12}$. Esta toxina causa granulomas en el páncreas, el hígado y los nódulos linfáticos en animales; sin embargo se desconoce su papel en la patología en humanos.

La tetrodotoxina (TTX) es un derivado de quina-zolinas descrita originalmente en peces globo y ha demostrado ser neurotóxica, ya que bloquea los canales de sodio de membranas excitables; sin embargo, estudios posteriores han descrito la acumulación de esta molécula en bacterias presentes de sedimentos marinos de varios gru-

pos taxonómicos (Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria y Bacterioidetes). Entre las actinobacterias productoras de TTX están *Micrococcus*, *Streptomyces*, *Actinomyces*, *Kytococcus*, *Microbacterium*, *Nocardiopsis* y *Cellulomonas*.⁵⁸

Por último, una toxina descrita recientemente de *Mycobacterium ulcerans*, agente causal de la úlcera de Buruli, conocida como micolactona, es la molécula responsable del efecto tóxico de este microorganismo y se ha caracterizado como macrólido conocido como micolactona que causa efectos citopáticos, inflamación, adhesión celular y muerte celular mediante su mecanismo directo sobre las membranas biológicas y la señalización celular.⁵⁹

CONCLUSIÓN

Las infecciones producidas por actinomicetos ocurren principalmente cuando la condición inmunológica del hospedero es débil y es cuando los diversos mecanismos de virulencia son más activos, rebasando los mecanismos de resistencia del hospedero causando con ello la enfermedad.

Los diversos mecanismos de patogenicidad presentados en esta revisión, reportados principalmente para *Mycobacterium* y *Nocardia*, han servido como modelo de estudio de otros actinomicetos.

Se espera que el avance del conocimiento y precisión de los diversos mecanismos de patogenicidad –algunos recién descritos para los actinomicetos– ofrezca las bases para incidir como posibles blancos terapéuticos en los que puedan diseñarse estrategias terapéuticas o profilácticas que permitan a futuro el control de las enfermedades asociadas con ellos.

REFERENCIAS

1. Arenas R. Micología Médica Ilustrada. 5ª ed. México: McGraw-Hill, 2014.

2. Prescott LM., Microbiology. 5th ed. Boston, Mass: McGraw-Hill, 2002.
3. Barnes D, Lundahl LEM, Lavelle CE, Scanlan ME. The emergency of phenolic glycans as virulence factors in *Mycobacterium tuberculosis*. ACS Chem Biol 2017; 12: 1969-1979. doi: 10.1021/acscchembio.7b00394
4. Queiroz A & Riley W L. Bacterial immunostat: *Mycobacterium tuberculosis* lipids and their role in the host immune response. Rev Soc Bras Med Trop 2017; 50 (1): 9-18. doi: 10.1590/0037-8682-0230-2016
5. Trevino-Villareal JH, Vera-Cabrera L, Valero Guillén PL, Salinas-Carmona MC. *Nocardia brasiliensis* cell wall lipids modulate macrophage and dendritic responses that favors development of experimental actinomycetoma in BALB/c mice. Inf Immun 2012; 80 (10): 3587-3601. doi: 10.1128/IAI.00446-12
6. Bisht D. & Meena SL. Adhesion molecules facilitate host-pathogen interactions & mediate *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis. Indian J Med Res 2019; 150 (1): 23-32. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2055_16
7. Gorocica P, Jiménez-Martínez MC, Garfias Y, Sada I, et al. Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. Rev Inst Nal Enf Resp Mex (2005) Segunda época 18 (2): 142-153.
8. Ryll R, Kumazawa Y, Yano I. Immunological properties of trehalose dimycolate (cord factor) and other mycolic acid-containing glycolipid- A review. Microbiol Immunol 2001; 45 (12): 801-811. doi: 10.1111/j.1348-0421.2001.tb01319.x
9. Beaman B, Beaman L. *Nocardia* species: Host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev 1994; 7 (2): 213-264. doi: 10.1128/cmr.7.2.213
10. Chávez-Galan L, Arenas-Del Ángel MC, Sada-Ovalle I, Lascu-rain R. Principales mecanismos de evasión de la respuesta inmune por *Mycobacterium tuberculosis*. Gac Med Mex 2009; 145 (4): 323-330.
11. Splettstoesser DW, Schuff-Werner P. Oxidative stress in phagocytes. "The enemy within". Microscopy Res Tech 2002; 57: 441-455. doi: 10.1002/jemt.10098
12. Beaman BL, Black MC, Doughty F, Beaman L. Role of superoxide dismutase and catalase as determinants of pathogenicity of *Nocardia asteroides*: Importance in resistance to microbicidal activities of human polymorphonuclear neutrophils. Inf Immun 1985; 47 (1): 135-141.
13. Piddington LD, Fang CF, Laessig T, Cooper MA, et al. Cu, Zn superoxide dismutase of *Mycobacterium tuberculosis* contributes to survival in activated macrophages that are generating an oxidative burst. Inf Immun 2001; 69 (8): 4980-4987. doi: 10.1128/IAI.69.8.4980-4987.2001
14. Vera-Cabrera L, Johnson MW, Welsh O, Resendiz-Uresti FI, et al. Distribution of *Nocardia brasiliensis* catalase gene fragment in members of the genera *Nocardia*, *Gordona*, and *Rhodococcus*. J Clin Microbiol 1999; 37 (6): 1971-1976.
15. Braunstein M, Espinosa BJ, Chan J, Belisle JT, et al. SecA2 functions in secretion of superoxide dismutase A and in the virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. Mol Microbiol 2003; 48: 453-464. doi: 10.1046/j.1365-2958.2003.03438.x
16. Sturgill-Koszycki S, Schlesinger H, Chakraborty P, Haddix PL, et al. Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. Science 1994; 263: 678-681. doi: 10.1126/science.8303277
17. Gröschel IM, Sayes F, Simeone R, Majlessi L, et al. ESX secretion systems: mycobacterial evolution to counter host immunity. Nat Rev Microbiol 2016; 14: 677-691. doi: 10.1038/nrmicro.2016.131
18. Castaño D, Rojas M. Alteraciones en el reclutamiento y activación de proteínas Rab durante la infección micobacteriana. Biomédica 2010; 30: 283-308. https://doi.org/10.7705/biomedica.v30i2.192
19. Jayachandran R, Sundaramurthy V, Combaluzier B, Mueller P, et al. Survival of mycobacteria in macrophages is mediated by coronin 1-dependent activation of calcineurin. Cell 2007; 130: 37-50. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.043
20. Jordán J. Apoptosis: muerte celular programada. OFFARM 2003; 22 (6): 100-106.
21. Behar MS, Divangahi M, Remold GH, et al. Evasion of innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*: is death an exit strategy? Nat Rev Microbiol 2010; 9: 669-674.
22. Chen M, Divangahi M, Gan H, Shin DS, et al. Lipid mediators in innate immunity against tuberculosis: opposing roles of PGE2 and LXA4 in the induction of macrophage death. J Exp Med 2008; 205: 2791-2801. doi: 10.1084/jem.20080767.
23. Castrillón R, Palma RA. Biofilms: A survival and resistance mechanism of microorganisms. En: Antibiotic resistant bacteria. A continuous challenge in the new millennium. Croatia Ed. Intech 2012; 7: 159-178.
24. Castrillón RLE, Palma RA, Padilla DMC. Interferencia de las biopelículas en el proceso de curación de heridas. Dermatología Rev Mex 2011; 55: 127-139.
25. Parsek RM, Fuqua C. Biofilms 2003: Emerging themes and challenges in studies of surface-associated microbial life. J Bacteriol 2004; 186: 3327-4440. doi: 10.1128/JB.186.14.4427-4440.2004
26. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999; 284: 1318-1322. DOI: 10.1126/science.284.5418.1318
27. Esteban J, García-Coca M. *Mycobacterium* biofilms. Front Microbiol 2018; 8: 2651. doi.org/10.3389/fmicb.2017.02651
28. Tokumoto JI, Follansbee SE, Jacobs RA. Prosthetic joint infection due to *Mycobacterium tuberculosis*: report of three cases. Clin Infect Dis 1995; 21: 134-136. doi: 10.1093/clinids/21.1.134
29. Brenan JM. Biofilms and *Mycobacterium tuberculosis*. Inf Immun 2017; 85 (10). doi.org/10.1128/IAI.00411-17

30. Ojha AK, Baughn AD, Sambandan D, Hsu T, et al. Growth of *Mycobacterium tuberculosis* biofilm containing free mycolic acids and harbouring drug-tolerant bacteria. *Mol Microbiol* 2008; 69: 164-174. doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06274.x
31. Chakraborty P, Kumar A. The extracellular matrix of mycobacterial biofilm: could we shorten the treatment of mycobacterial infections? *Microbial Cell* 2019; 6 (2): 105-122. doi: 10.15698/mic2019.02.667.
32. Trivedi A, Mavi PS, Bhatt D, Kumar A. Thiol reductive stress induces cellulose-anchored biofilm formation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Commun* 2016; 7: 11392. doi: 10.1038/ncomms11392
33. Castrillón-Rivera LE, Palma-Ramos A, Monroy-García A, Castañeda-Sánchez JI y col. Crecimiento de *Nocardia brasiliensis* como biopelículas en superficies inertes. *Dermatol Rev Mex* 2016; 60 (3): 210-218.
34. Kwaszewska KA, Brewczynska A, Szewczyk ME. Hydrophobicity and biofilm formation of lipophilic skin *Corynebacteria*. *Polish J Microbiol* 2006; 55 (3): 189-193.
35. Brown L, Wolf MJ, Prados-Rosales R, Casadevall A. Through the wall: extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 620-630. doi: 10.1038/nrmicro3480
36. Liu Y, Defourny AYK, Smid JE, Abee T. Gram positive bacterial extracellular vesicles and their impact on health and disease. *Frontiers Microbiol* 2018; 9: <https://doi.org/10.3389/fmic.2018.01502>
37. MacDonald AI, Kuehn JM. Offense and defense: microbial membrane vesicles play both ways. *Res Microbiol* 2012; 163: 607-618. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2012.10.020>
38. Marsollier L, Brodin P, Jackson M, Tafelmeyer P, et al. Impact of *Mycobacterium ulcerans* biofilm on transmissibility to ecological niches and Buruli ulcer pathogenesis. *PLoS Pathog* 2007; 3: e62. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030062>
39. Gupta S, Rodríguez GM. Mycobacterial extracellular vesicles and host pathogen interactions. *FEMS Pathogenesis and Disease* 2018. <https://doi.org/10.1093/femspd/fty03>
40. Margolis L, Sadovsky Y. The biology of extracellular vesicles. *Plos Biology* 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000363>
41. Camicia G, de Larrañaga G. Trampas extracelulares de neutrófilos: un mecanismo de defensa de dos caras. *Med Clin* 2013; 140 (2): 70-75. DOI: 10.1016/j.medcli.2012.04.022
42. Cárdenas-Rodríguez N, Chirino Yolanda I, Pedraza-Chaverrí J. El óxido nítrico y las especies reactivas de nitrógeno: aspectos básicos e importancia biológica. *Educación Química* 2006; 17 (4): 443-450.
43. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenge and opportunities. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 173-182.
44. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-1535. DOI: 10.1126/science.1092385
45. Yam-Puc JC, García-Marín L, Sánchez-Torres LE. Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), consecuencia del suicidio celular. *Gac Méd Méx* 2012; 148: 68-75.
46. Warren E, Teskey G, Venketaraman V. Effector mechanisms of neutrophils within the innate immune system in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Med* 2017; 6: 15. doi: 10.3390/jcm6020015
47. Filio-Rodríguez G, Estrada-García I, Arce-Paredes P, Moreno-Altamirano MM, et al. *In vivo* induction of neutrophil extracellular traps by *Mycobacterium tuberculosis* in a guinea pig model. *Innate Imm* 2017; 23 (7): 625-637. doi: 10.1177/1753425917732406
48. Mukhtar S, Zaheer A, Aiysha D, Malik A, et al. Actinomycetes: A source of industrially important enzymes. *J Proteomics Bioinform* 2017; 10 (12): 316-319. DOI: 10.4172/0974-276X.1000456
49. Tsuboi R, Yamaguchi T, Matsuda K, Ogawa H. Extracellular proteinase production and the pathogenicity of *Nocardia*. *Arch Dermatol Res* 1989; 281: 78-80. doi: 10.1007/BF00424279
50. Licón-Trillo A, Castro-Corona A, Salinas-Carmona MC. Immunogenicity and biophysical properties of a *Nocardia brasiliensis* protease involved in pathogenesis of mycetoma. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 37: 37-44. doi: 10.1016/S0928-8244(03)00102-0
51. Salinas-Carmona MC, Castro-Corona MA, Licón-Trillo A. Mecanismos de patogenicidad de *Nocardia brasiliensis* y *Nocardia asteroides*. *Med Univer* 2002; 4 (15): 97-101.
52. Emerueva AC. Isolation and some properties of beta hemolysis produced by *Nocardia asteroides*. *Mycopathologia* 1986; 95: 29-35. doi: 10.1007/BF00436319
53. Smith IM, Hayward AH. *Nocardia caviae* and *Nocardia asteroides*: comparative bacteriological and mouse pathogenicity studies. *J Comp Pathol* 1971; 81: 79-87. doi: 10.1016/0021-9975(71)90058-2.
54. Maslow NJ, Dawson D, Carlin AE, Holland MS. Hemolysin as a virulence factor for systemic infection with isolates of *Mycobacterium avium* complex. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (2): 445-446.
55. Funk PG, Staats JJ, Howe M, Nagaraja TG, et al. Identification and partial characterization of an *Actinomyces pyogenes* hemolysin. *Vet Microbiol* 1996; 50 (1-2): 129-42. doi: 10.1016/0378-1135(96)00008-9
56. Holmes KR. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the *tox* gene. *J Infect Dis* 2000; 181 (Suppl 1) 1: S156-167. doi: 10.1086/315554
57. Mikami Y, Yu SF, Yazawa K, Fukushima K, et al. A toxic substance produced by *Nocardia otitidiscaviarum* isolated from cutaneous nocardiosis. *Mycopathologia* 1990; 112: 113-118. doi: 10.1007/BF00436506
58. Magarlamov YT, Melnikova ID, Chernyshev VA. Tetrodotoxin-producing bacteria: Detection, distribution and migration of the toxin in aquatic systems. *Toxins* 2017; 9: 166-186. doi: 10.3390/toxins9050166

59. Nitenberg M, Bénarouche A, Maniti O, Marion E, et al. The potent effect of mycolactone on lipid membranes. PLoS

Pathogens 2018; 14 (1): e1006814. doi: 10.1371/journal.ppat.1006814

EVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los siguientes géneros no pertenece a los actinomicetos?
 - a) *Gardenella*
 - b) *Nocardia*
 - c) *Legionella*
 - d) *Corynebacterium*
 - e) *Streptomyces*
2. Éstas son características propias de los actinomicetos, excepto:
 - a) son bacterias aerobias grampositivas
 - b) son filamentosas
 - c) son bacterias mesófilas
 - d) son bacterias anaerobias gramnegativas
 - e) tienen elevado contenido de G-C en su ADN
3. El factor cuerda tiene gran actividad citotóxica. ¿A qué estructura química corresponde?
 - a) lipoarabinomanana
 - b) arabinofuranosa
 - c) arabinogalactana
 - d) 6,6-dimicolato de trealosa
 - e) α -1,6 manana
4. Un sistema de secreción (tipo VII) que permite a los actinomicetos escapar y evitar la acidificación del lisosoma se describió recientemente como:
 - a) Rab
 - b) ESX
 - c) CAT
 - d) TDM
 - e) ROS
5. ¿Cuál de los siguientes mecanismos permiten la supervivencia de los actinomicetos dentro de los fagocitos?
 - a) inhibición de los intermediarios reactivos del oxígeno
 - b) escape del fagosoma hacia el citoplasma
 - c) inhibición de la maduración del fagosoma
 - d) inhibición de los intermediarios reactivos del nitrógeno
 - e) todas son correctas
6. Un mecanismo considerado factor de patogenicidad es la desviación de los mecanismos de muerte, ya sea necrosis o apoptosis, en el caso de las cepas no virulentas de *Mycobacterium*:
 - a) favorecen la apoptosis
 - b) favorecen la necrosis
 - c) genera la disolución de la membrana mitocondrial
 - d) no inducen procesos líticos
 - e) todas son correctas
7. La matriz extracelular de las biopelículas de *Mycobacterium* está formada principalmente por:
 - a) lipoarabinomanana
 - b) factor cuerda
 - c) ácidos micólicos de cadena corta
 - d) ADN
 - e) polisacáridos neutros
8. Son las principales funciones de las vesículas extracelulares, excepto:

- a) modulación de la respuesta inmunitaria
 - b) intercambio de materiales (factores de virulencia y nutrientes)
 - c) mecanismo de evasión de la resistencia inmunitaria
 - d) comunicación celular
 - e) inducción de citotoxicidad directa
9. Las trampas extracelulares de neutrófilos se consideran mecanismo de resistencia inmunitaria debido a:
- a) permite la contención de los microorganismos
 - b) la existencia de los componentes de los gránulos en la red permite la lisis bacteriana
 - c) la existencia de histonas con capacidad citotóxica
 - d) la existencia de elastasa que permite la remodelación celular
 - e) todas son correctas
10. Son toxinas de actinomicetos, excepto:
- a) botulínica
 - b) diftérica
 - c) tetrodotoxina (TTX)
 - d) micolactona
 - e) HS-6

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2020 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2021

Fibromas ungueales como única manifestación cutánea de esclerosis tuberosa: abordaje diagnóstico, tratamiento quirúrgico y reporte de caso

Nail fibromas as unique cutaneous manifestation of tuberous sclerosis: diagnostic approach, surgical treatment and case report.

Alejandro Eduardo De Aguinaga-Inurriaga,¹ Lupita Nazaret Salas-Núñez,² Karla Denisse Barajas-Galván²

Resumen

ANTECEDENTES: Los tumores de Könen son manifestaciones cutáneas de esclerosis tuberosa, una genodermatosis con afección sistémica. El conocimiento de estos tumores es importante para el diagnóstico y tratamiento tempranos de esta enfermedad, que puede ser difícil de plantear o diagnosticar cuando no se cuenta con la tríada clínica característica.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 42 años quien refirió la aparición de pequeños tumores circundantes a la uña a los 16 años de edad que fueron creciendo progresivamente hasta ser incómodos. A la exploración física se encontró una dermatosis múltiple en varios dedos de las manos y los pies, constituida por neoformaciones lisas, color piel, de aproximadamente 5 mm con poca hiperqueratosis en su punta, de consistencia blanda y en algunas con distrofia canaliforme de la lámina ungueal.

CONCLUSIONES: La existencia de múltiples fibromas ungueales es clave para realizar el abordaje correspondiente en búsqueda de esclerosis tuberosa, porque éstos pueden ser la primera y única manifestación cutánea de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Tumor; fibromas; esclerosis tuberosa; enfermedad de Pringle-Bourneville

Abstract

BACKGROUND: Könen tumors are cutaneous manifestations of tuberous sclerosis, a genodermatosis with systemic involvement. The knowledge of these tumors is important for the correct and early treatment of this entity, that may be difficult to diagnose when the characteristic triad is not available.

CLINICAL CASE: A 42-year-old female patient who reported the appearance of small tumors surrounding the nail at 16 years of age, which progressively grew until they were uncomfortable. Upon physical examination, multiple dermatoses were found in several fingers and toes, consisting of smooth, skin-colored neoformations, approximately 5 mm with little hyperkeratosis at the tip, white in consistency and in some with canaliform distribution of the nail plate.

CONCLUSIONS: The existence of multiple nail fibroids is key to perform the corresponding approach in search of tuberous sclerosis, because they may be the first and only cutaneous manifestation of this disease.

KEYWORDS: Tumor; Fibromas; Tuberous sclerosis; Pringle-Bourneville disease.

¹ Servicio de Dermatología.

² Servicio de Patología.
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: octubre 2019

Aceptado: enero 2020

Correspondencia

Alejandro Eduardo De Aguinaga Inurriaga
alexdeaguinaga@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

De Aguinaga-Inurriaga AE, Salas-Núñez LN, Barajas-Galván KD. Fibromas ungueales como única manifestación cutánea de esclerosis tuberosa: abordaje diagnóstico, tratamiento quirúrgico y reporte de caso. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 571-576.

ANTECEDENTES

El aparato ungueal puede manifestar diferentes tipos de tumores malignos y benignos. Entre los tumores fibroepiteliales benignos, están los fibromas ungueales que se manifiestan como lesiones generalmente solitarias y, por lo general, asintomáticas, algunas pueden ocasionar sangrado o dolor por traumatismo, distorsión de la placa ungueal, estigma social y alteraciones funcionales en la deambulación, razón por la que el paciente acude a valoración.^{1,2}

En estudios poblacionales hechos por Yates y su grupo (2011) en Cambridge, 81 a 95% de los pacientes con esclerosis tuberosa tiene alguna de las lesiones cutáneas características. Los tumores de Köenen constituyen uno de los signos mayores de esta enfermedad y se encuentran hasta en 50% de los pacientes. Sin embargo, existen pocos casos en los que sólo se encuentre un criterio dermatológico en su valoración.³

La importancia de diagnosticar correctamente estos tumores se basa en que, cuando éstos son múltiples a nivel periungueal, tienen alta probabilidad de genodermatosis y debe sospecharse la enfermedad de esclerosis tuberosa para iniciar el abordaje diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 42 años, sin antecedentes de enfermedad similar en la familia ni antecedentes patológicos durante la infancia y la vida adulta; negó convulsiones y otras tumoraciones en la piel, el pelo y las uñas.

La paciente refirió la aparición de pequeños tumores circundantes a la uña a los 16 años de edad que fueron creciendo progresivamente hasta ser incómodos para el calzado, las labores diarias y fue factor importante para su autoestima.

A la exploración física se encontró una dermatosis múltiple localizada en el pliegue proximal periungueal del primer dedo del pie derecho (**Figura 1**), el segundo dedo del pie izquierdo (**Figura 2**), el segundo dedo de la mano izquierda y el quinto dedo de la mano derecha (**Figura 3**), constituidas por neoformaciones lisas, color piel, de aproximadamente 4, 6, 5 y 3 mm, respectivamente con poca hiperqueratosis en su punta, de consistencia blanda y en algunas con distrofia canaliforme de la lámina ungueal (**Figuras 1 y 3**).

En el estudio histopatológico se encontró una lesión de aspecto nodular con engrosamiento de las fibras de colágeno en la dermis, aumento de fibroblastos maduros dispuestos de forma desor-

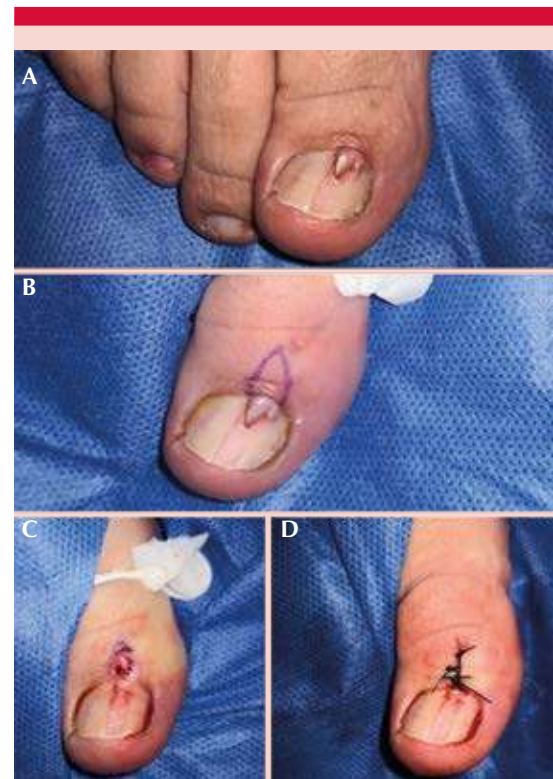


Figura 1. A. Fibroma ungueal bilobulado del primer dedo del pie derecho. B. Plantamiento de la extirpación quirúrgica. C. Posquirúrgico. D. Cierre directo.



Figura 2. Fibroma ungueal en el segundo dedo del pie izquierdo y su procedimiento quirúrgico.

ganizada, escasos vasos sanguíneos e infiltrado inflamatorio crónico leve (**Figura 4**).

Se inició abordaje diagnóstico de esclerosis tuberosa donde la paciente negó todos los criterios mayores (a excepción de los fibromas ungueales) que se corroboran a la exploración física. El ultrasonido abdominopélvico evidenció múltiples quistes renales del lado derecho y tumoraciones en la región rectal. La colonoscopia corroboró pólipos rectales. El electrocardiograma no mostró alteraciones del ritmo o conducción, el electroencefalograma sin ritmo anormal encefálico, la resonancia magnética sin alteraciones.

Se estableció el diagnóstico de esclerosis tuberosa y se dio tratamiento quirúrgico de las lesiones fibroepiteliales. En la actualidad está en abordaje en los servicios de genética, coloproctología y urología y dada de alta por los servicios de



Figura 3. Fibroma ungueal en el quinto dedo de la mano derecha y su procedimiento quirúrgico. La lámina ungueal se observa deprimida por el fibroma.

cardiología y neurología debido a no mostrar alteraciones.

TUMORES DE KÖENEN

Los tumores de Köenen son parte de las manifestaciones y criterios mayores en el diagnóstico de genodermatosis autosómica dominante, la esclerosis tuberosa.¹⁻⁵

Esta enfermedad se distingue por la mutación en el gen TSC1 o TSC2 que provoca la tríada clínica de: convulsiones, angiofibromas faciales y fibromas ungueales. Sin embargo, no todos los pacientes manifiestan esa tríada y el diagnóstico puede aplazarse en esta clase de pacientes.^{3,4}

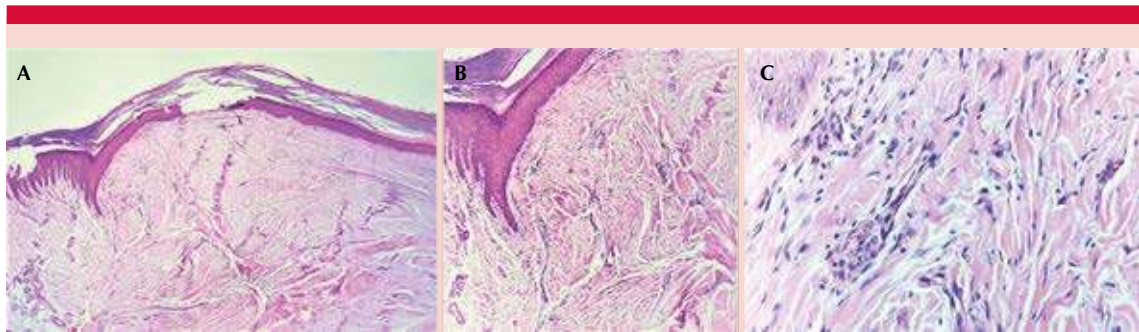


Figura 4. Cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina en 4, 10 y 40x. **A.** En vista panorámica se observa lesión de aspecto nodular (lado derecho de la imagen) y lecho ungüeal sin lesión (lado izquierdo). **B.** A mayor aumento se observa engrosamiento de las fibras de colágeno en la dermis. **C.** Aumento de fibroblastos maduros dispuestos de forma desorganizada, engrosamiento de las fibras de colágeno, escasos vasos sanguíneos e infiltrado inflamatorio crónico leve.

Existen variedades periungueales y subungueales que muestran una patogénesis similar. Un único fibroma puede manifestarse en pacientes sin genodermatosis; sin embargo, cuando éstos son múltiples a nivel periungüeal podal, debe sospecharse esclerosis tuberosa o neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Von Recklinghausen).^{1,5}

Estos tumores se encuentran en 50% de los pacientes. Por lo general, aparecen a la edad de 12 a 14 años con crecimiento en número y tamaño progresivo en la etapa adulta a través de los años. Estas proliferaciones o neoformaciones lisas pueden llegar a medir aproximadamente 1 a 5 mm, desde color rosado a color piel (dependiendo si el patrón histológico es más angiomatoso o fibrótico, respectivamente), firmes, en ocasiones con puntas hiperqueratósicas o con alteraciones en el plato ungüeal, como surcos longitudinales, onicólisis y cromoniquia.^{1,2,5,6}

Se han descrito varias formas de manifestación: en formas de dientes de ajo, formas globosas, fusiformes, entre otras.²

Histopatología

El examen histológico muestra un tejido fibroepitelial, no encapsulado, se observa epidermis

con algunas zonas hiperqueratósicas, acantosis, hipergranulosis, engrosamiento de crestas interpapilares. En el centro de la lesión se observan fibroblastos y fibras de colágeno denso. Puede observarse una zona distal estrecha formada por fibras de colágeno laxo rico en vasos sanguíneos y la zona proximal formada por haces de colágeno denso con menos capilares.^{1,2,7}

Diagnóstico diferencial

La importancia de diagnosticarlo radica en la gran variedad de afecciones a la unidad de las uñas que generalmente son benignas, como fibroqueratomas, cicatrices queloides y tumores fibrosos digitales de la infancia; sin embargo, deben revisarse para descartar malignidad, como dermatofibrosarcoma, fibrosarcoma, melanoma, carcinomas epidermoides y, sobre todo, la aparición de éstos en neurofibromatosis tipo 1.^{1,2,5}

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica de los fibromas, que generalmente es satisfactoria. En algunos casos se requiere un enfoque más complejo para las lesiones que sobresalen del pliegue proximal.

Los fibromas subungueales requieren el despegamiento ventral del fibroma respecto a la lámina ungueal para proceder al corte de éste. El corte del fibroma se inicia desde lo proximal hacia lo distal en forma semielíptica. En algunas ocasiones debe valorarse la zona matricial para ver si no hay afección. La sutura que se prefiere es el monofilamento no absorbible en la zona más proximal y puntos de aproximación distales que en ocasiones tendrán que acompañarse de apósitos absorbentes y no adherentes. El retiro de puntos procede a los 12 días.²

Se han informado otras alternativas terapéuticas, como el láser CO₂, crioterapia y electrofulguración; sin embargo, la destrucción del tumor mediante electrofulguración u otras técnicas produce necrosis y suele dañar la matriz ungueal, por lo que no se recomiendan como tratamiento de primera línea.⁴

Existen pocos reportes de caso en el que la rapamicina por su acción en la vía mTOR (vía afectada por los genes TSC1 y TSC2 primordial para el crecimiento celular) ha sido exitosa en el tratamiento tópico de los fibromas; sin embargo, se requieren más estudios para su uso en esta enfermedad.⁸

La técnica quirúrgica debe realizarse cuidadosamente debido a reportes de altas recurrencias, por lo que se recomienda también tener un seguimiento estrecho en el paciente.²

DISCUSIÓN

Los fibromas ungueales forman parte de los criterios diagnósticos mayores de la esclerosis tuberosa. Sin embargo, para su diagnóstico definitivo se necesitan dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores. Un diagnóstico probable debe tener un criterio mayor y uno menor y uno posible un criterio mayor o más de dos menores (**Cuadro 1**).

El hecho de tener diversos fibromas ungueales o periungueales a los que se les descarte la posibilidad de causa por traumatismo, deben abordarse para descartar esclerosis tuberosa o neurofibromatosis tipo 1. En ocasiones se necesitan estudios complementarios de imagen u otra intervención para descartar otros criterios que serían importantes.

En nuestra paciente, debido a la existencia de fibromas ungueales múltiples y a los síntomas intestinales referidos en el interrogatorio por aparatos y sistemas, se realizó un ultrasonido abdominal que evidenció quistes renales y masas en el trayecto colónico. Gracias a la intervención del servicio de proctología se concluyó el diagnóstico de pólipos intestinales en el área del recto con lo que se estableció el diagnóstico con los criterios mencionados; al cumplir un criterio mayor y dos menores se concluyó e integró el diagnóstico. De acuerdo con los síntomas, pueden solicitarse estudios de gabinete, enlistados en el **Cuadro 2**.

CONCLUSIONES

La mayor parte de los tumores de la unidad ungueal son benignos; sin embargo, deben revisarse para descartar malignidad y su asociación con genodermatosis.

La existencia de múltiples fibromas ungueales es clave para realizar el abordaje correspondiente en búsqueda de esclerosis tuberosa, porque éstos pueden ser la primera y única manifestación cutánea de esta enfermedad. El diagnóstico es sencillo, pero existe poca información para su abordaje por falta de conocimiento.

Las enfermedades del aparato ungueal son todavía un área en progreso que necesita darse a conocer al médico general y al dermatólogo.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa (*National Tuberous Sclerosis Association, 1998*)⁹

Criterios mayores	Criterios menores
• Angiofibromas faciales o placas frontales • Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos • Manchas hipomelanóticas (tres o más) • Placas de Chagrin o Shagreen • Hamartomas retinianos nodulares múltiples • Tuberoides corticales* • Nódulo subependimario • Astrocitoma subependimario de células gigantes • Rabdomioma cardíaco, único o múltiple • Linfangiomatosis pulmonar† • Angiomiolipoma renal	• Pits múltiples en placa ungueal • Polipos rectales hamartomatosos • Quistes óseos (confirmación radiográfica) • Tractos migratorios en la sustancia blanca cerebral • Fibromas gingivales • Hamartoma no renal • Placa acrómica en retina • Lesiones cutáneas en confeti • Quistes renales múltiples

Diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.

Diagnóstico probable: un criterio mayor y uno menor.

Diagnóstico posible: un criterio mayor o más de dos menores.

* Cuando la displasia cortical cerebral y las vías de migración de la sustancia blanca cerebral ocurren juntas, deben contarse como una característica de la esclerosis tuberosa en lugar de dos.

† Cuando están presentes la linfangiomatosis y los angiomiolipomas renales, otras características de la esclerosis tuberosa deben estar presentes antes de que se asigne un diagnóstico definitivo.

Cuadro 2. Estudios complementarios recomendados para el estudio de la esclerosis tuberosa³

- Ecocardiografía en niños menores de cinco años
- Electrocardiograma para excluir defectos en la conducción y arritmias
- Ecografía renal para detección de enfermedad renal poliquística asociada con delecciones de TSC2 y PKD1. Con seguimiento a 5, 8, 12 y 16 años según corresponda.
- Electroencefalograma para la evaluación de convulsiones.
- Imagen de resonancia magnética craneal a los dos años de edad o más.
- Genotipado

REFERENCIAS

1. Chang P, Meaux T. Fibromas del aparato ungueal. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica* 2015; 13 (4): 347-350.
2. Jiménez M, Montaña P, Sanjuan A, García J, Reina M. Tratamiento quirúrgico del Tumor de Koënen: expresión podológica de la Esclerosis Tuberosa. *Rev Int Cienc Podol* 2014; 8 (2): 75-82.
3. Yates JR, Maclean C, Higgins JN, Humphrey A, le Maréchal K, Clifford M, et al. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: Presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011; 96 1020-1025. doi: 10.1136/adc.2011.211995
4. Lara A. Tumor de Koënen, presentación de un caso y tratamiento quirúrgico. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas* 2000; 21 (1-2): 81-85.
5. Aldrich CS, Hong CH, Groves L, et al. Acral lesions in tuberous sclerosis complex: insights into pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 244. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.042
6. Baran R, Bertrand R. Common nail tumors. *Dermatol Clin* 2006; 24 (3): 297. doi: 10.1016/j.det.2006.03.002
7. Andre J, Sass U, Theunis A. Diseases of nails. *McKee's pathology of the skin with clinical correlations*. 4th ed. Elsevier Saunders, 2011; 1051-1075.
8. Muzic JG, Kindle SA, Tollefson MM. Successful treatment of subungual fibromas of tuberous sclerosis with topical rapamycin. *JAMA Dermatol* 2014; 150 (9): 1024-1025. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.87
9. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. *National Tuberous Sclerosis Association. J Child Neurol* 1999; 14: 401-7. doi: 10.1177/088307389901400610

Mastitis tuberculosa: comunicación de un caso y sus manifestaciones cutáneas

Tuberculous mastitis: A case report and its cutaneous manifestations.

Karen Eurídice Martínez-Vargas,¹ Griselda Montes de Oca-Sánchez,² Reyna Karina López-Magallón,³ María Ivonne Arellano-Mendoza,⁴ Alexandro Bonifaz,⁵ Denisse Vázquez-González⁶

Resumen

ANTECEDENTES: La mastitis tuberculosa es una forma rara de manifestación extrapulmonar, incluso en regiones endémicas. Afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva, se manifiesta con un nódulo mamario, pocas veces doloroso, que puede confundirse con un absceso o carcinoma mamario. La citología por aspiración con aguja fina se ha convertido en la primera opción como herramienta diagnóstica en el estudio de lesiones mamarias, lo que permite iniciar el abordaje.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 36 años de edad, quien padecía dos dermatosis: una localizada, unilateral y asimétrica, que afectaba el tronco anterior en la mama izquierda, constituida por eritema, área de induración con tres lesiones nodulares, mamelonadas y trayectos fistulosos, con costras sanguíneas y melicéricas, escaso exudado sero-purulento y dolor a la palpación. La otra dermatosis era localizada, bilateral y simétrica, afectaba ambas extremidades inferiores en su cara antero-lateral. Estaba constituida por múltiples nudosidades y algunas manchas hipercrómicas. Tenían una semana de evolución y eran dolorosas. El estudio histopatológico mostró lesión en la dermis y reticular, conformando una reacción inflamatoria granulomatosa, constituida por infiltrado inflamatorio difuso, compuesto por linfocitos, fibroblastos, macrófagos y células gigantes multinucleadas.

CONCLUSIONES: No obstante la rareza de la mastitis tuberculosa, ésta debe considerarse ante una lesión mamaria con nódulos o abscesos con o sin fístulas que muestren poca o nula respuesta al tratamiento antibiótico convencional.

PALABRAS CLAVE: Mama; tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; mastitis; tuberculosis extrapulmonar.

Abstract

BACKGROUND: A tuberculous mastitis is a rare form of extrapulmonary presentation, even in endemic regions. It mainly affects women of reproductive age, presenting a breast nodule, rarely painful, that can be confused with an abscess or breast carcinoma. Fine needle aspiration cytology has become the first option as a diagnostic tool in the study of breast lesions, allowing the approach to be conducted.

CLINICAL CASE: A 36-year-old female patient, who suffered from two dermatoses: one localized, unilateral and asymmetric, which affected the anterior trunk in the left breast, consisting of erythema, area of induration with three nodular lesions, mamelonated and fistulous tracts, with blood and meliceric crusts, little sero-purulent exudate and tenderness. The other dermatosis was localized, bilateral and symmetrical, affecting the lower extremities on its anterolateral region. It consisted of multiple nodes and some hyperchromic spots. They had a week of evolution and were painful. Histopathological study resulted in lesion in the dermis and reticular, forming a granulomatous inflammatory reaction, consisting of a diffuse inflammatory infiltrate, composed of lymphocytes, fibroblasts, macrophages, and multinucleated giant cells.

CONCLUSIONS: Although tuberculosis mastitis is rare, it must be considered before a breast lesion with nodules or abscesses with or without fistulas that show little or no response to conventional antibiotic treatment.

KEYWORDS: Breast; Tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; Mastitis; Extrapulmonary tuberculosis.

¹ Residente de primer año de Dermatología.

² Dermatóloga adscrita al Servicio de Dermatología.

³ Residente de tercer año de Anatomía patológica.

⁴ Dermatooncóloga. Jefa del Servicio de Dermatología.

⁵ Servicio de Dermatología y Departamento de Micología.

⁶ Dermatóloga adscrita al Servicio de Dermatología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2019

Aceptado: diciembre 2019

Correspondencia

Denisse Vázquez González
tonalli.81@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Vargas KE, Montes de Oca-Sánchez G, López-Magallón RK, Arellano-Mendoza MI y col. Mastitis tuberculosa: comunicación de un caso y sus manifestaciones cutáneas. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 577-584.

ANTECEDENTES

La mastitis tuberculosa fue definida por Sir Astley Cooper en 1829 como la “inflamación escrofulosa en el seno de las mujeres jóvenes” y es una forma rara de tuberculosis extrapulmonar.¹ Se estima que representa 0.1% de las lesiones mamarias examinadas histológicamente, pero alcanza 3 a 4% en lugares como India y África, donde la enfermedad tiene incidencia alta. Afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva, multíparas y en periodo de lactancia.^{2,3} Esta enfermedad no tiene características clínicas definidas y ante la manifestación multifacética puede confundirse con un absceso o carcinoma mamario, ya sea clínica o radiológicamente. La citología por aspiración con aguja fina se ha convertido en la primera opción como herramienta diagnóstica en una variedad de enfermedades mamarias, que por estudios de rutina no pueda obtenerse una conclusión.⁴ El organismo causal más común es *Mycobacterium tuberculosis*; aunque se han notificado casos de micobacterias no tuberculosas que causan mastitis.⁵

Algunos estudios complementarios, como la prueba cutánea de tuberculina, el ensayo de liberación de interferón gamma, la radiografía de tórax, la tomografía computada y la biopsia abierta, pueden ayudar en el diagnóstico preciso de algunos casos. Mientras tanto, otros estudios de imagen, como la ecografía y mamografía no son suficientemente específicos para considerarse apoyo diagnóstico. Las nuevas modalidades de diagnóstico basadas en la detección de ácidos nucleicos mejoran la precisión y reducen el tiempo de diagnóstico. La quimioterapia antituberculosa sigue siendo la base del tratamiento, al menos durante seis meses y la intervención quirúrgica rara vez se requiere.^{1,6}

Comunicamos el caso de una paciente de 36 años de edad, multigesta, con diagnóstico inicial de mastitis bacteriana resistente a trata-

miento convencional, lo que obligó a descartar carcinoma mamario por biopsia. Se estableció diagnóstico histopatológico compatible con mastitis granulomatosa; con posterior inicio de tratamiento antituberculoso, con lo que obtuvo curación de las lesiones cutáneas.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 36 años de edad, residente de la Ciudad de México, ama de casa. Antecedentes gineco-obstétricos: embarazos: 5, cesáreas: 1 en 2016 (cursó con diabetes gestacional), abortos: 4. Fue atendida en el servicio de Dermatología en febrero de 2019, tenía dos dermatosis: 1. Dermatitis localizada, unilateral y asimétrica, que afectaba el tronco anterior en la mama izquierda. Estaba constituida por eritema, área de induración con tres lesiones nodulares, mamelonadas y trayectos fistulosos, con costras sanguíneas y melicéricas, escaso exudado seropurulento y dolor a la palpación. Inició un mes previo con aumento de volumen, eritema y dolor, por lo que requirió manejo intrahospitalario con sospecha de mastitis bacteriana, multitratada. 2. Dermatitis localizada, bilateral y simétrica, que afectaba ambas extremidades inferiores en su cara antero-lateral. Estaba constituida por múltiples nudosidades y algunas manchas hipercrómicas. Tenían una semana de evolución y eran dolorosas (**Figuras 1 y 2**). El estudio histopatológico mostró lesión en la dermis y reticular, conformando una reacción inflamatoria granulomatosa, constituida por infiltrado inflamatorio difuso, compuesto por linfocitos, fibroblastos, macrófagos y células gigantes multinucleadas (**Figuras 3 y 4**); el reporte de histopatología fue de mastitis granulomatosa. Asimismo, se efectuaron estudios de extensión para la evaluación de los nódulos y búsqueda de focos tuberculosos con radiografía simple de tórax (**Figura 5**), ultrasonido mamario y mastografía (**Figuras 6 y 7**). Debido a las características clínicas, histopatológicas y bajo la alta sospecha de mastitis tuberculosa nodular, el servicio de Neumología



Figura 1. Nódulos agrupados, de color marrón y rosado, firmes con fístulas en la mama izquierda.



Figura 2. Nudosidades en las extremidades inferiores.

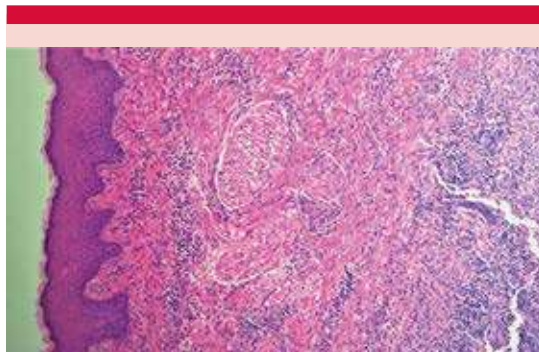


Figura 3. Granuloma tuberculoide en la dermis papilar y reticular.

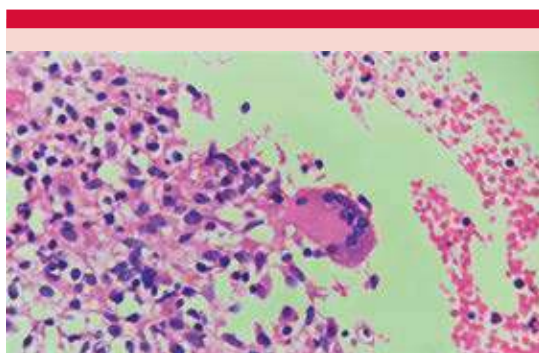


Figura 4. Fotomicrografía (40x). Célula gigante multinucleada.

indicó el tratamiento antituberculoso con Dotbal® (rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol). En noviembre de 2019 continuó con la fase de mantenimiento, mostrando mejoría clínica significativa, con alivio de las lesiones nodulares, sin exudado seropurulento, fístulas cerradas y cicatrices retráctiles (**Figura 8**); por tanto, en esta paciente, el diagnóstico también se consideró ante prueba terapéutica.

DISCUSIÓN

La mastitis tuberculosa es una enfermedad muy poco frecuente de localización extrapulmonar,



Figura 5. Radiografía simple de tórax (proyección antero-posterior).



Figura 6. Ultrasonido de mama izquierda con áreas hipoeoicas que sugieren cambios fibrosos, sin evidencia de colecciones o lesiones.

esta forma representa menos de 0.1% de las lesiones mamarias en países industrializados. Alcanza 3 a 4% en las regiones donde la enfermedad tiene incidencia alta, como en India

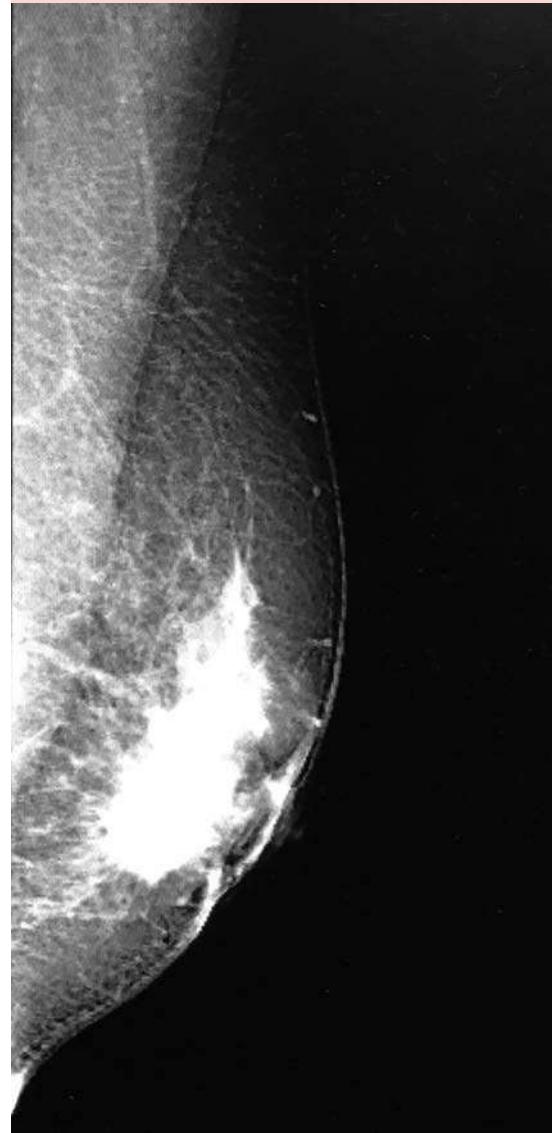


Figura 7. Mastografía con mastitis izquierda BI-RADS 2.

y África.^{2,3} Afecta a mujeres entre 20 y 40 años, en los hombres es poco común.⁶

La mama es inherentemente resistente a la tuberculosis primaria, excepto en el momento del embarazo y la lactancia.⁷ En el primer caso, se



Figura 8. Posterior a tratamiento antituberculoso (fase intensiva).

ha descrito la supresión de la respuesta proinflamatoria *T-helper* 1; en el caso de mujeres en periodo de lactancia, se ha atribuido al aumento del aporte sanguíneo a la mama y dilatación de conductos galactóforos; ambas condiciones confieren vulnerabilidad a lesiones y susceptibilidad a infecciones.^{2,8} Los factores de riesgo de la mastitis tuberculosa incluyen multiparidad, lactancia, traumatismo, antecedentes de mastitis supurativa y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Las vías de infección implicadas son: hematógena, linfática, propagación por contigüidad, inoculación directa o infección ductal.^{5,6}

Tewari y colaboradores⁹ clasificaron la tuberculosis mamaria en tres tipos basados en la manifestación y manejo: variedad nodular, enfermedad diseminada y absceso mamario. En la clasificación original de McKeown y su grupo¹⁰ incluyeron dos variedades adicionales: tipo

esclerosante y mastitis obliterante. La primera se caracteriza por fibrosis extensa, carece de supuración, hay esclerosis en la mama y retracción del pezón. La segunda se manifiesta con infección ductal, que conduce a la proliferación y fibrosis periductal, ocluyendo los conductos y produciendo dilataciones quísticas (mastitis quística). La variedad nodular es la forma de manifestación más común, a menudo indolora.⁶ El signo clínico común de la mastitis tuberculosa es un nódulo, con o sin fístula, por lo regular indoloro, seguido por inflamación y formación de abscesos, incluso puede imitar un carcinoma de mama.¹¹

En el periodo de 2002-2011 se realizó un estudio retrospectivo en Perú, en el que se recabaron 40 pacientes con diagnóstico de tuberculosis mamaria, encontrando sólo 29 casos confirmados, que correspondió a 2.9% de incidencia anual. La edad promedio fue de 32.8 ± 8.2 años, el número de embarazos fue de 2.3 ± 1.2 , 51.7% de las mujeres tenía sobrepeso y 13.8% obesidad. El 72.4% tenía tumor mamario, 31% nódulos dolorosos y 13.8% linfadenopatía axilar.¹² La localización más frecuente es en el cuadrante central o superior externo, probablemente se deba a la extensión frecuente de tuberculosis desde los ganglios axilares a la mama.^{2,5} La infección visceral (pulmonar o extrapulmonar) rara vez se asocia con afectación cutánea concomitante. La mayoría de los pacientes con tuberculosis mamaria no manifiestan síntomas pulmonares o sistémicos.^{11,13} La tuberculosis mamaria puede considerarse primaria cuando no existe otro foco demostrable y secundaria cuando una lesión preexistente se encuentra en otro lugar.⁴

El diagnóstico de mastitis tuberculosa es por exclusión; suele estar precedido por la alta sospecha clínica, la confirmación histopatológica o microbiológica de las lesiones y respuesta a tratamiento antituberculoso.^{14,15} Aunque la prueba de la tuberculina (PPD) es la más utilizada, su

especificidad y valor predictivo positivo son bajos. Por tanto, se considera obsoleta para algunas personas. El ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) es una nueva prueba que detecta a éste como respuesta producida por los linfocitos T después de la estimulación por antígenos específicos como primer antígeno secretado por objetivo 6 (ESAT-6) y la proteína de filtrado de cultivo (CFP-10), codificada por un segmento genómico exclusivo de *M. tuberculosis*.⁶

Algunos estudios complementarios de imagen, como la radiografía de tórax, pueden evidenciar una lesión tuberculosa activa o latente en los pulmones, calcificaciones agrupadas en la axila, o ambas, lo que sugiere la posibilidad de tuberculosis ganglionar. La mamografía muestra hallazgos como textura estromal gruesa con o sin tejido mamario, mal definida y engrosamiento cutáneo, que no son específicos para establecer el diagnóstico. En la tuberculosis nodular suele verse un área redonda y densa con márgenes difusos, sin el signo clásico de halo encontrado en el fibroadenoma.¹⁶ En la ecografía las lesiones por tuberculosis no muestran hallazgos específicos, se observan como masas heterogéneas, hipoeoicas, con bordes irregulares con ecos en su interior o en ocasiones lesiones quísticas de pared gruesa que muestran septos en su interior con realce acústico posterior.¹⁷ En un estudio Sakr y colaboradores¹⁸ encontraron lesiones que simulan tumores malignos (30%), masas con bordes lisos (40%), adenopatía axilar o intramamaria (40%), densidad asimétrica y ectasia de los conductos (30%), engrosamiento de la piel, retracción del pezón y macrocalcificación (20% cada uno). La tomografía computada se utiliza para determinar el daño de la pared torácica en pacientes con un nódulo mamario adherido a planos profundos. La resonancia magnética de la mama puede revelar una lesión de intensidad de señal brillante suave o irregular en imágenes ponderadas en T2 que sugieren un absceso mamario. Los hallazgos son inespecíficos.^{5,18}

La citología por aspiración con aguja fina es una herramienta importante para el diagnóstico de la tuberculosis mamaria, además, es sencilla y barata. La histopatología de la lesión identifica una inflamación granulomatosa crónica con necrosis caseosa y células gigantes de tipo Langhans, lo que contribuye al diagnóstico en la mayoría de los casos.^{1,3}

En Perú, Celedonio y su grupo¹⁹ comunicaron tres casos de tuberculosis mamaria, haciendo referencia al diagnóstico histopatológico compatible con proceso inflamatorio crónico granulomatoso, consistente con causa tuberculosa. Todos los casos tuvieron evolución favorable postratamiento antituberculoso y quirúrgico.¹²

La detección del bacilo puede observarse en alrededor de 25% de los pacientes; sin embargo; la limitación de la microscopia es que la muestra debe contener 5000-50,000 bacilos/mL para que el frotis sea positivo. Aproximadamente 73% de los casos de tuberculosis mamaria pueden diagnosticarse con citología por aspiración con aguja fina cuando están presentes granulomas de células epitelioides y necrosis. La demostración fallida de necrosis en citología por aspiración con aguja fina no excluye la tuberculosis en vista de la pequeña cantidad de la muestra recolectada y examinada.^{5,6}

El cultivo de *M. tuberculosis* es el patrón de referencia para el diagnóstico de tuberculosis; a menudo es negativo debido a la naturaleza paucibacilar de la tuberculosis mamaria.⁵ La identificación se realiza mediante tinción de Ziehl-Neelsen. Sin embargo; estos métodos tienen baja sensibilidad y poca especificidad.¹⁴

Se han descrito otras pruebas moleculares, como las de amplificación de ácido nucleico (NAAT), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que confieren alta sensibilidad y eficacia en muestras paucibacilares (puede detectar 10 bacilos/mL) y

puede ser útil para la evaluar la respuesta al tratamiento. La transcriptasa PCR (RT-PCR) permite diferenciar *M. tuberculosis* viables, no viables y vigilar la resistencia a fármacos. La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) por medio de microscopía directa permite la diferenciación de *M. tuberculosis* de otras micobacterias. Xpert MTB/RIF permite la detección del bacilo y la resistencia a rifampicina. El sistema GeneXpert tiene sensibilidad de 81% y especificidad de 99%.⁶

El diagnóstico diferencial de la tuberculosis mamaria es el absceso bacteriano de la mama y la mastitis, el carcinoma de mama, la sarcoidosis, la infección por hongos y otras enfermedades granulomatosas.¹

La quimioterapia antituberculosa (ATT) sigue siendo la piedra angular del tratamiento. No hay pautas específicas disponibles para la quimioterapia de la mastitis tuberculosa y la terapia sigue generalmente los esquemas prescritos para tratar la tuberculosis pulmonar. La tasa de éxito de la terapia médica se acerca a 95% en la mayoría de las series con seis meses de terapia antituberculosa, incluyendo dos meses de terapia intensiva (isoniazida 300 mg, rifampicina, 450 mg, pirazinamida 1500 mg y etambutol 800 mg) y cuatro meses de terapia de mantenimiento (isoniazida y rifampicina). Algunos autores prefieren el régimen de nueve meses (dos meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol y siete meses de isoniazida y rifampicina) debido a la tasa de recaída más baja.^{5,6}

La tuberculosis mamaria parece tener buen pronóstico, aunque no hay directrices específicas para su tratamiento y la duración óptima no está clara, aún faltan criterios objetivos para evaluar la respuesta.⁸

Ante la falta de identificación de *M. tuberculosis*, puede hacerse la prueba terapéutica con ATT, esperando adecuada respuesta; no

obstante, debe considerarse otra micobacteria no tuberculosa, como *Mycobacterium kansasii* porque de manera similar a ese agente, expresa análogos de ESAT-6 y CFP-10. Es susceptible a isoniazida, rifampicina, etambutol, claritromicina, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, pero es intrínsecamente resistente a la pirazinamida.¹³

La intervención quirúrgica rara vez se requiere y está reservada para drenar abscesos fríos o para la escisión de nódulos residuales.^{6,20}

En nuestro caso, la mama fue el único sitio afectado sin evidencia de otro foco tuberculoso en la exploración física ni en estudios de imagen. No se realizó prueba de Gene-Xpert ni PCR debido a la limitación del recurso. Se decidió iniciar tratamiento conservador con Dotbal® con alivio de las lesiones cutáneas.

CONCLUSIONES

Ante la rareza de la mastitis tuberculosa ésta debe considerarse ante una lesión mamaria con nódulos o abscesos con o sin fístulas que muestren poca o nula respuesta al tratamiento antibiótico convencional.

REFERENCIAS

1. Shrestha A, Gautam K, Pyakurel D, et al. Breast tuberculosis, a rare entity. IDCases. 2019; 15: e00530. doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00530
2. Strazzanti A, Trovato C, Gangi S, et al. Breast tuberculosis cases rising in Sicily. Int J Surg Case Rep 2018; 53: 9-12. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.09.048
3. Marinopoulos S, Lourantou D, Gatzionis T, et al. Breast tuberculosis: Diagnosis, management and treatment. Int J Surg Case Rep 2012; 3: 548-50. doi: 10.1016/j.ijscr.2012.07.003
4. Sinha RTK, Dey A, Agarwal S. Tuberculous mastitis diagnosed on cytology case report of a rare entity. J Cytol 2017; 34: 162-164. doi: 10.4103/0970-9371.208113
5. Thimmappa D, Mallikarjuna MN, Vijayakumar A. Breast tuberculosis. Indian J Surg 2015; 77 (Suppl 3): 1378-84. doi: 10.1007/s12262-015-1272-1

6. Sinha R, Rahul. Breast tuberculosis. Indian J Tuberc 2019; 66: 6-11. doi: 10.1016/j.ijtb.2018.07.003
7. Adeiza MA, Yusuf R, Liman AA, et al. Tuberculosis of the breast: An initial presentation of the metabolic syndrome with type 2 diabetes mellitus in a young Nigerian woman. Case Rep Infect Dis 2016; 2016: 5485862. doi: 10.1155/2016/5485862
8. Quaglio G, Pizzol D, Bortolani A, et al. Breast tuberculosis in men: A systematic review. PLoS One 2018; 13 (4): e0194766. doi: 10.1371/journal.pone.0194766
9. Tewari M, Shukla HS. Breast tuberculosis: diagnosis, clinical features & management. Indian J Med Res 2005; 122: 103e110.
10. McKeown KC, Wilkinson KW. Tuberculous disease of the breast. BJS 1952; 39: 420-9. doi.org/10.1002/bjs.18003915705
11. Biswas SC, Banerjee JL, Sahu CR. Tuberculosis of the female breast: A Case report. Biomed J Sci & Tech Res 2018; 6: 5489-91 doi: 10.26717/BJSTR.2018.06.001403
12. Gonzales-Muro DJ, Campos-Siccha G, Ramírez-Gutiérrez R. Características clínicas de la tuberculosis mamaria en pacientes atendidas en un servicio de ginecoobstetricia, 2002- 2011. Rev Per Ginecol Obstet 2013; 59: 107-114.
13. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martínez AF, et al. Cutaneous Mycobacterial Infections. Clin Microbiol Rev 2018; 32. doi: 10.1128/CMR.00069-18
14. Asjad B, Ali M, Naeem BK, et al. Breast abscess and tuberculosis and its diagnostic challenges: A two-year prospective study in Karachi, Pakistan. Cureus 2019; 11: e5909. doi:10.7759/cureus.5909
15. Kumar R, Kshetrimayum S, Garg R. Primary tuberculosis of breast: A rare presentation. JCR 2017; 7: 127-9.
16. Schnarkowski P, Schmidt D, Kessler M. Tuberculosis of the breast. US, mammographic, and CT findings. J Comput Assist Tomogr 1994; 18: 970-1. doi: 10.1097/00004728
17. Tuncbilek N, Karakas H, Okten O. Imaging of granulomatous mastitis: assessment of three cases. Breast 2004; 13: 510-4. doi: 10.1016/j.breast.2004.07.007
18. Sakr AA, Fawzy RK, Fadaly G, Baky MA. Mammographic and sonographic features of tuberculous mastitis. Eur J Radiol 2004; 51: 54-60. doi: 10.1016/S0720-048X(03)00230-4
19. Celedonio M, Espino M, Angelino B, et al. Tuberculosis mamaria. Ginecol Obstet 2000; 46: 279-80.
20. Singal R, Bala J, Gupta S, et al. Primary breast tuberculosis presenting as a lump: a rare modern disease. Ann Med Health Sci Res 2013; 3: 110-2. doi: 10.4103/2141-9248.109470

AVISO IMPORTANTE

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

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

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



Piloleiomioma

Piloleiomyoma.

Adalid Yakelin Morales-Miranda,¹ Beatriz Reyes-Juárez,² Alma Delia Robles-Carrera³

Resumen

ANTECEDENTES: Los leiomiomas son tumores cutáneos poco frecuentes que se dividen en función del músculo liso de origen. El leiomioma cutáneo más común es el leiomioma piloso en 3-5%, seguido de angioleiomiomas y leiomiomas genitales. Predomina en mujeres, es más frecuente en el tronco y las extremidades. Suelen manifestarse como lesiones múltiples y pueden estar asociados con síndromes o malignidad.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 46 años con histerectomía por miomatosis uterina y antecedente familiar (padre) con piloleiomiomatosis.

CONCLUSIONES: Ante la leiomiomatosis pilar debe realizarse un interrogatorio dirigido en cuanto a los antecedentes familiares e iniciar el abordaje en busca de síndromes asociados en caso de mujeres con leiomiomas uterinos y cáncer renal.

PALABRAS CLAVE: Piloleiomioma; tumor cutáneo; leiomioma cutáneo; cáncer renal.

Abstract

BACKGROUND: Pilar leiomyoma is a rare skin tumor, which is divided according to the smooth muscle from which it is originated. The most common cutaneous leiomyoma is the pilar leiomyoma in 3-5%, followed by angioleiomyomas and genital leiomyomas. It's more common in women, being more frequent in the trunk and extremities. They usually present as multiple lesions and may be associated to syndromes or malignancy.

CLINICAL CASE: A 46-year-old female patient, with hysterectomy due to uterine myomatosis and her father with pilar leiomyoma.

CONCLUSIONS: In a patient with pilar leiomiomatosis a directed questioning regarding family history must be done and initiate the approach in search of associated syndromes in the case of women with uterine leiomyomas and kidney cancer.

KEYWORDS: Pilar leiomyoma; Skin tumor; Cutaneous leiomyoma; Kidney cancer.

¹ Dermatóloga tricóloga, Unidad de Especialidades Médicas. Profesora de pregrado y posgrado.

² Residente de primer año del curso de Dermatología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

³ Dermatóloga, Unidad de Especialidades Médicas. Profesora de pregrado. Universidad del Ejército y Fuerza Aérea Mexicanos, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2019

Aceptado: diciembre 2019

Correspondencia

Adalid Yakelin Morales Miranda
morayami05@hotmail.com.mx

Este artículo debe citarse como

Morales-Miranda AY, Reyes-Juárez B, Robles-Carrera AD. Piloleiomioma. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 585-588.

ANTECEDENTES

Los leiomiomas cutáneos son tumores originados del músculo liso, se consideran una enfermedad poco frecuente de carácter hereditario y asociada con varios trastornos. Se dividen en función del músculo liso donde se originan y por sus características clínico-patológicas. Los leiomiomas pilosos, también llamados piloleiomiomas, son el subtipo más común de leiomiomas cutáneos (3 a 5%),¹ seguidos de los angioleiomiomas y los leiomiomas genitales.¹⁻³

En 1854 Rudolf Virchow fue la primera persona en denominar esta dermatosis *tuberculum dolorosum*, en 1973 se describió por primera vez con una afección hereditaria denominada síndrome de Reed (asociación entre piloleiomiomas y miomas uterinos) y en 2001 se describió el síndrome de leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 46 años de edad, ama de casa, que acudió a nuestro servicio por tener "bolitas" en el tronco y la extremidad superior derecha de tres años de evolución, pruriginosas, con aumento en tamaño y número con el paso del tiempo (**Figura 1**).

Tenía el antecedente de diabetes mellitus tipo 2, histerectomía a los 28 años secundaria a miomatosis uterina. Antecedente familiar de padre con lesiones de las mismas características. A la exploración se observó una dermatosis diseminada al tronco anterior y la extremidad superior derecha, bilateral, asimétrica, constituida por una decena de neoformaciones semiesféricas, de 3 a 4 mm de diámetro, de color marrón violáceo, con bordes bien definidos, de consistencia firme, superficie lisa y brillante, no adheridas a planos profundos y con tendencia a agruparse en un patrón lineal. Se realizó una biopsia por escisión por técnica de



Figura 1. Numerosas neoformaciones semiesféricas, de 3 a 4 mm de diámetro, de color marrón violáceo, con bordes bien definidos, de consistencia firme.

huso, en la que se observó una proliferación no encapsulada de tejido muscular que se desprendía del tejido piloerector, con fascículos musculares entrelazados con células fusiformes y puntas romas, lo que llevó al diagnóstico de piloleiomioma (**Figuras 2 a 4**). Se enviaron estudios de escrutinio como ultrasonido renal sin evidencia de masas o quistes y pruebas séricas de laboratorio para evaluar la función renal (examen general de orina y química sanguínea) que estuvieron dentro de parámetros normales.

DISCUSIÓN

El piloleiomioma deriva del músculo piloerector de la unidad sebácea. La incidencia se desconoce, afecta a uno y otro sexo por igual con

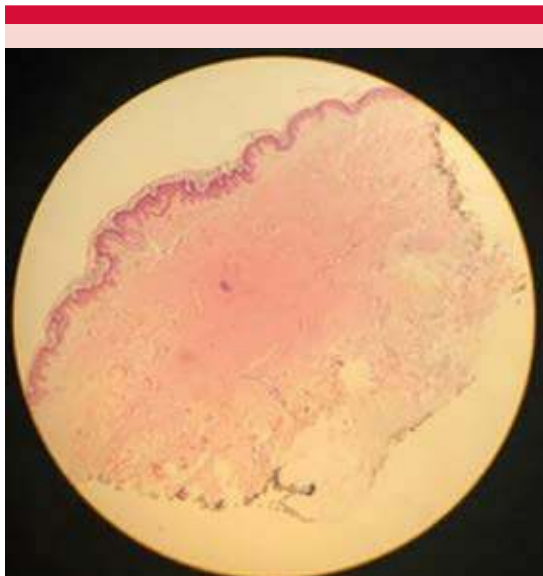


Figura 2. Corte histológico teñido con H&E. Tumora- ción dérmica no encapsulada mal definida.

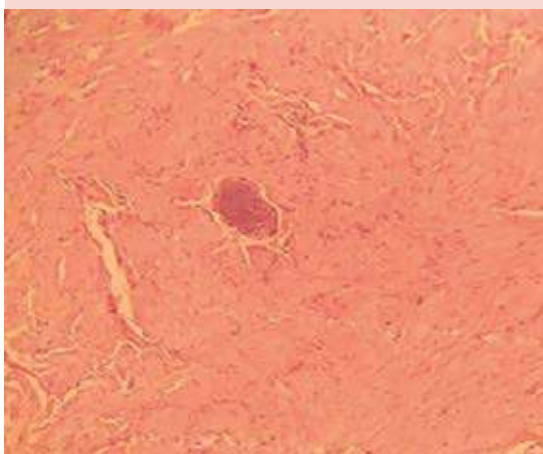


Figura 3. 10 X. Haces de músculo liso que forma fascículos entrelazados de células fusiformes.

predominio en mujeres con edad media de 25 a 30 años y se ha documentado que en 70 a 98% de las mujeres puede asociarse con miomas uterinos (síndrome de Reed).⁴

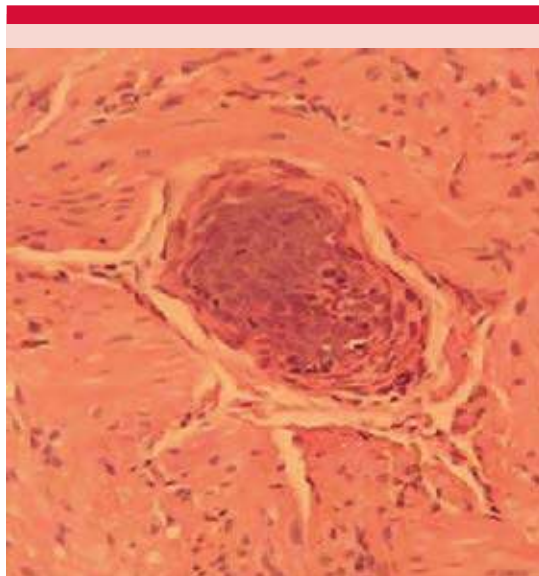


Figura 4. 40x. En el centro un remanente de pelo, alre- dedor se observan células de músculo liso, fusiformes y punta roma, sin mitosis ni atipias.

La topografía más frecuente del piloleiomioma es el tronco y las extremidades, sobre todo en las superficies extensoras y puede manifestarse como lesiones múltiples hasta en 80% o como lesiones solitarias. Puede seguir las líneas de Blaschko, ser lineal, segmentario o zosteriforme. Se distingue por neoformaciones papulonodula- res, de consistencia firme, de color pardo rojizo o del color de la piel, que pueden medir desde varios milímetros hasta 2 cm de diámetro. En 90% de los casos son dolorosas secundarias al frío, la presión o emoción.^{2,4}

El diagnóstico definitivo se establece únicamente con biopsia, que puede evidenciar epidermis sin afectación y dermis con fascículos entrelazados de células fusiformes.¹⁻³

El tratamiento de primera línea de las lesiones solitarias sintomáticas es la escisión quirúrgica, con márgenes de seguridad de 2 a 3 mm en sentido lateral y profundo.^{2,4,5}

En caso de múltiples leiomiomas sintomáticos que abarcan una gran área, la escisión quirúrgica puede no ser factible. Se ha reportado que estas lesiones sin tratamiento continúan creciendo, con aparición de nuevas lesiones. La tasa de recurrencia en las lesiones múltiples es de 50% que varía de seis semanas a más de 15 años después de la escisión.^{2,4,5}

El piloleiomioma puede asociarse con algunos síndromes y malignidad. El síndrome de Reed se distingue por múltiples leiomiomas cutáneos con leiomiomas uterinos, es de herencia autosómica dominante con penetrancia variable, con mayor incidencia en mujeres entre 20 y 35 años. El síndrome de cáncer renal y leiomiomatosis hereditaria se conforma por leiomiomas cutáneos, leiomiomas uterinos y cáncer renal, es de herencia autosómica dominante principalmente asociado con piloleiomiomas familiares y afecta a pacientes entre 25 y 45 años. Se han descrito 180 familias en todo el mundo afectadas en Europa del este. Está relacionada con la mutación en la enzima fumarato hidratasa que desempeña actividad de supresión tumoral con la secundaria aparición de tumores renales unilaterales, principalmente carcinoma papilar renal y carcinoma del conducto colector.^{4,6} Esta mutación se relaciona con leiomiomas uterinos en 55 a 83%,⁴ y en 1 a 2%⁴ con el síndrome de carcinoma papilar renal tipo II.^{4,6-8}

Es importante realizar el abordaje oportuno y la detección temprana para descartar la asociación de cáncer renal.

CONCLUSIONES

Ante la leiomiomatosis pilar debe realizarse un interrogatorio dirigido en cuanto a los antece-

des familiares e iniciar el abordaje en busca de síndromes asociados en caso de mujeres con leiomiomas uterinos y cáncer renal.

En el caso de nuestra paciente, por el antecedente familiar y la histerectomía secundaria a miomatosis uterina, se realizó el abordaje con ultrasonido renal sin encontrar anomalías, en este caso el tratamiento debe enfocarse a los síntomas porque el dolor puede contribuir significativamente a la morbilidad en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Anand P, Sarin N, Khurana VK. Asymptomatic cutaneous pilar leiomyoma: a rare and distinct entity. *Int J Current Med Pharmaceut Res* 2017; 3 (12): 2800-2802.
2. Deyrup A. Smooth muscle tumor. In: Folpe, Andrew L, Carrie Y. Bone and soft tissue pathology. 12th ed. Elsevier; 2010; 119-130.
3. Akay BN, Boyvat A, Heper AO, Unlu E. Congenital pilar leiomyoma. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (5): S102-4. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.030
4. Bernárdez Y, Cabrera GC, Curbelo M, Díaz D. Leiomioma cutáneo múltiple no familiar. Presentación de caso Non familiar multiple cutaneous leiomyoma. *Case presentation. MediSur* 2018; 16 (5): 728-732.
5. Lucile EW, Ross ML, Murad A. Neoplasias e hiperplasias de origen muscular y neural. In: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K. 9. Fitzpatrick. *Dermatología en medicina general*. 8^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2014; 14.
6. Elgendy A, Alshawadfy E, Ali E. Pilar leiomyoma located on the back: A case report. *Clin Exp Dermatol Res* 2015; 6 (3): 1-3. 10.4172/2155-9554.1000281
7. Del Cerro M, Candau FA, Rueda Gómez M, Herrera M, Sánchez Yus E, Robledo A. Leiomiomas cutáneos familiares asociados a miomas uterinos. Presentación de una familia y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 1995; 86: 377-82.
8. Valdivia Z, Tolentino J, Galarza V, Vela C. Leiomiomatosis cutánea y uterina: síndrome de Reed. *Folia Dermatol* 2009; 20: 32-4.

Sobreposición de manifestaciones cutáneas por sífilis en un paciente con infección por VIH

Syphilitic skin manifestations overlap in an HIV-infected patient.

Mónica Fernández-Sánchez, Raúl Eduardo Pérez-Meléndez, Gustavo Reyes-Terán

Resumen

ANTECEDENTES: La sífilis tiene gran variedad de manifestaciones en los pacientes con infección por VIH. Históricamente, la infección se divide en tres fases clínicas bien descritas; sin embargo, existen reportes de sobreposición de estas fases en pacientes con esta coinfección. El mecanismo de sobreposición no está bien dilucidado, pero existen teorías, como la persistencia del chancro primario y la evolución rápida de la infección a fases tardías.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 36 años con infección por VIH, ingresado a nuestro servicio de infectología debido a infección ocular por *Treponema pallidum* con una variedad de manifestaciones mucocutáneas correspondientes a sífilis primaria y secundaria.

CONCLUSIONES: La gran variabilidad clínica de la sífilis representa un reto en su diagnóstico y obliga a hacer un abordaje completo en el paciente con sospecha de padecerla, lo que es especialmente importante en el paciente con VIH debido a los reportes de un curso más rápido y agresivo en esta coinfección.

PALABRAS CLAVE: Sífilis; VIH; coinfección; alopecia.

Abstract

BACKGROUND: Syphilis has a wide variety of manifestations in HIV-infected patients. Typically, the infection is divided in three well-described clinical stages; however, there are reports of stage overlapping in patients with this coinfection. The mechanism of this overlap has not been well described, but there are theories which include the persistence of the primary chancre and a fast progression to latter stages.

CLINICAL CASE: A 36-year-old male patient with HIV infection, admitted to the infectology service because of *Treponema pallidum* ocular affection with a variety of mucocutaneous manifestations correspondent to primary and secondary syphilis.

CONCLUSIONS: The great clinical variability of syphilis represents a diagnostic challenge and makes to do a complete approach in the patients with suspicion of having it, which is specially important in the patient with HIV infection due to the reports of a faster and more aggressive course in this coinfection.

KEYWORDS: Syphilis; HIV; Coinfection; Alopecia.

Departamento de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2019

Aceptado: octubre 2019

Correspondencia

Mónica Fernández Sánchez
monica.fernandez@cieni.org.mx

Este artículo debe citarse como

Fernández-Sánchez M, Pérez-Meléndez RE, Reyes-Terán G. Sobreposición de manifestaciones cutáneas por sífilis en un paciente con infección por VIH. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 589-594.

ANTECEDENTES

La coinfección de sífilis y VIH es frecuente, se ha reportado incremento en la incidencia de esta infección por *Treponema pallidum* en pacientes seropositivos independientemente de su estado virológico e inmunológico, sin estar asociado con incremento similar en la incidencia de otras enfermedades de transmisión sexual.¹ La existencia de un cuadro clínico alterado en estos reportes ha motivado la creación de hipótesis nuevas que incluyen que el tratamiento antirretroviral (TAR) podría estar vinculado con una alteración de las respuestas inmunitarias innata y adquirida llevando al incremento en la susceptibilidad a la infección por *T. pallidum* en pacientes que reciben este tratamiento, incluidos los usuarios de profilaxis preexposición.² A pesar de que la historia natural de la sífilis se ha dividido en tres fases clínicas bien descritas, se ha documentado que los pacientes con coinfección por VIH pueden tener sobreposición de las mismas en, incluso, 25% de los casos, como en nuestro paciente.³ Estos reportes incluyen casos de persistencia del chancro primario acompañado de manifestaciones de sífilis secundaria, ocular o neurosífilis, incluso reportes de progresión rápida a sífilis terciaria. Sin embargo, un estudio realizado en 2001 describió que este fenómeno es poco frecuente, pero posible aun en pacientes sin infección por VIH.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 36 años con diagnóstico de infección por VIH desde 2010 en tratamiento de forma irregular con emtricitabina, tenofovir, disoproxil fumarato, darunavir y ritonavir. Tras una evaluación oftalmológica ajena a nuestra institución con motivo de disminución progresiva de la agudeza visual, se reportó hallazgo de coroiditis y vitritis de ambos ojos compatible con infección por *T. pallidum*, asociado con

suspensión del tratamiento antirretroviral durante tres meses. Fue referido al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas donde se decidió su ingreso para tratamiento parenteral con penicilina intravenosa.

Durante su hospitalización se solicitó interconsulta al servicio de Dermatología debido a la existencia de placas hiperpigmentadas asintomáticas en las palmas y las plantas de seis semanas de evolución asociadas con parches alopecicos difusos que afectaban la piel cabelluda, las cejas y las pestañas. Como antecedente de importancia, el paciente tuvo síndrome inflamatorio por reconstitución inmunológica por criptococosis meníngea en 2010, tratada por los servicios de neurología e infectología con anfotericina B liposomal de forma intrahospitalaria y fluconazol de manera ambulatoria, con seguimiento adecuado y alivio completo del cuadro.

Al momento de la interconsulta se evidenciaron parches de alopecia irregular distribuidos de forma difusa en toda la piel cabelluda (**Figura 1A**) asociados con parches pequeños de madarosis que afectaban las cejas y las pestañas de forma bilateral (**Figura 1B**), placas hiperpigmentadas en las palmas y las plantas caracterizadas por lesiones maculares confluentes asociadas con lesiones descamativas periungueales, placas elevadas verrugosas de aproximadamente 5 cm de diámetro limitadas a la región genital, compatibles con condilomas planos y una úlcera de bordes regulares, fondo limpio, indolora, en el paladar blando con tiempo de evolución desconocido (**Figura 2**). Durante la exploración se evidenció, además, linfadenopatía cervical en triángulo posterior de aproximadamente 2 cm en su diámetro mayor, móvil, no doloroso, de tiempo de evolución desconocido. En ese momento, contábamos con un VDRL reactivo con dilución 1:32, carga viral de 323,829 copias/mL (5.51 log) y conteo de linfocitos CD4+ de 48 células/ μ L.



Figura 1. Alopecia por secundarismo sifilítico. **A.** Parches difusos de alopecia con patrón típico en mordeduras de ratón que afecta la piel cabelluda y se asocia con una base eritematosa, signo del tirón (*pull-test*) negativo y sin hallazgos adicionales a la tricoscopia. **B.** Madarosis difusa de cejas y pestañas.

Como parte del abordaje del paciente se realizó una punción lumbar previo al inicio de tratamiento, que reportó leucocitos y proteínas dentro de parámetros normales, VDRL no reactivo y antígeno para *Cryptococcus* negativo. Las biopsias de ganglio cervical y del área ulcerada en la mucosa de paladar blando reportaron reacción linfoplasmocitaria en ambas compatibles con sífilis.

Se indicó tratamiento sistémico con penicilina G benzatínica intravenosa a razón de 2.5 millones de unidades por día durante 14 días debido a la afección ocular. El paciente tuvo adecuada



Figura 2. Úlcera blanda, indolora, de bordes eritematosos regulares y una base limpia que afecta el paladar blando consistente con un chancro sifilítico de la fase primaria de la infección.

respuesta al tratamiento con mejoría de la agudeza visual durante el internamiento, no tuvo reacción de Jarisch-Herxheimer y fue dado de alta al terminar el esquema indicado. Durante su seguimiento se aliviaron las manifestaciones dermatológicas y oftalmológicas sin secuelas, con repoblación del pelo en la piel cabelluda, las cejas y las pestañas, así como adecuada agudeza visual un mes después del egreso hospitalario. Se reinició el TAR con el esquema previamente indicado tras la exclusión de resistencias generadas a causa de las múltiples suspensiones al tratamiento, logrando control virológico y reconstitución inmunológica.

DISCUSIÓN

La sífilis es una de las enfermedades infecciosas mejor descritas que típicamente se divide en tres fases clínicas características. Definida como una infección bacteriana crónica por la espiroqueta *Treponema pallidum*, tiene gran

variedad de manifestaciones que dificultan su diagnóstico, por lo que se conoce como la gran imitadora. Su estudio resulta importante debido a que constituye causa de morbilidad significativa, con efectos adversos importantes durante el embarazo y aceleración de la transmisión del VIH. En los últimos años, se ha reportado incremento importante en la incidencia de esta infección, que se ha relacionado principalmente con hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y con la infección por VIH, así como con la administración de tratamiento profiláctico en estos pacientes. En países industrializados, esta infección tiene transmisión limitada a redes sociales y sexuales establecidas, lo que condiciona que 15 a 20% de los pacientes con diagnóstico de sífilis temprana hayan tenido la infección con anterioridad, lo que se correlaciona con nuestra práctica clínica dentro del instituto.⁵

La historia natural de esta infección es la de una enfermedad crónica con gran variabilidad en su manifestación clínica, caracterizada por tres fases bien definidas y periodos asintomáticos o latentes de baja transmisibilidad. Sin embargo, se ha reportado que esta infección puede tener un curso diferente, incluida una respuesta alterada al tratamiento en pacientes con infección por VIH. Esto ha sido material de estudio para algunos investigadores; sin embargo, no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos poblacionales.¹ Por lo general, la enfermedad tiene una infección primaria caracterizada por una lesión ulcerativa generalmente única, de bordes duros, bien delimitada, fondo limpio e indolora de aparición en el sitio de inoculación después de dos a tres semanas del contacto de riesgo. Seguido de esto se pasa a una fase secundaria con gran variedad de manifestaciones que incluyen exantema macular eritematoso o cobrizo de predominio en las palmas y las plantas, lesiones elevadas de tipo verrugoso en áreas húmedas, parches alopecicos, lesiones pustulares, papulares, descamativas, entre otras.⁶ Esto gene-

ralmente se asocia con síntomas constitucionales como malestar, mialgias, dolor de garganta, cefalea y fiebre de bajo grado. De igual manera, esta fase muestra alivio sin tratamiento tras dos a tres semanas de evolución, pasando a una fase asintomática o latente de duración variable donde el único método diagnóstico son las pruebas serológicas; sin embargo, 25% de estos pacientes pueden tener secundarismo recurrente que nuevamente se vuelve potencialmente transmisible. Históricamente, se ha descrito que un tercio de los pacientes puede tener una fase terciaria de la infección tras años a décadas de la primoinfección, con tres posibles variables que incluyen la neurosífilis tardía, la sífilis cardiovascular y la sífilis gomatosas.⁵

La evaluación de la historia natural de esta infección crónica en un paciente con infección por VIH resulta difícil debido a su gran variabilidad clínica y la posibilidad de alteraciones en la evolución típica de la misma por los efectos inmunológicos provocados por la infección viral. Debido a que las manifestaciones clínicas de la sífilis dependen en gran proporción de la respuesta inmunológica del huésped, la inmunodeficiencia celular provocada por el VIH podría explicar esta aún mayor variabilidad en la progresión de la infección.¹ Entre las alteraciones evolutivas reportadas en esta población se incluye persistencia mayor del chancro primario que puede confluir con las manifestaciones del secundarismo sífilítico, la rápida progresión a fases más avanzadas de la enfermedad como la neurosífilis y la sífilis ocular, así como la aparición de manifestaciones no tan comunes como úlceras múltiples y de gran tamaño y mayor predisposición a manifestar reacción de Jarisch-Herxheimer con el tratamiento con penicilina.^{4,7} Sin embargo, resulta difícil evaluar objetivamente las diferencias en la evolución de estos pacientes debido a la ausencia de centros clínicos que permitan la atención a pacientes con sífilis con y sin el diagnóstico de la infec-

ción por VIH para realizar una comparación estadística eficaz.

El diagnóstico de neurosífilis, incluida la sífilis ocular, resulta un reto en la población con esta coinfección. Esto debido a que el diagnóstico se basa en la existencia de alteraciones neurológicas clínicas asociadas con hallazgos típicos en el líquido cefalorraquídeo que incluyen pleocitosis, hiperproteíorraquia y alteraciones en las pruebas no treponémicas en el mismo, situación que también es posible encontrar en un paciente con infección por VIH aislada o en pacientes con o sin infección por VIH con diagnóstico de sífilis temprana.⁵ En cuanto a las manifestaciones oculares, existe gran variedad de hallazgos que incluyen vitritis, iritis, uveítis anterior, celularidad de cámara anterior y panuveítis, que pueden manifestarse por una extensa lista de causas en el paciente con VIH.⁶ Se ha postulado como teoría que el TAR podría jugar un papel determinante en la mayor susceptibilidad a adquirir la infección por *T. pallidum* mediante alguna alteración no identificada en las respuestas inmunitarias innata y adquirida de sus usuarios. Esto es respaldado por el incremento desproporcionado en la incidencia de sífilis en comparación con otras infecciones de transmisión sexual, como la gonorrea y la clamidiasis, incluso en pacientes seronegativos a la infección por VIH usuarios de profilaxis preexposición. Se ha desarrollado la hipótesis de que la depleción de células T CD4+ de memoria mediada por el VIH podría aumentar la susceptibilidad a reinfección por *T. pallidum*, mientras que la regulación a la alta de receptores CCR5 por las lipoproteínas treponémicas podría incrementar la susceptibilidad a la infección por VIH en células inmunitarias, debilitando las respuestas innata y adaptativa para el control de la infección por la espiroqueta.²

En nuestro paciente, la existencia del chancro en el paladar blando resulta consistente con la

fase primaria de la enfermedad; sin embargo, no fue posible determinar el tiempo de evolución de esa lesión debido a que el paciente no la había notado. Asimismo, la existencia del exantema palmoplantar, los condilomas planos y la alopecia con patrón en mordeduras de ratón asociada con madarosis indican sobreposición de las fases primaria y secundaria. Durante la hospitalización del paciente, la afección de líquido cefalorraquídeo se descartó; sin embargo, el paciente mostraba franca afección ocular compatible con una fase más agresiva de la enfermedad. Se estableció el diagnóstico de sobreposición de las fases primaria y secundaria de la sífilis, asociadas con afección ocular. Con el tratamiento basado en penicilina G benzatínica IV durante 14 días se obtuvo respuesta adecuada, lo que apoyó el diagnóstico, así como el alivio completo de las manifestaciones comentadas.

CONCLUSIÓN

La sífilis es una infección crónica con incidencia que ha mostrado incremento importante durante los últimos años, asociado especialmente con la infección por VIH, por lo que se ha recomendado estudiar a los pacientes con alguna de estas dos enfermedades con la finalidad de descartar la otra. La gran variabilidad clínica de la sífilis representa un reto en su diagnóstico y obliga a hacer un abordaje completo en el paciente con sospecha de padecerla, lo que es especialmente importante en el paciente con VIH debido a los reportes de un curso más rápido y agresivo en esta coinfección. Este caso resulta interesante debido a la manifestación de diversas fases de esta enfermedad en un solo momento, lo que han descrito diversos autores, pero no ha sido posible describir una relación objetiva con la infección por VIH, enfermedad en la que este fenómeno parece ser más común de lo pensado.

REFERENCIAS

1. Hutchinson CM, Hook EW III, Shepherd M, Verley J, Rompalo AM. Altered clinical presentation of early syphilis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1994; 121 (2): 94-100. doi: 10.7326/0003-4819-121-2-199407150-00003
2. Tuddenham S, Shah M, Ghanem KG. Syphilis and HIV: Is HAART at the heart of this epidemic? *Sex Transm Infect* 2017; 93 (5): 311-312. doi: 10.1136/sextrans-2016-052940
3. Szetela B, Gasiorowski J. Rapid progression and overlapping of skin eruptions in a patient with secondary and tertiary syphilis co-infected with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016; 32 (9): 874-875. doi: 10.1089/AID.2015.0321
4. Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook III EW. Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis* 2001; 28 (8): 448-54. doi: 10.1097/00007435-200108000-00004
5. Hook, EW. Syphilis. *Lancet* 2017; 389 (10078): 1550-1557. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32411-4
6. Ivars Lleó M, Clavo Escribano P, Menéndez-Prieto B. Manifestaciones cutáneas atípicas en la sífilis. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 107 (4): 275-283. DOI: 10.1016/j.ad.2015.11.002
7. Lang R, Read R, Krentz HB, Peng M, Ramazani S, Vu Q and Gill MJ. A retrospective study of the clinical features of new syphilis infections in an HIV-positive cohort in Alberta, Canada. *BMJ Open* 2018; 8(7): e021544. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021544



Schwannoma maligno en herida posquirúrgica de lipoma abdominal asociado con neurofibromatosis tipo 1

Malignant schwannoma in postsurgical wound of abdominal lipoma associated to neurofibromatosis type 1.

Alejandro Eduardo De Aguinaga-Inurriaga,¹ Fiorella Amutio-Bove,¹ Adriana Guadalupe Reyes-Torres,¹ Elisa Crystal Sánchez-Moreno,¹ Karla Denisse Barajas-Galván²

Resumen

ANTECEDENTES: Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico, como el schwannoma, son tumores de difícil diagnóstico. Su sospecha se basa en datos de invasión neural y el aumento progresivo del tamaño. El 25 a 50% de los casos corresponde a pacientes con neurofibromatosis.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 58 años con schwannoma maligno erróneamente diagnosticado con progresión maligna significativa y rechazado en múltiples ocasiones por su antecedente quirúrgico de hernia abdominal por no contar con criterios de urgencia para su cirugía.

CONCLUSIONES: En pacientes con neurofibromatosis es importante valorar cualquier lesión de crecimiento rápido y evaluar constantemente su progreso y síntomas sin subestimarlos por la frecuente aparición de otro tipo de tumores fibrosos en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Schwannoma maligno; neurofibromatosis; tumores de la vaina de nervio periférico.

Abstract

BACKGROUND: Malignant tumors of the peripheral nerve sheath such as schwannoma are tumors difficult to diagnose. Their suspicion is based on data of neural invasion and progressive increase in size; 25 to 50% of patients have neurofibromatosis

CLINICAL CASE: A 58-year-old male patient with malignant schwannoma mistakenly diagnosed with significant malignant progression and rejected multiple times by his surgical history of abdominal hernia for not having emergency criteria for surgery.

CONCLUSIONS: In patients with neurofibromatosis it is important to assess any fast growing-lesion and to evaluate constantly its progress and symptoms without underestimating it due to the frequent appearance of other type of fibrous tumors in these patients.

KEYWORDS: Malignant schwannoma; Neurofibromatosis; Peripheral nerve sheath tumors.

¹ Servicio de Dermatología.

² Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: julio 2019

Aceptado: septiembre 2019

Correspondencia

Alejandro Eduardo De Aguinaga Inurriaga
alexdeaguinaga@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

De Aguinaga-Inurriaga AE, Amutio-Bove F, Reyes-Torres AG, Sánchez-Moreno EC, Barajas-Galván KD. Schwannoma maligno en herida posquirúrgica de lipoma abdominal asociado con neurofibromatosis tipo 1. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 595-600.

ANTECEDENTES

Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico son un grupo de sarcomas agresivos que aparecen generalmente en la adolescencia y edad adulta; se localizan principalmente en el tronco y las extremidades inferiores, se asocian altamente con la enfermedad de Von Recklinghausen (neurofibromatosis tipo 1) en 25 a 50%.

El schwannoma maligno, también conocido como neurinoma, neurilemoma o fibroblastoma perineural maligno, es una neoplasia raramente diagnosticada que representa sólo 5 a 10% de esta clase de sarcomas. Están conformados de células de Schwann neoplásicas benignas; sin embargo, en ocasiones suelen malignizarse. La probabilidad de metástasis es escasa, el pulmón es el sitio más común, seguido del hueso y la pleura; el cerebro es un sitio extraordinariamente poco frecuente de metástasis, con menos de 15 casos reportados.¹⁻⁴

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 58 años, diabético en tratamiento y neurofibromatosis tipo 1, que inició su padecimiento en 2014 refiriendo tumoración en el hipocondrio izquierdo, con aumento de tamaño progresivo de 5 cm durante un año. En 2016 se realizó intervención quirúrgica de esa tumoración con resultado macroscópico de lipoma abdominal confirmado histopatológicamente. Un año después, el paciente tuvo recidiva de la lesión con tamaño de 10 cm aproximadamente, dolorosa a la palpación (**Figura 1**), acompañada de pérdida de peso no cuantificada en los últimos tres meses, por lo que acudió al servicio de cirugía general en donde consideraron que la recidiva del lipoma abdominal no requería abordaje quirúrgico de urgencia, por lo que se prolongó el tiempo a la intervención quirúrgica. Sin embargo, el paciente refirió aumento de los



Figura 1. Dermatitis única monomorfa localizada en el abdomen a nivel del flanco izquierdo y mesogastrio constituida por tumoración de aproximadamente 10 cm de diámetro, color marrón-violáceo, bordes poco definidos, con cicatriz eritematosa secundaria a cirugía por exéresis de lipoma abdominal en su línea media y pequeñas tumoraciones fibromatosas en su interior y alrededor de ésta con dolor a la palpación.

síntomas, por lo que acudió al servicio de Dermatología y se inició abordaje con ultrasonido de tejidos blandos que reportó: tumoración hacia el hipocondrio izquierdo probablemente relacionado con su padecimiento de base. La tomografía abdominal reportó: hernia umbilical con contenido de grasa pilórica y existencia de múltiples neurofibromas en la pared abdominal; dos de ellos realzaban paralelo a la línea media sobre el borde izquierdo de la región supraumbilical y hacia el triángulo lumbar izquierdo (**Figura 2**). La biopsia por escisión realizada en conjunto con el servicio de Oncología halló macroscópica-

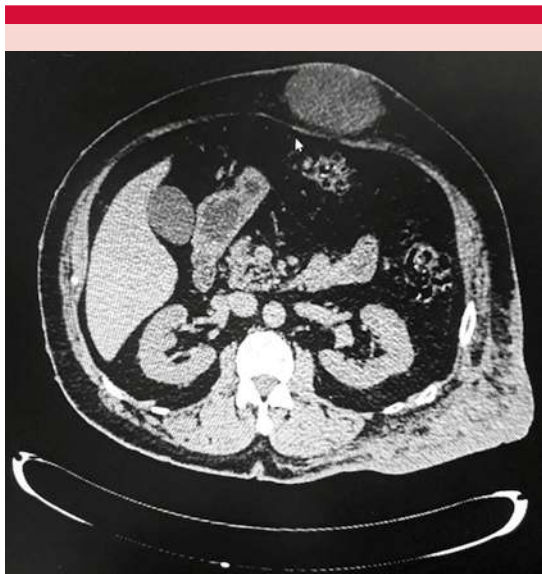


Figura 2. Tomografía axial computada de abdomen que muestra una tumoración adherida a la pared abdominal y diversos neurofibromas a su alrededor.

mente un tumor de tejidos blandos en la pared abdominal; schwannoma maligno, tumoración que medía 10.5 x 6.5 cm grado II asociado con neurofibroma, sin evidencia de necrosis y sin permeación linfovascular con bordes (**Figuras 3 y 4**), lecho quirúrgico libre de neoplasia y adecuada respuesta en la cicatrización (**Figura 5**). Por los hallazgos se inició radioterapia y se dio seguimiento estrecho por ambos servicios.

DISCUSIÓN

En los tumores malignos de la vaina del nervio periférico, la primera manifestación de malignidad es la aparición de dolor, el cambio de consistencia o el rápido crecimiento de un nódulo dentro de un neurofibroma plexiforme existente.¹⁻³

Los síntomas y signos son causados por la invasión directa de los nervios, la participación de los tejidos circundantes o el efecto de masa.⁵

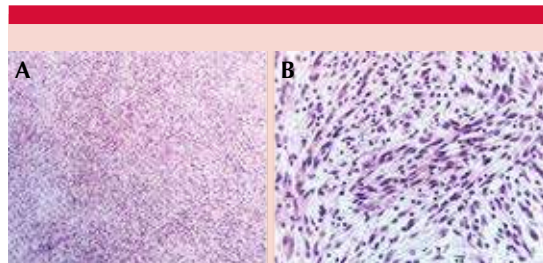


Figura 3. Cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina. **A.** A bajo aumento (4x) se observa lesión con zonas celulares Antoni A alternadas con áreas hipocelulares Antoni B y ocasionales cuerpos de Verocay. **B.** A mayor aumento (40x) se observan haces entrelazados de células fusiformes con núcleos alargados y citoplasma eosinofílico. En la parte inferior de la imagen se distinguen células fusiformes dispuestas de manera desordenada.

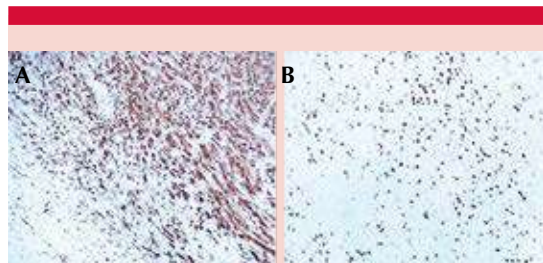


Figura 4. Estudios de inmunohistoquímica. **A.** Inmunotinción para S-100 fuertemente positiva de forma difusa en núcleos y citoplasma de las células neoplásicas. **B.** Se observa índice de proliferación celular con Ki67 positivo en 30%.

Los pacientes generalmente acuden a consulta por una masa de tejido blando, dolorosa o hallazgos neurológicos focales, en ese orden de frecuencia.² Los tumores malignos tienden a aumentar rápidamente de tamaño, cantidad de dolor y déficit neurológico. En pacientes con neurofibromatosis tipo 1, estas lesiones evolucionan rápidamente, por lo que se requiere un abordaje inmediato.³



Figura 5. Paciente un mes después del proceso quirúrgico con resección completa de schwannoma maligno en la pared abdominal.

Las pruebas de electrodiagnóstico pueden ayudar a localizar la afectación de nervios específicos, pero no son específicas para diferenciar entre su extirpe.^{6,7}

La resonancia magnética es la modalidad de imagen más útil, denota la masa, determina si es intrínseca o extrínseca al nervio, delimitando la participación de estructuras adyacentes.

La tomografía computada no es muy útil en estos casos porque muchos tumores tienen densidades similares a las de los músculos. Los schwannomas son hipodensos al músculo y aumentan con el contraste.⁸

La electromiografía y las pruebas de conducción nerviosa no son particularmente útiles porque no pueden hacer distinción entre tumores benignos o malignos.⁶

La biopsia quirúrgica es importante en los tumores que son profundos o potencialmente malignos.^{3,6}

El tratamiento de elección en la mayoría de los casos es la escisión quirúrgica. Las principales indicaciones son el sangrado, el dolor, el déficit neurológico y la sospecha de malignidad.^{9,10}

Algunos pueden tratarse mejor de forma conservadora mediante observación, como los siguientes:

- Schwannomas asintomáticos u otros tumores sin sospecha de malignidad.
- Neurofibromas subcutáneos, dérmicos o plexiformes con baja sospecha de malignidad.
- Tumores no malignos.
- Tumores que causan síntomas mínimos en adultos mayores o personas con problemas médicos discapacitantes.⁷

Schwannoma maligno

Los schwannomas son los tumores más frecuentes de los nervios periféricos; sin embargo, 2 a 5% de los casos experimentan degeneración maligna, que se denomina schwannoma maligno. Éstos están hechos de células de Schwann neoplásicas.⁷

El schwannoma maligno ha tenido diversos nombres, como tumor maligno de la vaina nerviosa periférica, sarcoma neurogénico y neurofibrosarcoma. Aparece con mayor frecuencia en el sexo femenino entre la tercera y cuarta décadas de la vida, aunque se han reportado casos de aparición durante la infancia. Por lo general, es asintomático y descubierto de manera incidental durante una laparotomía o con estudios de imagen.^{4,8,11}

Los schwannomas crecen desde los nervios periféricos o las raíces nerviosas de forma excéntrica y el nervio mismo suele incorporarse en la cápsula. En los schwannomas grandes, las fibras nerviosas pueden ser difíciles de encontrar.⁷

Histopatología del schwannoma

En términos microscópicos pueden distinguirse dos patrones histológicos: Antoni tipo A que consiste en células alargadas y fusiformes con empalizada nuclear y cuerpos de Verocay formados por dos filas compactas de núcleos bien alineados, y Antoni tipo B que corresponde a regiones hipocelulares con células alargadas menos ordenadas y localizadas en un estroma mixoide. La cantidad de estos componentes puede variar y los cambios pueden ser abruptos o casi imperceptibles.^{9,10}

En estudios inmunohistoquímicos, estos tumores expresan positividad difusa para la proteína S-100 y generalmente para proteína glial ácida (*glial fibrillary acidic protein*, GFAP).⁹ Usualmente son negativos para CD34. Los marcadores musculares en algunos resultan ser positivos para vimentina y nestina, pero no para actina o desmina. Todos son negativos para la proteína KIT (CD117), situación que los distingue de los tumores del estroma intestinal.⁹

Las variantes patológicas incluyen las siguientes:

Schwannoma celular: es predominantemente de las zonas Antoni A, con escasos o ausentes cuerpos de Verocay. Debido a su celularidad, actividad mitótica y la existencia ocasional de destrucción ósea, se diagnostica como maligno en más de una cuarta parte de los casos.

Schwannoma plexiforme: es poco frecuente, por lo general se manifiesta a lo largo de los plexos nerviosos como conglomerados de schwannomas múltiples y puede ser esporádico o

asociado con neurofibromatosis tipo 2 o schwannomatosis. A diferencia de los neurofibromas plexiformes, no se vuelve maligno.¹⁰

Schwannoma epitelioides: es poco frecuente, se distingue por células fusiformes y redondas agrupadas en patrones epitelioides; la atipia nuclear y cromatina densa son hallazgos comunes.

Schwannoma glandular: variante poco frecuente que consiste típicamente en glándulas morfológicamente benignas en el fondo de un componente de schwannoma maligno.

Los schwannomas de larga evolución pueden mostrar cambios degenerativos, como pleomorfismo nuclear marcado, hialinización generalizada de los vasos sanguíneos, signos de hemorragia remota, necrosis focal y calcificaciones. En un momento, éstos fueron llamados schwannomas antiguos y algunos todavía se refieren a ellos como tales. Estos tumores no son clínicamente distintivos y muchos patólogos no los consideran una variante específica de schwannoma.⁸

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el tratamiento de elección debido a que proporciona tasa alta de supervivencia. Los factores para el pronóstico son el tamaño, el grado de diferenciación tumoral y, el más importante, la resección en bloque con márgenes quirúrgicos sin afección. Debido a la posible necesidad de resección de la raíz nerviosa, es importante la información prequirúrgica a los pacientes respecto al riesgo de afección motora-sensitiva posterior y en estos casos el tratamiento rehabilitador posquirúrgico.¹²

La radioterapia es poco eficaz porque la mayor parte de estos tumores son radiorresistentes, aunque en algunos casos se indica de manera posoperatoria. La quimioterapia contribuye al

tratamiento coadyuvante; está indicada en los casos en que el tumor muestra sensibilidad a los fármacos, que parece estar en relación con el gen NF1.¹²

La recidiva es frecuente en estos pacientes, a pesar de resecciones amplias y completas, por lo que es necesario el estudio anatomopatológico perioperatorio. La localización más habitual de las metástasis es la pulmonar y está indicada la resección.

Pronóstico

El riesgo de por vida de padecer un tumor maligno de la vaina del nervio periférico en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 varía de 5 a 13%. Entre los niños con tumores malignos de la vaina del nervio periférico, 20 a 50% tienen neurofibromatosis tipo 1. Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 suelen tener tumores más grandes en el momento del diagnóstico. Se estima que la supervivencia a cinco años es de 20 a 64%.¹²⁻¹⁵

CONCLUSIONES

El diagnóstico de un tumor de la vaina del nervio periférico en fase temprana equivale a menor morbilidad y mortalidad del paciente y mejor calidad de vida. En pacientes con neurofibromatosis es importante valorar cualquier lesión de crecimiento rápido y evaluar constantemente su progreso y síntomas sin subestimarlos por la frecuente aparición de otro tipo de tumores fibrosos en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Gutmann DH, Collins FS. Neurofibromatosis 1. En: Las bases metabólicas y moleculares de la enfermedad hereditaria, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. Nueva York: McGraw-Hill, 2001; 877.
2. Ferner RE, Gutmann DH. Declaración de consenso internacional sobre tumores malignos de la vaina nerviosa periférica en neurofibromatosis. *Cancer Res* 2002; 62: 1573.
3. Pannu AK, Sharma N. Neurofibromatosis tipo 1 y tumor maligno diseminado de la vaina del nervio periférico. *QJM* 2017; 110: 583.
4. Miranda IC, Peña D, Tamez D, Barboza O, Niderhayser A y col. Schwannoma maligno con diferenciación rhabdomioblástica metastásico a cerebro. *Arch Neurociencia Mex* 2010; 15 (4): 267-270.
5. Mrugala MM, Batchelor TT, Plotkin SR. Tumores de la vaina del nervio periférico y craneal. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 604.
6. Baehring JM, Betensky RA, Batchelor TT. Tumor maligno de la vaina del nervio periférico: el espectro clínico y el resultado del tratamiento. *Neurología* 2003; 61: 696.
7. Valeyrie-Allanore L, Ismaili N, Bastuji-Garin S. Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumors: a retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1. *Br J Dermatol* 2005; 153: 79-82. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06558.x
8. Ferraresi S, Garozzo D, Bianchini E. Aggressive fibromatosis (desmoid tumor) of the radial nerve: favorable resolution. Case report. *J Neurosurg* 2001; 95: 332. doi: 10.3171/jns.2001.95.2.0332
9. Huesca K, Medina H. Schwannoma gástrico: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastro Mex* 2009; 74 (3): 252-255.
10. Skovronsky DM, Oberholtzer JC. Pathologic classification of peripheral nerve tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2004; 15: 157-166. doi: 10.1016/j.nec.2004.02.005
11. Zöller ME, Rembeck B, Odén A, et al. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997; 79: 2125.
12. Pinilla González R, Al-Bahloul Saeed H, López Lazo S, Quintana Díaz JC, González Rivera A. Schwannoma retroperitoneal maligno. *Rev Cubana Cir* 2009; 1-3.
13. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG. Tumores malignos de la vaina del nervio periférico. Un estudio clínico-patológico de 120 casos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2016; 38: 3.
14. Schilling A, Celis C, Hidalgo A, Cantín M. Schwannoma maligno en la mandíbula: Reporte de un caso. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello* 2009; 69 (3): 265-270.
15. Fuentes N, Rodríguez N, Prince JA, Salas J, García T. Schwannoma lumbosacro maligno. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2003; 32 (4).

Tinea barbae que se manifiesta como querión de Celso

Tinea barbae presenting as kerion Celsi.

Sebastián Barrera-Escobar, Diana Molina-Colorado, Erika Andrea Sánchez-Cifuentes, Martha Eugenia Urán-Jiménez, María del Pilar Jiménez-Alzate

Resumen

ANTECEDENTES: La *tinea barbae* es una manifestación poco frecuente de las dermatofitosis, más aún las formas inflamatorias como el querión de Celso; esta manifestación clínica, que es más frecuente en hombres jóvenes y se asocia estrechamente con dermatofitos zoófilos, puede causar secuelas estéticas importantes; de ahí la relevancia de la identificación de su agente etiológico con el fin de elegir el antifúngico indicado.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 28 años de edad, quien consultó por padecer una dermatitis vesicular y seborreica de dos meses de evolución con importante componente inflamatorio en sus lesiones en quien se aisló *Trichophyton mentagrophytes*.

CONCLUSIONES: El pronóstico de la *tinea barbae* puede ser satisfactorio si se realiza la adecuada caracterización etiológica y se inicia el tratamiento adecuado.

PALABRAS CLAVE: *Tinea barbae*; dermatofitosis; querión de Celso.

Abstract

BACKGROUND: *Tinea barbae* is a rare manifestation of dermatophytosis, and even more those cases complicated as kerion Celsi by the strong inflammatory response; this manifestation is more common in young men and associated with zoophilic fungi; this manifestation can be related with severe aesthetic sequelae, hence the importance of a correct antifungal treatment.

CLINICAL CASE: A 28-year-old male patient with vesicular and seborrheic dermatitis with an important inflammatory component with the isolation of *T. mentagrophytes*.

CONCLUSIONS: Prognosis of *tinea barbae* may be satisfactory if the proper etiological characterization is done and the adequate treatment is initiated.

KEYWORDS: *Tinea barbae*; Dermatophytosis; Kerion Celsi.

Grupo Micología Médica, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Colombia

Recibido: septiembre 2019

Aceptado: octubre 2019

Correspondencia

Pilar Jiménez Alzate
delpilar.jimenez@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como

Barrera-Escobar S, Molina-Colorado D, Sánchez-Cifuentes EA, Urán-Jiménez ME, Jiménez-Alzate MP. *Tinea barbae* que se manifiesta como querión de Celso. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 601-605.

ANTECEDENTES

Los dermatofitos son hongos con capacidad para invadir el estrato córneo de la piel u otros tejidos queratinizados derivados de la epidermis,¹ causando enfermedad en piel, uñas y cabello.²

Éstos pueden clasificarse con base en su género agrupándolos como *Mycrosporum*, *Trichophyllum* y *Epidemophyton*, cada uno con capacidad diferente para invadir los diversos epitelios queratinizados del cuerpo, pero también pueden clasificarse según su modo de transmisión, es así como encontramos dermatofitos geofílicos, antropofílicos y zoofílicos, variando en su capacidad para regular la respuesta inflamatoria del hospedero y para generar infecciones crónicas.³

Los dermatofitos pueden ocasionar cuadros clínicos variados en función del lugar anatómico invadido y características del hospedero (como inmunosupresión de base y comorbilidades) y del patógeno (carga del inóculo). Así encontramos *tinea capitis*, *tinea faciei*, *tinea barbae*, *tinea corporis*, *tinea pedis*² en un espectro clínico que va desde infecciones leves hasta infecciones con gran componente inflamatorio (querión).¹

La *tinea barbae* es una dermatofitosis que afecta el pelo de la barba,⁴ cuya manifestación clínica puede variar desde una forma leve a una foliculitis pustular grave,¹ tradicionalmente vinculada con dermatofitos zoofílicos, como: *Trichophyllum verrucosum*, *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* y var. *Erinacei*.¹ De Lacerda y colaboradores realizaron un estudio observacional de 42 casos de tiña de la barba encontrando 10 casos de querión de Celso, de los que 9 fueron causados por *T. mentagrophytes* y un caso por *M. canis*.⁵

Si bien la tiña de la barba no es una manifestación clínica frecuente de las dermatofitosis,⁵ la manifestación en forma de querión de Celso

puede representar aproximadamente 20% de esta enfermedad^{5,6} según observaciones realizadas en estudios descriptivos con pocos pacientes.^{5,6} Comunicamos un caso de querión de Celso como manifestación de *tinea barbae*.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años, nacido en el municipio de San Pedro de los Milagros, ubicado en el noreste del departamento de Antioquia, Colombia, y residente de Medellín. Con antecedente de colgajo de piel en la región poplítea hacía 25 años, urolitiasis, alérgico a los embutidos; consumidor pesado de alcohol y de sustancias psicoactivas. Consultó por padecer un cuadro clínico de un mes y medio de duración consistente en lesiones descamativas, seborreicas, eritematosas y edematizadas localizadas en la piel comprendida entre ambos surcos nasogenianos y el labio superior. Al inicio de su cuadro consultó a un médico quien le prescribió betametasona tópica durante un mes. Posterior a ese tratamiento el paciente refirió empeoramiento de su cuadro con lesiones con mayor daño inflamatorio, exudativas, consistentes en lesiones papulopustulosas, vesículas, edema y descamación ubicadas en el área descrita (**Figuras 1 y 2**).

Recibió tratamiento antibiótico con levofloxacina, ácido fusídico y una ampolla de betametasona de manera empírica sin alivio del cuadro y con progresión de las lesiones. En ese momento consultó al laboratorio de Micología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia donde se le realizó toma de muestras para examen directo con KOH y cultivos microbiológicos; además, se le ordenó examen para descartar infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que fue negativo.

Se realizó estudio directo usando azul de Evans y KOH a 10% y se observaron abundantes artroconidias e invasión endotrix.



Figura 1. Imagen panorámica de querión de Celso de la barba.



Figura 2. Querión de Celso de la barba, con costras melicéricas y pustulosis.

Las muestras obtenidas de las lesiones se incubaron en agar Mycosel y Sabouraud durante cuatro semanas a temperatura de 25 a 26°C; al finalizar la primera semana de incubación no hubo crecimiento, durante la segunda semana se apreció en los medios un moho (**Figura 3**) y al observar una muestra de éste al examen directo se encontraron hifas hialinas septadas y en espiral y microconidias que se disponían en acúmulos; al finalizar la cuarta semana se reportó el crecimiento de *T. mentagrophytes* basados en sus características morfológicas.

Se estableció el diagnóstico de querión de Celso y se prescribió tratamiento con itraconazol

200 mg/día durante seis semanas con alivio completo del cuadro (**Figura 4**).

DISCUSIÓN

La tiña de la barba es una dermatofitosis principalmente observada en pacientes jóvenes, vinculada con animales como fuente de infección;⁷ esta manifestación de las dermatofitosis tiene poca representación en la bibliografía, esto puede explicarse, en parte, por los pocos casos que ocurren luego de la pubertad y su similitud con la *tinea capitis*;⁶ debido a esto, la mayor parte de los trabajos se limitan a reportes de casos o pequeñas series de pacientes. Bonifaz y colabo-



Figura 3. Colonia granulosa de *T. mentagrophytes*.



Figura 4. Querión de Celso de la barba después del tratamiento.

radores realizaron un reporte de nueve casos de tiña de la barba, con media de edad de 38 años;

la mayoría de los casos se debían a *T. rubrum* y *M. canis*, hallazgos similares a los descritos por De Lacerda y colaboradores en su reporte de 42 casos de tiña de la barba, quienes encontraron que el principal agente etiológico aislado fue *T. rubrum*;⁵ sin embargo, al discriminar el querión de Celso de otras manifestaciones clínicas de la *tinea barbae* en los trabajos de De Lacerda y Bonifaz, encontramos variaciones en los agentes etiológicos, empezando a predominar microorganismos zoofílicos, como *T. mentagrophytes* y *M. canis*,^{5,6} que se distingue por una invasión endotrix o endo-ectotrix, respectivamente;⁸ estos microorganismos son los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia en los diferentes casos de querión de Celso.^{1,9,10}

Desde el punto de vista histopatológico, el querión de Celso se distingue por infiltrado neutrofílico o granulomatoso; en términos histológicos, puede describirse como una foliculitis supurativa, foliculitis supurativa con dermatitis supurativa, foliculitis supurativa con dermatitis supurativa y granulomatosa y una dermatitis supurativa y granulomatosa con dermatitis fibrosante; en estas dos últimas donde empieza a haber evidencia histológica de alopecia y escasa presencia del hongo, llegando a representar hasta 56% de los tipos histológicos del querión de Celso.¹¹

Clásicamente para el tratamiento del querión de Celso se han prescrito medicamentos como terbinafina y griseofulvina;⁸ sin embargo, cabe resaltar la diferencia de la eficacia terapéutica de los distintos antimicóticos prescritos sobre las diferentes especies aisladas; así Hong y colaboradores en 2011 realizaron un metanálisis que incluyó siete estudios que vinculaban 2163 pacientes encontrando que la griseofulvina es más efectiva que la terbinafina en el tratamiento de infecciones por el género *Microsporum*, mientras que la terbinafina muestra mejor eficacia que la griseofulvina en el tratamiento de *Trichophyton*;¹² esto puede verse reflejado en el menor tiempo

de tratamiento que requiere la terbinafina para lograr la misma eficacia terapéutica que la griseofulvina (2-4 vs 6-8 semanas) en el tratamiento de tiñas de la cabeza ocasionadas por el género *Trichophyton*;¹³ de aquí la importancia de la adecuada caracterización etiológica del agente causal de la infección.

Comunicamos el caso como una manifestación micológica no tan frecuente de una enfermedad poco reportada en la bibliografía, en la que el pronóstico puede ser satisfactorio si se realiza la adecuada caracterización etiológica y se inicia el tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Weitzman I, Corporis T, Favosa T. The dermatophytes. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 240-259.
2. Sahoo AK, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. Indian Dermatol Online J 2016; 7: 77-86. doi: 10.4103/2229-5178.178099
3. Köhler JR, Casadevall A, Perfect J. The spectrum of fungi that infects humans. Cold Spring Harb Perspect Med 2015; 5: a019273. doi: 10.1101/cshperspect.a019273
4. Del Palacio A, Cuetara MS, Viedma E. Enfermedades infecciosas de Homo Sapiens. Vesga MO, Velez GLA, Leiderman WE, Restrepo MA, editors. Fondo Editorial CIB, 2015; 3225-3253.
5. De Lacerda MH, et al. Sycosis of the beard (tinea barbae). Analysis of 42 cases. Med Cutan Ibero Lat Am 1981; 9: 161-178.
6. Bonifaz A, Ramirez-Tamayo T, Saul A. Tinea barbae (tinea sycosis): experience with nine cases. J Dermatol 2003; 30: 898-903. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00345.x
7. Singh S, Sondhi P, Yadav S, Ali F. Tinea barbae presenting as kerion. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2017; 83: 741. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_1104_16
8. Hay RJ. Tinea capitis: Current status. Mycopathologia 2017; 182: 87-93. doi: 10.1007/s11046-016-0058-8
9. Sonthalia S, Khurana R. Kerion. Indian J Pediatr 2016; 83: 94-95. doi: 10.1007/s12098-015-1760-0
10. Wendrock-Shiga G, et al. Tinea barbae profunda due to *Trichophyton mentagrophytes* after journey to Thailand : Case report and review. Hautarzt 2017; 68: 639-648. DOI: 10.1007/s00105-017-4008-2
11. Isa-Isa R, Arenas R, Isa M. Inflammatory tinea capitis: kerion, dermatophytic granuloma, and mycetoma. Clin Dermatol 2010; 28: 133-136. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.12.013
12. Tey HL, Tan ASL, Chan YC. Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing griseofulvin and terbinafine in the treatment of tinea capitis. J Am Acad Dermatol 2011; 64: 663-670. doi: 10.1016/j.jaad.2010.02.048
13. Fleece D, Gaughan JP, Aronoff SC. Griseofulvin versus terbinafine in the treatment of tinea capitis: a meta-analysis of randomized, clinical trials. Pediatrics 2004; 114: 1312-1315. doi: 10.1542/peds.2004-0428

Tumores cutáneos malignos en rinofima

Malignant cutaneous neoplasms in rhinophyma.

Adameck Abraham Hernández-Collazo,¹ Alejandra Ávila-Rangel,³ Itzel Alejandra Jiménez-Hernández,³ Néstor Ricardo Santana-Rodríguez,⁴ Víctor Manuel Tarango-Martínez,⁴ Dulce María Macías-Díaz²

Resumen

ANTECEDENTES: El rinofima es el subtipo fenotípico complicado de rosácea que se manifiesta por la hipertrofia progresiva de glándulas sebáceas, tejido conectivo y vasos sanguíneos de la piel nasal; se asocia con fibrosis, telangiectasias y taponamiento folicular. A la fecha existen escasos reportes de neoplasias malignas en piel afectada por rinofima; sin embargo, su patogenia, relación y factores de riesgo aún no se han estudiado.

CASOS CLÍNICOS: Se describen tres casos de pacientes masculinos con límites de edad de 40 a 65 años con tumores cutáneos malignos desarrollados en rosácea fimatosa.

CONCLUSIONES: Es indispensable la valoración clínica y dermatoscópica cuidadosa de la piel fimatosa en búsqueda de tumores ocultos.

PALABRAS CLAVE: Rinofima; rosácea; carcinoma basocelular, linfoma.

Abstract

BACKGROUND: Rhinophyma is the complicated phenotypic subtype of rosacea which manifests by a progressive hypertrophy of the sebaceous glands, connective tissue and blood vessels of the nasal skin; it is associated with fibrosis, telangiectasias and follicular plugging. Nowadays there are few case reports of malignancy arising from skin affected by rhinophyma; however, its pathogenesis and risk factors are not yet established.

CLINICAL CASES: Three cases of malignant skin tumors developed in phymatous rosacea and rhinophyma in male patients with range age from 40 to 65 years are described.

CONCLUSIONS: It is indispensable the careful clinical and dermatoscopic assessment of phymatous skin in search of hidden tumors.

KEYWORDS: Rhinophyma; Rosacea; Basal cell carcinoma; Lymphoma.

¹ Dermatólogo.

² Médico patólogo.

Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, México.

³ Estudiante de medicina, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, México.

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

Recibido: octubre 2019

Aceptado: diciembre 2019

Correspondencia

Adameck Abraham Hernández Collazo
adam_ck11@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Collazo AA, Ávila-Rangel A, Jiménez-Hernández IA, Santana-Rodríguez NR y col. Tumores cutáneos malignos en rinofima. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 606-612.

ANTECEDENTES

La rosácea es un síndrome autoinflamatorio cutáneo de curso crónico con remisiones repetidas y exacerbaciones que se clasifica en cuatro subtipos clínicos: eritematotelangiectásica, papulopustulosa, fimatosa y ocular. Entre los subtipos mencionados se encuentran distintos componentes clave, como eritema facial persistente, papulopústulas inflamatorias, telangiectasias faciales, rubefacción facial frecuente, inflamación ocular y cambios fimatosos que ocurren en la nariz, la frente o el mentón.¹⁻³ El sistema vascular desempeña una función importante en su patogenia debido a que existe incremento del flujo sanguíneo en las lesiones cutáneas de la rosácea.³ El rinofima se encuentra en el subtipo fenotípico fimatoso de la rosácea, afecta la piel del tercio inferior de la nariz y se manifiesta clínicamente por: hipertrofia progresiva de las glándulas sebáceas, el tejido conectivo y los vasos sanguíneos; folículos de aspecto papular, engrosamiento y fibrosis cutánea; apariencia bulbosa de la nariz, telangiectasias, inflamación crónica y taponamiento folicular.^{2,4} Se han sugerido patrones genéticos que predisponen a la aparición de fibrosis glandular llevando de una rosácea no controlada a rosácea fimatosa.^{5,6} Pese a ser un trastorno benigno, su morbilidad generalmente es cosmética y en formas severas la hipertrofia tisular origina distorsión nasal y en casos severos, la alteración en el flujo respiratorio por obstrucción de la vía aérea.⁶

A pesar de que se han descrito neoplasias malignas sobre piel fimatosa, se desconocen los factores que predisponen a la aparición de una neoplasia a partir de la hipertrofia glandular de los fimas. La primera mención fue en 1904 cuando Wende y Bentz reportaron una lesión sospechosa de carcinoma basocelular en un hombre blanco con rinofima de 10 años de evolución.⁷ Posteriormente, en 1930, Novy describió la degeneración carcinomatosa de rinofima a carcinoma espinocelular.⁸

Los casos de tumores malignos en rinofima han sido escasos en la bibliografía mundial. En el **Cuadro 1** se describen las características clínicas de los tres casos descritos de malignidad en rinofima.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 65 años de edad, jubilado, con enfermedad ácido péptica en tratamiento sintomático. Acudió a consulta por un “lunar” asintomático en la nariz de cinco años de evolución. A la exploración dermatológica se observó en el dorso nasal, sobre la pared nasal izquierda, una neoformación nodular eritematosa con telangiectasias y un glóbulo de pigmento, asentada sobre rosácea fimatosa y glandular. La biopsia incisional reveló una proliferación nodular de células basaloideas formando nidos y cordones en un estroma denso con hendiduras y retracción, confirmando el diagnóstico de carcinoma basocelular (**Figura 1**).

Caso 2

Paciente masculino de 40 años de edad, con antecedentes de distrofia muscular tipo Steiner en control por el servicio de Genética, bloqueo de rama derecha y fractura de cabeza de fémur a los 15 años de edad, así como tabaquismo y alcoholismo social. Acudió a consulta para tratamiento de aumento de volumen en la nariz y por la aparición de pequeños tumores en la punta nasal que eran asintomáticos y de tres años de evolución. A la exploración física se observó una dermatosis en la punta nasal constituida por tres neoformaciones papulares color piel, traslúcidas, de 0.2 a 0.4 mm de diámetro, asentadas sobre piel oleosa con acentuación de aperturas foliculares y abundantes telangiectasias. La biopsia por escisión de la

Cuadro 1. Características clínicas y epidemiológicas de los tres casos comunicados

Sexo/edad (años)	Topografía	Tiempo de evolución	Comorbilidades	Tipo de biopsia	Sospecha clínica de malignidad	Hallazgo histológico
Masculino/65	Punta nasal	5 años	Enfermedad ácido péptica	Biopsia en huso	Glóbulo a la dermatoscopia	Carcinoma basocelular nodular
Masculino/40	Punta nasal	3 años	Distrofia muscular tipo Steiner, tabaquismo, alcoholismo	Biopsia en huso	Telangiectasias y vasos arborizantes	Carcinoma basocelular nodular
Masculino/64	Punta nasal	10 años (rinofima)/4 meses (neoformación)	Tabaquismo, alcoholismo	Biopsia por rasurado	No hubo sospecha clínica	Linfoma primario cutáneo centrofolicular

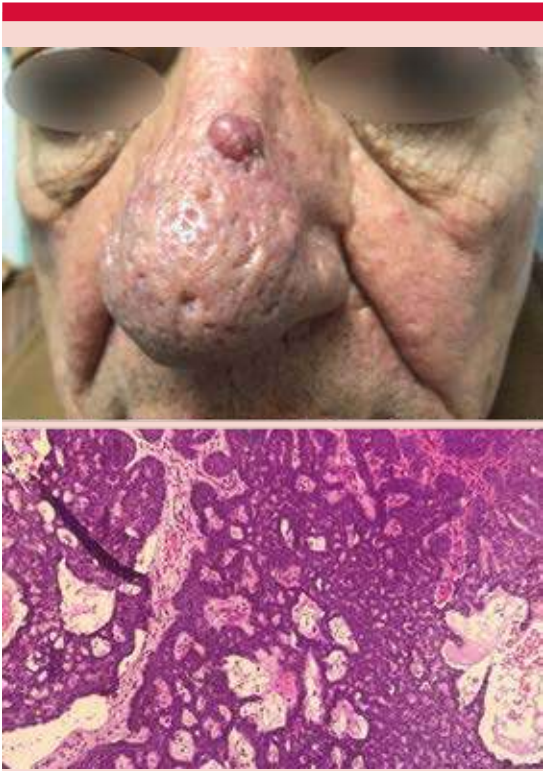


Figura 1. Carcinoma basocelular nodular acentuado sobre rinofima.

neoformación papular mayor reveló islotes de células basaloideas con células en empalizada a la periferia y retracción característica de carcinoma basocelular (Figura 2).



Figura 2. Múltiples carcinomas basocelulares sobre rosácea fimatosa y glandular.

Caso 3

Paciente masculino de 64 años de edad, médico veterinario, con tabaquismo y alcoholismo

social, antecedente de 10 años de rinofima; acudió a consulta referido por “lipoma” en la nariz desde hacía cuatro meses, asintomático. A la exploración se encontró en la punta y el dorso nasales numerosas neoformaciones nodulares traslúcidas de aspecto céreo, no infiltradas que daban a la piel un aspecto de empedrado granular con acentuación folicular (**Figura 3**). Se realizó rasurado con radiofrecuencia y se envió el tejido a estudio histopatológico comprobando en la dermis superficial, por debajo de la zona de Grenz, infiltrados nodulares de linfocitos de núcleos irregulares, escaso citoplasma y cromatina gruesa que correspondió a una proliferación linfoide atípica (**Figuras 4 y 5**). Se realizó técnica inmunohistoquímica para células B que reportó CD3 reactivo, CD20 positivo +++, Bcl-6 positivo ++ y Ki-67 positivo 30%, lo que confirmó el diagnóstico de linfoma no Hodgkin de inmunofenotipo B compatible con linfoma primario cutáneo centrofolicular (**Figura 6**). El paciente fue referido al servicio de Hematología donde se realizaron estudios de extensión con biometría hemática, aspirado de médula ósea y tomografía de cuello y toracoabdominal que descartaron enfermedad sistémica.



Figura 3. Lesión nodular en el dorso de la nariz con rosácea glandular que simula rinofima.

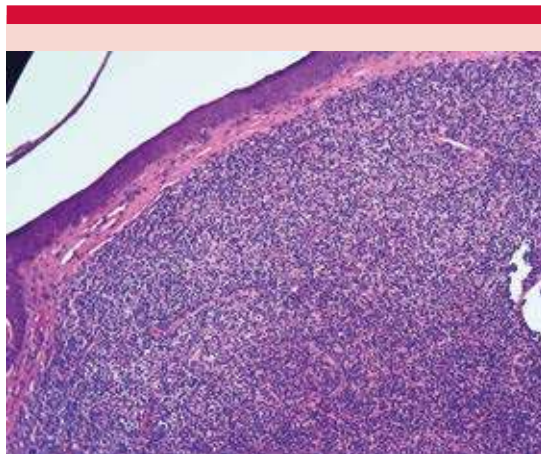


Figura 4. Infiltrado linfocítico nodular superficial y profundo similar a centro germinal linfoide con zona de Grenz (hematoxilina y eosina, magnificación x10).

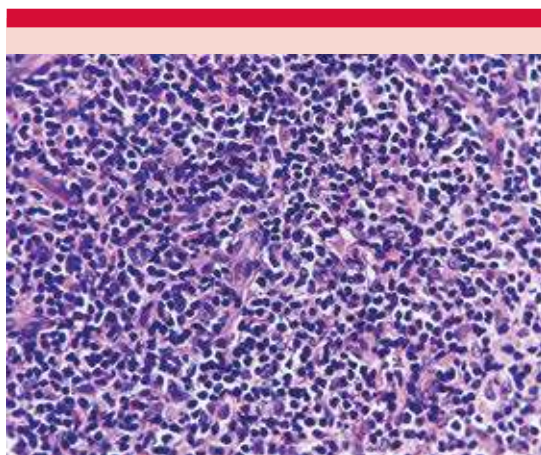


Figura 5. Linfoma primario cutáneo centrofolicular con infiltrado linfocítico compuesto por linfocitos dismórficos (hematoxilina y eosina, magnificación x40).

El paciente fue referido a Radio-oncología donde inició radioterapia focal.

DISCUSIÓN

A pesar de que son numerosos los casos publicados de malignidad en rinofima, la asociación

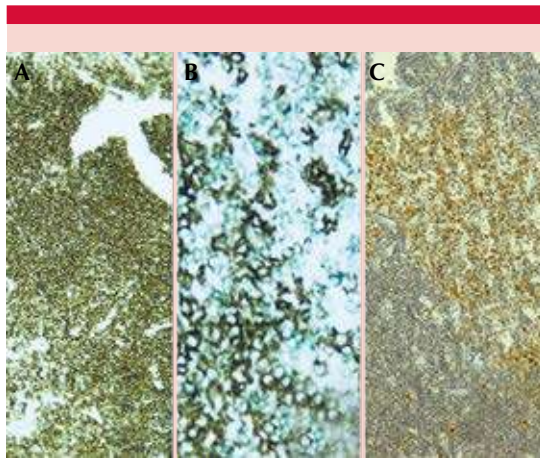


Figura 6. Linfoma primario cutáneo centrofollicular de células B CD20 positivo +++ (A), Bcl-6 positivo ++ (B) y Ki-67 positivo 30% (C).

etiología permanece poco clara debido a que se ha entendido más como un hallazgo casual que como una patogenia asociada. Diversas teorías se han propuesto para relacionar ambas enfermedades. Silvis y Zachary proponen que el daño y traumatismo crónico son capaces de desarrollar fibrosis, que en conjunto con las modificaciones del tejido hiperplásico e hipertrófico desencadena la progresión y permanencia del ciclo celular de células tumorales; por tanto, los pacientes con rinofima de mayor tiempo de evolución y menor control son los que tienen mayor riesgo de malignidad.⁹ Brubaker y Hellstrom proponen que la degeneración maligna ocurre a partir del estrato basal de los folículos dilatados resultando en carcinoma basocelular, lo que explica por qué es la neoplasia maligna más frecuente en rinofima, que se manifiesta, incluso, en 5% de los pacientes.¹⁰ Asimismo, Gallardo menciona que el linfedema crónico debido a episodios inflamatorios de la rosácea pueden ser causantes de angiosarcoma sobre rinofima.¹¹

En la actualidad no existen estudios epidemiológicos que valoren la frecuencia de tumores

benignos o malignos sobre rinofima, por lo que se carece de evidencias convincentes para reconocerlo como un campo de cancerización o zona premaligna, así como de recomendaciones en el tamizaje o riesgo de malignidad. Desde el primer reporte de malignidad en rinofima y rosácea en 1904 hasta hoy, existen 75 reportes de casos en la bibliografía mundial, en los que fue más frecuente en hombres. El tipo histológico mayormente encontrado fue el carcinoma basocelular (37%) que fue más común en hombres; el segundo tumor más frecuente fueron las neoplasias malignas de células B (26%) que prevaleció en mujeres. El hallazgo clínico más frecuente fue de tumor localizado a la punta o las alas nasales tanto único de gran tamaño como múltiples de pequeño tamaño que fue característico de neoplasias malignas epidérmicas (basocelular y espinocelular); seguido de una placa eritematosa infiltrada en la punta nasal, hallazgo más consistente con neoplasias malignas de células B. El rango de evolución de la lesión fue heterogéneo desde 6 meses hasta 20 años, con diagnósticos de rinofima estable y que requirió atención médica debido a crecimiento irregular o inflamación aguda. En 61% de los casos, el diagnóstico no se sospechó de forma clínica; el procedimiento se realizó con objetivos cosméticos y fue el estudio histopatológico el que reveló el hallazgo de malignidad. En el **Cuadro 2** se describen las características epidemiológicas de los casos expuestos de neoplasias malignas asentadas en piel fimatosa o que semejan rinofima en rosácea.

El retraso en el diagnóstico de la neoplasia en los casos reportados es de incluso 20 años. Por lo que es indispensable la valoración clínica y dermatoscópica cuidadosa de la piel fimatosa en búsqueda de tumores ocultos; sin embargo, la distorsión y deformidad del tejido por la hipertrofia hacen que la exploración y detección temprana de malignidad sea un reto y pase inadvertida por periodos largos, por lo que se sugiere un examen histopatológico completo del

Cuadro 2. Revisión de casos reportados en la bibliografía de malignidad asociados con rinofima (n = 75)¹¹⁻²¹ (Continúa en la siguiente columna)

Característica	Núm.
Edad (años)	
Intervalo	36- 91
Promedio	69.48
Sexo	
Masculino	36
Femenino	20
Se desconoce	19
Síntomas	
Tumor localizado único o múltiple	34
Placa infiltrada eritematosa	11
Úlcera	11
Secreción maloliente	6
Infección	4
Secreción serosa	3
Asintomático	1
Sangrado	1
Inflamación	1
Se desconoce	20
Tiempo de evolución (años)	
Rango	0.5- 20
Promedio	3.1
Asociado con trastornos sistémicos	
Ninguno	5
Tuberculosis	1
Obesidad	1
Enfermedad gastrointestinal	1
Cardiopatías	1
Enfermedad renal crónica	1
Enfermedad hepática	2
Dislipidemia	1
Diabetes mellitus	1
Enfermedad cerebral vascular	1
Leucemia	4
Cáncer de pulmón	1
Se desconoce	51
Tipo de malignidad	
Carcinoma basocelular	28
Carcinoma espinocelular	11

Cuadro 2. Revisión de casos reportados en la bibliografía de malignidad asociados con rinofima (n = 75)¹¹⁻²¹ (Continuación)

Característica	Núm.
Carcinoma basocelular y espinocelular	5
Carcinoma sebáceo	2
Carcinoma anexial microquístico	1
Hidradenocarcinoma	1
Melanoma amelanótico	1
Angiosarcoma	4
Histiocitosis de células de Langerhans	1
Neoplasias malignas de células B	20
Metástasis de cáncer de pulmón	1
Antecedente personal o familiar de cáncer de piel	
Sí	5
No	11
Se desconoce	59
Hallazgo de malignidad	
Clínico	24
Histológico	46
Se desconoce	5
Extensión del cáncer al diagnóstico	
Localizado	22
Extendido	18
Se desconoce	35
Tratamiento y reconstrucción	
Extirpación y cierre	11
Citorreducción quirúrgica	4
Escisión + injerto	4
Cirugía micrográfica de Mohs	4
Radioterapia	21
Escisión + prótesis nasal	4
Citorreducción láser	2
Quimioterapia	2
Sin tratamiento	4
Se desconoce	19
Resultado (meses)	
Libre de enfermedad	24
Con enfermedad	3
Fallecidos	3
Se desconoce	45

tejido extirpado o realizar biopsias diagnósticas de áreas sospechosas a pesar de que el paciente acuda únicamente para su mejoría cosmética.

REFERENCIAS

1. Aloï F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 468-472. doi: 10.1016/s0190-9622(00)90220-2
2. Pu LL, Smith PD, Payne WG, Kuhn MA, Wang X, Ko F, Robson MC. Overexpression of transforming growth factor beta-2 and its receptor in rhinophyma: an alternative mechanism of pathobiology. *An Plast Surg* 2000; 45: 515-519. doi: 10.1097/0000637-200045050-00008
3. Powell FC, Raghallaigh SN. Rosácea y enfermedades relacionadas. En: *Dermatología*. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editores. Barcelona, 2012; 604-607.
4. Hernández Weigand P, González Gimeno MJ, Poch Broto J. Patología no traumática de la pirámide nasal. Malformaciones y deformaciones de la nariz. *Patología del tabique nasal*. En: *Otorrinolaringología y patología cervicofacial*. Buenos Aires: Médica panamericana, 2005; 151.
5. Carucci JA, Leffell DJ. Capítulo 115: Carcinoma basocelular. En: *Fitzpatrick dermatología en medicina general*. Buenos Aires: Médica panamericana, 2009; 1036.
6. Seiverling E, Neuhaus I. Nare obstruction due to massive rhinophyma treated using the Shaw scalpel. *Dermatol Surg* 2011; 37: 876-879. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02026.x
7. Wende G, Bentz C. Rhinophyma: a pathological analysis of five separate tumors occurring in the same patient. *J Cutan Dis* 1904; 22: 447-460.
8. Novy FH. Rhinophyma with carcinomatous degeneration. *Arch Dermatol Syphilol* 1930; 22: 270-273. doi:10.1001/archderm.1930.01440140072007
9. Silvius NG, Zachary CB. Occult basal cell carcinoma within rhinophyma. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 282-284. doi: 10.1111/j.1365-2230.1990.tb02090.x
10. Brubaker DB, Hellstrom RH. Carcinoma arising in rhinophyma. *Arch Dermatol* 1997; 113: 847-848.
11. Gallardo MA, Bosch RJ, Vidal L, Cabra B, Rodrigo AB, De Galvez MV, Herrera E. Angiosarcoma arising on rhinophyma. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 555-558.
12. Lazzeri D, Colizzi L, Licata G, et al. Malignancies within rhinophyma: Report of three new cases and review of the literature. *Aesth Plast Surg* 2012; 36: 396-405. doi: 10.1007/s00266-011-9802-0
13. Traaholt L, Eeg Larsen T. Rhinophyma and angiosarcoma of the nose. A case report. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1978; 12: 81-83. doi: 10.3109/02844317809010485
14. Peterson J, Rowley M. Rhinophymatous amelanotic melanoma. *Cutis* 2007; 79: 383-386.
15. Bewer F, Förster C, Welkoborsky HJ. Microcystic adnexal carcinoma (malignant syringoma) of the nose: case report and review of the literature. *Laryngorhinootologie* 2004; 83: 113-116. DOI: 10.1055/s-2004-814107
16. Rubenzik M, Keller M, Humphreys T. Mohs micrographic surgery for hidradenocarcinoma on a rhinophymatous nose: a histologic conundrum. *Dermatol Surg* 2010; 36: 2075-2078. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01787.x
17. Qassem A, Corbisier N, Poiret G, Moriter L, Martinot-Duquennoy V, Guerreschi P. Rhinophyma et carcinomes cutanés associés: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Ann de Chir Plast Esthét* 2012; 57: 169-172. https://doi.org/10.1016/j.anplas.2011.10.003
18. Düzgun S, Pekdemir I, Yilanci S, Bali YY, Singin S, Tapan M. A cutaneous angiosarcoma arising from the rhinophyma. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2013; 23: 344-347. doi: 10.5606/kbbihtisas.2013.35556
19. Barzilai A, Feuerman H, Quaglino P, David M, Feinmesser M, Halpern M, et al. Cutaneous B-cell neoplasms mimicking granulomatous rosacea and rhinophyma. *Arch Dermatol* 2012; 148: 824-831. doi: 10.1001/archdermatol.2011.3575
20. Di Meo N, Stinco G, Trevisan G. Cutaneous B-cell chronic lymphocytic leukaemia resembling a granulomatous rosacea. *Dermatol Online J* 2013; 16: 20033.
21. Iwasaki T, Takahashi I, Nagashima T, Nagashima T, Igaswa S, Komatsu S, et al. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in elderly with chronic myelomonocytic leukemia. *J Dermatol* 2014; 41: 262-265. doi: 10.1111/1346-8138.12417

Necrobiosis lipóidica múltiple: manifestación inusual

Necrobiosis lipoidica: unusual presentation.

Ana María Ortiz-Olivares,¹ Tamara Guerra-Guerra,² Naytier Ruiz-Camejo,³ Rubén Pérez-Armas,⁵ William Adrian Tapasco-Hernández⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La necrobiosis lipóidica es una enfermedad granulomatosa idiopática de curso crónico caracterizada por degeneración del colágeno, formación de granulomas en empalizada y engrosamiento de las paredes vasculares.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 60 años de edad, fototipo IV, sin antecedentes patológicos personales, que acudió a consulta de dermatología con lesiones en placas eritematoatróficas diseminadas; con estudios complementarios y biopsia de piel se estableció el diagnóstico de necrobiosis lipóidica múltiple.

CONCLUSIONES: Resaltó la infrecuente manifestación de lesiones localizadas en diferentes regiones anatómicas, así como la importancia de la evaluación multidisciplinaria del paciente, porque suele ser la manifestación cutánea de una enfermedad sistémica.

PALABRAS CLAVE: Necrobiosis lipóidica; diabetes mellitus.

Abstract

BACKGROUND: Necrobiosis lipoidica is a chronic idiopathic granulomatous disease characterized by collagen degeneration, palisade granuloma formation and thickening of the vascular walls.

CLINICAL CASE: A 60-year-old female patient, phototype IV, with no personal pathological history who attended a specialized dermatology clinic with lesions in disseminated erythematous-atrophic plaques; with complementary studies and skin biopsy it was established the diagnosis of multiple lipid necrobiosis.

CONCLUSIONS: It was highlighted the infrequent presentation of lesions located in different anatomical regions; as well as the importance of a multidisciplinary evaluation of the patient, since it is usually the cutaneous manifestation of a systemic disease.

KEYWORDS: Necrobiosis lipoidica; Diabetes mellitus.

¹ Residente de tercer año de Dermatología.

² Especialista en Medicina General Integral y primer grado de Dermatología.

³ Residente de tercer año de Dermatología.

⁴ Residente de tercer año de Dermatología.

Hospital General Docente Enrique Cabrera, La Habana, Cuba.

⁵ Especialista de segundo grado de Dermatología. Profesor auxiliar y consultante. Presidente de la Sociedad Dermatológica de Granma. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Celia Sánchez Manduley, Manzanillo, Granma, Cuba.

Recibido: agosto 2019

Aceptado: septiembre 2019

Correspondencia

Ana María Ortiz Olivares
anaortizmd@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ortiz-Olivares AM, Guerra-Guerra T, Ruiz-Camejo N, Pérez-Armas R, Tapasco-Hernández WA. Necrobiosis lipóidica múltiple: manifestación inusual. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 613-617.

ANTECEDENTES

La necrobiosis lipoídica es una enfermedad granulomatosa idiopática de curso crónico caracterizada por degeneración del colágeno, formación de granulomas en empalizada y engrosamiento de las paredes vasculares. Fue descrita por primera vez por Oppenheim en 1929 en un paciente diabético y la denominó *dermatitis atrophicans lipoides diabética*.¹ En 1932 Urbach reconoció un segundo caso también en un paciente diabético y le dio el nombre de necrobiosis lipoídica del diabético.¹

Los datos epidemiológicos muestran que el promedio de edad de comienzo es alrededor de 30 años y tiene predominio en el sexo femenino de 3:1.^{1,2} Aunque no hay concordancia total, la necrobiosis lipoidea muestra estrecha relación con la diabetes y sigue siendo un marcador válido de la enfermedad. No se conoce con claridad la patogenia de esta enfermedad dermatológica; no obstante, se han propuesto diversos mecanismos, el principal es el daño vascular causado por el depósito de glicoproteínas en la pared de los vasos.^{2,3}

En términos clínicos, se manifiesta como una o varias placas amarillo-marrones bien delimitadas en la región pretibial anterior. Las lesiones tienen un borde violáceo, irregular, que puede estar sobreelevado e indurado. Al principio la necrobiosis lipoidea suele manifestarse por pápulas y nódulos rojo-marrones que pueden confundirse con sarcoide o con granuloma anular. Con el tiempo las lesiones se aplanan y la zona central amarilla o anaranjada se torna atrófica y es frecuente que se observen teleangiectasias, lo que le confiere el brillo característico de porcelana vidriosa.³ Además de las regiones pretibiales, otras localizaciones predilectas son los tobillos, las pantorrillas, los muslos y los pies. El 15% de los pacientes tienen lesiones en los miembros superiores y en el tronco que tienden a ser más

papulonodulares.^{3,4} Las lesiones generalmente son asintomáticas; de hecho, las placas pueden no tener ningún tipo de sensibilidad. Sólo 25% son dolorosas y 35% se ulceran; también pueden sufrir transformación a carcinoma escamocelular.⁴

Su diagnóstico es clínico; sin embargo, se confirma mediante biopsia de piel, donde se evidencia histológicamente la formación de granulomas en dos patrones: en empalizada o pseudotuberculoide, el primero es el que más se ha asociado con diabetes.⁴

El tratamiento de la necrobiosis lipoidea no suele ser efectivo. Por ahora, las decisiones terapéuticas se basan sólo en informes de casos y pequeños estudios no controlados.^{4,5} La aplicación temprana de glucocorticoides tópicos podría enlentecer la progresión. Aunque algunos autores informan alivio con la inyección intralesional de glucocorticoides en el borde activo, debe considerarse el riesgo de ulceración.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 60 años de edad, fototipo IV, sin antecedentes patológicos personales; en la consulta dermatológica refirió que hacía aproximadamente un año notó la aparición repentina de lesiones papulosas pequeñas, rosadas en ambas piernas, no acompañadas de ningún síntoma que relacionó con insulinoterapia iniciada por padecer diabetes *de novo*. Asimismo, notó que con el paso de los meses estas pápulas se abrieron, convirtiéndose en placas de color rojo de mediano tamaño. Decidió acudir al servicio porque tres meses antes aparecieron lesiones con características similares y evolución a la descrita en el tronco, el abdomen y los miembros superiores.

Al examen dermatológico se observaron lesiones en placas eritematoatróficas diseminadas en el tórax, el abdomen, los miembros superiores e

inferiores. La mayor placa estaba localizada en la cara posterior de la pierna derecha, de 20 cm de longitud, de forma ovalada, de bordes ligeramente sobreelevados, irregulares pero definitivos, de color eritemato-violáceo; con un centro amarillo, atrófico y con escasas teleangiectasias (**Figura 1**). La menor placa estaba localizada en el abdomen de 7 cm de diámetro con similares características a las descritas (**Figura 2**). El cuadro no se acompañó de otro síntoma.

Estudios complementarios positivos

Biopsia de piel: atrofia epidérmica y en la dermis, profunda degeneración de las fibras colágenas,



Figura 1. Lesión en placa eritematoatrófica de menor tamaño localizada en la cara posterior de la pierna derecha.



Figura 2. Lesión en placa eritematoatrófica de menor tamaño localizada en el abdomen.

necrobiosis en foco y abundante infiltrado linfocitario con células gigantes y epiteloideas, dispuestas en empalizadas y vasos dilatados (**Figura 3**).

Glucemia: 280 mg/dL.

En la actualidad la paciente es tratada en el servicio de Medicina interna y Endocrinología

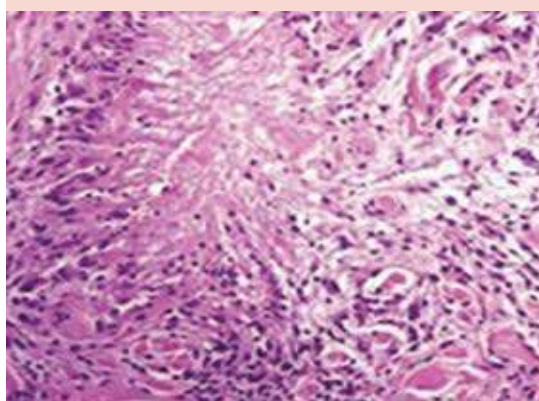


Figura 3. Degeneración de las fibras de colágena e infiltrado linfocitario (H y E, 40X).

en donde aún optimizan su control metabólico (insulinoterapia con insulina NPH 20 unidades 8:00 am y 20 unidades 8:00 pm e hipoglucemiantes orales con metformina en tableta de 500 mg VO antes de cada comida); mientras que con la administración tópica de tacrolimus crema (0.1%), aplicado dos veces al día en las lesiones, se obtuvo discreto alivio.

DISCUSIÓN

La necrobiosis lipóidica es una enfermedad granulomatosa idiopática de baja prevalencia en la población general y con incidencia en aumento en personas con antecedente de diabetes, particularmente en tratamiento con insulina; esta incidencia se calcula en 0.3 a 1.2%; en 14% de los pacientes la necrobiosis lipóidica aparece posterior al diagnóstico de diabetes, en 24% de manera simultánea y en 62% precede al diagnóstico de la diabetes, como el caso comunicado.⁵

La necrobiosis lipóidica es una enfermedad poco frecuente, con incidencia tres veces superior en el sexo femenino respecto al masculino.^{5,6} Las lesiones típicas de necrobiosis lipóidica consisten en placas ovaladas con periferia indurada marrón o violácea y un área central amarillenta y atrófica, muchas veces con teleangiectasias. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y se manifiestan de manera bilateral y simétrica en los tobillos, las pantorrillas, los muslos y los pies. El 15% de los pacientes tienen lesiones en las extremidades y en el tronco.⁶ En la paciente estudiada las lesiones iniciales se localizaron en los miembros inferiores, con posterior aparición de nuevas lesiones en lugares infrecuentes.

El diagnóstico de la necrobiosis lipóidica es clínico; sin embargo, se confirma mediante biopsia de piel, que evidencia en términos histológicos la formación de granulomas en patrón de empaquetada,⁷ como se reportó en nuestro caso.

La evolución clínica suele ser lenta y silenciosa; incluso, puede haber remisión espontánea en 17% de pacientes. Ningún tratamiento ha mostrado ser efectivo en la necrobiosis lipóidica.⁸ El tratamiento se enfoca primero en optimizar el control metabólico, con insistencia en un cambio en el estilo de vida, abandono del tabaco y minimización de los traumatismos para disminuir el riesgo de ulceración; además, si se cumplen todas las recomendaciones, la terapia dermatológica de primera línea es por vía tópica con corticoesteroide intralesional o inhibidores de la calcineurina.⁹ En la actualidad nuestra paciente recibe tratamiento con inhibidor de la calcineurina además de hipoglucemiantes orales y esquema móvil de insulina prescrito por medicina interna y endocrinología. No se consideró la administración de corticoesteroides intralesionales por el número y tamaño de la lesiones.

La ulceración es la complicación más grave y se observa en 13 a 35% de los casos localizados en las piernas.¹⁰ Esta última aún no evidenciada en el caso comunicado.

CONCLUSIONES

En este caso de necrobiosis lipóidica múltiple resalta la infrecuente manifestación de lesiones localizadas en varias regiones anatómicas, así como la importancia de una evaluación multidisciplinaria del paciente porque suele ser la manifestación cutánea de una enfermedad sistémica.

REFERENCIAS

1. Simona LI, Tutunaru C, Georgescu CV. Specific features of a rare form of disseminated necrobiosis lipoidica granuloma annulare type: a case report. *Rom J Morphol Embryol* 2014; 55 (4): 1455- 1461.
2. Hernández-Collazo AA, López-Guzmán M, Hernández-Arana S y col. Necrobiosis lipóidica en niños: estudio retrospectivo de 10 años. *Rev Mex Dermatol* 2015; 59: 504-509.

3. Larrea-Gallegos D, Pomar-Morante R, Castillo-Farneschib W, Chian-García C. Necrobiosis lipóidica de localización atípica. *Revista de Dermatología Perú* 2013; 23 (1): 47-51.
4. Ramírez Cabello P, Figueroa Quispe Inoa F. Necrobiosis lipóidica presentación de un caso y revisión de literatura. *Medicina de Familia SEMERGEN* 2017; 43: 242-3808.
5. Álvarez Aldana D, Tapia LY, Duarte Vilariño A y col. Necrobiosis lipóidica en un paciente con prediabetes. *Revista Cubana de Endocrinología* 2016; 27 (1): 69-75.
6. Pérez Armas R, Mildres Cortés RO, Escalona Veloz R. Necrobiosis lipóidica diabética. *MEDISAN* 2014; 18 (2): 269-273.
7. Marcoval J, Gómez-Armayones S, Valentí-Medina F, et al. Necrobiosis lipóidica estudio descriptivo de 35 pacientes. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2015; 106 (5): 402-407. DOI: 10.1016/j.ad.2015.01.004
8. Calderón D, Rivera A, Medina A. Diabetes mellitus y sus diferentes manifestaciones dermatológicas. Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Endocrinología Diabetes y Metabolismo* 2017; 4 (3): 33-40.
9. González Silva Y, Estébanez Prieto C, Gómez Gomez P, et al. Necrobiosis lipóidica en paciente no diabético. *Medicina de Familia SEMERGEN* 2016; 42: 212-1787.
10. Sucar Batista M, Serrano García Y, Miranda Vergara T. Necrobiosis lipóidica. *Revista electrónica Dr. Zoilo E Marinello Vidaurreta*. 2015; 40 (12).



Dos enfermos de lepra

Two leprosy patients.

Pablo Campos-Macías,¹ Arturo Vargas-Origel²



Figura 1. Pintura de Vincent de Beauvais en la obra *Speculum Doctrinale*, en sección *Speculum Historiale*. Puerta de un leprosario o entrada a una ciudad. Un personaje (tal vez religioso) recibe a dos enfermos de lepra, el primero con hábito y sombrero, portando en la mano derecha una carraca, con lesiones en la piel de la cara; el segundo con alteraciones neuromusculares y la extremidad inferior derecha con pie cavo.

¹ Dermatólogo

² Pediatra, neonatólogo.

Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

Recibido: mayo 2019

Aceptado: junio 2019

Correspondencia

Pablo Campos Macías
camposdoctor@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Campos-Macías P, Vargas-Origel A. Dos enfermos de lepra. *Dermatol Rev Mex*. 2020; 64 (5): 618-620.

La pintura es parte de la obra *Speculum Doctrinale* de Vincent de Beauvais, escrita entre 1220 y 1244. El escenario es controvertido, algunos autores refieren que es en las afueras de una ciudad amurallada, otros a la puerta de un leprosario. Aparecen tres personajes, en los dos de la derecha el autor evidencia la presencia de lepra, el de adelante, con sombrero y un hábito, que en algunos lugares se les obligaba a portar, con una carraca en la mano derecha, con obligación de sonar para avisar de su presencia y que quienes la escucharan pudieran evitarlo, evidenciándose en la cara, mediante pequeñas manchas, la enfermedad; el segundo, con una vestimenta más humilde, ayudándose con muletas para poder deambular, con problemas seguramente secundarios a neuropatía hanseniana, se observa, como consecuencia, pie cavo en la extremidad inferior derecha. Al tercer personaje, a la izquierda, hay quien lo refiere como negando la entrada a la ciudad de los dos leprosos y hay quienes lo describen como un fraile que les da la bienvenida, esta última versión es la más factible, ya que su vestimenta es semejante a un hábito (**Figura 1**).

El término lepra se utiliza desde épocas muy antiguas, seguramente para referir diferentes afecciones, muchas enfermedades fueron equivocadamente etiquetadas con este término hasta que Hansen descubrió el bacilo en 1874. Sin embargo, en las diferentes épocas el término tuvo una connotación de impureza, de castigo divino, lo que hacía que se marginara a los enfermos. El Levítico (Lev 13,45-46) refiere: *El leproso llevará sus vestidos rasgados, dejará crecer libremente el cabello de su cabeza y se tapaná hasta el bigote y gritará: ¡Impuro, impuro! En cuanto le dure la afección, será impuro; impuro es. Permanecerá aislado; su morada estará fuera del campamento.* La marginación a la que fueron sometidos los enfermos de lepra fue muy grande, la ley lombarda del siglo VI, emitida por el rey Rotario y unas ordenanzas de Pipino el Breve y Carlomagno

consideraban que los leprosos eran muertos-vivos, perdían todos sus bienes obligándolos a la caridad pública, civilmente eran ignorados, no podían heredar, testar, comprar o vender y tampoco servir de testigos por la posibilidad de contagiar a los sanos.

En el año 583, la asamblea de obispos reunidos en el Concilio de Lyon creó las leproserías, una forma de aislar a los enfermos del resto de la sociedad y fuera de los muros de la ciudad.

Las guerras, y en forma especial las cruzadas, favorecieron la diseminación de la enfermedad a Europa y con ella la creación de una gran cantidad de leproserías. El primer leprosario construido en la Nueva España, el de Tlaxpana, fue construido por Hernán Cortés entre 1521 y 1524, no queda claro si su fundación respondió a una necesidad de las tierras recién conquistadas, ya que este padecimiento no existía en la América precolombina, si algunos soldados españoles padecían la enfermedad o si equivocadamente se hacía el diagnóstico de mal de San Lázaro en otras dermatosis de diferente causa; al parecer su existencia fue efímera, pues Nuño de Guzmán mandó destruirlo en 1528 alegando que los leprosos tomaban agua del mismo acueducto que la llevaba de Chapultepec a la isla. El Dr. Pedro López en 1572 construyó un nuevo hospital, llamándolo San Lázaro, el santo patrono de los pacientes con lepra, después de su muerte sus herederos fueron los encargados de su manejo, hasta 1721, año en que a los religiosos de San Juan de Dios se les solicitó su administración. En 1821, como consecuencia de los cambios políticos en el país, los Juaninos dejaron el hospital, siendo a partir de entonces administrado por el ayuntamiento de la Ciudad de México. Fueron los últimos directores del nosocomio dos de los más notables médicos del siglo XIX: Ladislao de la Pascua y Rafael Lucio, egresados ambos del Colegio de Medicina en la Ciudad de México, reconocidos en su tiempo no sólo por su sabidu-

ría médica, sino también por su acervo cultural, capacidad de servicio y vocación de enseñanza, maestros de la recién instituida Escuela Nacional de Medicina, ambos con interés particular por la lepra, haciendo importantes contribuciones sobre todo al conocimiento de su espectro clínico. El hospital fue clausurado en 1862.

El 1 de diciembre de 1939 el presidente Lázaro Cárdenas dio apertura a un nuevo leprosario, el Hospital General Dr. Pedro López, en Zoquiapan, Estado de México.

Los avances en el conocimiento de la enfermedad y en los esquemas terapéuticos han demostrado que la lepra puede curarse y que los enfermos pueden llevar, sin constituir un peligro para nadie, una vida normal, familiar y laboral. Esto ha hecho que los leprosarios estén desapareciendo en el mundo, los pocos que quedan, como el de Zoquiapan, son sitios donde viven algunos enfermos, no por una necesidad de atención hospitalaria, sino de un hogar donde habitar el resto de los días.

El origen del autor, Vincent de Beauvais, escritor y teólogo francés, se menciona en Beauvais, Francia (1184 a 1194) y su fallecimiento hacia 1264. Fue fraile de orden de los Dominicos, se le ubica en la Casa de los dominicos en París entre 1215 y 1220, y posteriormente abad en el Monasterio de Beauvais hacia 1246. Se ha mencionado su estancia en Royaumont en Oie,

cerca de París, donde tuvo el cargo de lector del monasterio. Tuvo una estrecha relación con el rey Luis IX y su familia, los que apoyaron y favorecieron su trabajo, como tener acceso a los cerca de 1200 manuscritos que tenía la Biblioteca Real, su obra más importante, *Speculum Majus* (Espejo mayor), es la más grande y completa de las enciclopedias medievales; está dividida en tres partes: *Speculum Naturale* (Espejo natural, 32 libros), *Speculum Doctrinale* (Espejo doctrinal, 17 libros) y *Speculum Historiale* (Espejo histórico, 31 libros, 3793 capítulos), se ha considerado una cuarta parte, *Libellus Apologeticum* (Libro de apología, libro de 20 capítulos). *Speculum Historiale* es la parte más amplia de la obra, con la narración de la historia del mundo hasta 1250, se encuentra en la Biblioteca del Arsenal en París, en esta parte de su obra se ubica esta pintura, a la que no se le asigna ningún nombre específico.

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

1. Werner S, Mathys FK. Lepra. In: Infectio. Basilea, Suiza: Roche, 1987; 81-111.
2. Terencio de las Aguas J. La lepra en las artes. Piel 2011; 25 (4): 161-170.
3. Grön K. Leprosy in literature and art. Int J Lepr 1973; 41 (2): 249-283.
4. Campos P, Gutiérrez RM. Historia de la Dermatología Mexicana. Editado por la Sociedad Mexicana de Dermatología. 1ª ed. México, 2015.
5. Chávez I. México en la cultura médica. 1ª ed. México: El Colegio Nacional, 1947.

***Candida auris*, una nueva especie de *Candida* emergente con alta mortalidad**

***Candida auris*, a new species of emerging *Candida* with high mortality.**

Karin Ivette Campos-Jiménez,¹ Lourdes Mena,¹ Andrea Lima-Galindo,¹ Javier Araiza,¹ Judith Domínguez-Cherit,¹ Alexandro Bonifaz²

Editor:

El objetivo de esta breve presentación es insistir en una especie emergente de *Candida*, que en los últimos años empieza a representar una amenaza para los sistemas de salud a nivel global, con especial mención de *Candida auris*, que es el primer patógeno fúngico que representa un peligro real, debido a que puede ser causante de epidemias por su alta virulencia, transmisión eficiente por la fácil colonización de la piel y las superficies hospitalarias, además de sus características complejas de evasión inmunológica.¹ Al mismo tiempo, en este documento revisamos lo publicado en la bibliografía sobre el manejo del paciente, portador asintomático y los medios de erradicación estudiados.

Candida auris es un hongo patógeno emergente, resistente a múltiples fármacos, asociado con cuidados de la salud.² Es causa de infecciones graves, difícil control epidemiológico y elevada mortalidad, que es cercana a 60%.³ Fue reportada por primera vez en Japón en 2009, aunque su primer brote fue en Corea y a partir de éste, se han identificado otros brotes en todo el mundo. En América se ha encontrado en Colombia, Estados Unidos, Venezuela, Panamá y Costa Rica.⁴

Candida auris pertenece a la familia *Metschnikowiaceae*. Su nombre proviene del latín *auris*, que significa oreja, ya que en el primer caso reportado se obtuvo el aislamiento del canal auditivo del paciente.⁵ Estudios filogenéticos reconocen cuatro clados, que se agrupan geográficamente en Asia del Este, Asia del Sur, Sudamérica y Sudáfrica, lo que sugiere que emergieron independiente y simultáneamente y no de un mismo lugar.⁶

¹ Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán, Ciudad de México.

² Servicio de Dermatología y Departamento de Micología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2019

Aceptado: enero 2020

Correspondencia

Karin Ivette Campos Jiménez
kiv2811@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Campos-Jiménez KI, Mena L, Lima-Galindo A, Araiza J y col. *Candida auris*, una nueva especie de *Candida* emergente con alta mortalidad. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 621-625.

Candida auris característicamente tiene resistencias intrínsecas y adquiridas a antifúngicos,⁷ evade el sistema inmunológico, sobre todo la respuesta inicial innata, lo que pudiera explicar su elevada mortalidad a pesar de un tratamiento antifúngico óptimo^{3,8} ya que tiene la capacidad de formar de biopelículas, produce enzimas líticas como fosfolipasas, proteinasas, proteasas y adhesinas; se cree que tiene plasticidad fenotípica.^{2,4}

Desde el punto de vista inmunológico, se ha analizado la interacción de *C. auris* con los neutrófilos que son de las primeras células inmunitarias en contener infecciones fúngicas, *C. auris* tiene la capacidad de evadirlos, se ha observado que los neutrófilos no reconocen rápidamente a *C. auris*, por ende, no producen sus denominadas redes extracelulares o NETs, que son complejos de histonas que atrapan a los antígenos detectados.⁹

Candida lusitanae es otra especie filogenéticamente muy cercana a *C. auris*, que también tiene la capacidad de inhibir inicialmente a los fagocitos, en contraposición con *C. albicans* y *C. glabrata*, que son fagocitadas más fácilmente.¹⁰

C. auris es termotolerante, crece en temperaturas de incluso 42°C, es resistente a estrés osmótico.² Hay cepas que forman agregados, lo que le permite resistir métodos de descontaminación, como radiación o detergentes.⁴

A diferencia de otras especies de *Candida*, *C. auris* tiene preferencia por colonizar la piel⁷ y presenta transmisión horizontal, de persona a persona y del ambiente a la persona.²

El cuadro clínico descrito asociado con este patógeno es similar al de otras especies de *Candida*,⁶ con comportamiento muy similar a las infecciones por *Acinetobacter baumannii*. La manifestación clínica más frecuente y grave es la

fungemia. En la piel se ha descrito en infección de tejidos blandos asociada con heridas.⁵ Puede manifestarse en todas las edades, principalmente en pacientes en cuidados intensivos. El tiempo promedio de ingreso al hospital a la aparición de la candidemia es de 9 a 62 días.

Los factores de riesgo relacionados con la infección por este hongo son similares a los de otras especies de *Candida*, como: inmunodepresión, cirugía abdominal, administración reciente de antibióticos, uso de catéteres centrales y urinarios, este último es el más importante. También se ha propuesto la administración de antifúngicos como factor de riesgo.⁴

Para establecer el diagnóstico puede realizarse: examen directo en el que se observan levaduras ovoides o elongadas,¹¹ de 2-3 x 2.5-5 µm, pueden estar aisladas, en pares o en grupos.⁶ Rara vez se ven pseudohifas con crecimiento rudimentario.² En el cultivo agar dextrosa Sabouraud forma colonias de color blanco o crema, lisas.⁶ En agar malta forma colonias blancas a gris, lisas, brillantes.⁶ En agar CHROM crece a 37^a a 42^a colonias rosa a morado pálidas.¹² *Candida auris* no crece en medios con cicloheximida 0.1-0.01%.⁶ El cultivo puede tardar hasta 10 días en crecer⁵ y debe dejarse como mínimo 48 horas.¹³ La CDC recomienda el uso de un medio Sabouraud dulcitol sal 10% con cloranfenicol y gentamicina (SSD)⁵ a 40°C durante al menos cinco días.¹³

La identificación de este hongo es un reto en la actualidad. Por los métodos tradicionales bioquímicos se reporta erróneamente como *Candida haemulonii* (más frecuente),⁴ *Candida duobushaemulonii*, *Rhodotorula glutinis* (sin pigmento) o *Saccharomyces cerevisiae*. Los métodos fenotípicos clásicos no reconocen a *Candida auris*.

La identificación por métodos bioquímicos usando API yeast 20 AUX reporta *Rhodotorula*

glutinis, *Candida sake* o *Saccharomyces cerevisiae*; por API *Candida* se identifica como *Candida famata*; por VITEK2 reporta *Candida haemulonii*, *Candida lusitanae*, *Candida duobushaemulonii* o *Saccharomyces cerevisiae*.¹² El programa Vitek 2 YST (versión 8.01 o posterior) puede identificar el clado de África y Asia del Sur.⁵ El mejor método actual es por espectrometría de masas MALDI-TOF MF o secuenciación de ADN.¹⁴ El **Cuadro 1** muestra las identificaciones erróneas de *C. auris* por los diversos métodos.

Las opciones de tratamiento son muy limitadas. La resistencia reportada a fluconazol es de 90 a 100%, a voriconazol de 15 a 73%, a anfotericina de 0 a 30%,⁷ y equinocandinas de 2.5%. Por esto, las equinocandinas son el fármaco de elección actual.¹² La falla al tratamiento con equinocandinas se asocia con la mutación *KFS1*,¹² es un gen que codifica una subunidad de la β -D-glucano sintetasa; sin embargo, la micafungina es la que reporta mejores resultados de tratamiento. En menores de 2 años, la CDC recomienda la administración de anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) como primera línea de tratamiento,⁴ en caso de no responder, puede considerarse anfotericina B liposomal (5 mg/kg/día). La combinación de antimicóticos no está recomendada, pero podría utilizarse en infección del sistema nervioso central o de las

vías urinarias. *In vitro* se ha demostrado sinergia con voriconazol, micafungina, sulfametoxazol y otros azoles.⁵ El tratamiento antifúngico debe mantenerse hasta el alivio clínico y microbiológico. En caso de candidemia debe extenderse hasta dos semanas después de obtener cultivos negativos. En caso de endocarditis u osteomielitis debe mantenerse más tiempo.⁸

Se están desarrollando nuevos antifúngicos que han demostrado efectividad *in vitro* contra *Candida auris*, actualmente estos estudios están en fases 2 y 3,⁷ entre éstos están la rezafungina, una equinocandina de larga duración, previamente llamada CD101;¹² el APX001, que actúa en gwt1, una enzima necesaria para la localización de proteínas unidas a fosfatidilinositol, necesaria para la formación de la pared celular y el ibrexafungrep, previamente SCY 078, que es otro inhibidor de glucano sintetasa.⁵

Otra propiedad que hay que resaltar de *C. auris* es que se ha aislado en todas las superficies y equipo médico,⁵ incluidos termómetros axilares y aparatos de toma de presión arterial.¹⁵ Sobrevive fuera del hospedero dos a cuatro semanas,¹⁶ después no es cultivable; sin embargo, se cree que puede seguir siendo viable.⁴ Se ha identificado hasta por siete días en superficies secas o húmedas e incluso 14 días en plástico.⁵

Cuadro 1. Identificación errónea de *C. auris* por diferentes métodos y técnicas comerciales (tomado de Bonifaz¹⁵)

Métodos bioquímicos	
API-yeast 20®AUX	<i>Rhodotorula glutinis</i> (sin pigmento), <i>Candida sake</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
API Candida	<i>C. famata</i>
Vitek 2 YST®	<i>C. haemulonii</i> , <i>C. duobushaemulonii</i> , <i>C. lusitanae</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
BD Phoenix yeast®	<i>C. haemulonii</i> , <i>C. famata</i>
MicroScan® (Beckman Coulter)	<i>C. famata</i> , <i>C. lusitanae</i> , <i>C. guilliermondii</i>
Métodos proteómicos	
MALDI-TOF MS	
Vitek MS® (bioMérieux)	<i>C. haemulonii</i>
MALDI Biotyper® (Bruker Daltonics)	<i>C. haemulonii</i>

El periodo de colonización no se conoce. Se recomienda la revaloración del paciente cada uno a tres meses.⁶

Aún no se conoce un método eficaz de descolonización del hongo ya sea en el huésped o el ambiente. Se sugiere una respuesta multimodal de control con uso de equipo biomédico desechable, lavado del cuarto tres veces al día, uso de microfibra desechable, higiene de manos, equipo protector y aislamiento por contacto con sistema de presión negativa.^{5,12,17}

Se ha observado resistencia a los desinfectantes usados con más frecuencia en el ámbito hospitalario. La mejor evidencia de efectividad es con yodopovidona a 10%.¹² El peróxido de hidrógeno a 1.4%, el ácido peracético (1200 ppm) con peróxido de hidrógeno y ácido acético han demostrado disminución de más de 5 log¹⁰ de reducción de unidades formadoras de colonias.⁵ Los desinfectantes clorados con concentraciones de cloro entre 3900 y 20,000 ppm de cloro pueden ser eficaces.⁵

La clorhexidina a 4% no es útil para descolonizar superficies.¹² Sin embargo, para la descolonización de la piel los resultados son controvertidos; algunos estudios no encontraron eficacia en los baños con clorhexidina, aun con repetición diaria.¹² Otro estudio *in vitro* demostró que el gluconato de clorhexidina 2% en alcohol isopropílico a 70% por dos minutos disminuye la colonización en más de 5 log¹⁰.⁵ El vinagre y amonio cuaternario no son efectivos.⁴ La desinfección con UVC puede utilizarse como medida adicional, pero no reemplaza el uso de otros agentes.¹⁷

El CDC recomienda el lavado diario de los cuartos de los pacientes con algún desinfectante efectivo contra esporas de *Clostridium difficile*.

Para la identificación de portadores asintomáticos, se ha propuesto tomar la muestra de

las axilas e ingles seguidas de las narinas; la colonización puede ocurrir horas después del contacto.⁴ Se ha reportado colonización en las manos en 3% de los trabajadores de cuidados de la salud que han estado en contacto.⁶ Sin embargo, actualmente el cribado (*screening*) de rutina no está recomendado.⁵

De igual forma, no se ha establecido un manejo estandarizado para los contactos colonizados. Hasta el momento no se recomienda el tratamiento con antimicóticos sistémicos activos contra *Candida auris*.⁶ El personal de salud debe seguir cuidados similares a los que se hacen con cualquier infección grave, higiene de manos con agua y jabón, desinfectantes con alcohol o clorhexidina.⁴ Se prefieren los desinfectantes con base de alcohol.¹⁷ Evitar compartir ropa, utensilios, cosméticos. La permanencia en la ropa no es clara, se sugiere cambio de bata y ropa de cama diario.¹⁷ Algunos autores sugieren que el uso de toallas de clorhexidina a 2% lleva a la descolonización en dos a tres meses.¹⁸ La nistatina oral es efectiva *in vivo*, pero no reproducible *in vitro*.¹²

REFERENCIAS

1. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, Houston H, Lyons A, Rose LJ, et al. Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast *Candida auris* on a plastic health care surface. *J Clin Microbiol* 2017; 55 (10): 2996-3005. doi: 10.1128/JCM.00921-17
2. De Jong AW, Hagen F. Attack, defend and persist: How the fungal pathogen *Candida auris* was able to emerge globally in healthcare environments. *Mycopathologia* 2019; 184 (3): 353-365. doi: 10.1007/s11046-019-00351-w
3. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 64 (2): 134-40. doi: 10.1093/cid/ciw691
4. Forsberg K, Woodworth K, Walters M, Berkow EL, Jackson B, Chiller T, et al. *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med Mycol* 2019; 57 (1): 1-12. doi: 10.1093/mmy/myy054
5. Ong CW, C-A Chen S, Clark JE, Halliday GL, Kidd SE, Marriott DJ, et al. Diagnosis, management and prevention of *Candi-*

- da auris in hospitals: Position statement of the Australasian Society for Infectious Diseases. *Intern Med J* 2019; 49 (10): 1229-1243. doi: 10.1111/imj.14612
6. Lone S, Ahmad A. *Candida auris*-the growing menace to global health. *Mycoses* 2019; 62 (8): 620-637. doi: 10.1111/myc.12904
 7. Lockhart S. *Candida auris* and multidrug resistance: Defining the new normal. *Fungal Genet Biol* 2019; 131: 103243. doi: 10.1016/j.fgb.2019.103243
 8. Ruiz-Gaitán A, Martínez H, Moret AM, Calabuig E, Tásias M, Alastruey-Izquierdo A, et al. Detection and treatment of *Candida auris* in an outbreak situation: risk factors for developing colonization and candidemia by this new species in critically ill patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019; 17 (4): 295-305. doi: 10.1080/14787210.2019.1592675
 9. Johnson C, Muse D, Huttenlocher A, Kernien JF, Nett JE. Emerging fungal pathogen *Candida auris* evades neutrophil attack. *mBio* 2018; 9(4): e01403-18. DOI: 10.1128/mBio.01403-18
 10. Dementhon K, El-Kirat-Chatel S, Noel T. Development of an *in vitro* model for the multi-parametric quantification of the cellular interactions between *Candida* yeasts and phagocytes. *PloS one*; 7 (3):e32621. doi: 10.1371/journal.pone.0032621
 11. Dudiuk C, Berrio I, Leonardelli F, Morales-López S, Theill L, Macedo D, et al. Antifungal activity and killing kinetics of anidulafungin, caspofungin and amphotericin B against *Candida auris*. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74 (8): 2295-2302. doi: 10.1093/jac/dkz178
 12. Saris K, Meis JF, Voss A. *Candida auris*. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31 (4): 334-340. doi: 10.1097/QCO.0000000000000469
 13. Kordalewska M, Perlin DS. Identification of drug resistant *Candida auris*. *Front Microbiol* 2019; 10: 1918. doi: 10.3389/fmicb.2019.01918
 14. Tsay S, Kallen A, Jackson BR, Chiller TM, Vallabhaneni S. Approach to the investigation and management of patients with *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant yeast. *Clin Infect Dis* 2018; 66 (2): 306-311. doi: 10.1093/cid/cix744
 15. Bonifaz A. Candidosis. En: *Micología médica básica*. 6ª ed. CDMX: McGraw-Hill, 2020.
 16. Short B, Brown J, Delaney C, Sherry L, Williams C, Ramage G, et al. *Candida auris* exhibits resilient biofilm characteristics in vitro: implications for environmental persistence. *J Hosp Infect* 2019; 103 (1): 92-96. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.06.006>
 17. Kenters N, Kiernan M, Chowdhary A, Denning DW, Pemán J, Saris K, et al. Control of *Candida auris* in healthcare institutions. Outcome of an ISAC expert meeting. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54 (4): 400-406. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.08.013>
 18. Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, Moir I, Moroney R, Quan TP, et al. A *Candida auris* outbreak and its control in an intensive care setting. *N Engl J Med* 2018; 379 (14): 1322-1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1714373

Eritema elevatum diutinum: manifestación clínica en un paciente con VIH

Eritema elevatum diutinum: clinical presentation in an HIV patient.

Luisa Fernanda Gómez-Polo,¹ Mariana Teresa Gómez-López,¹ Brayan Kavir Alzate-Hernández,¹ Adriana Felisa Motta-Beltrán,² Mariam Rolón-Cadena³

Estimado Editor:

Comunicamos un caso de eritema elevatum diutinum que, hasta nuestro conocimiento, se trata del primer caso de la asociación de esta vasculitis en un paciente con infección por VIH en nuestro país.

ANTECEDENTES

El eritema elevatum diutinum es un tipo de vasculitis rara y crónica descrita por primera vez por Hutchinson en 1878; sin embargo, el nombre eritema elevatum diutinum fue asignado en 1894 por Radcliffe-Crocker y colaboradores. El eritema elevatum diutinum es una afección benigna de curso crónico y causa desconocida que se ha asociado con infecciones, enfermedades autoinmunitarias y trastornos linfoproliferativos. Afecta mayormente las superficies extensoras de las extremidades, su curso y manifestaciones clínicas pueden ser variables. La dapsona es el medicamento de primera línea para su tratamiento porque inhibe la quimiotaxis de neutrófilos y disminuye los síntomas de manera importante.¹⁻³

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 38 años, quien consultó al servicio de Dermatología del Hospital Simón Bolívar de Bogotá, Colombia, por padecer un cuadro clínico de ocho meses de evolución, que se distinguió por la aparición de múltiples nódulos eritemato-violáceos que afectaban las zonas acrales, no dolorosas y de crecimiento progresivo (**Figuras 1 y 2**), que posteriormente se tornaron de consistencia dura

¹ Residentes de Dermatología.

² Dermatóloga, Hospital Simón Bolívar. Docente.

³ Dermatopatóloga, Hospital Simón Bolívar. Docente. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Recibido: enero 2020

Aceptado: marzo 2020

Correspondencia

Luisa Fernanda Gómez Polo
Lfgomezp@unbosque.edu.co

Este artículo debe citarse como

Gómez-Polo LF, Gómez-López MT, Alzate-Hernández BK, Motta-Beltrán AF, Rolón-Cadena M. Eritema elevatum diutinum: manifestación clínica en un paciente con VIH. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 626-629.



Figura 1. Hallazgos clínicos. Nódulos eritematovioláceos indurados en superficies acrales de ambos pies.



Figura 2. Hallazgos clínicos. Nódulo violáceo indurado con ulceración central y costra hemática en la cara interna del tobillo derecho.

y aumentaron de tamaño. Como antecedentes de importancia tenía infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana), diagnosticada hacía un año con apego adecuado al tratamiento antirretroviral.

Se tomó biopsia de piel del nódulo de la cara interna del pie derecho, que a la histopatología

evidenció áreas de células fusiformes dispuestas en un patrón estoriforme, con zonas fibrosantes y abundante infiltrado inflamatorio mononuclear, en el que predominaron los neutrófilos (**Figuras 3 y 4**).

Por antecedente patológico descrito se decidió solicitar cuadro hemático que no reportó alteraciones. Carga viral: 60 copias/mL³, linfocitos T CD3+: 206, CD4+: 896, CD8+: 620, RPR: negativo; VDRL: no reactivo y serología para virus hepatotropos sin alteraciones patológicas.

Al tener en cuenta los hallazgos histológicos sumados al antecedente de la infección por VIH y la clínica se estableció el diagnóstico de eritema elevatum diutinum asociado con VIH y

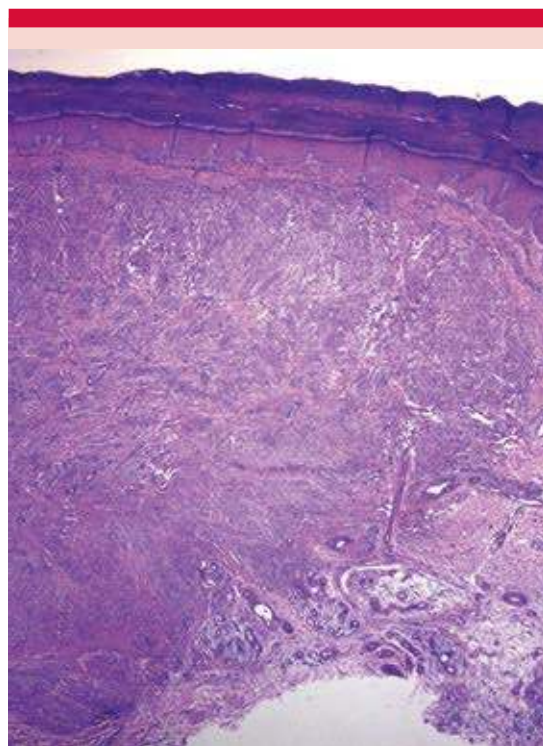


Figura 3. Hallazgos histopatológicos. Áreas de células fusiformes dispuestas en un patrón estoriforme, con zonas fibrosantes y abundante infiltrado inflamatorio mononuclear, donde predominan los neutrófilos.

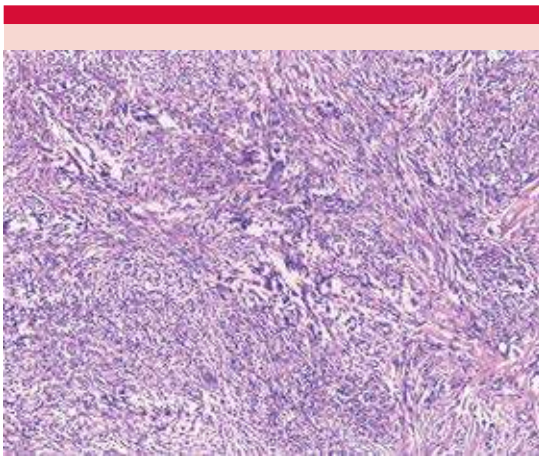


Figura 4. Hallazgos histopatológicos. Abundante infiltrado inflamatorio mononuclear, con predominio de neutrófilos.

se inició tratamiento con dapsona 100 mg/día vía oral con alivio parcial de las lesiones, se dieron dosis de corticoesteroides orales de 0.5 mg/kg/día con alivio casi total de las lesiones.

DISCUSIÓN

El eritema elevatum diutinum es una dermatosis que puede incluirse en el grupo de dermatosis neutrofílicas que además se asocia con vasculitis de pequeño vaso y con trastornos subyacentes, como infecciones, enfermedades autoinmunitarias y trastornos linfoproliferativos.^{4,5} Esta enfermedad afecta a adultos entre 30 y 60 años de edad, sin predilección racial ni de sexo. Es una enfermedad de curso crónico, pero con pronóstico benigno.⁶

Su patogenia podría estar explicada por depósitos de inmunocomplejos en pequeños vasos en la piel, resultantes de la exposición crónica a un antígeno; se cree que esto conlleva a la activación del complemento, que posteriormente induce la migración e infiltración de polimorfonucleares neutrófilos y finalmente liberación

de enzimas con daño tisular resultante.⁷ Las células de Langerhans se han implicado en la patogénesis del eritema elevatum diutinum, lo que sugiere que las reacciones mediadas por células pueden desempeñar un papel importante.⁸ La formación de granulomas que ocurre en esta enfermedad puede deberse a una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T.^{8,9} Por último Ayoub y su grupo asocian una actividad de anticuerpos antineutrófilos centroméricos con la aparición de eritema elevatum diutinum. Sugirieron entonces que los ANCA (especialmente IgA) pueden tener un papel en la fisiopatología del eritema elevatum diutinum y pueden actuar como marcador de actividad de la enfermedad porque detectaron ANCA (IgA/G) en el suero de pacientes con dermatosis neutrofílicas.^{7,8}

Entre las características clínicas podemos encontrar pápulas, placas o nódulos violáceos que en etapa temprana son suaves y eritematosos, mientras que en una etapa tardía se tornarán firmes, como en el caso comunicado.¹ Tienen localización predominante en zonas acrales y periarticulares; sin embargo, se han reportado afectaciones de forma menos frecuente en la cara, el área retroauricular, el tronco, las axilas, las nalgas, los genitales, las palmas y las plantas.¹⁰ De forma atípica también se han reportado casos aislados de afectación palmoplantar verrucosa y vesiculoampolloso, sobre todo en niños.¹¹

Los hallazgos histológicos dependen de la etapa en la que se encuentre la enfermedad, en la etapa temprana se evidencia vasculitis leucocitoclásica, infiltrados neutrofílicos perivasculares y depósitos de fibrina intra o perivasculares; en la etapa tardía tejido de granulación, fibrosis dérmica, células fusiformes y necrosis fibrinoide o fibrosis de las paredes capilares.^{7,12,13}

Los diagnósticos diferenciales del eritema elevatum diutinum están ligados a la fase de la

enfermedad en la que se encuentre el paciente, en la fase temprana incluyen: granuloma facial o extrafacial, síndrome de Sweet, dermatosis reumatoide neutrofílica, angiomatosis bacilar y sarcoma de Kaposi, y en la fase tardía: xantomas tuberosos, nódulos reumatoides, reticulohistiocitosis multicéntrica y dermatofibroma.^{14,15}

Existen datos escasos de tratamiento contra esta enfermedad; hasta el momento, la terapia de elección para el manejo del eritema elevatum diutinum en cualquiera de sus fases es la dapsona a dosis de 100-300 mg/día, con resultados adecuados; sin embargo, con largos periodos terapéuticos.^{6,8,14}

El diagnóstico del eritema elevatum diutinum se establece principalmente con la adecuada correlación clínico-patológica, descartando, además, los trastornos asociados descritos. En esta ocasión, hasta nuestro conocimiento y después de revisar en los principales motores de búsqueda, incluida la bibliografía gris, ilustramos el primer caso de la asociación de esta vasculitis en un paciente con infección por VIH en nuestro país, afección que debe tenerse en cuenta en este grupo poblacional para evitar su progresión a una lesión indurada y crónica de difícil manejo.

CONCLUSIONES

Se comunica el caso de un paciente con diagnóstico de eritema elevatum diutinum e infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Se considera una afección poco frecuente. El estudio histopatológico es importante para diferenciarlo de otras enfermedades. Representa un desafío terapéutico por las recaídas del paciente pese al tratamiento con la primera línea, que es la dapsona.

REFERENCIAS

1. Doktor V, Hadi A, Hadi A, Phelps R, Goodheart H. Erythema elevatum diutinum: a case report and review of literature. *Int J Dermatol* 2019; 58 (4): 408-15. doi: 10.1111/ijd.14169
2. High WA, Hoang MP, Stevens K, Cockerell CJ. Late-stage nodular erythema elevatum diutinum. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (4): 764-7. doi: 10.1067/s0190-9622(03)01834-6
3. Section of Dermatology. *Med J Aust* 1955; 2 (15): 581-3.
4. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337 (21): 1512-23. doi: 10.1056/NEJM199711203372106
5. Wetter DA, Dutz JP, Shinkai K. Cutaneous vasculitis. In: Bologna JL, Schaffer J V, Cerroni L. *Dermatology*. Ed. Elsevier, 2018: 409-439.
6. Wollina U, Krönert C, Koch A, Schönlebe J, Vojvodic A, Lotti T. Erythema elevatum diutinum - two case reports, two different clinical presentations, and a short literature review. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7 (18): 3039-42. doi: 10.3889/oamjms.2019.765
7. Wahl CE, Bouldin MB, Gibson LE. Erythema elevatum diutinum: Clinical, histopathologic, and immunohistochemical characteristics of six patients. *Am J Dermatopathol* 2005; 27 (5): 397-400. doi: 10.1097/01.dad.0000175526.89249.be
8. 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. doi: 10.1111/jdv.12566
9. Devillierre M, Verola O, Rybojad M, Levy A, Vignon-Pennamen MD, Morel P, et al. Forme pseudotumorale d'erythema elevatum diutinum. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135 (8-9): 575-9. <https://doi.org/10.1016/j.jann-der.2008.01.012>
10. Keyal U, Bhatta AK, Liu Y. Erythema elevatum diutinum involving palms and soles: A case report and literature review. *Am J Transl Res* 2017; 9 (4): 1956-9.
11. Barzegar M, Davatchi CC, Akhyani M, Nikoo A, Daneshpazhooh M, Farsinejad K. An atypical presentation of erythema elevatum diutinum involving palms and soles. *Int J Dermatol* 2009; 48 (1): 73-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03867.x
12. Bouiller K, Audia S, Devilliers H, Collet E, Aubriot MH, Leguy-Seguin V, et al. Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement: A retrospective study in 112 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (28). doi: 10.1097/MD.00000000000004238
13. Alavi A, Sajic D, Cerci FB, Ghazarian D, Rosenbach M, Jorizzo J. Neutrophilic dermatoses: An update. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15 (5): 413-23. doi: 10.1007/s40257-014-0092-6
14. 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. doi: 10.1111/j.1600-0560.2011.01760.x
15. Muratori S, Carrera C, Gorani A, Alessi E. Erythema elevatum diutinum and HIV infection: A report of five cases. *Br J Dermatol* 1999; 141 (2): 335-8. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02988.x

Parálisis facial como manifestación de enfermedad de Lyme: una afección olvidada

Facial palsy as manifestation of Lyme's disease: a forgotten disease.

Alejandro De Aguinaga-Inurriaga,¹ Lupita Nazaret Salas-Núñez,¹ Andrea López-Gutiérrez,¹ Rosa Elena Cervantes-Ramírez,² Bertha Lissette Sotelo-García¹

ANTECEDENTES

La enfermedad de Lyme es reconocida como una de las principales causas de parálisis facial en zonas endémicas. Sin embargo, en México no existen reportes de prevalencia debido a la falta de conocimiento para su diagnóstico, limitado a los pocos casos aislados comunicados.

Esta enfermedad es causada por la infección de espiroquetas del complejo *Borrelia burgdorferi sensu lato*, que incluye tres especies clásicas patógenas: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii*. Éstas son transmitidas por su principal vector, la garrapata *Ixodes ricinus*, que puede vivir en áreas forestales, húmedas y templadas y afectar sobre todo en épocas desde la primavera hasta el otoño por el ciclo vital de la garrapata.¹⁻³

Las manifestaciones son diversas, desde cutáneas, articulares, cardíacas y sistémicas. Según el estadio de la enfermedad a su diagnóstico puede dividirse en tres:

- Enfermedad temprana localizada: donde la lesión principal y característica de la enfermedad es el eritema migrans o migratorio.
- Enfermedad temprana diseminada: eritema migratorio múltiple, parálisis de nervios craneales (especialmente del nervio facial), meningitis y carditis.
- Enfermedad tardía: artritis, encefalopatía o polineuropatía subaguda.¹⁻³

¹ Servicio de Dermatología.
² Servicio de Medicina Interna.
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: enero 2020

Aceptado: marzo 2020

Correspondencia

Alejandro de Aguinaga Inurriaga
alexdeaguinaga@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

De Aguinaga-Inurriaga A, Salas-Núñez LN, López-Gutiérrez A, Cervantes-Ramírez RE, Sotelo-García BL. Parálisis facial como manifestación de enfermedad de Lyme: una afección olvidada. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 630-634.

En este artículo comunicamos el caso de un paciente con parálisis facial asociada con enfermedad de Lyme no diagnosticada de primera instancia.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 27 años de edad, residente de Jocotepec, Jalisco, sin antecedentes patológicos de importancia, de profesión ganadero, que inició su padecimiento un día previo a su ingreso hospitalario con manifestaciones neurológicas, como parestesias y desviación de la comisura labial hacia la izquierda, motivo por el que fue ingresado al servicio de Medicina interna de nuestra institución para investigar la causa e iniciar su tratamiento.

Durante su hospitalización se realizó interconsulta al servicio de Dermatología por padecer desde tres días previos a su ingreso una dermatosis limitada al muslo izquierdo, sin síntomas sistémicos añadidos, automedicado con antihistamínicos sin mejoría; una vez hospitalizado tuvo extensión de las lesiones hacia las regiones proximales.

Al acudir el servicio de Dermatología se encontró a la exploración física de piel y anexos una dermatosis única, monomorfa, asimétrica, diseminada a la parte anterior del muslo y la rodilla, constituida por tres placas eritematoedematosas confluentes de 40 x 15 cm, 18 x 12 cm y 5 x 3 cm, respectivamente, con superficie descamativa y dos áreas centrales hipercrómicas con halo hipocrómico y ligera escama blanquecina, con bordes irregulares de evolución aguda, pruriginosa (**Figura 1**). A la exploración física neurológica se observó una parálisis facial periférica del VII par craneal a expensas de desviación de la comisura labial, borramiento de pliegues de la frente y nasolabial e incapacidad para la oclusión palpebral izquierda (**Figura 2**). No se encontraron otras

alteraciones de relevancia en el resto de la exploración.

Debido al antecedente de profesión del paciente, se interrogó sobre picaduras de garrapatas que han estado presentes en múltiples ocasiones varias veces por semana según el paciente, pero éste negó la existencia de alguna en este corto tiempo en la región presentada. Debido a los hallazgos clínicos dermatológicos y neurológicos, se inició abordaje diagnóstico y terapéutico de enfermedad de Lyme temprana diseminada. Como parte del abordaje se descartó afección a otros órganos y se solicitaron anticuerpos IgM e IgG contra *Borrelia burgdorferi* en líquido cefalorraquídeo, que se reportaron como negativos. Sin embargo, durante su estancia intrahospitalaria, el paciente tuvo buena evolución, con limitación de la parálisis facial e involución de la dermatosis.

DISCUSIÓN

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Durante las primeras fases de la enfermedad temprana localizada (primeras cuatro semanas), las pruebas serológicas no tienen suficiente sensibilidad para diagnosticarla por lo que el conocimiento de la clínica es el único elemento para el diagnóstico.²

Entre las características clínicas de este caso, cabe destacar que el eritema migratorio se manifiesta en 80 a 90% de los casos apareciendo en el lugar de la inoculación aproximadamente 7 a 14 días después de la picadura (3-30 días aproximadamente). La lesión a menudo se encuentra cerca de la fosa axilar, la región inguinal, la fosa poplíteica o en la línea del cinturón. Por lo general, se distingue por eritema temprano en el sitio de la picadura con expansión lenta de un halo regular eritematoso o activo que pueden alcanzar más de 20 cm



Figura 1. Exantema máculo-papular atípico secundario a enfermedad de Lyme con dos lesiones centrales violáceas con ligera descamación periférica ocasionadas por la picadura de garrapata.

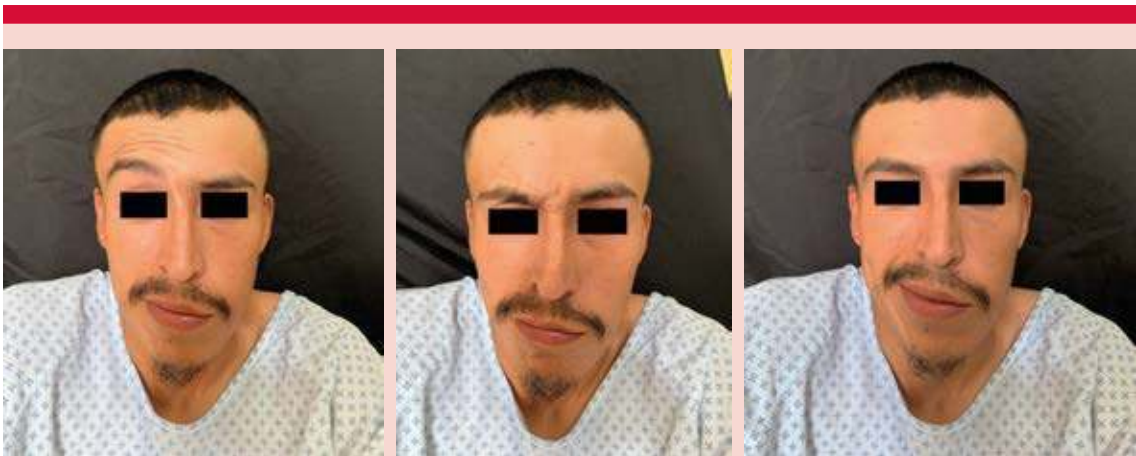


Figura 2. Parálisis facial periférica del paciente.

en los primeros días sin algún síntoma o con ligero ardor o prurito. En otras ocasiones se manifiesta de forma más atípica como placa edematosa, roja y caliente con algunas vesí-

culas o áreas de necrosis en el área central de la lesión e indolora en ocasiones asociado con manifestaciones generales, como cefalea, fatiga, artralgias, náuseas y vómitos.^{1,2,4}

Si el diagnóstico no se establece tempranamente o el paciente no acude a valoración por esa dermatosis, la espiroqueta penetra al torrente sanguíneo y posteriormente causa manifestaciones, como la neuroborreliosis de Lyme.^{1,2}

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme se manifiestan desde la fase diseminada temprana hasta la tardía. La meningitis aséptica, las radiculopatías (síndrome de Bannwarth) o la afectación de pares craneales ocurren de manera temprana, mientras que las afecciones neurocognitivas, la encefalopatía y las alteraciones conductuales son típicas de la fase tardía. La tríada clásica de anomalías neurológicas agudas es la meningitis, la neuropatía craneal y la radiculoneuropatía motora o sensorial, aunque cada uno de estos hallazgos puede ocurrir solo.^{3,5,6}

El nervio craneal facial es el más comúnmente afectado (80% de los casos), aunque pueden estar afectados otros nervios, como el nervio abducens. La enfermedad de Lyme es una de las pocas causas de parálisis bilateral de nervios craneales. Otras causas incluyen: tuberculosis, sarcoidosis y traumatismos. Este proceso ocurre en las primeras cuatro a seis semanas aproximadamente después de la picadura. Ante estos datos es aconsejable la realización de estudios serológicos y considerar el inicio del tratamiento ante los síntomas. En estos casos el objetivo del tratamiento no es buscar el alivio de la parálisis facial, sino prevenir la enfermedad tardía y, sobre todo, no administrar corticoesteroides que agraven la enfermedad, como algunos protocolos o guías de práctica clínica las presentan de manera rutinaria.²⁻³

La realización de punción lumbar es controvertida porque los resultados de líquido cefalorraquídeo muchas veces son inciertos, aunque la mayoría de los pacientes ya se encuentren seropositivos en este estadio. Se ha

demostrado que el dato clínico de afectación al sistema nervioso central (rigidez de nuca, edema de papila o cefalea intensa prolongada) es suficiente para iniciar tratamiento incluso oral con un pronóstico excelente.^{2,3,5,7}

En caso de solicitar estudios complementarios, el más adecuado es la cuantificación de anticuerpos mediante enzimoimmunoanálisis (EIA) para IgG e IgM y, en caso de ser positivo o de resultado indeterminado, debe realizarse un estudio más sensible y específico por inmunotransferencia de Western.²

En cualquier estadio clínico, un enzimoimmunoanálisis e inmunotransferencia de Western positivos no indican necesariamente la enfermedad de Lyme, al igual que un resultado negativo no la descarta.^{2,3,7}

Tratamiento

El tratamiento se prescribe por 14-21 días aproximadamente sin sobrepasar los 28 días con:

- Doxiciclina: 100 mg por vía oral dos veces al día para adultos; 2.2 mg/kg dos veces al día (máximo 100 mg por dosis) para niños mayores de 8 años.
- Amoxicilina: 500 mg tres veces al día para adultos; 50 mg/kg/día en tres dosis divididas (máximo 500 mg por dosis) para niños.
- Cefuroxima: 500 mg dos veces al día para adultos; 30 mg/kg/día en dos dosis divididas (máximo 500 mg por dosis) para niños.^{1,2,4}

Durante muchos años en caso de picadura por garrapata se ha prescrito la doxiciclina oral en 200 mg, dosis única, antes de las 72 horas. Sin embargo, actualmente según la información de metanálisis y estudios de su eficacia, su administración es controvertida.² La Sociedad de

Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomienda la profilaxis antibiótica solo en pacientes que cumplan con todos los siguientes criterios:

- Garrapata identificada como adulto o ninfa *I. scapularis* (garrapata de venado).
- La garrapata se haya adherido durante ≥ 36 horas a la piel.
- La profilaxis se haya iniciado dentro de las 72 horas posteriores a la extracción de la garrapata.
- La tasa local de infección de las garrapatas con *B. burgdorferi* sea $\geq 20\%$.
- Que la doxiciclina no esté contraindicada en el paciente.⁵

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la enfermedad es clínico, por lo que el conocimiento de las manifestaciones permite el diagnóstico de manera oportuna. Aunque es poco frecuente en nuestro país y los reportes de casos indican que su prevalencia es más frecuente en niños, muchos de los pacientes pueden llegar sin el exantema característico o incluso ignorando la picadura de una garrapata, pero tan sólo el hecho de tener una dermatosis

favorece la intervención del médico dermatólogo en el caso para iniciar el abordaje y confirmar el diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Marrugo GE, Vargas M. Parálisis facial en enfermedad de Lyme. Caso clínico de paciente pediátrico. Rev Fac Med 2015; 63 (1): 139-42. <http://dx.doi.org/10.15446/revfac-med.v63n1.40426>
2. Pérez A, Fernández RI, Arbesu E, Santos PM. Enfermedad de Lyme: a propósito de dos casos. Rev Pediatr Aten Primaria 2013; 15 (249): 105-109. <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000400012>
3. Menasalvas A, Gómez L, Fernández JR, Alfayate S. Enfermedad de Lyme como causa de parálisis facial periférica. Anales Pediatr 2009; 71 (4): 369-370. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.06.029
4. Sánchez E, Vannier E, Wormser GP, Hu LT. Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: A review. JAMA 2016; 315 (16): 1767. doi: 10.1001/jama.2016.2884
5. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. Infect Dis Clin North Am 2008; 22: 261.
6. Ogrinc K, Lusa L, Lotrič-Furlan S, Bogovič P, Stupica D, et al. Course and outcome of early European Lyme neuroborreliosis (Bannwarth syndrome): clinical and laboratory findings. Clin Infect Dis 2016; 63: 346. doi: 10.1093/cid/ciw299
7. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43 (9): 1089. <https://doi.org/10.1086/508667>

Xeroderma pigmentoso

Xeroderma pigmentosum.

Brigitte Peiger,^{1,2} Karen Ruglas,^{1,2} César Alas-Pineda,^{1,2} Cecilia Molina,¹ Lorena Juárez,¹ Vilma Turcios,¹ Suyapa Bejarano-Cáceres,^{1,2,3} Jorge Plata³

ANTECEDENTES

El xeroderma pigmentoso es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por déficit en la reparación del ADN, fotosensibilidad, cambios en la pigmentación cutánea, neoplasias en las áreas expuestas al sol y alteraciones en el sistema nervioso.^{1,2} El 20% de los casos manifiesta trastornos neurodegenerativos.³ Las células de estos pacientes tienen incapacidad para reparar las lesiones en la cadena de ADN debido a la pérdida hereditaria de las endonucleasas de escisión, proteínas que participan en la escisión de nucleótidos, cuya función es evitar daños en el ADN.⁴⁻⁶

Esta enfermedad afecta a uno y otro sexo por igual, los síntomas se manifiestan inmediatamente después del nacimiento o en los primeros tres años de vida. Afecta a 1 de cada 100,000 habitantes en todo el mundo, Japón es el país con mayor incidencia.⁷⁻⁹

Existen dos presentaciones del xeroderma pigmentoso. La primera suele aparecer en los primeros dos años de vida, con fotosensibilidad, elastosis solar y carcinoma basocelular y escamoso. La segunda, conocida como síndrome de De Sanctis-Cacchione, causa trastorno del crecimiento, microcefalia, retraso mental e hipogonadismo.^{1,5}

Más de 90% de los pacientes padecen por lo menos una afección ocular, la córnea, la conjuntiva, la retina y los párpados son las porciones con mayor riesgo. Entre las demás manifestaciones oculares que ocurren está la conjuntivitis, cicatrices corneales, cataratas y neoplasias en la superficie ocular en 10% de los pacientes.⁷ El pterigión es un hallazgo

¹ Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Católica de Honduras Campus San Pedro y San Pablo.

² Asociación Científica de Estudiantes de Medicina UNICAH SPSP, Honduras.

³ La Liga Contra el Cáncer, San Pedro Sula, Honduras.

Recibido: marzo 2020

Aceptado: abril 2020

Correspondencia

Brigitte Peiger
bpeiger05@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Peiger B, Ruglas K, Alas-Pineda C, Molina C y col. Xeroderma pigmentoso. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 635-638.

usual, se manifiesta en 40% de los casos, 30% padece tumores en los párpados inferiores, 40% congestión conjuntival crónica y 40% opacifidad de la córnea. En un paciente con xeroderma pigmentoso la córnea puede mostrar sequedad, queratitis, nubosidad, cicatrización, ulceración e incluso perforación de la misma.³ La gravedad de las manifestaciones oculares está directamente relacionada con el tiempo que la persona se ha expuesto a los rayos ultravioleta y con la progresión de la enfermedad.

La protección solar es un factor importante para la prevención de la enfermedad, los pacientes que no han llevado adecuada protección solar son más propensos a padecer piel envejecida, seca, áspera y con atrofia rápida, los lentigos de la piel suelen aumentar en cantidad y oscurecerse. Debido a las lesiones en la mucosa bucal, el paciente puede mostrar tendencia a malos hábitos en la higiene bucal, lo que aumenta la incidencia de placa dental, caries y enfermedades periodontales.¹⁰

Las medidas profilácticas y terapéuticas recomendadas a los pacientes son la utilización de un cepillo infantil suave para los dientes y la lengua, usar una torunda o el dedo índice protegido con un guante o una gasa para remover la placa y humidificar la cavidad oral.¹¹ Posteriormente, usar enjuagues orales con colutorios; no se recomiendan enjuagues con bicarbonato de sodio porque alcaliniza la mucosa bucal y la hace propensa a ser colonizada por bacterias y hongos. Los labios deben mantenerse hidratados para evitar queilodinia y queilitis.¹²⁻¹⁴

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 10 años de edad, hija única, de madre con retraso mental y padre desconocido. Las efélides generalizadas fueron el primer signo evidente que se reportó en la paciente a los tres años de edad, que progresaron

y formaron vesículas en la región posterior del cuello; fue atendida en centro de salud local y comenzó tratamiento contra herpes zoster sin mostrar mejoría con el tratamiento antiviral. Posteriormente la paciente comenzó a mostrar tejido cicatrizante en la pupila derecha, cuernos de queratina supraorbitarios de 6 mm de diámetro y eversión de ambos párpados sin respuesta a reflejo fotomotor, no se le dio tratamiento a tales signos.

A los siete años de edad se le realizó la primera biopsia del tejido supraorbitario derecho, que confirmó el diagnóstico de carcinoma de células basales. Tres meses después, tuvo esclerosis superficial en la espalda alta y el cuello acompañada de prurito. En el ojo izquierdo mostró edema generalizado en la región orbitaria, prurito, inflamación con exudado purulento entre los párpados y en el epicanto externo. A los ocho años se sometió a una enucleación del ojo izquierdo por un carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado y ulcerado infiltrante de 3 mm de diámetro.

En julio del año siguiente se formó una proliferación de tejido granular sobre la base orbitaria derecha, nódulos firmes, sólidos, móviles de 1 cm de diámetro y celulitis preseptal. La paciente también tuvo crecimiento cancerígeno alrededor del párpado superior e inferior y crecimiento escamoso sobre la conjuntiva y la pupila de 2 mm de diámetro. Fue sometida a enucleación derecha debido al crecimiento de tejido canceroso sobre el hueso nasal y la existencia de una abertura de 1 x 3 mm en área sinusal, se extrajo tejido granulomatoso de 2.5 cm de diámetro adyacente al tabique nasal (**Figura 1**). En ese mismo año se estableció el diagnóstico clínico de xeroderma pigmentoso.

Las manifestaciones neoplásicas no cesaron, afectaron el labio superior e inferior provocando lesiones que abarcaron tres cuartas partes



Figura 1. Paciente femenina de 10 años de edad con enucleación bilateral que muestra lesiones por daño solar en varios estadios de evolución, desde queratosis hasta lesiones basocelulares.

del labio (**Figura 2**), por lo que la paciente fue sometida nuevamente a cirugía para la remoción de proliferaciones neoplásicas. Los cuernos de queratina eran recurrentes en las zonas expuestas a los rayos ultravioleta aun con protección solar en el rostro, el cuello y las extremidades. La paciente tuvo constantes problemas digestivos, incluyendo náuseas y emesis. En 2016 se realizó endoscopia exploradora que descartó crecimiento neoplásico en la vía gastrointestinal.

La paciente ha sido sometida a siete intervenciones quirúrgicas para mejorar su calidad de vida, removiendo las proliferaciones neoplásicas causadas por su enfermedad de base. En la actualidad es sometida a tratamiento profiláctico contra rayos



Figura 2. Afección a los labios. Se observa el daño actínico crónico y lesiones queratósicas en el dorso de la nariz.

ultravioleta, lo que incluye aplicación de tópicos de protección solar y vestimenta protectora. Si los problemas neoplásicos progresan, el tratamiento de elección incluirá radiaciones.

DISCUSIÓN

Se comunica el caso de una paciente que manifestó los primeros signos y síntomas a los tres años de edad, que incluyeron lentigos, vesículas, cataratas oculares y fotofobia, estos signos tempranos son característicos del xeroderma pigmentoso. La reparación del ADN juega un papel importante en la protección del ojo contra el daño inducido por la exposición solar,⁸ debido a su diagnóstico tardío, la enfermedad evolucionó rápido y agresivamente provocando enucleación bilateral.

La paciente debe tener controles periódicos debido al riesgo de padecer nuevos procesos neoplásicos en la piel.⁹ Kraemer y su grupo reportaron que la edad media de aparición de cáncer de piel no melanoma en pacientes con xeroderma pigmentoso es a los 8 años, en comparación con los 60 años en la población general.⁸ Bradford y colaboradores, tras un seguimiento de 40 años de pacientes con xeroderma pigmentoso, encontraron que todo paciente menor de 20 años tiene 10,000 veces más probabilidad de padecer de cáncer de piel no melanoma y 2000 veces melanoma de piel.¹¹ Son múltiples las anomalías que pueden acompañar al xeroderma pigmentoso, como degeneración neurológica progresiva en 24% de los casos, pérdida de la audición significativa en 29%⁸ y tumores del sistema nervioso central con incidencia 10 veces mayor que la población sana.¹⁵

La paciente manifestó las primeras efélides a la edad de tres años, en estudios similares la edad media de aparición es a los dos años, la sensibilidad extrema a la luz solar es el primer signo que se manifiesta en 60% de los casos.⁹ El

diagnóstico inicial se establece sobre la base de los hallazgos clínicos que el paciente manifieste en sus primeros años de vida.¹⁵

Como terapia de elección y de primera línea, la paciente ha sido sometida a diversas cirugías que incluyen enucleación bilateral para retirar los tumores oculares, extracción de labios superior e inferior y cirugías endoscópicas exploradoras para descartar procesos malignos.

El pronóstico varía según la gravedad del trastorno genético, el éxito radica en evitar la luz ultravioleta y la vigilancia periódica. El cáncer de piel es la causa más común de muerte en pacientes con xeroderma pigmentoso, 45% tiene esperanza de vida no mayor de 40 años.¹¹ El diagnóstico temprano y la implementación temprana de medidas preventivas determinarán el pronóstico clínico y la evolución de la enfermedad.

Debido a la falta de un consenso que estandarice el abordaje terapéutico hacia la enfermedad, se convierte en un proceso de difícil tratamiento y respuesta, debido a que no existe cura y el daño en el ADN es acumulativo e irreversible.⁹ El curso de la enfermedad dependerá del grado de exposición a los rayos UV y la terapia profiláctica que se proporcione al paciente. Este caso da una experiencia clínica para compartir experiencias con el personal de salud. En la actualidad, la paciente recibe una serie de tratamientos profilácticos, como el uso de bloqueadores solares y vestimenta protectora evitando las exposiciones a los rayos ultravioleta,^{16,17} con lo anterior los procesos neoplásicos han dejado de proliferar de manera significativa en los últimos meses.

REFERENCIAS

1. Lever W, Elder D. Histopathology of the skin. 9th ed. Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
2. DW Weedon's Skin Pathology. 3rd ed. Londres: Churchill Livingstone Elsevier, 2010.
3. Ortellao L, Rambaldo L. Xeroderma pigmentosum: presentación de dos casos. Arch Argent Pediatr 2007; 105 (5): 432-5.
4. Robbins S, Cotran R, Kumar V. Patología estructural y funcional. 9^a ed. Barcelona: Elsevier Inc, 2015.
5. Leake J SMRDea. Angiosarcoma complicating xeroderma pigmentosum. Histopathology 1992; 21 (2): 179-81. doi: 10.1111/j.1365-2559.1992.tb00370.x
6. Morison W, Bucana C, Hashem N, Kripke M, Cleaver J, German J. Impaired immune function in patients with xeroderma pigmentosum. Cancer Res 1985; 45 (8): 3929-31.
7. Corrales H. Deficiencia mental y piel. Rev Med Hondur 1970; 40: 137-144.
8. Kraemer K, DiGiovanna J. Forty years of research on xeroderma pigmentosum at the US National Institute of Health. Photochem Photobiol 2015; 91 (2): 452-459. DOI: 10.1111/php.12345
9. Mareddy S, Readdy J, Babu S, Balan P. Xeroderma pigmentosum: Man deprives of his right to light. Scientific World J 2013; 2013. DOI: 10.1155/2013/534752
10. NORD (National Organization for Rare Disorders). Xeroderma pigmentosum. [Online]; 2003.
11. Bradford P, Goldstein A, Tamura D, Khan S, Ueda T, Boyle J, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. J Med Genet 2011; 48 (3): 168-176. doi: 10.1136/jmg.2010.083022
12. Goyal J, Rao V, Srinivasan R, Agrawal K. Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosum. Br J Ophthalmol 1994; 78 (4): 295-297. doi: 10.1136/bjo.78.4.295
13. Paliativos SEdC. Guía de Cuidados Paliativos. [Online] 1992. Available from: <http://www.secpal.com/%5C%5CDocumentos%5CPaginas%5Cguiaacp.pdf>
14. National Cancer Institute. National Cancer Institute. [Online] 2002. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/xeroderma-pigmentosum>
15. Robbins J, Brumback R, Moshell A. Clinically asymptomatic xeroderma pigmentosum neurological disease in an adult: evidence for a neurodegeneration in later life caused by defective DNA repair. Eur Neurol 1993; 33 (3): 188-190. DOI: 10.1159/000116932
16. Lehman A, Mc Gibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. Orphanet J Rare Dis 2011; 6 (70). doi: 10.1186/1750-1172-6-70
17. Rüniger T, DiGiovanna J. Trastornos hereditarios de inestabilidad del genoma y reparación del ADN. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Nueva York, NY: McGraw-Hill, 2008.

Normas para autores

1. Los artículos deben enviarse por correo electrónico (articulos@nietoeditores.com.mx) junto con el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Los trabajos no aceptados serán eliminados y se devolverán al autor principal; los autores tienen la libertad de someterlos a otras revistas. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.nietoeditores.com.mx
Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.
2. Tipos de artículos
 - 2.1 Editorial
 - 2.2 Trabajo original
 - 2.3 Trabajo de revisión (extenso y breve)
 - 2.4 Caso clínico
 - 2.5 Carta a editor
 - 2.6 Caso para el diagnóstico
 - 2.7 Trabajo cultural
 - 2.8 Noticias
3. Los manuscritos deberán enviarse en letra Arial 12 con 1.5 de espacio y dar salto de página para cada sección.
 - 3.1. **La primera página debe comprender:** títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores, la adscripción de cada uno (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro titular o emérito de tal cual institución, academia o sociedad) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
 - 3.2. **Resumen.** Es la parte medular del artículo porque es la más leída, por tanto, debe ser la más cuidada. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos sean análogas a las partes del artículo (Antecedentes, Material y método, etc.). Los resúmenes no deberán exceder 250 palabras. Los resúmenes de los artículos de revisión y de los casos clínicos también deben escribirse en español e inglés. Las cartas al editor deberán tener título, sin palabras clave ni resumen.
 - 3.3. **Palabras clave, en inglés y en español**, basadas en el MeSH (Medical Subject Headings); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
 - 3.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el *Objetivo* del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los Resultados. **Material y método.** En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Es indispensable indicar el periodo en que se realizó el estudio. Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.), así como los programas de cómputo aplicados y su versión. **Resultados.** Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes. **Discusión.** Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello. El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.
 - 3.5. Figuras y cuadros. Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.
 - 3.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.
 - 3.7. Pueden incluirse agradecimientos.
 - 3.8. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.
4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).
Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño. Las figuras deben medir 10 x 13 cm aproximadamente. La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".
5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor. Los autores deben verificar que todas la figuras y cuadros estén citados en el texto.
7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.
8. Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación "insertar referencia" del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión "en prensa" cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como "observaciones no publicadas". Cuando en una referencia los autores sean más de cuatro se consignarán los primeros tres y el último seguido de la palabra y col. o et al (si es en inglés). Si los artículos tienen DOI, éste debe incluirse. Los autores deben verificar que todas las referencias estén citadas en el texto.

Ejemplos

Publicación periódica

-Yahya H. Knowledge, perception, and practice of patients about pityriasis versicolor in Kaduna, North Central Nigeria. *Int J Dermatol* 2017;56:1169-1174. doi: 10.1111/ijd.13654.

-Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi R, et al. Description of a new yeast species, *Malassezia japonica*, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2003;41:4695-4699. 10.1128/jcm.41.10.4695-4699.2003

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Capítulo de libro

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

Base de datos o sistemas de recuperación en internet Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996 (consultado 2007 Feb 1). Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>.

Artículos de revistas en internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 (Actualizado 2006; consultado en 2007 Feb 23). Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos y se les debe anexar el DOI o número de identificación del trabajo.

Editorial Debe ser por invitación, sin embargo, se puede plantear un tema a los editores. La extensión debe ser de una o dos cuartillas, puede o no tener referencias bibliográficas.
Trabajo original -Debe tener resumen estructurado en español e inglés con máximo 250 palabras -Palabras clave/keywords -Antecedentes o Introducción -Objetivo -Material y método -Resultados -Discusión -Agradecimientos (opcional) -Referencias -Pies de figura Las figuras deben enviarse por aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.
Trabajo de revisión -Debe tener resumen con máximo 250 palabras -Palabras clave/keywords -Antecedentes o Introducción -Contenido de la revisión por secciones -Discusión (opcional) -Agradecimientos (opcional) -Referencias (el número de referencias será acorde al tema y se sugiere poner referencias actuales) -Pies de figura -Diez preguntas de opción múltiple (para valoración del Consejo Mexicano de Dermatología), indicando la respuesta correcta y no deberán ser interrogativas-negativas Las figuras deben enviarse por aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.
Caso clínico -Debe tener resumen estructurado en: Antecedentes, Caso clínico y Conclusiones. La extensión máxima es de 250 palabras. -Antecedentes o Introducción -Caso clínico -Discusión -Agradecimientos (opcional) -Referencias -Pies de figura Las figuras deben enviarse por aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.
Carta al editor Ésta puede ser sobre un tema en particular, donde se dé información precisa o sobre un concepto de alguna enfermedad. Puede ser en relación con algún comentario sobre algún trabajo previamente publicado en <i>Dermatología Revista Mexicana</i>. -No tiene resumen ni palabras clave -Cuerpo del documento, con o sin secciones y su discusión -Agradecimientos (opcional) -Referencias -Pies de figura Las figuras, cuadros, tablas se deben enviar por aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.
Trabajo cultural Debe tener un contenido particular que haga referencia a algún tema de dermatología. Solo contiene el cuerpo del trabajo, con o sin secciones. -Referencias -Pies de figura Las figuras, cuadros, tablas se deben enviar por aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.

Instrucciones para autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO:

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES:

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN DERMATOLOGÍA REVISTA MEXICANA, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE

FIRMA

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE

FIRMA

LUGAR: _____ FECHA: _____

HUBIERA

HUBIERA

HUBIERA

HUBIERA

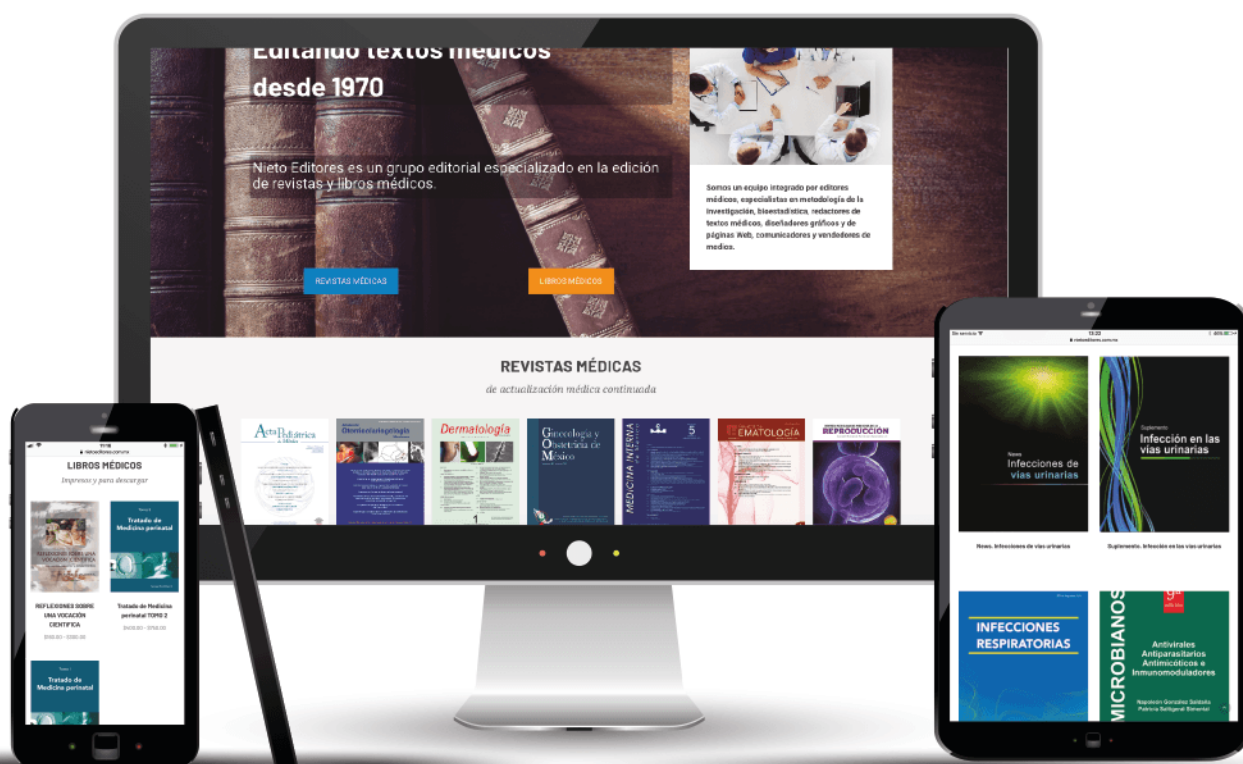
HUBIERA

HUBIERA

EL HUBIERA NO EXISTE.
NO TE MUERAS DE IGNORANCIA, INFÓRMATE EN 1MINUTO.ORG

1MINUTO VS EL
CÁNCER

Información científica en cualquier lugar, en cualquier medio



Accese a la página apuntando al código QR
ó ingrese a:

<https://nietoeditores.com.mx>



Editorial: Evangelina Andraca Alcalá, eandraca@nietoeditores.mx
Atención a clientes: Alejandra Nieto Sánchez, anieto@nietoeditores.mx,
Escandón 1 Secc., CP 11800, CDMX, (0155) 5678-2811