

# Revista de revistas

**Farah Novoa-Boza<sup>1</sup>**

## Asociación de niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y parámetros metabólicos en pacientes con artritis psoriásica

Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Rosales J, Arrabal- Polo M

J Am Acad Dermatol. 2013;69:938-46.

La psoriasis y la artritis psoriásica se han relacionado a una alta prevalencia de síndrome metabólico, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes *mellitus* y aterosclerosis. La deficiencia de vitamina D ha sido también asociada con síndrome metabólico, psoriasis y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no existen estudios comparativos en relación a los niveles de vitamina D en pacientes con artritis psoriásica, lo cual podría establecer la importancia de utilizar suplementos de vitamina D como adyuvante a las terapias convencionales.

Este estudio contó con la participación de 122 pacientes con psoriasis (61 sin artritis y 61 con artritis), a los cuales se les realizó dosaje en sangre de lípidos, glucosa y 25-hidroxivitamina D (25-(OH)D).

En los pacientes con psoriasis sin artritis, hubo niveles significativamente elevados de colesterol total, de triglicéridos y de glucosa en ayunas, a diferencia de los niveles de 25-(OH)D, que fueron menores de 30 ng/mL. En cuanto a los pacientes con artritis psoriásica, no se encontró asociación entre los niveles séricos de 25-(OH)D y algún parámetro metabólico. Se postula que pueden existir factores genéticos que influiría en la diferencia de niveles de 25-(OH)D entre los pacientes con y sin artritis psoriásica. Los autores recomiendan la importancia de realizar estudios experimentales con suplementos de vitamina D para evaluar sus efectos benéficos sobre el perfil metabólico en pacientes con psoriasis sin artritis.

## Significancia clínica de los niveles séricos de la proteína de alta movilidad del grupo B1 (HMGB1) en la alopecia areata

Lee Y, Lee H, Shin Y, Sohn K, Im M, Kim C, Seo Y

J Am Acad Dermatol. 2013;69:742-7.

La alopecia *areata* (AA) es una afección crónica y recurrente, caracterizada por la caída, generalmente localizada, de pelo. Es considerada una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos T y citocinas.

La HMGB1 es una proteína nuclear, que actúa como citocina proinflamatoria en estados de inflamación aguda y crónica tales como el choque séptico, artritis reumatoide e injuria pulmonar aguda, liberada por monocitos, macrófagos, células en proceso necrosis o apoptosis, entre otras. Ejerce su acción biológica mediante la unión a los receptores de superficie celular de los productos finales de glicación avanzada y los receptores *Toll-like 2,4 y 9*.

Recientes estudios han mostrado una asociación entre niveles elevados de HMGB1 y enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide, así como de algunas enfermedades de afección cutánea como el lupus cutáneo y esclerosis sistémica. Como no existe información sobre rol que puede tener la HMGB1 en la patogénesis de la AA, se planteó la elaboración de un estudio caso control, que fue conformado por 45 pacientes con AA y 10 pacientes sanos.

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica con medición sérica e inmunohistoquímica en biopsias de cuero cabelludo de la HMGB1.

El patrón de expresión inmunohistoquímica en la dermis mostró gran diferencia entre los grupos y fue mayor en los casos de AA.

El promedio del nivel sérico de HMGB1 en pacientes con AA ( $8,96 \pm 21,69$  ng/mL) fue significativamente mayor al grupo control ( $0,43 \pm 0,68$  ng/mL) ( $p < 0,05$ ). Pacientes con pobre respuesta al tratamiento tuvieron niveles elevados de HMGB1, lo cual indicaría que esta proteína puede ser

1. Médico dermatóloga. Práctica privada.

considerada un marcador para la evaluación de la gravedad en AA. Con base en los resultados se proponen posibles hipótesis que consideran que el aumento inicial de HMGB1 podría desencadenar la autoinmunidad en AA. Por otro lado, se plantea la actuación de HMGB1 como una citocina proinflamatoria secundaria que propagaría la inflamación y, finalmente, se postula que la HMGB1 no estaría involucrada en la patogénesis de la AA y su expresión es un producto de las múltiples reacciones generadas por la autoinmunidad.

### **Nevus anémico como nuevo criterio diagnóstico para neurofibromatosis tipo 1**

*Marque M, Roubertine A, Jaussent A, Carneiro M, Meunier I, Guilliot B, Pinson I, Pinson S*

*J Am Acad Dermatol. 2013;69:768-75.*

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) es diagnosticada según el Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. por la presencia de por los menos dos de los siguientes criterios: seis o más manchas 'café con leche', dos o más neurofibromas de cualquier tipo o uno plexiforme, presencia de pecas en axilas o ingles, glioma del nervio óptico, dos o más nódulos de Lisch, lesión ósea definida, un familiar de primer grado afecto de acuerdo con los criterios previos. El nevus anémico (NA) es una lesión congénita hipocrómica de forma y tamaño variable, que tiene la particularidad de no cambiar de color frente a cambios de temperatura, puesto que es una contracción vascular cutánea, posiblemente por aumento de la sensibilidad de los vasos a las catecolaminas.

El objetivo de los investigadores fue establecer una posible relación entre NA y NF1 y su asociación con complicaciones neurooftalmológicas. La hipótesis, desde el punto de vista de la patogenia, para establecer esta asociación se basa en que un defecto de la regulación inducida por la neurofibromina sobre la actividad de la adenilciclase y/o adenosina monofosfato cíclico asociado a receptores alfa-1 acoplados a proteína G induciría una activación permanente de señales alfa-adrenérgicas. Esto incrementa la vasoconstricción localizada de vasos cutáneos, lo que se expresaría clínicamente como NA.

Se realizó un estudio caso-control, prospectivo multicéntrico en 210 pacientes con múltiples manchas 'café con leche' y se establecieron dos grupos, el grupo 1 para evaluar la prevalencia, características clínicas y valor diagnóstico del NA en la NF1, el cual fue integrado por pacientes con el diagnóstico de NF1 de acuerdo a los criterios del Instituto Nacional de Salud EE.UU. y el grupo 2 sirvió para establecer la especificidad del NA en pacientes con NF1 versus otros trastornos genéticos y múltiples manchas café con leche.

A todos los pacientes se les realizó una evaluación clínica completa y estudios mediante resonancia magnética nuclear. Un total de 151 pacientes (grupo 1) presentaron el diagnóstico de NF1. 77 pacientes (51 %) con NF1 tuvieron NA comparado con 6 (2 %) del grupo control. Los pacientes con NF1 y NA fueron más jóvenes que aquellos que no lo presentaban (mediana: 17 años) ( $p = 0,002$ ). La localización más frecuente de NA fue el pecho. No se encontró relación significativa entre NA y alguna otra manifestación clínica de NF1, incluido el glioma óptico y objetos brillantes no identificados en los estudios de resonancia magnética.

Dados los resultados, donde el NA parece tener una alta relación y especificidad en pacientes NF1, probablemente esta prevalencia hasta hoy ha sido subestimada ya sea por falta de un examen físico minucioso o dado que no suele llamar la atención a los familiares no consultan por ellos a diferencia de los neurofibromas. Se sugiere que la NA puede constituirse en un nuevo criterio en el diagnóstico clínico de NF1 sobre todo en la niñez.

### **Es efectivo el cinc tóxico en el tratamiento de melasma? un estudio comparativo aleatorizado doble ciego**

*Yousefi A, Khani Khoozani Z, Zakerzadeh S, Omrani N, Mansoor A, Eskandari Y*

*Dermatol Surg. 2014;40:33-37.*

El melasma es uno de los problemas estéticos más frecuentes, que generalmente afecta a mujeres de fototipos altos. Se cuenta con muchas alternativas de tratamiento y ninguna hasta el momento es considerada totalmente efectiva. El cinc es un oligoelemento cuyo efecto benéfico sobre la piel es conocido y en su forma tóxica es utilizado para tratar muchas afecciones cutáneas. El propósito del estudio fue evaluar el sulfato de cinc tóxico como tratamiento efectivo para el melasma en comparación con la hidroquinona, como tratamiento estándar.

El estudio se realizó en 93 mujeres con algún tipo de melasma (epidérmico, dérmico y mixto), no se incluyeron gestantes, usuarias de hormonas, anticonvulsivantes u otra medicación. Se asignaron a las pacientes en dos grupos al azar, en uno de ellos se usó el sulfato de cinc al 10 % y en el otro hidroquinona al 4 %, ambos en solución. El tratamiento se inició aplicando la solución, en los respectivos grupos, solo dos horas por cada noche, durante la primera semana, a partir de la cual la solución permaneció aplicada durante toda la noche hasta completar los dos meses.

Las evaluaciones clínicas se realizaron cada dos semanas y la gravedad del melasma se midió utilizando el índice de

área y gravedad de melasma (MASI) al inicio, al segundo y al quinto meses.

Ochentidós pacientes fueron los que completaron el estudio. El puntaje MASI disminuyó significativamente en ambos grupos, pero fue mayor en el grupo que recibió hidroquinona ( $43,5\% \pm 15,5\%$  vs.  $18,6\% \pm 20,8\%$ ,  $p < 0,001$ ). El uso regular de protector solar estuvo asociado a una gran disminución del MASI ( $r = 0,331$ ,  $p = 0,003$ ). La edad, el tipo de melasma, la historia familiar, la exposición solar y el patrón de melasma no estuvieron asociados con alguna variación del MASI.

Dentro de los efectos adversos, se encontró hiperpigmentación proinflamatoria en  $5,2\%$  del grupo tratado con sulfato de cinc y se reportó irritación en  $30,9\%$  del grupo que usó hidroquinona.

Si bien el sulfato de cinc tópico, utilizado como agente único, no tiene un gran efecto sobre el melasma, los autores sugieren que se podría usar en combinación con las terapias existentes, lo que constituye una alternativa de mejorar la respuesta al tratamiento, aunque es necesario realizar nuevos estudios para comprobar la eficacia y seguridad.

### Síndrome H: los primeros 79 casos

*Molho-Pessach V, Ramot Y, Camilee F, Doviner V, Babay S, Siekavizza J, Broshtilova V*

*J Am Acad Dermatol. 2014;70:80-8.*

El síndrome H es una genodermatosis autosómica recesiva con manifestaciones sistémicas caracterizada por hiperpigmentación, hipertrichosis, hepatoesplenomegalia, sordera, anomalías cardíacas, hipogonadismo, baja estatura, hiperglicemia/diabetes *mellitus* y *hallux valgus*/contracturas en flexión. Lo característico de esta alteración es la hiperpigmentación cutánea, induración e hipertrichosis, que aparecen inicialmente en los muslos y en la cara anterior de las piernas. Histológicamente, se encuentra un denso infiltrado a nivel de la dermis y tejido celular subcutáneo compuesto principalmente por histiocitos CD68+, que en etapas tardías es reemplazado por fibrosis. Se ha reportado que mutaciones en el gen SLC29A3 serían la causa de este síndrome. Los autores describen y resumen las características clínicas y moleculares de 79 pacientes con mutación SLC29A3 confirmada, de los cuales 43 fueron varones y 36 mujeres, con una edad promedio de 17,1 años al inicio de enfermedad y la mayoría fue de ascendencia árabe.

Las características clínicas más comunes ( $> 45\%$  de los pacientes) fueron la hiperpigmentación cutánea, la contractura flexural de las falanges, sordera y baja estatura.

La diabetes *mellitus* insulino dependiente y linfadenopatías semejantes a la enfermedad de Rosai-Dorfman fueron vistas en aproximadamente  $20\%$  de casos. Otras características sistémicas fueron evidenciadas en menos de  $15\%$  de casos. En cuanto a la evaluación histológica, muchos casos presentaron un infiltrado histiocitario CD68+, S100+ y CD1a-, semejante a la enfermedad de Rosai-Dorfman. Más de 20 mutaciones se han descrito en el gen responsable SCL29A3. La mutación más común en este estudio fue G437R y reportándose el hallazgo de una nueva mutación P324L (c.971 C > T). No se demostró una clara correlación entre las características clínicas y alguna tipo específico de mutación. El reconocimiento de la naturaleza pleomórfica del síndrome H es importante para el diagnóstico de casos no detectados a los cuales se les debería realizar la prueba molecular confirmatoria. En base a los resultados clínicos e histopatológico presentados, los autores sugieren que el síndrome H podría ser considerado una nueva forma de histiocitosis.

### Estudio sobre la relación entre coxsackie virus y pénfigo

*Kaçar N, Cevahir N, Demirkan N, Anli B*

*Int J Dermatol. 2014;53:312-15.*

El pénfigo es un conjunto de enfermedades ampollares de tipo autoinmune caracterizada histológicamente por acantólisis y ampollas intraepidérmicas. Este grupo de enfermedades se desarrollan en individuos genéticamente susceptibles los cuales se exponen a factores inductores que condicionan una respuesta inmunológica contra los desmosomas epidérmicos. Aunque muchos de los factores inductores han sido claramente determinados, en algunos casos no se encuentra implicados ninguno de ellos. Estudios sugieren que los agentes infecciosos también podrían estar implicados en la patogenia del pénfigo, mediante la estimulación de una respuesta inmune que activarían los antígenos del pénfigo. Del mismo modo, una infección viral podría estimular la producción de linfocitos B autorreactivos y autoanticuerpos o la infección viral de queratinocitos podría generar nuevos antígenos inmunogénicos, mediante cambios estructurales en las células hospederas y las adyacentes no infectadas.

Los coxsackievirus (CV) son enterovirus causantes de la enfermedad de manos, pies y boca y la herpangina, en donde se evidencian vesículas intraepidérmicas durante la evaluación histológica. Los CV han sido fuertemente asociados a muchas enfermedades autoinmunes. Se ha reportado la aparición de pénfigo tras la infección de CV y el uso de cefalosporinas.

El objetivo del estudio fue investigar la seroprevalencia IgM e IgG CV en pacientes con pénfigo comparados con un grupo control. Se incluyó 32 pacientes y 40 controles, 29 casos fueron pénfigo vulgar y 3 de pénfigo foliáceo. El estudio inmunohistoquímico y PCR con transcriptasa reversa realizado de las muestras de piel perilesional no revelaron presencia del receptor adenovirus-coxsackie. IgM CV fue negativo para todos los pacientes casos y controles, mientras que IgG CV fue positivo en 4 casos y 2 controles concluyéndose que a pesar de existir una diferencia en cuanto a la positividad del CV entre el grupo caso y control, esta no fue significativa.

### Carcinoma espinocelular con invasión perineural: estudio cohorte de 11 años

*Carter J, Johnson M, Chua T, Karia P, Schmults C*  
JAMA Dermatol. 2013;149(1):35-41.

El carcinoma espinocelular es el segundo cáncer de piel más común, con aproximadamente 200 000 nuevos casos registrados en el año 2000 solo en EE.UU. La mayoría pueden ser curados mediante cirugía, mientras que 5 % harán metástasis y el porcentaje de metástasis se incrementa en 20 % en carcinomas espinocelulares con características de alto riesgo. El Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) publicó en el año 2011 una clasificación modificada para el cáncer espinocelular cutáneo, que incluía las siguientes características de alto riesgo que tienen un impacto sobre el estadio tumoral: profundidad mayor de 2 mm, nivel de Clark IV o mayor, invasión perineural, localización en oreja o bermellón, patrón histológico poco diferenciado o indiferenciado.

La invasión perineural ha sido uno de los nuevos criterios a considerar, de acuerdo al sistema de estadificación del AJCC, la cual se produce aproximadamente en 2,5 % a 5 % de carcinomas espinocelulares primario. Esta predice mala respuesta al tratamiento, está asociada a un incremento de la mortalidad y riesgo de metástasis ganglionares y metástasis a distancia de 35 % y 15 %, respectivamente. Para identificar los factores asociados con pobre respuesta en carcinoma espinocelular con invasión perineural, se realizó un estudio retrospectivo de cohorte de 10 años en pacientes que hubiesen tenido dicho diagnóstico confirmado histológicamente. Se formó dos grupos de acuerdo a la invasión perineural

y el calibre de los nervios afectados (pequeño calibre, <0,1 mm y grueso calibre, >0,1 mm). Estos grupos fueron comparados según las siguientes cuatro consideraciones de interés: recurrencia local, metástasis nodal, mortalidad por cáncer espinocelular/causas específicas y todas las causas de muerte. Otros factores de riesgo incluidos fueron la edad, sexo, inmunosupresión, diámetro del tumor, profundidad del tumor, diferenciación, invasión linfovascular, número de nervios afectados, entre otros.

En total, se incluyó en el estudio 114 casos. El grupo con invasión perineural en nervios de calibre >0,1 mm tuvo significativamente mayor probabilidad de tener otros factores de riesgo, incluidos un diámetro tumoral de 2 cm o más ( $p < 0,001$ ), una invasión más allá del tejido celular subcutáneo ( $p < 0,003$ ), la afectación de múltiples nervios ( $p < 0,001$ ), el crecimiento infiltrativo ( $p = 0,01$ ) o la invasión linfovascular ( $p = 0,01$ ). En el análisis univariado, la invasión neural de grueso calibre estuvo asociado a un mayor riesgo de metástasis linfática (*hazard ratio* –HR– 5,6 [IC 95%, 1,1 a 27,9]) y muerte debido a la propia enfermedad (HR 4,5 [IC 95%, 1,2-17,0]). En cuanto al análisis multivariado, se obtuvo que el diámetro del tumor de 2 cm o mayor es predictor de recurrencia local (HR 4,8 [IC 95%, 1,8 a 12,07]), más de 1 factor de riesgo es predictor de metástasis linfática (dos factores: HR 4,1 [IC 95% 1,0 a 16,6]), invasión linfovascular es predictor de muerte por enfermedad (HR 15,3 [IC 95%, 3,7 a 62,8]) y de mortalidad general (HR 1,1 [IC 95%, 1,0-1,1]). La invasión más allá del tejido celular subcutáneo también es predictor de mortalidad general (HR 2,1 [IC 95%, 1,0-4,3]).

El carcinoma espinocelular con invasión neural de grueso calibre puede ser considerado de alto riesgo y la terapia adyuvante debe ser considerada en estos casos. La invasión en nervios de grueso calibre está asociada con un elevado riesgo de metástasis linfática y muerte, pero esto es debido a en parte, a la presencia de otros factores de riesgo asociados.

Los pacientes con diagnóstico de carcinoma espinocelular con invasión perineural en nervios de pequeño calibre y sin otros factores de riesgo pueden tener un mejor pronóstico de lo que se había pensado siempre. Este hallazgo es importante porque sugiere que hay otros factores, además de la invasión perineural, que pueden ser de mayor importancia como indicadores pronósticos.