

# DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA



VOLUMEN 24 N° 1  
ENERO-MARZO 2014

#### ARTÍCULO ESPECIAL

- Pénfigo foliáceo endémico en Perú: una enfermedad autoinmune olvidada en la Amazonía

#### ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

- Frecuencia, características epidemiológicas y clínicas de la rosácea ocular

#### INMUNOLOGÍA HOY

- Las células guardianes residentes de la piel y su papel en la respuesta inmune. Parte 1

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Vitamina D y análogos

#### ARTÍCULO ESPECIAL

- Consenso de Arequipa 2013 en torno a la escala del índice de la radiación ultravioleta
- Declaración de Arequipa

#### CASO CLÍNICO

- Síndrome de Jackson-Lawler: reporte de un caso
- Sarcoidosis subcutánea: reporte de un caso
- Linfoma de células T símil hidroa vacciniiforme
- Angioqueratoma solitario: reporte de dos casos, características dermatoscópicas y revisión bibliográfica
- Desarrollo de penfigoide buloso en paciente con psoriasis vulgar
- Amiloidosis primaria asociada a mieloma múltiple: reporte de caso

#### CORRELATO CLINICOPATOLÓGICO

- Nódulo ovoide en lengua

#### REVISTA DE REVISTAS

- Farah Novoa-Boza

# Su potencia se queda en la piel \*

# Peitel®

Prednicarbato



• Indicado en afecciones cutáneas inflamatorias como:

- Dermatitis
- Eccemas
- Psoriasis

• Bajo poder atrofogénico<sup>(1, 2)</sup>

• Es apto para niños y ancianos

Peitel 0,25% crema, Prednicarbato **COMPOSICIÓN** Por 100 g de crema: Prednicarbato 0,250 g en una emulsión óleo-acuosa (O/A) conteniendo como excipientes: Octildodecanol, Parafina perfumada, Alcohol estearílico, Alcohol cetílico, Alcohol mirístico, Monoestearato de sorbitan, Polisorbato 60, Alcohol bencilico, Edetato disódico y Agua purificada. **INDICACIONES PEITEL** crema está indicado en todas las afecciones inflamatorias de la piel en las que se requiera un tratamiento con corticoides tópicos, tales como dermatitis, eccemas y psoriasis. PEITEL crema es adecuado para el tratamiento de regiones de la piel especialmente sensibles, grandes superficies en las que es necesario un tratamiento repetitivo a largo plazo (máximo 4 semanas). PEITEL crema puede utilizarse en niños y ancianos. **CONTRAINDICACIONES PEITEL crema** no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a Prednicarbato o a alguno de los excipientes. PEITEL crema no debe administrarse en los ojos. PEITEL crema tampoco debe utilizarse para el tratamiento de acné rosácea, dermatitis perioral, reacciones de la piel provocadas por vacunaciones, ni manifestaciones en la piel de tuberculosis, sífilis o infecciones víricas (p. ej. varicela). Debe evitarse el contacto entre PEITEL crema y los preservativos de látex ya que puede causar fugas o roturas de éstos. **PRECAUCIONES** Evitar el contacto con los ojos. **INTERACCIONES** No se han descrito. **ADVERTENCIAS** En caso de padecer simultáneamente infecciones locales por bacterias u hongos debe realizarse un tratamiento antibacteriano o antimicótico adicional. No es previsible que la aplicación de dosis demasiado altas (aplicación de una cantidad excesiva sobre áreas extensas o aplicaciones demasiado frecuentes) o el olvido por una vez del tratamiento, provoquen efectos perjudiciales. Sin embargo, se recomienda informar a su médico de las desviaciones del tratamiento indicado. Embarazo y lactancia: No está demostrada su inocuidad en el embarazo, por lo que debe evitarse el tratamiento prolongado (más de cuatro semanas) sobre áreas extensas (más de un tercio del cuerpo) en el primer trimestre del embarazo. No existe suficiente experiencia clínica durante la lactancia materna, por lo que no se recomienda su uso durante este periodo. Efectos sobre la capacidad de conducción: No se han descrito. **Uso en niños: Ver posología.** **SOBREDOSIS** Si se excede de forma significativa de las dosis recomendadas no pueden descartarse efectos adversos propios de los corticoides. Con la forma de presentación de PEITEL crema es poco probable la posibilidad de intoxicación consecutiva a su aplicación. **REACCIONES ADVERSAS** La experiencia indica que si el producto se utiliza debidamente, no cabe esperar ningún efecto secundario como atrofia cutánea (adelgazamiento de la piel), telangiectasias (dilatación de los pequeños vasos superficiales) o estrías distensas (duración máxima ininterrumpida del tratamiento: 4 semanas). Raramente se puede producir picor, irritaciones locales de la piel (escozor, enrojecimiento, exudación, sensación de ardor), como señal de una reacción alérgica de la piel y foliculitis. Debe comunicarse al médico o farmacéutico la aparición de reacciones distintas a las descritas anteriormente. **LOS MEDICAMENTOS DEBEN GUARDARSE FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS** R.S. E-20282

\* Schröpl F. Clinical studies with prednicarbato with special referece to double-blind comparisons with common therapeutic preparations. Z Haulkr 1986; 61 Suppl 1:80-7. 1. Dykes PJ, Hill S, Marks R. Assessment of the atrophogenicity potential of corticosteroids by ultrasound and by epidermal biopsy under occlusive and nonocclusive conditions. In: Christophers E, Schöpf E, Klingman AM, Stoughton RB, eds. Topical Corticosteroid Therapy. A novel approach to Safer Drugs, New York: Raven Press; 1988:111-8. 2. Dehavay J, Piérard GE, Lapière CM. Evaluation of the potential atrophogenicity of 0.25% prednicarbato cream. In: Christophers E, Schöpf E, Klingman AM, Stoughton RB, eds. Topical Corticosteroid Therapy. A novel approach to Safer Drugs. New York: Raven Press; 1988:119-25.

Volumen 24 Número 1  
enero-marzo 2014

**Dermatología Peruana** es la Revista Oficial de la Sociedad Peruana de Dermatología y su objetivo es difundir los trabajos de investigación dermatológica.

Indizada en Lilacs; Lipecs; Scielo, Latindex  
**ISSN 1028 - 7175**

Se edita en un volumen anual dividido en cuatro números de periodicidad trimestral. Los artículos aceptados y publicados no reflejan necesariamente la opinión de la Revista.

## Correspondencia

Dermatología Peruana,  
Gregorio Paredes 386 Lima I, Perú.  
Teléfono: 332-9596  
Telefax: 423-8428  
dermatologiaperuana@dermatologia.pe

Al amparo de las normas vigentes, todos los derechos son reservados, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma.

Hecho el Depósito Legal en la  
Biblioteca Nacional del Perú: 2004-5690

La revista es distribuida gratuitamente a todos los miembros de la Sociedad Peruana de Dermatología.

© Sociedad Peruana de Dermatología  
Gregorio Paredes 386. Lima I, Perú.  
Telefax: 423-8428  
Web: www.dermatologia.pe

Editada e impresa en Lima, Perú.

REVISTAS ESPECIALIZADAS PERUANAS S. A. C.



EDITORES MÉDICOS ESPECIALIZADOS  
CERVANTES 485-502, SAN ISIDRO, LIMA, PERÚ.  
TELF. (51-1) 421-5115/ 999-658531  
DR. JORGE CANDIOTTI VERA, MÉDICO EDITOR  
jcandiotti@revistasespecializadas.com

## Comité Editorial

### Director

Dr. Leonardo Sánchez Saldaña

Profesor invitado de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima, Perú.

### Editor principal

Dr. Manuel Palomino Yamamoto

Profesor principal de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Lima, Perú.

### Editor científico

Dr. Willy Ramos Muñoz

Coordinador Nacional de la Vigilancia de las Enfermedades no Transmisibles Dirección General de Epidemiología. Ministerio de Salud. Lima, Perú.  
Docente invitado de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Lima, Perú.

### Editores asociados

Dr. Octavio Small Arana

Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Lima, Perú.

Miembro permanente del Instituto de Investigaciones Clínicas de la UNMSM.  
Dermatólogo de las Clínicas Maison de Santé. Lima, Perú.

Dr. Florencio Cortez Franco

Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Daniel Alcides Carrión. Callao, Perú.  
Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Lima, Perú.

Dra. Gladys Vidarte Orrego

Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Arzobispo Loayza. Lima, Perú.  
Profesor invitado de Dermatología, Facultad de Medicina de la UNMSM.  
Profesor de la Universidad San Juan Bautista.

Dra. Celia Moisés Alfaro

Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Essalud Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

Dra. Emma Escalante Jibaja

Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Central FAP. Lima, Perú.

Dr. Ericson Gutiérrez Ingunza

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (Unagesp). Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud.

Dra. Mayra Ponce Rodríguez

Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional 'Luis N. Sáenz' de la Policía Nacional del Perú. Lima, Perú.

Dra. Jacqueline Cabanillas Becerra

Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital María Auxiliadora. Lima, Perú.

Dra. Farah Novoa Boza

Dermatóloga, Práctica privada.

Dr. Artemio Salluca Payehuana

Médico asistente de Dermatología del Hospital General de Jaén. Jaén, Cajamarca, Perú.

Dra. María Angélica Yengle Chuquiayauri

Dermatóloga. Práctica privada.

# DERMATOLOGÍA PERUANA



El primero de setiembre de 1964 un grupo de 23 médicos dermatólogos reunidos en el local de la asociación Médica Daniel Alcides Carrión deciden conformar una asociación a la que llamaron Sociedad Peruana de Dermatología, redactaron y nombran a la Comisión Organizadora presidida por el Dr. Aizic Cotlear.

La primera Junta Directiva de la Sociedad fue presidida por el Dr. Amaro Urrelo Novoa.

Fue durante la gestión de la primera Junta Directiva en que se aprueba el símbolo de la Sociedad, que es un huaco retrato de la Cultura Mochica y que representa a un noble enfermo de uta, enfermedad propia de nuestro país y gran arraigo dermatológico.

## EDITORES ASOCIADOS

### Filial Norte

Dr. Óscar W. Tincopa Wong

Médico adscrito del Servicio de Dermatología del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Dr. Gerardo Jiménez Luna

Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Regional Docente Las Mercedes. Chiclayo

Dr. Cherman Zapata Granja

Médico dermatólogo  
Práctica privada.

Dr. Percy Rojas Plasencia

Médico asistente del Hospital Regional Docente de Trujillo.  
Magister en Educación. Docente de Dermatología de la Universidad Nacional de Trujillo.

Dr. Eduardo Rojas Meza

Médico asistente de Hospital Belén, Trujillo. Docente de Dermatología de la Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.  
Magister en Planificación y Gestión en Salud Pública.

### Filial Sur

Dra. Lilian Zapata Cárcamo

Asistente de Dermatología del Hospital Essalud Carlos Alberto Seguin Escobedo. Arequipa.

Dr. Fredy Mostajo Quiroz

Asistente de Dermatología del Hospital Essalud Carlos Alberto Seguin Escobedo. Arequipa.

Dr. Ferdinand de Amat Loza

Médico asistente de Dermatología del Hospital Essalud Carlos Alberto Seguin Escobedo. Arequipa.  
Miembro del Comité de Investigación de la Red Asistencial Essalud Arequipa.

## COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Luis Valdivia Blondet

Dr. Wenceslao Castillo Rivadeneyra

Dr. David Carrizales Ulloa

Dr. Enrique Uraga Pazmiño (Ecuador)

Dr. Arturo Saettone León

Dr. José María Ollague Torres (Ecuador)

Dr. Ana Kaminsky (Argentina)

Dr. Robert Knobler (Austria)

Dr. Juan Honeyman (Chile)

Dr. Juan Guillermo Chalela (Colombia)

Dr. Luis A. Díaz (EE. UU.)



IMAGEN DE PORTADA

Forma clínica generalizada No complicada. Pénfigo foliáceo endémico de la Amazonía.

Cortesía: Willy Ramos, Ericson Gutiérrez, Carlos Galarza, Gerardo Jiménez y Alex Ortega-Loayza

## Evaluadores externos

Establecido desde el año 2005

### Tesorería

Dra. María del Carmen Fuertes Anaya

Secretaría de Finanzas y Economía SPD

### Traducción

Aurora Pinto Phang

Traductora

## Promoción y publicidad

Dra. Eva Tejada Espinoza

### Comité de apoyo

Maibel Salazar Mori

Asistente de producción

Francisco Castillo Vilca

Apoyo logístico

# DERMATOLOGÍA PERUANA

Volumen 24 Número 1  
enero-marzo 2014

ISSN 1028 - 7175



**Dermatología Peruana**  
Revista Oficial de la  
Sociedad Peruana de  
Dermatología

## SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

### PRESIDENTE

Dr. Leonardo Sánchez Saldaña

### VICEPRESIDENTE

Dr. Ebert Quijano Gomero

### SECRETARIA GENERAL

Dr. Juan Medina Flores

### SECRETARIADO DE FINANZAS Y ECONOMÍA

Dra. María del Carmen Fuertes Anaya

### SECRETARIA DE ACCIÓN CIENTÍFICA

Dra. Zaida Gutiérrez Ylave

### SECRETARIADO DE FILIALES

Dra. María Inés Jesús Molina

### SECRETARIA DE ÉTICA ACCIÓN GREMIAL

Dra. Hilda Espinoza Valenzuela

### SECRETARIA DE ACTAS Y BIBLIOTECA

Dra. Eliana Casanova Claure

### VOCALES

Dra. Mirtha Pacheco Tejada

Dr. Jorge Luis Tirado Cedano

### PAST PRESIDENTE

Dra. Lucía Canales Quispe de Delgado

## CONTENIDO

### EDITORIAL

- Arequipa y la radiación ultravioleta  
*Ferdinand De Amat Loza* ..... 5

### ARTÍCULO ESPECIAL

- Pénfigo foliáceo endémico en Perú: una enfermedad autoinmune olvidada en la Amazonia  
*Willy Ramos, Ericson Gutiérrez, Carlos Galarza, Gerardo Jiménez y Alex Ortega-Loayza* ..... 7

### ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

- Frecuencia, características epidemiológicas y clínicas de la rosácea ocular  
*Blanca Alzamora Barrios, Luis W. Lu-Basauri, Patricia Vargas-Chang, Gladys Vidarte-Orrego* ..... 13

### INMUNOLOGÍA HOY

- Las células guardianes residentes de la piel y su papel en la respuesta inmune. Parte I  
*Julio E. Valdivia-Silva, Mónica Maya-Pastén y Jackie Peña-Fernández* ..... 19

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Vitamina D y análogos  
*Florencio Cortez-Franco* ..... 27

### ARTÍCULO ESPECIAL

- Consenso de Arequipa 2013 en torno a la escala del índice de la radiación ultravioleta ..... 34
- Declaración de Arequipa ..... 35

### CASO CLÍNICO

- Síndrome de Jackson-Lawler: reporte de un caso  
*Aldo Ramírez-Moya, Jenny Valverde López, Percy Rojas-Plasencia, Dora Vicuña-Ríos, Lucy Bartolo-Cuba, Daysi Timaná-Palacios* ..... 39
- Sarcoidosis subcutánea: reporte de un caso  
*María A. Yengle-Chuquiayauri, Lucía Bobbio-Fujishima* ..... 44
- Linfoma de células T similar hidroa vacciniiforme  
*Marcelo Merchán, Mauricio Coello, Sayonara Zaputt* ..... 47
- Angioqueratoma solitario: reporte de dos casos, características dermatoscópicas y revisión bibliográfica  
*Liz K. Cevallos-Riva, Eliana Sáenz-Anduaga, Julia Pancorbo-Mendoza, Elizabeth Thomas-Gavelán, Pedro Salvador Antonio-Travezán* ..... 51
- Desarrollo de penfigoide buloso en paciente con psoriasis vulgar  
*Erick A. Bravo, Zheleny Claudio, Andrei Kochubei, Gadwyn Sánchez* ..... 56
- Amiloidosis primaria asociada a mieloma múltiple: reporte de caso  
*Karen Peláez-Castro, Andrei Kochubei-Hurtado, Antonio Paredes-Arcos, Gadwyn Sánchez-Félix* ..... 58

### CORRELATO CLINICOPATOLÓGICO

- Nódulo ovoide en lengua  
*Erick A. Bravo, Nathaly Bar, Rossana Mendoza* ..... 61

### REVISTA DE REVISTAS

- Farah Novoa-Boza ..... 65

# DERMATOLOGÍA PERUANA

Volumen 24 Number 1  
January-March 2014

ISSN 102807175



## DERMATOLOGÍA PERUANA

Journal of Peruvian Society of  
Dermatology

## PERUVIAN SOCIETY OF DERMATOLOGY

### PRESIDENT

Dr. Leonardo Sánchez Saldaña

### VICEPRESIDENT

Dr. Ebert Quijano Gomero

### GENERAL SECRETARY

Dr. Juan Medina Flores

### SECRETARY OF ECONOMY

Dr. María del Carmen Fuertes Anaya

### SECRETARY SCIENTIFIC ACTIVITIES

Dr. Zaida Gutiérrez Ylave

### SECRETARY OF BRANCHES

Dr. María Inés Jesús Molina

### SECRETARY OF ETHICAL GREMIAL ACTION

Dr. Hilda Espinoza Valenzuela

### SECRETARY OF ACTAS AND LIBRARY

Dr. Eliana Casanova Claire

### VOCALS

Dr. Mirtha Pacheco Tejada

Dr. Jorge Luis Tirado Cedano

### PAST PRESIDENT

Dr. Lucía Canales Quispe de Delgado

# CONTENTS

## EDITORIAL

- Arequipa and ultraviolet radiation  
*Ferdinand De Amat Loza* ..... 5

## SPECIAL ARTICLES

- Effect of cyclosporine A in patients with complicated psoriasis  
*Willy Ramos, Ericson Gutiérrez, Carlos Galarza, Gerardo Jiménez y Alex Ortega-Loayza* ..... 7

## ORIGINAL ARTICLES

- Frequency, clinical and epidemiological characteristics of ocular rosacea  
*Blanca Alzamora Barrios, Luis W. Lu-Basauri, Patricia Vargas-Chang, Gladys Vidarte-Orrego* ..... 13

## IMMUNOLOGY TODAY

- Cells resident guardians of the skin and its role in the immune response  
*Julio E. Valdivia-Silva, Mónica Maya-Pastén y Jackie Peña-Fernández* ..... 19

## REVISION ARTICLE

- Vitamin D and analogues  
*Florencio Cortez-Franco* ..... 27

## SPECIAL ARTICLES

- Consensus Arequipa 2013 ..... 34
- Declaration of Arequipa ..... 35

## CASE CLINICAL

- Jackson-Lawler syndrome: a case report  
*Aldo Ramírez-Moya, Jenny Valverde López, Percy Rojas-Plasencia, Dora Vicuña-Ríos, Lucy Bartolo-Cuba, Daysi Timaná-Palacios* ..... 39
- Subcutaneous sarcoidosis: report of a case  
*María A. Yengle-Chuquiyaui, Lucía Bobbio-Fujishima* ..... 44
- Hydroa vacciniforme-like T cell lymphoma  
*Marcelo Merchán, Mauricio Coello, Sayonara Zaputt* ..... 47
- Solitary angiokeratoma: report of two cases. Literature review and dermoscopic features  
*Liz K. Cevallos-Riva, Eliana Sáenz-Anduaga, Julia Pancorbo-Mendoza, Elizabeth Thomas-Gavelán, Pedro Salvador Antonio-Travezán* ..... 51
- Development of bullous pemphigoid in patients with psoriasis vulgaris  
*Erick A. Bravo, Zheleny Claudio, Andrei Kochubei, Gadwyn Sánchez* ..... 56
- Primary systemic amyloidosis associated with multiple myeloma: a case report  
*Karen Peláez-Castro, Andrei Kochubei-Hurtado, Antonio Paredes-Arcos, Gadwyn Sánchez-Félix* ..... 58

## CLINICOPATHOLOGICAL CORRELATION

- Ovoid nodule in tongue  
*Erick A. Bravo, Nathaly Bar, Rossana Mendoza* ..... 61

## JOURNAL REVIEW

- *Farah Novoa-Boza* ..... 65

## Arequipa y la radiación ultravioleta

Arequipa and ultraviolet radiation

**Ferdinand De Amat-Loza<sup>1</sup>**

Durante tres días, en noviembre de 2013, Arequipa fue sede del VI Congreso Latinoamericano de Fotobiología y Fotomedicina. El evento, que se constituyó en el foro de discusión de la problemática de la radiación ultravioleta (RUV) en el ámbito global, y primordialmente continental, concitó la atención de los círculos científicos internacionales y de las prensas regional, nacional y latinoamericana.

Este congreso fue llevado a cabo, luego de un compromiso hecho en la Reunión Anual de Dermatólogos Latinoamericanos (RADLA) de Cancún, el año 2010, después de haber sido motivados por el doctor Leonardo Sánchez. Es así que el doctor Marcial Ríos Flores asume la responsabilidad de llevar a cabo el VI Congreso Latinoamericano de Fotobiología y Fotomedicina. Fue un trabajo muy duro, cuya organización estuvo a cargo de un grupo multidisciplinario que llevaba años trabajando en el tema de fotoprotección, fotoeducación y fotomedicina, denominado Centro de Investigación de las Radiaciones (CIRAD Arequipa). Este grupo incluye al dermatólogo Marcial Ríos Flores, el oftalmólogo Héctor Guillén Tamayo, biólogos, físicos, inmunólogos, ingenieros ambientales, educadores y comunicadores sociales.

En asamblea se decidió formar la Sociedad Peruana de Fotobiología y Fotomedicina filial Arequipa, una organización denominada filial sin tener sede central, en razón que no hubo formalización oficial de la organización internacional por parte de su directiva.

Con la responsabilidad encima y con Arequipa como el laboratorio natural para la fotobiología y fotomedicina y por su trayectoria protagónica y responsable en la implementación de legislación a nivel regional y nacional sobre protección solar, se decidió realizar el Congreso. Su situación geográfica especial en la zona ecuatorial intertropical, el registro permanente, tanto de mediciones satelitales como terrestres de elevados índices de RUV, hacen de Arequipa un laboratorio natural para el estudio y la investigación de la RUV. Asimismo, la publicación en revistas científicas especializadas de sorprendentes mapas demuestra que esta zona del planeta está expuesta a los más altos niveles de RUV.

Se plantearon como objetivos del congreso los siguientes:

1. Carácter multidisciplinario.
2. Independencia en la organización y el manejo económico.
3. Lograr la participación de la comunidad a través de comunicadores sociales y de profesores, para poder hacer accesible la información científica a la comunidad, y que estos participantes sean agentes de cambio en relación a temas de fotoprotección y fotoeducación.
4. Brindar conocimientos científicos actualizados y de primera mano a los participantes.
5. Elaboración de documentos de consenso para implementar políticas de salud en cuanto a fotoprotección en América Latina.

Un factor importante para el éxito del Congreso fue la calidad de los expositores venidos de Alemania, Argentina, Austria, Bolivia, Brasil y Chile; así como de Colombia, Ecuador, EE.UU., Inglaterra, Italia, Nueva Zelanda y Venezuela. El reconocimiento al aporte del Dr.

---

1. Coordinador Científico del VI Congreso Latinoamericano de Fotobiología y Fotomedicina.

Robert Knobler, reconocido médico dermatólogo peruano radicado en Austria, que gestionó la participación de varios especialistas europeos que acudieron a Arequipa, sin perjudicar los exiguos presupuestos del evento.

Es de destacar el decidido apoyo de laboratorios Roemmers, que permitió financiar la participación de importantes investigadores, entre ellos el Dr. Francesco Zaratti, a quien sin duda podríamos considerar el padre de la investigación de la RUV en América Latina. Asimismo, que el comité organizador asumió los retos para traer desde EE.UU. a una figura mundial como el Dr. Henry W. Lim, presidente de la *International Union of Photobiology* (IUPB) y, desde Nueva Zelanda, luego de un viaje transpolar, al expositor más ajeno y a la vez uno de los más representativos de este evento, el Dr. Richard McKenzie.

Como fruto del evento, se elaboraron dos documentos conclusivos del Congreso: el Consenso Arequipa 2013 y la Declaración de Arequipa 2013. El Consenso Arequipa 2013 constituye un documento técnico elaborado por especialistas en el que se cuestiona la situación generada por una escala de riesgos del índice ultravioleta implementada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que no se adecúa a la realidad latinoamericana y que está provocando cierta confusión en la elaboración de políticas de fotoprotección especialmente en Perú y en los países andinos.

Este consenso Arequipa sirvió de base para elaborar otro documento más amplio y genérico, que se denominó Declaración de Arequipa 2013, en el que los físicos, dermatólogos, oftalmólogos, inmunólogos y educadores brindaron sus opiniones con respecto a la problemática de la RUV. Estos dos documentos, logros exclusivos de este VI Congreso Latinoamericano, están siendo elevados a las autoridades internacionales de la OMS, Organización Panamericana de la Salud, Organización Meteorológica Mundial, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y la Comisión Internacional sobre Protección Frente a Radiaciones no Ionizantes a través de conductos oficiales científicos y gubernamentales.

Coincidentemente, durante el congreso se suscitaron algunos eventos no previstos. El día sin sombra, fenómeno que se da en la zona intertropical solo dos veces por año, ocurrió durante el primer día del congreso, el 7 de noviembre de 2013, a las 11:29:51 h. El 8 de noviembre, se publicó en el diario oficial El Peruano la Ley N.º 30102, Ley que dispone medidas preventivas contra los efectos nocivos para la salud por la exposición prolongada a la radiación solar.

Luego de la experiencia recopilada en este congreso y por la naturaleza misma de Arequipa, es que esta ciudad debe ser la sede del capítulo de fotodermatología, fotoprotección y fotoeducación. No por un afán separatista ni independista, sino de responsabilidad social, los dermatólogos arequipeños, junto con los profesionales que están interesados en los efectos benéficos y perjudiciales de la radiación solar, deben liderar la investigación, la difusión, la prevención y la promoción de la salud en temas relacionados con el sol.

Aprovecho la oportunidad para agradecer al comité organizador que durante dos años en forma indismutable nos reunimos para poder tomar decisiones, a la secretaria de nuestro congreso la cual fue muy importante para las coordinaciones, a los laboratorios farmacéuticos que con temor auspiciaron nuestro evento y que al final vieron un producto bien elaborado que merecía más apoyo, a nuestras familias porque supieron comprender que cuando se adquiere una responsabilidad esta se tiene que cumplir, a los participantes que fueron nuestra razón de ser, a los profesores nacionales y extranjeros por su desinterés y su sapiencia y en especial a nuestro maestro el doctor Marcial Ríos Flores quien cumplió uno de sus sueños en vida y para el nuestro homenaje y reconocimiento.

Para concluir, Colombia aceptó ser la sede del VII Congreso Latinoamericano de Fotobiología y Fotomedicina, y seguro que los hermanos colombianos sabrán tomar la posta y organizar un evento de la trascendencia que suscitó el de noviembre de 2013.



## Pénfigo foliáceo endémico en Perú: una enfermedad autoinmune olvidada en la Amazonía

Effect of cyclosporine A in patients with complicated psoriasis

**Willy Ramos,<sup>1</sup> Ericson Gutiérrez,<sup>1,2</sup> Carlos Galarza,<sup>1</sup>  
Gerardo Jiménez<sup>3</sup> y Alex Ortega-Loayza<sup>4</sup>**

### RESUMEN

*El pénfigo foliáceo endémico (PFE) es una enfermedad autoinmune de la piel endémica en áreas de la Amazonía peruana. Aunque no es una enfermedad frecuente, se presenta en personas de nivel socioeconómico bajo de áreas rurales de la Amazonía, lo que dificulta su acceso a los servicios de salud y genera marginación, estigmatización y exclusión. Su difícil reconocimiento hace que el diagnóstico en los establecimientos del primer nivel de atención sea complicado. Estos aspectos en su conjunto convierten al PFE en una enfermedad olvidada en la Amazonía. Es necesario capacitar al personal de salud médico y no médico de los establecimientos del primer nivel de atención de áreas endémicas para su reconocimiento y referencia a hospitales, donde puedan recibir manejo especializado. Las personas con PFE y otras enfermedades deberían beneficiarse del mejoramiento de los establecimientos de salud existentes en áreas rurales y alejadas del país como parte de la reforma de la salud.*

**PALABRAS CLAVE.** Pénfigo foliáceo endémico, Amazonía

### ABSTRACT

*The endemic pemphigus foliaceus (EPF) is an autoimmune skin disease endemic in areas of the Peruvian Amazon. Although not a common disease, occurs in people under rural areas of the Amazon, hindering their access to health services and generates marginalization, stigmatization and exclusion. Its difficult recognition makes diagnosis in the establishments of primary care is complicated. These aspects together make the EPF in a forgotten disease in the Amazon. It is necessary to train medical and non-medical health care establishments in the primary care areas endemic for recognition and referral to hospitals, where they can receive specialized management. People with EPF and other diseases should benefit from the improvement of existing facilities in rural and remote areas of the country as part of health reform health.*

**KEY WORDS.** Endemic pemphigus foliaceus, Amazon

### INTRODUCCIÓN

El pénfigo foliáceo endémico (PFE) es la única enfermedad autoinmune que se presenta con un patrón endémico. Se caracteriza por la presencia de lesiones ampollares en la piel, principalmente, en niños, adolescentes y adultos jóvenes que residen en áreas rurales de la Amazonía de Brasil, Colombia, Paraguay, Venezuela y Perú, de nivel socioeconómico bajo, en la vecindad de ríos y a una altitud entre 500 y 800 msnm.<sup>1-4</sup> En estos países se ha descrito la presencia de la enfermedad en focos endémicos con afectación de personas dentro de una misma familia. El PFE también es conocido bajo los nombres de pénfigo foliáceo brasileño, pénfigo foliáceo tropical o *fogo selvagem*. Este último, término acuñado por los nativos de Brasil para referirse a lo que sería un origen divino de la enfermedad y a su sintomatología.<sup>4</sup>

La etiología del PFE es desconocida. Desde el punto de vista inmunológico, se caracteriza por la aparición de anticuerpos contra la desmogleína 1, una glicoproteína que se encuentra en los desmosomas, cuya función está vinculada a la adhesión

1. Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
2. Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.
3. Hospital Regional Docente Las Mercedes. Chiclayo, Perú.
4. Departamento de Dermatología, Virginia Commonwealth University. Richmond, Virginia, EE UU.

celular (unión célula-célula). Estudios epidemiológicos e inmunopatológicos realizados en la Reservación de Terena (Lima Verde, Brasil) han permitido plantear la hipótesis de que la exposición repetida a picaduras de insectos hematófagos (particularmente *Simulium pruinatum* y *Simulium nigritanum*) desencadenaría la producción de anticuerpos contra la saliva de estos insectos, con fines de inactivarla.<sup>5</sup> Dada la similitud molecular entre la saliva de los insectos y la desmogleína 1, se produciría una reacción cruzada, de modo que los anticuerpos atacarían también a la desmogleína 1 de las células de la piel. Como resultado, se produce una ruptura y separación de las células (acantólisis) inmediatamente por debajo del estrato córneo de la piel, lo que conlleva a la formación de ampollas.<sup>6,7</sup> Se han descrito otros factores que podrían inducir la separación de las células de la epidermis y el desencadenamiento de pénfigo, entre ellos la radiación solar, el consumo de alimentos ricos en taninos, tioles e isotiocianatos y el consumo de algunos medicamentos, aunque la importancia de estos en los focos endémicos es menos relevante.<sup>8</sup>

Desde el punto de vista clínico, el PFE se caracteriza por la presencia de ampollas flácidas que se rompen rápidamente y dan paso a la formación de eritema, costras y descamación. La mayoría de los afectados presentan la forma clínica generalizada, que afecta a todo el cuerpo, incluido el cuero cabelludo; mientras que, una minoría desarrolla la forma clínica localizada, que afecta principalmente la cara, parte del tórax, la espalda y el cuero cabelludo; en ambas formas existe prurito intenso. La forma generalizada compromete el estado general y, por su extensión, tiende a infectarse.

## PÉNFIGO FOLIÁCEO ENDÉMICO EN PERÚ

Para la primera mitad del siglo XX, ya se conocía de la existencia del PFE en Perú; sin embargo, no se habían realizado publicaciones respecto a este tema. El primer reporte de la existencia de PFE en Perú lo realiza Aranha-Campos,<sup>9</sup> en 1952 (Brasil), en su artículo '*Invasão do pénfigo foliáceo na América do Sul*'. En este artículo se menciona la comunicación que sostuvo el autor con el doctor José Muñoz, médico del cuerpo de la salud del Ejército Peruano, quien refirió haber atendido en el Hospital Santa Rosa de Iquitos a soldados con PFE que trabajaban en focos endémicos de la enfermedad entre los años 1949 y 1950. Aranha-Campos mencionó también su comunicación con el doctor Pedro Weiss, quien refirió haber observado casos de PFE en nativos de la villa indígena de Pucallpa, en las márgenes del río Ucayali, en 1950, como parte de sus viajes para documentar la geografía médica del Perú.

La primera publicación científica de la existencia de PFE en Perú la realizan Elmer Heimgartner y Verena de Heimgartner,<sup>10</sup> en 1976, en su artículo '*Experiencias con enfermedades dermatológicas endémicas en la selva peruana: leishmaniasis tegumentaria y pénfigo foliáceo brasileño*'. Ambos, en el año de 1972, organizaron la posta médico-rural de Puerto Inca, a orillas del río Pachitea, bajo el auspicio de la Asociación Internacional 'Albert Schweitzer', como parte de la organización del Centro de Salud Pública de Pucallpa (Ministerio de Salud). En este artículo, los autores reportan haber encontrado cuatro casos de PFE en la consulta médica de la posta (1973), que correspondieron a un niño de dos años y a tres adultos, todos con la forma clínica generalizada. A estos se adicionaron otros nueve casos atendidos el año previo (1972) entre 3 000 consultas adicionales. La enfermedad predominó en adolescentes y en adultos entre 20 y 30 años y cuatro casos se dieron en dos familias. En una familia estaban afectados madre e hijo, mientras que en la otra, tía y sobrino. En la segunda familia ya habían fallecido otros dos niños por la misma enfermedad. Los autores iniciaron el tratamiento de los pacientes con prednisolona, 1 mg/kg, hasta la remisión de las lesiones, luego de la cual la dosis era progresivamente reducida hasta una dosis mínima, para evitar la recaída. Con este tratamiento seis pacientes presentaron remisión total de la enfermedad, tres tuvieron una remisión transitoria por no seguir el tratamiento con regularidad, dos permanecieron estables sin tratamiento y dos fallecieron (uno por fracaso al tratamiento y el otro por rehusarlo y preferir el regreso a su comunidad nativa).

La segunda publicación científica de PFE la realizaron Castillo y col., en 1993, en las provincias de Requena y Ucayali, en el departamento de Loreto.<sup>11</sup> Los autores realizaron un estudio prospectivo entre agosto de 1991 y abril de 1992, captaron en total a 25 pacientes, mediante búsqueda pasiva en el Centro de Salud Requena (provincia de Requena) y mediante búsqueda activa a lo largo de las riberas de los ríos Ucayali y Ruinahua (provincia de Requena), así como en el distrito de Padre Márquez (provincia de Ucayali). El tiempo de enfermedad se situó entre 1 y 4 años; en 76 % de pacientes se encontró parentesco; en 12 % la localización inicial de las lesiones fue principalmente en la cara, seguida del cuero cabelludo y los miembros inferiores. Entre los signos y síntomas destacaron las costras (100 %), prurito (88 %), quemazón (48 %) y el signo de Nikolski (44 %). El diagnóstico clínico fue confirmado con estudio histológico; luego, los pacientes fueron tratados con dexametasona y con terapia combinada de dexametasona y dapsona.

Para el año 2002, De Amat, Díaz y Linares, luego de realizar su rotación rural en el hospital Regional de Pucallpa,<sup>12</sup> como parte de su residentado médico, realizaron un informe (Archivos del Instituto de Investigaciones Clínicas UNMSM), en el que presentaron una revisión de 21 casos de PFE atendidos en el Hospital Regional de Pucallpa, durante los años 1995 y 1999. La edad de los pacientes varió entre los 6 y 40 años de edad y 76,2 % eran niños. Los pacientes procedían de caseríos de áreas rurales, principalmente de los distritos de Iparia, Masisea, Yarinacocha, Campo Verde y Padre Abad. Estos reportes trajeron como consecuencia el incremento de las investigaciones epidemiológicas de esta enfermedad, en especial bajo la modalidad de tesis de posgrado, para optar el título de especialista en Dermatología.

Durante los años 2002-2007, se han realizado diversos estudios epidemiológicos, bioquímicos e inmunopatológicos, lo que ha contribuido a caracterizar la enfermedad en Perú;<sup>13-18</sup> sin embargo, a la fecha no se tienen datos de prevalencia o incidencia del PFE, por su baja frecuencia y difícil accesibilidad a los focos endémicos.

Los estudios realizados en Pueblo Libre y Nueva Requena (Ucayali) muestran que las personas sanas que residen en áreas endémicas de la enfermedad desarrollan anticuerpos

antidesmogleína 1, por lo que con el tiempo una fracción de ellos, si tiene predisposición genética, desarrollará el PFE.<sup>14,16,18</sup> A los anticuerpos desarrollados por un individuo que no tienen la capacidad de inducir la enfermedad, se les conoce como no patogénicos y suelen ser tipo IgG1 e IgG2 a diferencia de los patogénicos (subclase IgG4), que, cuando aparecen, inducen la aparición de lesiones cutáneas del PFE.<sup>7,19</sup> Se ha encontrado también la aparición de anticuerpos en los familiares de las personas con PFE, lo que explica la aparición de la enfermedad en miembros de una misma familia.<sup>10,18</sup>

Se ha observado que cuando los pacientes con PFE se mudan a áreas urbanas para continuar con su tratamiento (por cercanía al hospital), la remisión de las lesiones es mucho más rápida; mientras que, cuando regresan a su vivienda en las áreas endémicas, la enfermedad se exagera o se complica, probablemente por la reexposición a factores ambientales. Es por esta razón que se recomienda a los pacientes con PFE como a las personas positivas para anticuerpos antidesmogleína 1 que aún no han desarrollado las lesiones cutáneas del PFE (en lo posible), mudarse a zonas urbanas, donde el medio ambiente no tenga rol en la recaída o el desencadenamiento de la enfermedad, respectivamente.



**Figura 1.** Pacientes con la forma clínica generalizada de pénfigo foliáceo endémico de la Amazonía de Ucayali. A) No complicada. B) Infectada.

## PROBLEMÁTICA SOCIAL

La problemática de las personas con PFE es compleja y excede el aspecto solo médico, ya que la enfermedad se ve modificada notablemente por diversos determinantes sociales, que son tratados superficialmente en los artículos de investigación o de revisión. Los determinantes sociales de la salud son las circunstancias en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen. Son el resultado de la distribución del dinero, el poder y los recursos a nivel mundial, nacional y local, que dependen a su vez de las políticas adoptadas. Los determinantes sociales de la salud explican la mayor parte de las inequidades sanitarias, es decir, las diferencias injustas y evitables en lo que respecta a la situación sanitaria.<sup>20,21</sup>

El determinante más importante vinculado al PFE, según nuestras observaciones, es la pobreza. A menudo, las personas afectadas por la enfermedad proceden de áreas de la Amazonía en extrema pobreza, por lo que tienen barreras geográficas y socioeconómicas para acceder a los servicios de salud, es difícil que puedan desplazarse a las ciudades donde cuentan con servicios de diagnóstico y tratamiento especializados,<sup>17,18</sup> tanto por la lejanía de sus viviendas como por su situación económica vulnerable. Los principales afectados son los niños y adultos jóvenes entre los 10 y 39 años de edad que participan de actividades como la agricultura y la tala de árboles, que los expone a picaduras de insectos hematófagos. Las viviendas de estas personas son predominantemente de madera, con techo de paja u hojas de palmera, lo que aumenta su exposición a insectos intradomiciliarios (Figura 2). Esto conlleva a

un círculo vicioso, en el que la exposición a los insectos hematófagos desencadena el PFE e impide su remisión, aun si reciben el tratamiento adecuado.<sup>16,18</sup>

Cuando la enfermedad se encuentra activa, principalmente en su forma generalizada, afecta el estado general de quienes la padecen y los lleva a la postración y, en muchos casos, al abandono por parte de sus familiares. A esto se suma la estigmatización, ya que en estas poblaciones amazónicas la enfermedad se suele atribuir a un castigo divino o, en otros casos, es confundida con la lepra, y se tiene la visión errada de que es contagiosa.<sup>4</sup> La falta de acceso a agua segura y desagüe en estos lugares condiciona que las lesiones se infecten, sobre todo en los enfermos con lesiones generalizadas, no es infrecuente que desarrollen sepsis de foco dérmico (Tabla 1). A menudo el agua para consumo humano e higiene personal se obtiene de pozos o del río.

El género es un determinante social que merece ser analizado en el PFE, porque determinaría una forma distinta de exposición a factores ambientales en las mujeres que en los varones.<sup>22</sup> Los varones trabajan en el campo, a menudo como agricultores, y se exponen a insectos hematófagos y/o a radiación ultravioleta, durante su actividad laboral; mientras que las mujeres se dedican principalmente a las labores domésticas y al cuidado de los hijos, por lo que se exponen a insectos hematófagos intradomiciliarios, que a largo plazo también conducen al desarrollo de la enfermedad. Debido a los diversos programas de salud materno-infantil implementados por el Estado peruano, son las mujeres las que acuden con mayor frecuencia a



**Figura 2.** Condiciones sociodemográficas de las personas con pénfigo foliáceo endémico. (PFE) A) Acceso fluvial a zona endémica. B) Vivienda de paciente con PFE.

**Tabla I.** Características epidemiológicas y clínicas del pénfigo foliáceo endémico en la Amazonía peruana

Característica	Descripción
▲ Edad	Afecta predominantemente a niños y adultos jóvenes.
▲ Sexo/género	No existe predisposición para la enfermedad por sexo; sin embargo, se produce una forma distinta de exposición a factores ambientales en las mujeres a diferencia de los varones. Las mujeres se dedican principalmente a las labores domésticas y de cuidado de los hijos, por lo que se exponen a insectos hematófagos intradomiciliarios. Los varones trabajan en el campo como agricultores y se exponen a insectos hematófagos y a radiación ultravioleta como parte de su actividad laboral.
▲ Desencadenante	Principal: exposición a picaduras de insectos hematófagos. Menos relevantes: radiación solar; alimentos ricos en taninos, tioles e isotiocianatos, fármacos.
▲ Determinantes sociales	Pobreza, género, raza/etnia, respuesta de los servicios de salud.
▲ Población afectada	Población en extrema pobreza, sin acceso a agua potable y desagüe, de comunidades nativas o caseríos rurales, en la proximidad de ríos, con acceso limitado o sin acceso a los servicios de salud. Personas que se dedican a la agricultura y la tala en áreas de la Amazonía entre los 400 y 800 msnm.
▲ Consecuencias sociales	Estigmatización, aislamiento, exclusión.
▲ Distribución geográfica	La enfermedad ha sido descrita principalmente en la Amazonía de Huánuco, Loreto y Ucayali.
▲ Antecedente familiar	Se ha descrito la existencia de casos familiares aunque en menor medida que en otros países.
▲ Características clínicas	Lesiones localizadas o generalizadas (eritrodermia). Presencia de ampollas, costras, eritema, descamación, prurito, signo de Nikolski.
▲ Complicaciones	Infecciones dérmicas, conjuntivitis, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, sepsis.
▲ Tratamiento	Evitar la exposición a insectos hematófagos y a la radiación solar. Evitar el consumo de alimentos ricos en taninos, tioles e isotiocianatos. Corticosteroides sistémicos (prednisona, dexametasona), dapsona. Terapia antibiótica para infecciones bacterianas. Mudarse en lo posible a áreas urbanas.

los puestos y los centros de salud públicos, por atención médica; mientras que, los varones solo lo hacen cuando el PFE afecta su estado general de manera importante y les imposibilita trabajar. Cabe resaltar que el PFE tiene repercusiones estéticas importantes en el sexo femenino, que en muchos casos conlleva a relaciones disfuncionales con sus parejas.

La raza o etnia constituye otro determinante importante para el PFE. Por lo general, las poblaciones indígenas amazónicas de Perú y América Latina predispuestas al desarrollo de PFE habitan en zonas rurales, en las cuales no se ha generado un desarrollo equitativo en el área de salud, principalmente en infraestructura, recursos humanos y equipamiento. Cuando estas poblaciones pueden disponer de servicios de salud en sus propias comunidades, estos resultan de menor calidad que en las poblaciones urbanas. De este modo, las poblaciones indígenas amazónicas no disponen en los establecimientos de su ámbito geográfico de condiciones adecuadas para una atención de calidad, por lo que se requiere mejorar la capacidad resolutoria de dichos

establecimientos. Peor aun, sus problemas de salud no son recogidos adecuadamente por los sistemas de información existentes, problemática que debería ser reconocida como una prioridad de los Estados a nivel regional.

Finalmente, debe considerarse como determinante la respuesta de los servicios de salud. El PFE es de difícil diagnóstico, por lo que los médicos del primer nivel de atención no están familiarizados con esta enfermedad lo que condiciona subdiagnóstico, y, a menudo, es tratada como una alergia. Solo algunos hospitales de la Amazonía cuentan con especialistas en Dermatología que realicen el diagnóstico y anatomía patológica para la confirmación del diagnóstico. Si se requiere realizar inmunofluorescencia es necesario transportar la muestra a Lima para su procesamiento en hospitales de Essalud. La detección de anticuerpos antidesmogleína 1 mediante Elisa (estándar de oro para el diagnóstico) no está disponible en el Perú. Se desconoce el porcentaje de pacientes con PFE que acceden a un tratamiento y manejo especializado de su enfermedad. Sí ha sido importante la implementación del Seguro Integral

de Salud (SIS), el cual cobertura el tratamiento del PFE con corticosteroides sistémicos en los establecimientos públicos de salud. En nuestra experiencia, se ha visto a un número importante de pacientes en situación de pobreza beneficiarse de este seguro siempre y cuando accediesen al diagnóstico de la enfermedad. Cabe resaltar la importancia de brindar facilidades a estas poblaciones para que puedan contar con documento de identidad (DNI), de modo que puedan ser afiliadas al SIS y reciban atención gratuita en los establecimientos de salud estatales.

Estos aspectos en su conjunto convierten al PFE en una enfermedad olvidada en la Amazonía. Es necesario considerar importante no solo el tratamiento farmacológico de la enfermedad, sino también la complejidad de su problemática social. Así, es necesario brindar educación a la población de áreas endémicas que eviten la estigmatización, el aislamiento y la exclusión a la que se encuentra sometido este grupo de pacientes.

## CONCLUSIÓN

Debido a las características del pénfigo foliáceo endémico (PFE) y por sus determinantes sociales, el personal de salud médico y no médico de los establecimientos de salud de áreas endémicas deben ser entrenados para su reconocimiento y la referencia de los pacientes a establecimientos donde puedan recibir manejo especializado. Toda persona que padezca PFE debería ser afiliada al SIS, con fines de que pueda recibir tratamiento gratuito, el cual no es costoso, pero sí prolongado, y, con frecuencia, requiere hospitalización, debido a las complicaciones infecciosas derivadas de la enfermedad y a la inmunosupresión producida por los corticosteroides sistémicos empleados en su manejo.

Las personas con esta y otras enfermedades deberían beneficiarse de la creación de nuevos establecimientos orientados a la atención de población vulnerable y excluida residente en áreas rurales y alejadas del país, con respeto de su cultura y de su forma de vida. Es necesario que el Estado priorice a las poblaciones indígenas amazónicas y mejore la capacidad resolutoria de sus establecimientos de salud, no solo con fines de mejorar el diagnóstico y el tratamiento del PFE, sino de otras enfermedades prioritarias.

## AGRADECIMIENTO

A la antropóloga Helen Palma Pinedo, de la Dirección de Inteligencia Sanitaria de la Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud, por la revisión crítica del presente artículo y por sus valiosos aportes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hans-Filho G, Dos Santos V, Katayama JH, Aoki V, Rivitti EA, Sampaio SA, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. *J Invest Dermatol.* 1996;107:68-75.
- Lombardi C, Borges PC, Chaul A, Sampaio SA, Rivitti EA, Friedman H, et al. Environmental risk factors in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). The Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Inv Dermatol.* 1992;98:847-50.
- Aoki V, Rivitti EA, Mari L, Hans-Filho G, Diaz LA. Perfil histórico da imunopatogenia do pénfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem). Historical profile of the immunopathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *An Bras Dermatol.* 2005;80:287-92.
- Chacón GR, Ortega-Loayza AG, Cyr RM. Historical notes on endemic pemphigus in South America. *Int J Dermatol.* 2012;51:477-81.
- Diaz LA, Arteaga LA, Hilaro-Vargas J, Valenzuela JG, Li N, Warren S, et al. Anti-desmoglein-1 antibodies in onchocerciasis, leishmaniasis and Chagas disease suggest a possible etiological link to fogo selvagem. *J Invest Dermatol.* 2004; 123:1045-51.
- Culton DA, Qian Y, Li N, Rubenstein D, Aoki V, Hans-Filho G, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) phenotype: A paradigm of human autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008;31:311-24.
- Hans-Filho G, Aoki V, Rivitti EA, Eaton DP, Lin MS, LA Diaz. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem)-1998. *Clin Dermatol.* 1999;17:225-35.
- Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D. Pemphigus. *JEADV.* 2008;22:1478-96.
- Aranha-Campos J. Invasão do pénfigo foliáceo na América do Sul. *Arq Dermatol Sif.* 1952;14:12-20.
- Heimgartner E, de Heimgartner V. Experiencias en enfermedades dermatológicas endémicas en la selva peruana: leishmaniasis y pénfigo foliáceo endémico. *Med Cut ILA.* 1976;1:1-6.
- Castillo A, Maguina C, Cacciano I, Chacón P, Mansilla T. Pénfigo Foliáceo variedad fuego salvaje en la selva peruana. *Bol Soc Per Med Int.* 1993;6:65-7.
- Diaz J, De Amat F, Linares H. Informe de casos de pénfigo foliáceo endémico en la ciudad de Pucallpa. 2002. Disponible en el Instituto de investigaciones clínicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- Galarza C, Ronceros G, Mendoza D, Sánchez G, Vilcarromero M, Ráez E. Pénfigo foliáceo endémico en el departamento de Ucayali-Perú. Reporte de 16 casos. *An Fac Med Lima.* 2002;63:19-24.
- Ortega-Loayza AG, Ramos W, Elgart G, Bouman P, Jiménez G, Ávila J, et al. Antibodies against desmoglein 1 in healthy subjects in endemic and nonendemic areas of pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in Peru. *Int J Dermatol.* 2006;45:538-42.
- Galarza C, Ramos W, Jiménez G, Ronceros G, Hanco J, Diaz J, et al. Pénfigo foliáceo endémico en Perú: caracterización clínica, epidemiológica e inmunopatológica. *Dermatol Peru.* 2006;16:214-9.
- Ramos W, Galarza C, Gutierrez EL, Jiménez G, Rojas I, Hanco J, et al. Características epidemiológicas e inmunopatológicas de una cohorte de sujetos sanos positivos para anticuerpos anti desmogleína 1 procedentes de áreas endémicas de pénfigo foliáceo y vulgar del Perú. *Dermatol Perú.* 2009;19:12-20.
- Ramos W, Chacón GR, Galarza C, Gutierrez EL, Smith ME, Ortega-Loayza AG. Endemic pemphigus in the Peruvian Amazon: epidemiology and risk factors for the development of complications during treatment. *An Bras Dermatol.* 2012;87:838-45.
- Ortega-Loayza AG, Ramos W, Gutierrez EL, Jimenez G, Rojas I, Galarza C. Endemic pemphigus in the Peruvian Amazonia. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:594-600.
- Sitaru C, Zillikens D. Mechanisms of blister induction by autoantibodies. *Exp Dermatol.* 2005;14:861-75.
- Organización Mundial de la Salud. Determinantes sociales de la salud. OMS; 2013. Disponible en: [http://www.who.int/social\\_determinants/es/](http://www.who.int/social_determinants/es/).
- Organización Mundial de la Salud. Proyecto de marco mundial de vigilancia integral y metas para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles. 66ª Asamblea Mundial de la Salud A66/8. Punto 13.1 del orden del día provisional 15 de marzo 2013.
- Ramos W, Venegas D, Medina J, Guerrero C, Cruz A. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2013. Lima: Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud; 2013.

Correspondencia: Dr. Willy Ramos  
willy\_investcl@yahoo.es

Fecha de recepción: 15 de enero de 2014.

Fecha de aprobación: 29 de enero de 2014.

## Frecuencia, características epidemiológicas y clínicas de la rosácea ocular

Frequency, clinical and epidemiological characteristics of ocular rosacea

**Blanca Alzamora Barrios,<sup>1-3</sup> Luis W. Lu-Basauri,<sup>1,3-6</sup> Patricia Vargas-Chang,<sup>1,3</sup> Gladys Vidarte-Orrego<sup>2,7</sup>**

### RESUMEN

**OBJETIVO.** Describir la frecuencia, características epidemiológicas y clínicas de la rosácea ocular (RO) en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en el período 2005-2012. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio transversal. Se revisó 112 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de RO y se obtuvo datos demográficos, sintomatología ocular, signos oculares a la evaluación por el especialista, agudeza visual (AV), resultados de exámenes auxiliares, resultado de evaluación dermatológica, antecedentes y tratamiento indicado para la patología ocular. **RESULTADOS.** La frecuencia de RO fue de 5,3 diagnosticados por cada 1 000 pacientes atendidos, el sexo femenino fue el más comprometido (83 %). El promedio de edad fue 43,98 años (rango: 12-84 años). Sesenta pacientes fueron sintomáticos, presentaron con mayor frecuencia sequedad/prurito (39 %) y disminución de agudeza visual (34 %). Los signos más frecuentes fueron blefaritis (83 %), chalación (24 %), congestión conjuntival (67 %), queratitis (87 %) y úlcera corneal (15 %). En total, 84 casos (75 %) presentaron signos conjuntivales, 83 pacientes (74 %) presentaron algún signo palpebral y 40 (35,7 %) presentaron lesiones corneales. **CONCLUSIÓN.** La frecuencia de diagnóstico de RO fue baja. El compromiso ocular fue frecuente en la rosácea cutánea, sin embargo, no hubo asociación entre la gravedad de los compromisos dérmico y ocular.

**PALABRAS CLAVE:** Rosácea ocular, Blefaritis, Úlcera corneal.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** To describe the frequency, epidemiological and clinical characteristics of ocular rosacea (OR) in the service of Ophthalmology Archbishop Loayza National Hospital in the period 2005-2012. **MATERIAL AND METHODS.** Cross-sectional study. One hundred and twelve patients records were reviewed diagnosed with OR and demographic data, ocular symptoms, ocular

evaluation by the specialist signs, visual acuity (VA), results of laboratory findings resulting from dermatological evaluation, history and treatment was obtained suitable for ocular pathology. **RESULTS.** OR frequency was 5,3 diagnosed per 1 000 patients treated, female gender was the most affected (83 %). The average age was 43,98 years (range: 12-84 years). Sixty patients were symptomatic, most often presented dryness/itching (39 %) and decreased visual acuity (34 %). The most common signs were blepharitis (83 %), chalazion (24 %), conjunctival injection (67 %), keratitis (87 %) and corneal (15 %) ulcer. In total, 84 cases (75 %) had conjunctival findings, 83 patients (74 %) showed some sign palpebral and 40 (35,7 %) had corneal lesions. **CONCLUSION.** The OR diagnostic frequency was low. Ocular involvement was frequent in cutaneous rosacea, however, no association between the severity of ocular and dermal commitments.

**KEY WORDS.** Ocular rosacea, Blepharitis, Corneal ulcer.

1. Servicio de Oftalmología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.
2. Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.
3. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.
4. Biomedical Consultant at Nanogram.co
5. Swagel/Wootton Hiatt Eye Center.
6. Pennsylvania Eye Consultants.
7. Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú.

## INTRODUCCIÓN

Rosácea es una enfermedad crónica inflamatoria del área centro facial, con compromiso dérmico (rosácea dérmica, RD) y en menor grado ocular (rosácea ocular, RO). Afecta a 13 millones de personas en EE UU<sup>1</sup> y de 1,5 % a 10 % de la población europea.<sup>2</sup> Es más frecuente en personas de 30 a 60 años de edad, de raza blanca; se observa en mujeres en razón 3:1 sobre varones, en estos con compromiso más grave. Su etiología es desconocida; se sospecha predisposición genética,<sup>3</sup> factores infecciosos, endocrinos, inmunológicos y ambientales, sin demostrarse una relación definitiva.

El compromiso ocular por rosácea se asocia a lesiones dérmicas pero puede ser independiente de estas.<sup>4</sup> La prevalencia en pacientes con RD varía entre 6 % y 58 %, <sup>5-8</sup> existe dificultad para el diagnóstico de RO en ausencia de compromiso dérmico.<sup>9-11</sup> La RO involucra principalmente el polo anterior del ojo, con cuadro clínico variado. Los síntomas pueden ser leves e inespecíficos como ardor, prurito y sensación de cuerpo extraño. Se describe al examen blefaritis telangiectasias palpebrales, inflamación e infección de las glándulas de Meibomio, conjuntivitis y lesiones más graves como queratitis, epiescleritis, escleritis, iritis, iridociclitis, pannus, y úlceras, perforación y cicatrización corneal, asociadas a disminución de la agudeza visual.<sup>4,12</sup>

Los criterios diagnósticos de RO han sido establecidos en conjunto con RD y se basan en los signos clínicos, aunque ocasionalmente los exámenes auxiliares los complementan.<sup>13</sup> Entre las pruebas oftálmicas usadas figuran el tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT), que mide el intervalo entre el último parpadeo completo y la aparición del primer punto seco en la película precorneal, para estimar la densidad de la película;<sup>14</sup> y el test de Schirmer, que evalúa la producción de lágrimas.

En Perú, existen pocos estudios acerca de esta patología<sup>7,15</sup> y se desconoce su prevalencia. El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia, características epidemiológicas y clínicas de la RO en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL), en el período 2005-2012.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal realizado en el servicio de Oftalmología del HNAL. Se incluyó a pacientes que acudieron al servicio de Oftalmología sin diagnóstico

inicial de RO, que posteriormente fue confirmado y a pacientes con diagnóstico de rosácea referidos por el servicio de Dermatología. Se excluyó a aquellos que no aceptaron participar del estudio.

Se revisó las historias clínicas de los pacientes con RO que fueron evaluados en el servicio de Oftalmología durante el período 2005-2012. Se obtuvo antecedentes, datos epidemiológicos, sintomatología ocular, signos oculares a la evaluación por el especialista, agudeza visual (AV), resultados de exámenes auxiliares y resultado de evaluación dermatológica.

La información obtenida pasó a formar parte de una base de datos informática elaborada con programa Excel 2007 y el análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS versión 20.0. Se realizó estadística univariada o descriptiva y se obtuvo frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión. Para evaluar la asociación entre variables cualitativas se empleó la prueba ji cuadrado de Pearson. Los cálculos fueron realizados con un índice de confianza del 95%.

## RESULTADOS

Se revisó un total de 112 historias clínicas. La frecuencia de rosácea fue de 5,3 casos/1000 pacientes atendidos entre 2005 y 2012, 93 pacientes (83 %) eran mujeres. La mayoría eran procedentes del departamento de Lima (91 %). El promedio de edad fue  $44,0 \pm 17,6$  años (12 a 84 años), el grupo de edad predominante es el situado entre 41 y 60 años (Tabla 1).

**Tabla 1.** Datos demográficos de pacientes con rosácea ocular. Servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Características	n = 112	%
▲ Edad al diagnóstico (años)		
– Menos de 20	12	11
– 21-40	32	28
– 41-60	43	39
– Más de 60	25	22
▲ Género		
– Femenino	93	83
– Masculino	19	17
▲ Procedencia		
– Lima	102	91
– Provincia	10	9





**Figura 1.** Pacientes con lesiones cutáneas de rosácea.

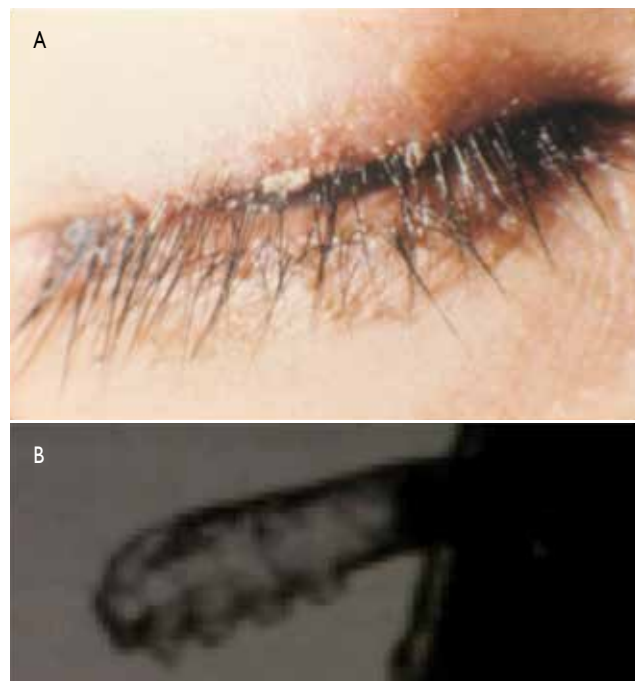
En total 63 pacientes (56 %) tenían diagnóstico de RD antes de la evaluación oftalmológica; sin embargo, no hubo asociación entre la gravedad de los compromisos dérmico y ocular (prueba ji cuadrado,  $p > 0,05$ ). No se obtuvo información sobre antecedente familiar de rosácea.

Se encontró que 92 % de los pacientes presentaron uno o más síntomas y 8 % fueron asintomáticos; 41 pacientes (39 %) refirieron sequedad/prurito ocular; 36 (34 %), disminución de agudeza visual; 22 (23 %), ojo rojo; 20 (19 %), sensación de cuerpo extraño; 14 (13 %), tumoración palpebral, bilateral en seis casos. En otros, se incluyó fotosensibilidad y cansancio visual (Tabla 2).

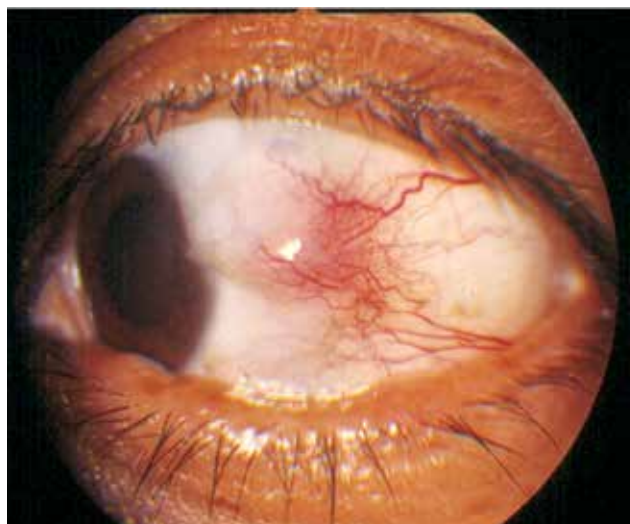
**Tabla 2.** Síntomas de rosácea ocular en pacientes (n=104) del servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Síntomas	Frecuencia	%
▲ Sequedad/prurito	41	39
▲ Disminución de agudeza visual	36	34
▲ Ojo rojo	23	22
▲ Sensación de cuerpo extraño	20	19
▲ Tumoración	14	13
▲ Ardor/hincada	13	12
▲ Lagrimeo	11	10
▲ Cefalea	10	9
Otros	20	19

Se evidenció que 83 pacientes (74 %) presentaron algún signo palpebral, el principal fue blefaritis en 69 pacientes (83 %) seguido de chalación y meibomitis; otros signos encontrados fueron orzuelo, telangiectasias, edema palpebral y alteración de la inserción de las pestañas (triquiasis, distriquisis y madarosis). De los 69 pacientes



**Figura 2.** Chalación PSOD A) asociado blefaritis parasitaria. B) *Demodex folliculorum*.



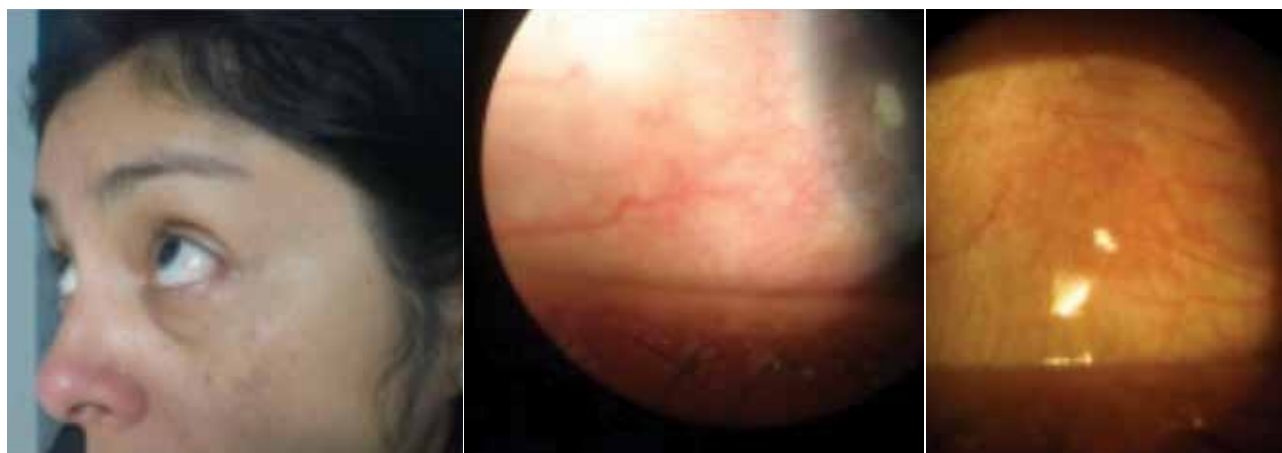
**Figura 3.** Úlcera micótica y pannus.



**Figura 4.** Paciente con rosácea cutánea, blefaritis parasitaria, pseudofaquia más nubécula y leucoma corneal (secuela de úlcera corneal micótica ojo derecho).

con blefaritis, 40 tuvieron estudio microbiológico de pestañas, de los cuales 37 (93 %) presentaron resultado positivo a *Demodex folliculorum*; y en 3 de ellos, cultivo positivo a *Staphylococcus aureus*.

En total, 84 casos (75 %) presentaron signos conjuntivales. La congestión conjuntival (67 %) y la pingüecula (55 %) fueron los signos más frecuentes (Tabla 3). Los casos de conjuntivitis fueron unilaterales; 10 asociados a blefaritis, 7 positivos a *D. folliculorum* y 3 con cultivo positivo a *S. aureus*. Además, se halló hipertrofia papilar y telangiectasia conjuntival.



**Figura 5.** Rosácea cutánea. Ojo derecho : episcleritis, absceso corneal y pannus. Ojo izquierdo: conjuntivitis nodular.

**Tabla 3.** Signos palpebrales, conjuntivales y corneales de rosácea ocular en pacientes del servicio de Oftalmología del HNA Loayza

Signos	Frecuencia	%
▲ Palpebrales (n=83)		
– Blefaritis	69	83
– Chalación	20	24
– Meibomitis	8	10
– Otros	5	6
▲ Conjuntivales (n=84)		
– Congestión vascular	56	67
– Pinguécula	47	55
– Pterigión	30	35
– Conjuntivitis	13	15
– Otros	4	5
Corneales (n=40)		
– Queratitis	35	87
– Nubécula	10	25
– Neovascularización	6	15
– Úlcera	6	15
– Leucoma	2	5

Se presentaron 40 pacientes con lesiones corneales (35,7%). La más frecuente fue la queratitis (87%), seguida de nubécula, *pannus* y úlcera corneal unilateral (Tabla 3). Se observó disminución significativa de la agudeza visual en 11 casos (17%); 6 de ellos presentaron lesiones corneales al examen y 6 cursaron con úlcera corneal, una de ellas fue de etiología bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*) y dos de etiología micótica. El tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT) fue realizado en 67 pacientes (60%), hubo alteración en 47%. El test de Schirmer fue realizado en 35 pacientes (31%), se encontró disminución de la secreción de lágrimas en 50%.

## DISCUSIÓN

Rosácea es una patología dermatológica diagnosticada con frecuencia. Afecta cerca de 13 millones de norteamericanos,<sup>7</sup> se desconoce su prevalencia en Perú. Se caracteriza por su curso fluctuante, lesiones dérmicas variadas y compromiso ocular que puede llevar a la ceguera. Su patogenia es aún desconocida, por lo que se ha planteado una serie de causas como predisposición genética, enfermedades gastrointestinales, hipertensión arterial e infecciones por *D. folliculorum* entre otras.<sup>16</sup> En

el presente estudio se encontró la asociación de rosácea con presencia de *D. folliculorum* en lesiones acneiformes y en folículos pilosos palpebrales.

La edad de presentación de la RD es descrita entre los 30 y 50 años;<sup>11</sup> en el presente estudio fue más frecuente entre los 41 y 60 años. Se encontró que 10% de pacientes eran menores de 20 años, y dos de ellos, menores de 12 años. La característica de este grupo de edad es el antecedente de chalación a repetición, previo al diagnóstico de RD. Esta asociación de síntomas y signos oculares presentes antes de las manifestaciones dérmicas es descrita hasta en un 20% de casos según las series.<sup>7,16</sup> Esto explicaría por qué la rosácea tiene una frecuencia de diagnóstico baja, como se encontró en este estudio.

Los síntomas de RO son reportados generalmente como leves y poco específicos, en muchos pacientes pueden ser molestias menores. En el presente estudio se encontró que la mayoría refirió sequedad/prurito ocular, así como disminución de agudeza visual y ojo rojo; ocho casos fueron asintomáticos, pero con alteraciones del segmento anterior.

Se ha descrito la blefaritis como el compromiso ocular más frecuente, la cual suele ser crónica y bilateral asociada a la disfunción glandular y alteración de la película precorneal.<sup>13,16</sup> La etiología de la blefaritis pudiera ser parasitaria, bacteriana o mixta.<sup>16</sup> Cuarenta casos de pacientes con blefaritis contaron con estudio microbiológico. Solo 3 casos de blefaritis fueron causados por *S. aureus* y los 37 restantes por *D. folliculorum*. Otros estudios reportan similares hallazgos.<sup>3</sup> El tratamiento que se indicó en estos casos fue con óxido amarillo de mercurio al 1% (2 ciclos de 1 aplicación diaria, durante 3 días, con un intervalo de 15 días), similar a anteriores reportes<sup>17,18</sup>; asociado a ivermectina, 200 µg/kg, vía oral (1 gota x kg de peso) 2 dosis, con un intervalo de 45 días, cuyo uso ya ha sido reportado por otros autores<sup>19-22</sup> con remisión en 100% de los casos. El uso de la solución de limpieza palpebral y pestañas elaborado con aceite de árbol de té (*Melaleuca alternifolia*) se ha reportado como tratamiento coadyuvante para blefaritis parasitaria.<sup>22,23</sup> En el presente estudio, 10 casos de blefaritis parasitaria recibieron tratamiento de limpieza palpebral con este medicamento; se obtuvo una respuesta favorable. De la misma manera el resultado fue satisfactorio en los 27 casos restantes, en los que se utilizó champú para bebés.

La frecuencia de lesiones corneales en RO varía entre 14% y 41% en series internacionales<sup>11,27</sup> y entre 6% y 93% en

series nacionales.<sup>18,24</sup> En el presente estudio, se encontró alta frecuencia de lesiones corneales (40 %), la más común fue la presencia de úlcera corneal (15 %). La etiología encontrada fue bacteriana por *S. pneumoniae* en un caso, que respondió al tratamiento con moxifloxacino 0,5 %, una gota, cada tres horas, durante dos semanas. Las otras dos úlceras fueron micóticas, producidas por *Candida sp.* y por hongo filamentoso respectivamente. Ambas recibieron tratamiento con clotrimazol al 1%, una gota cada hora el primer mes y el segundo mes se fue reduciendo la dosis, con respuesta satisfactoria, similar a reporte nacional anterior.<sup>25</sup>

La alta frecuencia de lesiones corneales encontradas permitiría suponer que la población peruana tendría mayor riesgo de estas lesiones o reflejaría cronicidad. Se describe secuencialidad en el compromiso corneal, que es dependiente de la gravedad y episodios de reactivación de la enfermedad.<sup>11,15</sup> En relación al tratamiento dermatológico, se reporta actualmente el uso de antibióticos sistémicos como doxiciclina o metronidazol.<sup>16</sup> En el presente estudio se encontró que la mayoría de pacientes recibieron tratamiento con doxiciclina, 100 mg, dos veces al día, el primer mes, y luego una vez, al día, el segundo mes. Los pacientes con RD granulomatosa recibieron tratamiento con metronidazol, 500 mg, dos veces al día, el primer mes, y luego, una vez al día, el segundo mes. Como terapia coadyuvante, a todos los pacientes con RD les prescribieron metronidazol 0,75 % gel facial y bloqueadores solares.

Una limitación del estudio es que haya sido de diseño retrospectivo, ya que las historias clínicas no siempre consignan los datos que el estudio requiere; aún con esto se considera que este estudio es importante y que aporta buena información de la frecuencia, las características clínicas y la respuesta al tratamiento de la RO. Otra limitación es que la RO no es una patología muy frecuente, por lo que ha habido que acumular ocho años para poder hacer un análisis con una cantidad suficiente de pacientes.

En conclusión, la frecuencia de diagnóstico de RO fue baja. El compromiso ocular fue frecuente en la rosácea cutánea; sin embargo, no hubo asociación entre la gravedad de los compromisos dérmico y ocular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Rosacea Society. Information for physicians; patient education materials: Rosacea Review Spring 2008. Awareness Program Highlights Evidence of Rosacea's Impact and Prevalence. Disponible en: [http://www.rosacea.org/rr/2008/spring/article\\_1.php](http://www.rosacea.org/rr/2008/spring/article_1.php) [Acceso en 05 de Enero de 2010].
2. Berg M, Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1989; 69(5):419.
3. Barco D, Alomar A. Rosácea. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:244-56.
4. Wilkin J, Dahl CM, Detmar M, Drake L, Feinstein A, et al. Standard classification of Rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:584-7.
5. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Liang M, et al. Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:907-12.
6. Linden C, Wahlberg JE. Does visual display terminal work provoke rosacea? *Contact Dermatit.* 1985; 13:235-41.
7. Yañez B, Morante V. Rosácea ocular: clínica y alteraciones de la película lagrimal. *Folia Dermatol Peru* 2006;17(1):17-20.
8. Macsai MS, Mannis MJ, Huntley AC. Acne rosacea. En: *Eye and skin disease.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996; pp 335-41.
9. Powell FC. Rosacea. *New England J Med* 2005;352:793-803.
10. Kligman AM. Ocular Rosacea. Current concepts and therapy. *Arch Dermatol* 1997;133:89-90.
11. Alkpek Ek, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea. Patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology* 1997;104:1863-7.
12. Alonzo L, Guarneros A, Valdés Webster R. Rosácea ocular: presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2006; 15(3).
13. Zengin, N, Tol, H, Gunduz, K, Okudan, S, Balevi S, Endogru, H. Meibomian gland dysfunction and tear film abnormalities in rosacea. *Cornea* 1995;14:144-6.
14. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria Q, Kell LL, García CG, Felix C. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998;17:38-56.
15. Haro D, Huamani J, Yoshiyama J. Manifestaciones oftalmológicas de la Rosácea. *Folia Dermatológica Peruana.* 1999;10(4).
16. Lobos C, Saavedra T, Beelo P, Arellano J, Valdivia H, Gallardo P. Estudio de compromiso ocular en pacientes con rosácea. *Rev Chil Dermatol.* 2008; 24:212-7.
17. Alzamora B, Santa Cruz S, Ruis J, et al. Blefaritis parasitaria por Demodex folliculorum: Nuevas pautas de tratamiento. *Revista Per Oftal.* 2002;17(1):20-2.
18. Lajo B, Alzamora B, Ardiles G. Blefaritis Parasitaria por Demodex folliculorum en el Hospital Loayza Período 2000 y 2005. *Rev Per Oftal.* 2006;29(1):22-8.
19. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA. Ivermectin: Pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol.* 2005;44(12):981-8.
20. Victoria J. Usos Clínicos de la Ivermectina estado actual de su uso en humanos. *Rev Col Dermatol.* 1999;7(1):11-5.
21. Czepita D, Kuzna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. *Am Acad Med Stetin.* 2007;53(1):63-7.
22. Galvis V, Tello A, Alvarez L. Blefaritis por Demodex. Review of Ophthalmology en español. Disponible en: [http://joomla.clatinmedia.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=93:blefariti](http://joomla.clatinmedia.com/index.php?option=com_content&view=article&id=93:blefariti) [Acceso en 10 de diciembre de 2012].
23. Gao Y, Di Pascuales M, Elizando A, Tsong S. Clinical treatment of Ocular Demodocosis by lid scrub with tea tree oil. *Cornea.* 2007;26(2):136-43.
24. Aguinaga O, Diaz M, Estrada S, Tobaru L, Carbone A. Rosácea Ocular. *Rev Per Oftal.* 1986;12(2):31-3.
25. Alzamora B. Ensayo Clínico entre Clotrimazol al 1%, Ketoconazol sistémico y Fluconazol sistémico en el tratamiento de la Queratitis Micótica [Tesis doctoral]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1998.

Correspondencia: Dra. Blanca Alzamora Barrios  
blanca.alzamora@upch.pe

Fecha de recepción: 19 de febrero de 2014.

Fecha de aprobación: 28 de febrero de 2014.

## Las células guardianes residentes de la piel y su papel en la respuesta inmune. Parte 1

Cells resident guardians of the skin and its role in the immune response

**Julio E. Valdivia-Silva,<sup>1,2</sup> Mónica Maya-Pastén<sup>1</sup> y Jackie Peña-Fernández<sup>1</sup>**

### RESUMEN

*La piel constituye la primera barrera del sistema inmune contra potenciales agentes patógenos y nocivos externos. Evidencia importante sugiere que las células inmunológicas requieren de funciones conjuntas con los queratinocitos, para alertar y ensamblar una respuesta inmune adecuada, que incluye la formación del sistema de alerta denominado inflamosoma. Adicionalmente, nuevos fenotipos funcionales de células presentadoras de antígenos (CPA) en la piel como las células dendríticas han demostrado tener gran importancia en ensamblar la respuesta inmune, incluso mayor que las células T circulantes.*

*La primera entrega de este artículo describe la funcionalidad de los queratinocitos y las células dendríticas en la piel, para en la segunda parte discriminar sus roles junto a los linfocitos T y las fallas de la regulación durante las interacciones en la formación del inflamosoma.*

**PALABRAS CLAVE.** Inmunidad de la piel, Queratinocitos, Células dendríticas, Inflamosoma.

### ABSTRACT

*Human skin is the first shield which provides essential protection of the human body from injury and infection. Important evidence reinforces the importance of keratinocytes as sensors of danger through alert systems such as the inflammasome and key components in the appropriate immune response. In addition, newly identified antigen-presenting cells (APCs), as dendritic cells, have demonstrated to have a key role of assembling the immune response even major than circulating T cells in skin. The first part of this review focuses on dissecting the functional role of keratinocytes and dendritic cells in skin in order to, in the second part, analyze their roles and interactions together with the T lymphocytes during the inflammasome formation.*

**KEY WORDS.** Skin immunity, Keratinocytes, Dendritic cells, Inflammasome.

### INTRODUCCIÓN

La piel, como el primer escudo y barrera entre el cuerpo y el ambiente, brinda la primera línea de defensa contra los agresores externos que pueden ser patógenos microbianos o sustancias químicas nocivas. Como un órgano extenso, la vigilancia inmunológica de la piel por los ‘guardianes residentes’ constituye un gran desafío y requiere de mecanismos e interacciones adecuados para mantener la homeostasis y una respuesta inmune efectiva en caso sea necesaria. Una respuesta lenta e inadecuada puede llevar a infecciones o tumores, mientras que una respuesta exagerada puede llevar a autoinmunidad. Así, el control adecuado de esta respuesta es necesario casi todo el tiempo, debido a que la piel siempre está expuesta a múltiples factores nocivos en la vida cotidiana.

Aunque en un principio se describieron a las células residentes de la piel como miembros del sistema inmune que actuaban de manera independiente, el concepto de

<sup>1</sup> Chemokines Biology Research Laboratory, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México D.F., México.

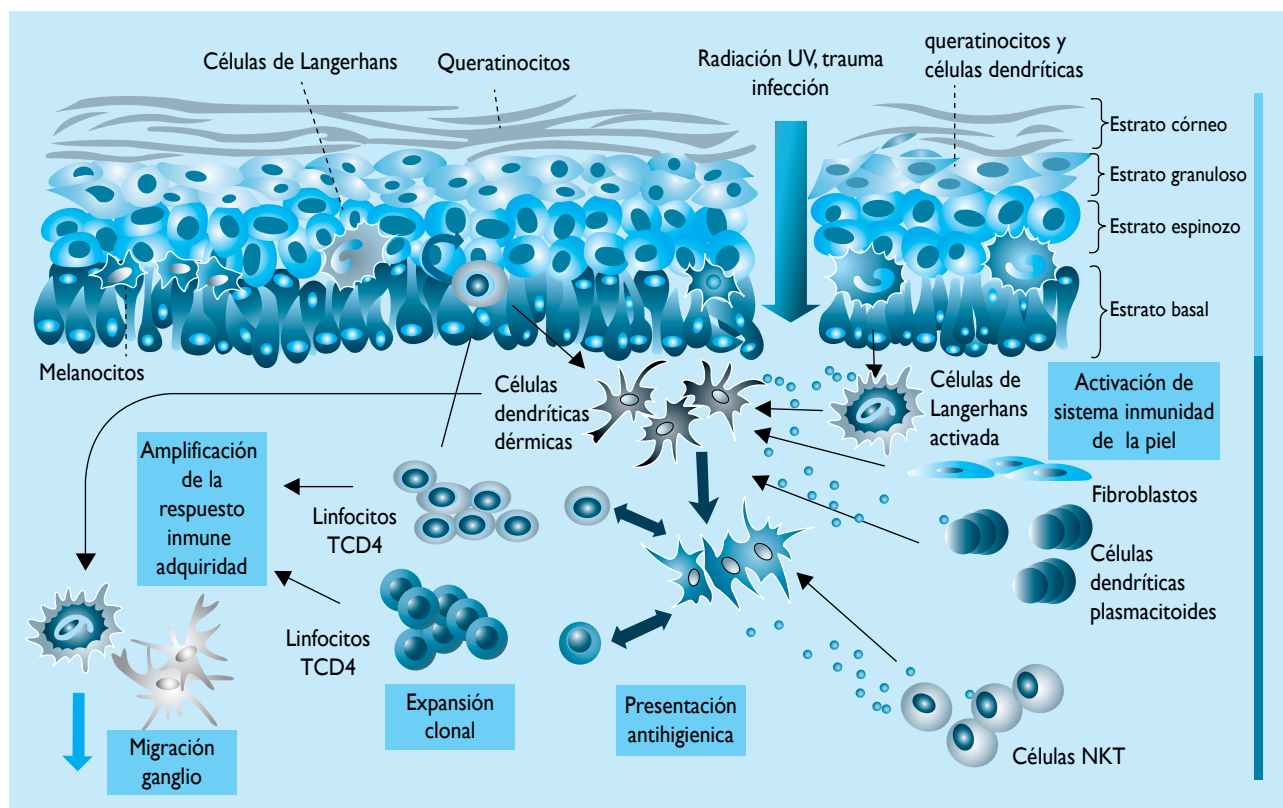
<sup>2</sup> Life Sciences Division, NASA Ames Research Center, Moffett Field, 94035, California, EE UU.

‘tejido linfóide asociado a la piel’ (SALT) y la concepción de ‘sistema inmune cutáneo’ (SIS), desde hace casi 30 años, ha permitido una interpretación más racional y completa de las interacciones y circuitos de la inmunología cutánea.<sup>1</sup> Los conceptos iniciales de SALT describieron los diferentes circuitos de tráfico de células inmunes entre la piel, los ganglios linfáticos y la circulación que brindaban una adecuada inmunovigilancia. Estos circuitos mostraron por fin, la gran importancia que tienen las células de Langerhans epidérmicas, un tipo especializado de células dendríticas (CDe) de la epidermis, y las células del sistema inmune innato de la dermis, para ensamblar respuestas iniciales contra agentes nocivos, lo que resultó en el concepto de ‘sistema inmune dérmico’ (Figura 1).

La epidermis contiene cuatro estratos o capas que, de lo más profundo a lo superficial, son el basal, el espinoso, granuloso y el córneo. El estrato basal renueva las células de la epidermis y contiene células epidérmicas no diferenciadas (queratinocitos basales no productores de queratina) y de rápida proliferación. El estrato espinoso

es donde se inician los procesos de maduración y de reparación del estrato basal. Las células que migran a este estrato cambian de morfología, de ser columnares pasan a ser poligonales, e inician procesos de síntesis de queratina. El estrato granuloso se caracteriza por células con gránulos oscuros citoplasmáticos que producen queratina y lípidos. Y, finalmente, el estrato córneo está constituido por queratinocitos maduros que son los responsables de la integridad de la piel como una barrera física. En este estrato, gran número de queratinocitos son denominados corneocitos, que son células muertas sin organelos, lo que da una alta resistencia a muchos agentes tóxicos y previene la pérdida de agua por deshidratación.<sup>2</sup> De manera importante, células especializadas en la epidermis como los melanocitos y las células de Langerhans mantienen gran número de interacciones con las células T que se encuentran en los estratos espinoso y basal.<sup>3</sup>

Por otro lado, la dermis es rica en células e histológicamente más compleja. En esta área se encuentran células inmunes especializadas como CDe, linfocitos colaboradores CD4+,

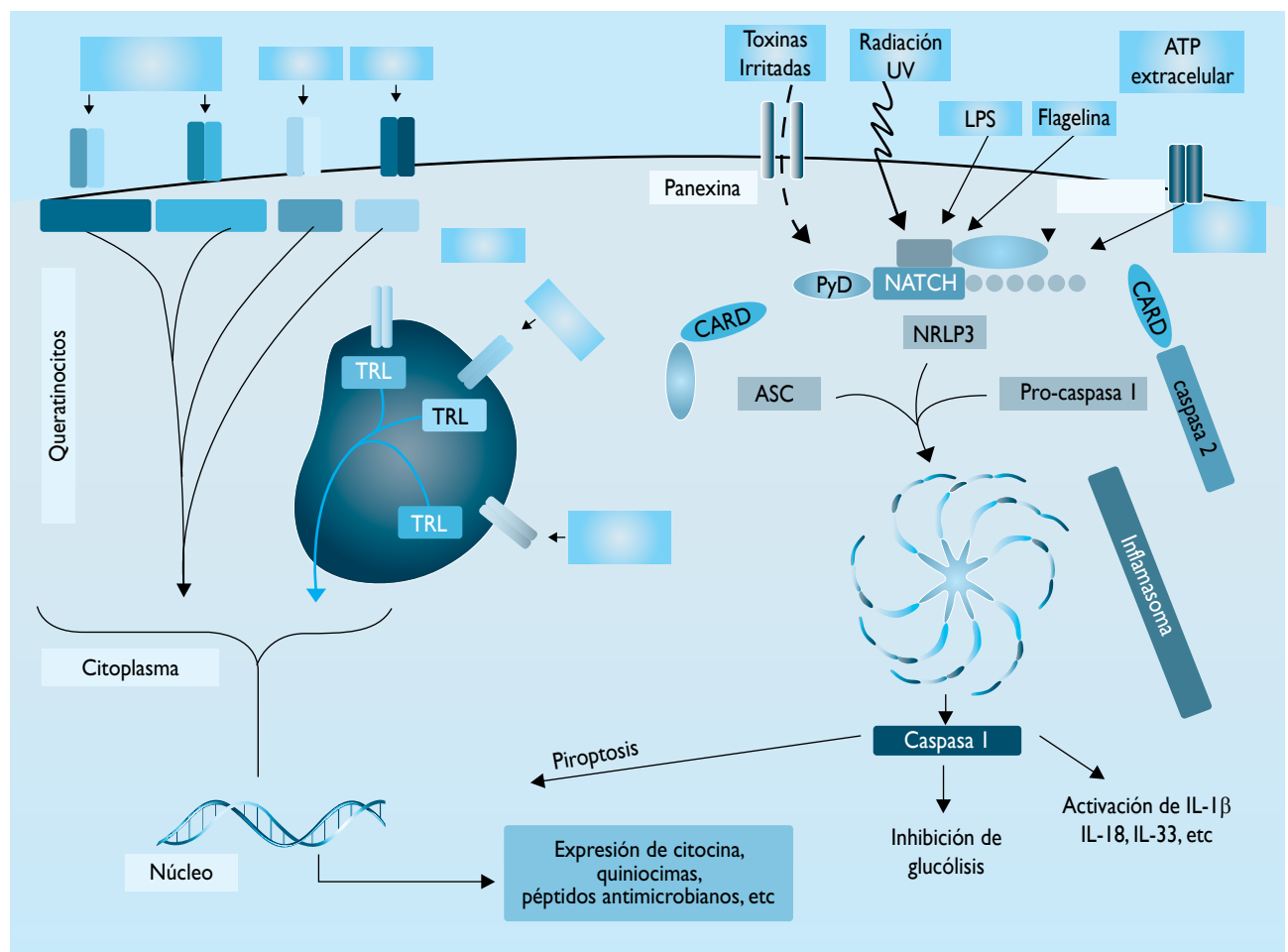


**Figura 1.** Localización de las células guardianas residentes del sistema inmune en la piel. Ante una lesión que dañe la integridad de la barrera (radiación UV, trauma, infección o irritantes) las células guardianas como queratinocitos y células dendríticas inician una coordinada respuesta para restaurar la homeóstasis. Los queratinocitos secretan citocinas proinflamatorias que activan células dendríticas (CDe) dérmicas con o sin el antígeno, mientras las células de Langerhans procesan el antígeno para su presentación. Las CDe plasmacitoides inician la secreción de interferón- $\alpha$ . Los fibroblastos y las células NKT contribuyen al proceso, además que otras CDe dérmicas activan células T memoria. Las células T residentes pueden migrar a la epidermis para amplificar las interacciones.

linfocitos T  $\gamma\delta$  y células *natural killer* T (NKT), además de macrófagos, mastocitos, fibroblastos y células relacionadas a los nervios autónomos. Asimismo, la dermis es drenada por conductos linfáticos y vasculares que son las vías del tráfico celular.

En esta primera parte, se describen las funciones inmunológicas de las CDE y los queratinocitos, con énfasis en el inicio de la respuesta inmune y los roles durante la formación del inflamosoma. El inflamosoma es un complejo

multiproteico formado por moléculas intracelulares como 1, PY-CARD o ASC (proteína similar a partículas asociadas a apoptosis con dominio de reclutamiento para caspasas), un NLRP (NOD-like receptor) y, en ocasiones, procaspasas 5 u 11. El inflamosoma promueve la expresión de citocinas inflamatorias como interleucina 1 y 18, que llevan a la activación de procesos inflamatorios en respuesta a patógenos u otros agentes inflamatorios, además de que puede inducir procesos de muerte celular programada diferentes a la apoptosis, como la piroptosis (Figura 2).



**Figura 2.** Los queratinocitos y la activación del inflamosoma. Los guardianes centrales de la piel, los queratinocitos, pueden reconocer patrones asociados a patógenos (PAMP) o patrones moleculares asociados a peligro (DAMP) a través de diversos receptores como los Toll (TLR); además de sensores de la maquinaria del inflamosoma. Los receptores NLR codificados por la familia de genes con dominios de unión a nucleótidos y con dominios ricos en leucina, también pueden detectar moléculas de daño y activar el inflamosoma. El reclutamiento de un NLRP, ASC y procaspasa I lleva a la formación del complejo multiprotéico denominado inflamosoma. Muchos activadores inflamatorios generan hemicanales de panexina que permiten el contacto de agentes externos con los receptores NLR activándolos. El ATP extracelular también puede activar este receptor vía el canal iónico unido a ATP P2X7. La activación de NLR (NLRP3) consiste en la separación de su chaperona SGT1-HSP90. PYD: dominio de unión a pirina; NATCH: dominio de unión a nucleótidos; CARD: dominio asociado a apoptosis; ROS: radicales libres de oxígeno; HSP90: proteína de choque térmico 90; SGT1: proteína asociada a la ligasa de ubiquitina.

**Tabla 1.** Células dendríticas y macrófagos de la piel

Ratón	Humano
▲ Langerhans CD1a+ CD207+	Langerhans CD1a+ CD207+
▲ CXCR1+ CD11b- CD207+	
▲ CXCR1+ CD11b- CD103+	CXCR1+ CD11c <sup>low</sup> CD141/BDCA3+
▲ CD11b+ CD172a/SIRPα+	CD1c/BDCA1+ CD14- CD11c+
▲ Derivadas de monocitos –	Derivadas de monocitos CD1c+ CD14+ AFlow SSC <sup>low</sup>
▲ Macrófagos –	Macrófagos CD14+ AFhi SSC <sup>hi</sup> FXIIIa+
▲ CDeP –	pDCs CD11c- CD33- HLA-DR+ CD123+ BDCA2/CD303+
▲ *DN CXCR1- CD207- CD11b <sup>low</sup> CCR2+ CX3CR1+	N.D.

\*Las células dendríticas (CDe) doble negativas (DN) han sido descritas recientemente en la piel de ratones y no se discuten en esta revisión. ND: no determinado; CDeP: CDe plasmacitoides; AF: autofluorescencia; SSC: side size scatter (parámetro de complejidad evaluado por citometría). Las células de ratones con el signo ‘-’ poseen los mismos marcadores que su contraparte humana; FXIII: subunidad A del factor de coagulación XIII.

## CÉLULAS DENDRÍTICAS RESIDENTES DE LA PIEL

Estudios recientes han identificado la existencia de varios subgrupos de CDe en la piel humana, las cuales, pueden ser distinguidas con base en la expresión diferencial de moléculas que presentan en su superficie, según la estabilidad de su expresión (Tabla 1). Estas moléculas son las siguientes:

- ▶ Células de Langerhans epidermoides CD1a+, CD207/langerina+.
- ▶ CDe dérmicas CD11c+, CD1c/BDCA-1+, CD14-.
- ▶ CDe dérmicas CD11c+, CD1c/BDCA-1+, CD14+.
- ▶ CDe plasmocitoides CD11c-, CD303/BDCA-2+.
- ▶ CD dérmicas CD11c+/-, CD141/BDCA-3+, XCR1+ 4, 5, 6.
- ▶ CDe dérmicas CD207/langerina+, CD1a+.
- ▶ CDe epidérmicas que expresan receptores de manosa como CD206.

De todos estos tipos de células, las células de Langerhans son las que han sido ampliamente descritas como CPA importantes en la piel, con capacidad migratoria a ganglios linfáticos,<sup>7,8</sup> y constituyen aproximadamente 3% de todas las células epidérmicas que componen el sistema inmune de la piel.<sup>9,10</sup> En respuesta al reconocimiento antigénico de un patógeno o alguna sustancia inflamatoria que desencadene la respuesta inmune, las células de Langerhans se someten a un complejo proceso de activación y/o maduración que

permite su migración a ganglios linfáticos de drenaje, donde se encuentra con linfocitos T vírgenes.<sup>6</sup> Mediante la presentación de antígeno en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) al receptor de células T (TCR), los linfocitos inician su proliferación y diferenciación hacia células efectoras, para luego migrar a la región de daño.<sup>5,8,11</sup> Adicionalmente, se ha visto que las células de Langerhans humanas tienen el potencial de realizar presentación cruzada tanto a linfocitos CD4 como CD8, mediante MHC tipo II y I, respectivamente.<sup>11</sup>

Por otro lado, las CDe dérmicas se localizan debajo de la unión epidermis-dermis y están dispersas en todo el compartimento. Las CDe son células con diferentes funciones como la secreción de mediadores proinflamatorios (CDe inflamatorias CD1c/BDCA-1+), la producción de interferones tipo I (CDe plasmacitoides), o la presentación cruzada (CDe murinas CD103+). Aunque en un principio se pensaba que estas células eran únicamente potenciadoras de la respuesta de las células de Langerhans sin funciones migratorias a ganglio, los progresos en la investigación de estas células dieron un gran giro cuando se detectó un subtipo de CDe dérmicas en la piel de ratón, que expresaban los marcadores CD207/langerina+, de manera similar a las células de Langerhans.<sup>12</sup> Esto llevó a que la expresión de la molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM) en estas últimas, se convirtiera en la característica que las podía diferenciar de las CDe dérmicas.<sup>12,13</sup> Más importante aun es el hecho que recientemente se atribuye más los procesos de presentación cruzada de antígeno a las CDe dérmicas



murinas CD103+, y su contraparte humana CD141+, que a las de Langerhans,<sup>14</sup> lo cual reenfocó el estudio de estas células en tratar de entender realmente sus funciones como el guardián inmune más externo que tiene el cuerpo.<sup>15</sup>

Un ejemplo de ello es el hecho que estudios más exhaustivos sobre el rol de las células de Langerhans llevaron a pensar que eran las responsables de la inducción de la hipersensibilidad de contacto, sin embargo, diversos experimentos de inhibición o eliminación de estas células llevaron a una exacerbación de la enfermedad en lugar de una reducción lo que nuevamente cambio algunos paradigmas de ser únicamente potenciadoras a ser reguladoras de la respuesta inflamatoria y más aun a ser consideradas tolerogénicas bajo ciertas circunstancias.<sup>16</sup> Concomitantemente, un subgrupo de CDe epidérmicas conocidas como CDe inflamatorias epidérmicas (CDeIE) que expresan el receptor de manosa de macrófagos CD206, mostraron ser reguladoras de la inflamación en pacientes con dermatitis atópica,<sup>17</sup> además de mostrar una sobreexpresión del receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI) que sería el responsable de facilitar su reactividad a los alérgenos unidos a la IgE y activar respuestas específicas al alérgeno involucrado. Aunque estas células se observaron estar presentes en la epidermis, se sugiere que pueden tener un origen dérmico. Retomando a las CDe dérmicas, durante cuadros de infección, estudios *in vivo* mostraron que las CDe CD103+ y langerina+, serían la población celular más importante en la activación de la respuesta inmune,<sup>18,19</sup> lo cual nuevamente incremento la importancia de las CDe de origen dérmico. De esta manera, se sabe ahora que casi todos los subtipos de CDe dérmicas pueden migrar a los ganglios linfáticos, formar microcolonias en el área paracortical, donde activan a linfocitos T<sup>20</sup> y realizar presentación cruzada a los LT CD8+.

Con respecto a sus estados de residencia en la dermis, las CDe dérmicas pueden existir en estados inmaduros con extensiones digitiformes que expresan receptores de reconocimiento de patógenos como los receptores Toll-like tipo 2 y 4, CD206, CD91, y DC-SIGN (designada como CD209),<sup>21</sup> que al iniciar su maduración en respuesta al antígeno, incrementan la expresión de moléculas coestimuladoras, como CD83 y secretan citocinas y quimiocinas que generan un ambiente inflamatorio. Este ambiente crea una red de citocinas que contribuye a la erradicación del agente nocivo o en algunos casos ayuda a perdurar la inflamación, lo que lleva a un cuadro de enfermedad. Un ejemplo de este hecho son las CDe conocidas como CDe-I o CDe-TIP que son productoras de TNF-α y óxido nítrico sintasa inducible y que han mostrado

perdurar el proceso inflamatorio en la psoriasis.<sup>22</sup> Igualmente las CDe plasmacitoides (CDep) que se encuentran en poca cantidad en la piel de personas sanas, se encuentran en gran número en psoriasis y lupus eritematoso sistémico, donde al parecer su activación temprana dispara respuestas innatas que activan subsecuentemente al resto de las CDe dérmicas (que son mayormente de origen mieloides), lo que inicia respuestas específicas adaptativas.<sup>23</sup> Es el caso de las catelicidinas, una familia de péptidos antimicrobianos importantes del sistema inmune innato en la defensa contra patógenos, que al unirse a fragmentos de ADN liberados por células estresadas o muertas, disparan la activación del receptor TLR9 en las CDep, lo que resulta en la producción de interferón alfa (IFN-α) y la activación del sistema inmune adquirido. Así, se propone que en la psoriasis o en el lupus, altas dosis de catelicidina podría bloquear la tolerancia al ADN propio y disparar la respuesta inmune mediante CDep productoras de interferones tipo 1.<sup>24</sup> Paralelamente, como se vera más adelante, los queratinocitos parecen ser una de las fuentes más importantes de catelicidinas.

Finalmente, otro origen importante de CDe son aquellas derivadas de monocitos. El descubrimiento de células similares a macrófagos que expresan CD163, un receptor barrendero, y la expresión del factor de la cascada de coagulación XIIIa, llevaron a evaluar que ciertos macrófagos y CDe provenían de monocitos circulantes durante procesos infecciosos.<sup>25</sup> Un subtipo de monocitos murinos inflamatorios CD115+,Ly6C+,Ly6G+,CCR2+ se observó que se diferenciaron en CDe inflamatorias, mientras que los monocitos Ly6C-,Ly6G-,CX3CR1+ diferenciaron en macrófagos activados alternativamente - un tipo de macrófago estimulado por interleucina-4 (IL-4) o interleucina-13 (IL-13) que expresa arginasa-1, el receptor de manosa CD206 y el receptor-α de IL-4. En la contraparte humana, parece que las células inflamatorias que dan origen a estos macrófagos y CDe son los monocitos circulantes CD14+, CD16-.<sup>26</sup>

## QUERATINOCITOS COMO GUARDIANES INMUNOLÓGICOS DE LA PIEL

Los queratinocitos no solo tienen un papel estructural sino también roles importantes en la inmunidad innata y adquirida en vitiligo y melanoma. En este contexto, los queratinocitos así como otros tipos celulares del sistema inmune utilizan receptores que reconocen productos microbianos o moléculas expresadas por ellos que son conservados a lo largo de la evolución. Estos productos que son denominados 'patrones moleculares asociados a patógenos' (PAMP), como lipopolisacáridos, flagelina, lipopéptidos,

peptidoglucanos, ARN doble cadena, secuencias de ADN-CpG, etc, se unen a diferentes receptores reconocedores de patrones (PRR) y disparan la respuesta inmune innata. Un grupo de estos receptores son los similares a Toll (TLR o *Toll-like receptors*), que son expresados ampliamente en los queratinocitos. Así, el TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 y TLR6 se encuentran en su membrana plasmática, mientras que el TLR3 y TLR9 en la membrana endosómica. Al darse la unión de los PAMP a los TLR se activan vías de transmisión de señales como la de NF- $\kappa$ B que culmina en la expresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias como IL-8, IL-1, IL-2, IL-6 y TNF- $\alpha$  que activan, a su vez, nexos con la inmunidad adquirida. La variedad de la expresión de TLR indica el gran papel que juegan los queratinocitos dentro de la respuesta inmune innata de la piel.<sup>27,28</sup>

Otras proteínas de la familia de receptores con secuencias ricas en leucina y de unión a nucleótidos, llamados receptores *NOD-like* (NLR), son también reconocedores de PAMP y moléculas de daño endógeno (DAMP), que activan vías inflamatorias a través del inflamosoma. Como ya se adelantó más arriba, el inflamosoma es un complejo multiproteico que genera la secreción de citocinas inflamatorias que perpetúan e incrementan la respuesta inmunológica a través de caspasa 1.<sup>29,30</sup> (Figura 2). De manera interesante, los queratinocitos presentan todo el complejo proteico capaz de activar el inflamosoma, el cual se ha visto inicia vías de respuesta inflamatoria, mediante la activación de la IL-1 $\beta$  y la IL-18, como resultado de la presencia de haptenos o altas dosis de radiación UV.<sup>29,30</sup> Un ejemplo que corrobora este mecanismo de activación ha sido propuesto para la dermatitis atópica.<sup>31</sup>

Otro mecanismo de defensa inmunitario que presentan los queratinocitos es la secreción de moléculas peptídicas antimicrobianas como las  $\beta$ -defensinas y catelicidinas. Estas moléculas matan directamente microorganismos, lo que alerta al sistema inmune innato y adquirido para su activación. Durante procesos infecciosos en la piel, estos péptidos son secretados en mayor cantidad por los queratinocitos gracias a citocinas derivadas de linfocitos T, en especial la IL-17 y la IL-22 secretadas por células T comprometidas a la respuesta TH17, lo que constituye un vínculo con la inmunidad adquirida.<sup>32</sup> Diversos vínculos entre estos péptidos antimicrobianos, citocinas y queratinocitos parecen tener mayor fuerza en la génesis de psoriasis y otras enfermedades como se describirá en la segunda parte de esta revisión.

Por otro lado, los queratinocitos expresan de manera constitutiva diferentes citocinas como IL-1, IL-6, IL-10,

IL-18 y TNF- $\alpha$  que pueden ser sobre regulados en casos de inflamación.<sup>33</sup> IL-1 es de particular interés porque es expresada en la piel sana por los queratinocitos como las formas inactivas, pro-IL-1 $\alpha$  y pro-IL-1 $\beta$ , las cuales son activadas en presencia de radiación UV mediante la activación del inflamosoma. Curiosamente, la pérdida de caspasa 8 ocasiona la liberación de la citocina IL-1 $\alpha$  activa en los queratinocitos, lo que sugiere que esta caspasa ejerce un efecto regulador en la piel del ratón.<sup>34</sup> Adicionalmente, estos ratones con alta expresión de la citocina generan un fenotipo en la piel altamente inflamatorio y susceptible a cuadros similares a psoriasis. Esto sugiere que esta citocina juega un rol en la inmunopatogenia de esta enfermedad.<sup>35</sup>

Los queratinocitos también pueden condicionar la respuesta inmune, mediante la secreción de quimiocinas y sus receptores, que modulan el tipo de infiltrado a la piel. Por ejemplo, la expresión de CCL20, CXCL9, CXCL10 y CXCL11 atrae selectivamente linfocitos T efectores durante la inflamación, la expresión de CXCL1 y CXCL8 recluta neutrófilos y la misma CCL20 puede regular el tráfico de precursores de células de Langerhans al epitelio.<sup>36</sup> Esto también demuestra la importancia de los queratinocitos en el mantenimiento de la estructura de la piel.

Además de las funciones de los queratinocitos en la inmunidad innata, numerosos estudios han demostrado que también pueden comportarse como células presentadoras de antígeno no profesionales. De manera importante, estas células mostraron expresar moléculas del MHC de tipo 2 en diversas patologías, además de incrementar significativamente su expresión en la presencia de IFN- $\gamma$ .<sup>37</sup> Aunque se ha observado respuestas duales de anergia o activación de células T por los queratinocitos, la mayoría de estudios apuntan a que poseen señales de coestimulación necesarias para poder activar vías del TCR tanto a linfocitos T vírgenes como a linfocitos T memoria CD4+ y CD8+.<sup>38</sup>

Además de las funciones descritas en la respuesta inmune, los queratinocitos epidérmicos instigan la inflamación cutánea en diversas circunstancias.<sup>39</sup> Ciertamente, en modelos murinos la expresión incrementada de CD40L (CD40 ligando) en los queratinocitos llevó a una reducción de más de 90 % de células de Langerhans en la epidermis e incrementó el número de CDe dérmicas.<sup>40</sup> Estos resultados sugirieron un gran movimiento migratorio de células de Langerhans activadas por CD40, asociado a una linfadenopatía masiva y una alta formación de autoanticuerpos, lo que a su vez corrobora la disregulación en el sistema de tolerancia de los linfocitos T hacia los antígenos propios de la piel.

En este contexto, la delección genética de las moléculas de señalización Jun y JunB, componentes del factor de transcripción AP1, en queratinocitos murinos, llevó al desarrollo de un proceso inflamatorio crónico espontáneo en la piel y articulaciones con características que imitaban a las lesiones de psoriasis y artritis psoriásica.<sup>41</sup> Paralelamente, se encontró un rol dual en el factor de transcripción NF $\kappa$ B, ya que al inhibir la cinasa reguladora I $\kappa$ B- $\beta$  (IKK $\beta$ ) de esta molécula, se observó contradictoriamente un incremento del proceso inflamatorio cutáneo.<sup>42</sup> Más aun, la activación de la molécula intracelular STAT3 en queratinocitos, que es parte de la vía de señalización de receptores de citocinas como el de la IL-23, tuvo un rol importante en el desarrollo de una condición similar a la psoriasis.<sup>43</sup> Todo esto demuestra que fallas genéticas en las moléculas de señalización del queratinocito, están involucradas en la alteración de la homeostasis de la piel y la inducción de cuadros inmunopatológicos.

Finalmente, se ha demostrado que diversas alteraciones en la expresión de moléculas derivadas del queratinocito que activan células inmunes, pueden estar relacionadas con el desarrollo de tumores de la piel.<sup>44</sup> Por ejemplo alteraciones en la expresión de las moléculas ligando del NK grupo 2, miembro D (NKG2D) o del transcripto temprano-1 del ácido retinoico (RAE1) en los queratinocitos, puede llevar a defectos en la citotoxicidad mediada por NK, células T  $\gamma\delta$ , y linfocitos CD8+, o a cambios en los compartimentos epidérmicos por flujos alterados de células inmunes diferentes,<sup>45</sup> lo que promueve el escape del tumor a la inmunidad.

Según lo expuesto, tanto queratinocitos como CDe parecen regular de manera conjunta importantes funciones que mantienen el equilibrio del sistema inmune tanto a nivel local como global, mediante la modulación del tipo de respuesta inmune.

En la segunda parte de esta revisión se mostrará el rol de las células T y las interacciones que podrían estar fallando entre estos guardianes residentes de la piel para la aparición de estados patológicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bos JD, Kapsenberg ML. The skin immune system Its cellular constituents and their interactions. *Immunol Today*. 1986;7:235-240.
- Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Experim Dermatol*. 2008;17:1063-1072.
- Pasparakis M, Haase I, Nestle FO. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:289-301.
- Yanofsky VR, Mitsui H, Felsen D, Carucci JA. Understanding dendritic cells and their role in cutaneous carcinoma and cancer immunotherapy. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:624123.
- Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and "inflammatory" dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol*. 2009;129:302-8.
- Polak ME, Thirdborough SM, Ung CY, Elliott T, Healy E, Freeman TC, Ardern-Jones MR. Distinct molecular signature of human skin langerhans cells denotes critical differences in cutaneous dendritic cell immune regulation. *J Invest Dermatol*. 2014;134(3):695-703.
- Klechevsky E. Human dendritic cells - stars in the skin. *Eur J Immunol*. 2013;43:3147-3155.
- Penel-Sotirakis K, Simonazzi E, Peguet-Navarro J, Rozieres A. Differential capacity of human skin dendritic cells to polarize CD4+ T cells into IL-17, IL-21 and IL-22 producing cells. *PLoS One* 7, e45680 (2012).
- Toebak MJ, Gibbs S, Bruynzeel DP, Scheper RJ, Rustemeyer T. Dendritic cells: biology of the skin. *Contact Dermatitis*. 2009;60:2-20.
- Seillet C, Belz GT. Terminal differentiation of dendritic cells. *Adv Immunol*. 2013;120:185-210.
- Klechevsky E, Morita R, Liu M, Cao Y, Coquery S, Thompson-Snipes L, et al. Functional specializations of human epidermal Langerhans cells and CD14+ dermal dendritic cells. *Immunity*. 2008;29:497-510.
- Nagao K, Ginhoux F, Leitner VV, Motegi S, Bennett CL, Clausen BE, et al. Murine epidermal Langerhans cells and langerin-expressing dermal dendritic cells are unrelated and exhibit distinct functions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:3312-3317.
- Merad M, Ginhoux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:935-947.
- Bedoui S, Whitney PG, Waithman J, Eidsmo L, Wakim L, Caminschi I, et al. Cross-presentation of viral and self antigens by skin-derived CD103+ dendritic cells. *Nat Immunol*. 2009;10:488-495.
- Kimber I, Cumberbatch M, Dearman RJ. Langerhans cell migration: not necessarily always at the center of the skin sensitization universe. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1852-1853.
- Kaplan DH, Kissenpennig A, Clausen BE. Insights into Langerhans cell function from Langerhans cell ablation models. *Eur J Immunol*. 2008;38:2369-2376.
- Wollenberg A, Råwér HC, Schaubert J. Innate immunity in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41:272-281.
- Zhao X, Deak E, Soderberg K, Linehan M, Spezzano D, Zhu J, et al. Vaginal submucosal dendritic cells, but not Langerhans cells, induce protective Th1 responses to herpes simplex virus-2. *J Exp Med*. 2003;197:153-162.
- Allan RS, Smith CM, Belz GT, van Lint AL, Wakim LM, et al. Epidermal viral immunity induced by CD8 $\alpha$ + dendritic cells but not by Langerhans cells. *Science*. 2003;301:1925-1928.
- Fukunaga A, Khaskhely NM, Sreevidya CS, Byrne SN, Ullrich SE. Dermal dendritic cells, and not Langerhans cells, play an essential role in inducing an immune response. *J Immunol*. 2008;180:3057-3064.
- Angel CE, Lala A, Chen CJ, Edgar SG, Ostrovsky LL, Dunbar PR. CD14+ antigen-presenting cells in human dermis are less mature than their CD1a+ counterparts. *Int Immunol*. 2007;19:1271-1279.
- Lowes MA, Chamian F, Abello MV, Fuentes-Duculan J, Lin SL, Nussbaum R, et al. Increase in TNF- $\alpha$  and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:19057-19062.
- Boyman O, Conrad C, Tonel G, Gilliet M, Nestle FO. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol*. 2007;28:51-57.
- Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449:564-569.
- Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Steinman RM, Krueger JG, Lowes MA. Normal human dermis contains distinct populations of CD11c+BDCA-1+ dendritic cells and CD163+FXIIIa+ macrophages. *J Clin Invest*. 2007;117:2517-2525.
- Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Ann Rev Immunol*. 2009;27:669-692.
- Pivarcsi A, Bodai L, Réthi B, Kenderessy-Szabó A, Koreck A, Széll M, et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol*. 2003;15:721-730.
- Köllisch G, Kalali BN, Voelcker V, Wallich R, Behrendt H, Ring J, et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. *Immunology*. 2005;114:531-541.

29. Feldmeyer L, et al. The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1 $\beta$  by keratinocytes. *Curr Biol*. 2007;17:1140-1145.
30. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Ann Rev Immunol*. 2009;27:229-265.
31. Watanabe H, Gaide O, Pétrilli V, Martinon F, Contassot E, Roques S, et al. Activation of the IL-1[ $\beta$ ]-processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol*. 2007;127:1956-1963.
32. Ferris LK, Mburu YK, Mathers AR, Fluharty ER, Larregina AT, Ferris RL, Falo LD Jr. Human beta-defensin 3 induces maturation of human Langerhans cell-like dendritic cells: an antimicrobial peptide that functions as an endogenous adjuvant. *J Invest Dermatol*. 2013;133:460-468.
33. Simanski M, Gläser R, Harder J. Human skin engages different epidermal layers to provide distinct innate defense mechanisms. *Exp Dermatol*. 2014;23:230-231.
34. Weinlich R, Oberst A, Dillon CP, Janke LJ, Milasta S, Lukens JR, et al. Protective roles for caspase-8 and cFLIP in adult homeostasis. *Cell Reports*. 2013;5:340-348.
35. Blumberg H, Dinh H, Trueblood ES, Pretorius J, Kugler D, Weng N, et al. Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *J Exp Med*. 2007;204:2603-2614.
36. Dieu-Nosjean M-C, Massacriera M, Homey B, Vanbervliet B, Pina J-J, Vicari A, et al. Macrophage inflammatory protein 3 $\alpha$  is expressed at inflamed epithelial surfaces and is the most potent chemokine known in attracting Langerhans cell precursors. *J Exp Med*. 2000;192:705-718.
37. Nickoloff BJ, Turka LA. Immunological functions of non-professional antigen-presenting cells: new insights from studies of T-cell interactions with keratinocytes. *Immunol Today*. 1994;15:464-469.
38. Black AP, Ardern-Jones MR, Kasprovicz V, Bowness P, Jones L, Bailey AS, Ogg GS. Human keratinocyte induction of rapid effector function in antigen-specific memory CD4+ and CD8+ T cells. *Eur J Immunol*. 2007;37:1485-1493.
39. Barker J.N.W.N. et al. Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet*. 1991;337:211-214.
40. Mehling A, Griffiths CEM, Nickoloff BJ, Mitra RS, Dixit VM, Nickoloff BJ, et al. Overexpression of Cd40 ligand in murine epidermis results in chronic skin inflammation and systemic autoimmunity. *J Exp Med*. 2001;194:615-628.
41. Zenz R, Eferl R, Kenner L, Florin L, Hummerich L, Mehic D, et al. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature*. 2005;437:369-375.
42. Pasparakis M, Courtois G, Hafner M, Schmidt-Supprian M, Nenci A, Toksoy A, et al. TNF-mediated inflammatory skin disease in mice with epidermis-specific deletion of IKK2. *Nature*. 2002;417:861-866.
43. Sano S, Chan KS, Carbajal S, Clifford J, Peavey M, Kiguchi K, et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med*. 2005;11:43-49.
44. Oppenheim DE, et al. Sustained localized expression of ligand for the activating NKG2D receptor impairs natural cytotoxicity in vivo and reduces tumor immunosurveillance. *Nat Immunol*. 2005;6:928-937.
45. Strid J, Roberts SJ, Filler RB, Lewis JM, Kwong BY, Schpero W, et al. Acute upregulation of an NKG2D ligand promotes rapid reorganization of a local immune compartment with pleiotropic effects on carcinogenesis. *Nat Immunol*. 2008;9:146-154.

Correspondencia: Dr. Julio E. Valdivia-Silva.  
jvaldivias@iibiomedicas.unam.mx

Fecha de recepción: 10 de marzo de 2014.  
Fecha de aprobación: 17 de marzo de 2014.

## Vitamina D y análogos

Vitamin D and analogues

**Florencio Cortez-Franco<sup>1</sup>**

### RESUMEN

*La vitamina D es considerada una hormona, debido a que los organismos vivos la sintetizan por exposición solar. Este mecanismo es su principal fuente, mediante la conversión por UVB en la piel del dehidrocolesterol a previtamina D3, la que rápidamente pasa a vitamina D3 (colecalfiferol). En su primera hidroxilación enzimática, en el hígado, el colecalfiferol es convertido en 25-hidroxivitamina D y en la segunda hidroxilación, en el riñón, la 25-hidroxivitamina D es convertida en 1,25-hidroxivitamina D (calcitriol). Es su forma activa y es regulada por la paratohormona, la concentración de calcio y fósforo. La segunda fuente de vitamina D es la dieta y los suplementos vitamínicos.*

*La vitamina D tiene múltiples y diferentes funciones, entre ellas las siguientes: la homeostasis de calcio por acción del riñón, los huesos y el intestino; la regulación del crecimiento y la diferenciación celulares, en este caso los queratinocitos; intervención en la inmunidad mediante la regulación de las poblaciones celulares linfocitarias; acción antioxidante; regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona; producción de insulina. De esto se desprende su utilidad en enfermedades donde interviene el mecanismo de inmunidad, como en la psoriasis, dermatitis atópica, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico.*

*Desde 1994, en que el calcitriol de uso tópico fue aprobado por FDA para psoriasis, han aparecido otros análogos de la vitamina D con menos efectos colaterales y mayor eficacia, entre ellos el calcipotriol y el tacalcitol.*

**PALABRAS CLAVE.** Vitamina D, Calcitriol, Calcipotriol, Tacalcitol.

### ABSTRACT

*Vitamin D is considered a hormone because living organisms synthesize it by sun exposure; being by this mechanism the main source through conversion by UVB between 290 and 315 nm in skin dehydrocholesterol to previtamin D3 quickly passes vitamin D3 known as cholecalciferol, then the first step by enzymatic hydroxylation in the liver is converted to 25, hydroxyvitamin D and the second step is in the kidney by another hydroxylase is converted into vitamin D or calcitriol 1.25 is its active form being regulated by the parathyroid hormone, calcium concentration and phosphor. La second source of vitamin D is diet and vitamin supplements. Vitamin D has many different functions including: calcium*

*homeostasis per share in kidney, bone, intestine; in the regulation of cell growth and in this case differentiation keratinocytes; involved in regulating lymphocyte immune cell populations, acts as an antioxidant; regulating the renin, angiotensin, aldosterone also insulin production system. It appears useful in diseases where immune mechanism intervenes as psoriasis, atopic dermatitis, scleroderma, systemic lupus erythematosus. Since 1994 when it was approved by the FDA for topical calcitriol psoriasis, have appeared similar with fewer side effects and better effectiveness including calcipotriol and tacalcitol.*

**KEY WORDS.** Vitamin D, Calcitriol, Calcipotriol, Tacalcitol.

### INTRODUCCIÓN

La vitamina D es un nutriente esencial conocido como vitamina del sol.<sup>1</sup> Es considerada una hormona<sup>2</sup> y pasa a ser parte del sistema endocrino conocido como sistema

<sup>1</sup> Médico asistente del servicio de Dermatología Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao.  
Profesor asociado de Dermatología, Facultad de Medicina de San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima.

endocrino de la vitamina D (SEVD). No es estrictamente una vitamina, ya que los organismos vivos son capaces de sintetizarla, gracias a la exposición solar. Para la mayoría de los seres humanos, esta es la única forma de satisfacer los requerimientos de vitamina D.

En el cuerpo humano, la síntesis de la vitamina D se realiza en la piel, luego es hidroxilada en el hígado y, finalmente, en los riñones, donde es convertida en 1,25-dihidroxitiamina D o 1,25-(OH)D (calcitriol). Se han detectado más de 50 metabolitos de la vitamina D, pero los que más se dosifican son la 25-hidroxitiamina D o 25-(OH)D (calcidiol) y el calcitriol. El calcidiol es el mejor biomarcador del estado nutricional y el calcitriol, además de ser un biomarcador, es útil para suplementar la dieta, ya que muy pocos alimentos contienen vitamina D. Por esto, la deficiencia de vitamina D ha tomado características epidémicas y ha aumentado la incidencia de raquitismo y osteomalacia en ciertas ciudades con una inadecuada exposición solar. Se ha encontrado en EE UU que de 25 % a 33 % de la población tiene deficiencia de vitamina D.<sup>4</sup> La prevalencia de calcidiol menor de 50 nmol/L aumenta con la edad, en mujeres, en la raza negra, en personas con mayor porcentaje de grasa corporal y durante el invierno.

La vitamina D es indispensable para la homeostasis del calcio y fósforo; aumenta la absorción de calcio en intestino, para mantener la concentración en límites normales; su deficiencia provoca raquitismo en niños y osteomalacia en adultos.

Tiene múltiples y diferentes funciones, la fundamental es la homeostasis del calcio y el fósforo, interviene en la regulación del crecimiento y la proliferación celulares, regula la autoinmunidad y actúa como antioxidante y sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por estas acciones, la vitamina D se ha visto comprometida en diferentes tipos de cánceres, enfermedades inflamatorias intestinales, diabetes tipo 1, artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

### DATOS HISTÓRICOS

Hace 500 millones de años se sabe que el Zooplancton y el fitoplancton producen vitamina D cuando se expone al sol

- ▶ 1822, Sniadecki observó el desarrollo de raquitismo en niños europeos por falta de adecuada exposición solar.
- ▶ 1921, McCollum descubrió una sustancia en la grasa del aceite del hígado de bacalao que podría prevenir el raquitismo, había identificado a la vitamina D.

- ▶ 1922, Hess publicó que la exposición al sol de los niños era un tratamiento efectivo del raquitismo.
- ▶ 1930, en EE UU y en Europa se suplementaron a los alimentos con vitamina D, pero durante la Segunda Guerra Mundial no se pudo controlar adecuadamente, por lo que hubo intoxicaciones que llevaron a prohibir este suplemento.

### METABOLISMO DE LA VITAMINA D

El 7-dehidrocolesterol, presente en bicapa lipídica de la membrana de los queratinocitos epidérmicos (65%) y de los fibroblastos dérmicos (35%), contribuye con 90% de la vitamina D, cuando la acción de la radiación UVB de 290-315 nm<sup>2,4,6</sup> de la luz solar en la piel lo transforma en previtamina D3. Luego, este por acción del calor en 2,5 horas se convierte en vitamina D3 o colecalciferol, que es destruida por la excesiva exposición solar. Luego, el colecalciferol pasa al hígado, donde se produce el primer paso por hidroxilación, por la enzima P450 (CYP2R1) y se produce la 25-hidroxitiamina D (25-OH vitamina D). La segunda hidroxilación se realiza en el riñón, por la hidroxilasa (CY P2R1) y la 25-hidroxitiamina D se convierte en 1,25-hidroxitiamina D o calcitriol. Esta es la forma activa y es regulada por la paratohormona, la concentración sérica de calcio-fósforo, el factor de crecimiento de los fibroblastos que induce una retroalimentación negativa. Luego, por acción de la 24-hidroxilasa, el calcitriol se convierte en un metabolito inactivo, que es excretado por la bilis.<sup>1</sup> Figura 1.

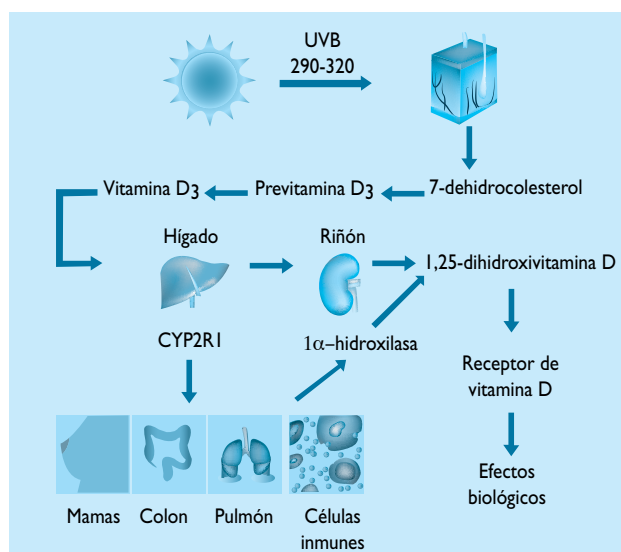


Figura 1. Esquema del metabolismo de la vitamina D.

**Tabla 1.** Alimentos ricos en vitamina D

Alimento	Contenido (ng/100 g)
▲ Sardinas	7,5
▲ Atún y bonito frescos o congelados	5,4
▲ Quesos grasos	3,1
▲ Margarina	2,5
▲ Champiñones	1,9
▲ Huevos	1,7
▲ Otros pescados frescos o congelados	1,1
▲ Quesos frescos	0,8
▲ Leche y yogur	0,6
▲ Cantidad recomendada por día	5-10 ng

El calcitriol es transportado unido a proteínas y llega al sitio blanco, donde para actuar debe unirse a su receptor (VDR, del inglés *vitamin D receptor*). Los VDR se encuentran en el riñón, osteoblastos, linfocitos T y B, queratinocitos, intestino delgado, próstata, gónadas, hueso, folículo piloso, ovario, placenta y útero.

La segunda fuente importante de obtener vitamina D es la dieta y los suplementos. Pocos alimentos tienen concentraciones importantes de esta vitamina (Tabla 1). Como es liposoluble, la vitamina D ingerida es absorbida en el yeyuno, en presencia de las sales biliares, es incorporada a los quilomicrones y es transportada al sistema linfático, para llegar a la circulación venosa. Luego, sigue los metabolismos hepático y renal, tal como sucede con la vitamina D proveniente de la piel.

No existe consenso sobre los niveles plasmáticos de vitamina D. Se considera como deficiencia, valores menores de 20 ng/mL; insuficiencia, de 21 a 29 ng/mL; suficiencia, de 30 a 75 ng/mL; intoxicación, más de 150 ng/mL.

## FUNCIONES

### Homeostasis de calcio y fósforo<sup>1,2,6,7</sup>

Es la principal función de la vitamina D. Evita la tetania por hipocalcemia y estimula la mineralización de los huesos mediada por la absorción intestinal del calcio. Cuando hay hipocalcemia, favorece la movilización de calcio a partir de la masa ósea, mediante la estimulación de la osteoclastogénesis. La vitamina D y la paratohormona estimulan la reabsorción de calcio en los túbulos renales.

### Diferenciación y proliferación celular de queratinocitos

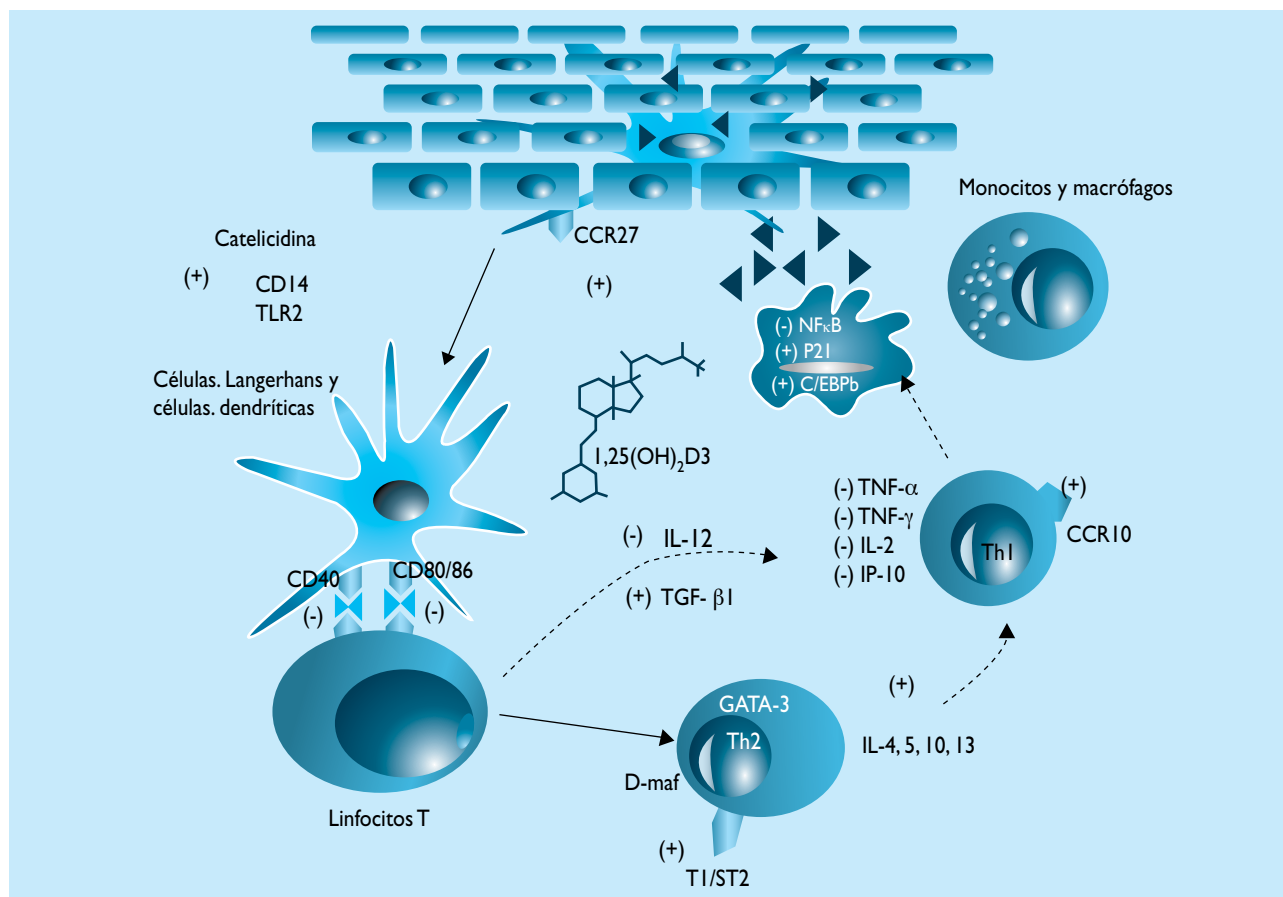
Vía VDR,<sup>1,6</sup> induce la proliferación de los queratinocitos basales y promueve su diferenciación a través de la producción de esfingomielinasas que convierten la esfingomielina en ceramidas, las que tienen efecto en la pro-diferenciación de los queratinocitos. Otro mecanismo es a través de la inducción de apoptosis de los queratinocitos y otras células. También se ha encontrado que para mantener la integridad de la epidermis, por acción de los rayos ultravioleta y el TNF- $\alpha$ , aumenta la filagrina y glucoceramidas. Por lo tanto, dosis altas de calcitriol o análogos de la vitamina D son una buena alternativa terapéutica en enfermedades de la piel con hiperproliferación como la psoriasis.

### Función en el sistema inmune

La vitamina D interviene en forma activa en los sistemas inmunes innato y adquirido de la piel y en la respuesta inflamatoria de la piel frente al daño actínico. Se ha demostrado que el calcitriol tiene efecto fotoprotector frente al dímero de pirimidina y disminuye el fotodaño causado por los radicales libres.<sup>5,8</sup> También, vía VDR, en linfocitos T y B, monocitos y células asesinas naturales, induce la producción de péptidos antimicrobianos, especialmente catelicidinas y defensinas,<sup>9</sup> que tiene efecto inhibitor de *Mycobacterium tuberculosis*<sup>10</sup> y otras bacterias. Mediante la activación de los receptores Toll-like en los queratinocitos, inhibe la proliferación de linfocitos T, la secreción de citocina y la progresión del ciclo celular.

La vitamina D, en especial la 1,25 OH vitamina D, ejerce un efecto inhibitor sobre el sistema inmune adquirido, en las células presentadoras de antígenos y células dendríticas. Así, interviene en lo siguiente (Figura 2):

- ▶ Frena la proliferación y la producción de inmunoglobulinas.
- ▶ Retrasa la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas.
- ▶ Inhibe la proliferación de linfocitos T (Th1), disminuye la secreción de IL-2, IL-12, IFN-gamma y TNF-alfa, así, previene una posterior presentación antigénica y el reclutamiento de linfocitos T.
- ▶ Promueve la producción de IL-4, 5, 10 y 13, con lo que cambia el balance a Th2.
- ▶ Aumenta los linfocitos T reg y la producción de IL-10, que bloquea el desarrollo de linfocitos Th1.
- ▶ Disminuye la capacidad presentadora de antígenos de las células dendríticas, debido a que inhibe la maduración



**Figura 2.** Efecto inmunomodulador de la vitamina D en la piel. La vitamina D promueve la respuesta inmune innata, mediante la activación en el queratinocito epidérmico de receptores inmunes tipo catelicidina, CD14 y TLR2 (y de la activación del ligando CCR27, el cual atrae al linfocito T). Estimula la diferenciación y activación de monocitos y macrófagos, mediante la inducción de p21 y C/EBPb. Disminuye la capacidad de reconocimiento antigénico de las células de Langerhans, la maduración de las células dendríticas y la presentación antigénica (disminución de los receptores CD40 y CD80/86). Inhibe la producción de Th1, mediante la disminución de la síntesis de IL-12 y aumento de TG-β1; inhibe parcialmente la acción de los Th1, mediante la disminución de la producción de citocinas IL-2, INF-γ, TNF-α e IP-10. Estimula la diferenciación a linfocitos Th2 (sobreexpresión del receptor T1/ST2 de la IL-1). Además, la vitamina D produce una sobreexpresión de genes GATA-3 y D-maf que promueven la liberación de citocinas IL-4, 5, 10, 13 en estos linfocitos.

de células dendríticas a células presentadoras de antígenos y la expresión del CMH II (antígeno mayor de histocompatibilidad).

- ▶ Inhibe el desarrollo y la función de los Th17.

Las acciones que produce unida a los receptores, que están en casi todas las células inmunológicas, a través de un factor de transcripción. Realiza las siguientes funciones.

- ▶ Inhibe las células dendríticas y las células presentadoras de antígenos.
- ▶ Disminuye la secreción de IL2, IL-12, TNF-alfa e IFN gamma. Activa el TGF-beta, que suprime la acción proliferativa de los Th1.
- ▶ Activa los genes GATA-3 y CmaF, que producen síntesis de citocinas Th2 (IL-4, IL-13).
- ▶ Aumenta la IL-10, que inhibe los Th1 y, así, favorece la respuesta de los Th2.

- ▶ *In vitro* inhibe la síntesis de IgE y la reacción cutánea mediada por esta.

### Acción antioxidante

La producción de dímeros de pirimidina (DP) por la radiación UVB induce la apoptosis y el desarrollo de cáncer cutáneo. El calcitriol lleva a protección de los queratinocitos frente a los DP.

### Secreción de insulina

Promueve la secreción de insulina. La administración de suplementos de vitamina D se asocia con menor riesgo de diabetes mellitus tipo 1 (DM-1). Una suplementación adecuada en los bebés podría reducir la incidencia de la DM-1.

### Secreción sistema renina-angiotensina aldosterona

La vitamina D actúa como un mecanismo regulador negativo.



## Vitamina D y longevidad

En 2007, se describió que la vitamina D cumpliría también funciones anti-envejecimiento. Las personas con niveles elevados de esta vitamina poseen telómeros más largos que las personas con menor cantidad de la misma. La longitud de los telómeros se asocia al estado de envejecimiento real, cuanto más largos se mantienen los telómeros, más joven se mantiene el organismo.

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SÍNTESIS DE VITAMINA D

### Endógenos

- ▶ Fototipo de la piel. Cuando más oscura es la piel, mayor es la dosis solar necesaria para la transformación de previtamina D a vitamina D, debido a que la melanina disminuye su eficacia. Esto explicaría porque la población negra estadounidense tiene mayor probabilidad de sufrir tuberculosis que la de piel blanca, por sus niveles de vitamina D más bajos.
- ▶ Edad. Con la edad disminuye el 7-dehidrocolesterol en la epidermis, asociado a la poca movilidad y menor exposición solar.
- ▶ Obesidad. Con igual dieta y exposición al sol, a mayor peso corporal y mayor concentración de grasa, los niveles de vitamina D son más bajos.
- ▶ Otros. La mala absorción, las quemaduras, las patologías hepáticas y renales, la lactancia y el embarazo disminuyen la disponibilidad de provitamina D en la epidermis.

### Exógenos<sup>7,12</sup>

- ▶ Altitud: la mayor altitud y densidad de la capa ozono, disminuye la distancia de la radiación que llega a la piel.
- ▶ Latitud: afecta de forma inversa, debido a que la radiación UVB tiene una distancia más larga que recorrer.
- ▶ Ciclo diario: la radiación UVB es máxima al mediodía; la exposición de la cara, los brazos y las manos por cinco minutos al mediodía es suficiente para obtener concentraciones séricas adecuadas de vitamina D.
- ▶ Ambiente: a mayor polución, mayor dificultad para que lleguen los UVB, y, por lo tanto, la cantidad que absorbe la piel es menor.
- ▶ Estación: en los meses de frío, por el uso de más ropas, disminuye el área de exposición.
- ▶ Protectores solares: no hay evidencias que alteren los niveles séricos de vitamina D, más influye la cantidad y el horario de uso.

## VITAMINA D Y CIERTAS PATOLOGÍAS

- ▶ Raquitismo u osteomalacia. La deficiencia de vitamina D ocasiona un hiperparatiroidismo secundario, debido a que moviliza el calcio del hueso, al que lo deja con una inadecuada mineralización ósea.
- ▶ Enfermedad cardiovascular. Se ha encontrado que la deficiencia de vitamina D aumenta la hipertensión arterial y el infarto al miocardio.<sup>12,13</sup>
- ▶ Enfermedades autoinmunitarias. La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con la diabetes mellitus tipo 1, el lupus cutáneo, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, entre otras.<sup>4,11,12,13</sup>
- ▶ Neoplasia. Estudios epidemiológicos muestran que las poblaciones que viven en altitudes altas presentan mayor riesgo de sufrir linfoma de Hodgkin, cánceres de colon, ovarios, mamas, próstata y páncreas y melanoma. La deficiencia de vitamina D altera la capacidad de regular la diferencia iónica celular y de intervenir en múltiples etapas del mecanismo inmunológico.<sup>14,15</sup>

## VITAMINA D Y ANÁLOGOS EN DERMATOLOGÍA

El calcitriol o sus análogos<sup>16-18</sup> serían de mucha utilidad en ciertas enfermedades dermatológicas como se hará mención.

Se ha determinado que la vitamina D o sus análogos intervienen de forma activa en los mecanismos de inmunidad innata y adquirida de la piel y en la respuesta inflamatoria frente al daño continuo de diferentes noxas. La vitamina D tiene mecanismos endocrino y paracrino.

El calcitriol de uso tópico fue aprobado por la FDA, en 1999, para tratamiento de psoriasis en placas.<sup>18-22</sup> Para mejorar su efectividad y tolerabilidad, se desarrollaron análogos de la vitamina D, entre ellos el calcipotriol, el tacalcitol y el maxacalcitol.<sup>18,19</sup> Estos análogos actúan sobre los receptores específicos VDR encontrados en linfocitos, fibroblastos y macrófagos. Debido a los mecanismos de regulación en autoinmunidad, se inició su uso en psoriasis y, luego, también se encontró su eficacia en vitiligo, ictiosis,<sup>24</sup> queratodermia palmoplantar, dermatitis atópica, pitiriasis *rubra pilaris*, acantosis *nigricans*, poroqueratosis actínica, ciertas formas de esclerodermia y lupus cutáneo crónico (Tabla 1). Su inicio de acción es más lento y tardío que el de los corticoides tópicos, pero su efectividad es equivalente y su perfil de seguridad mejor.

Se puede usar como monoterapia o combinado con corticoides tópicos, metotrexato, ciclosporina y fototerapia<sup>23</sup> (UVA, UVB de banda estrecha).

La relación entre los niveles de vitamina D y el desarrollo de *alopecia areata*<sup>25</sup> y si los suplementos de la misma ayudan en el tratamiento de la enfermedad son motivos de investigación. Su comprobación mostraría una opción segura en los pacientes con *alopecia areata* crónica.

### Calcipotriol

Análogo sintético de 1,25 dihidroxivitamina D. Es el análogo de vitamina D más eficaz. Causa irritación cutánea en 20 %, sobre todo en los pliegues y la cara.

En niños menores de 6 años se emplean 50 g/sem; en niños mayores de 12 años, hasta 75 g/sem; en adultos, hasta 100 g/sem. Es de 100 a 200 veces menos activo en causar hipercalcemia que el producto natural (calcitriol). Disponible en crema al 0,005 %; se aplica una o dos veces al día.

### Calcitriol

Tiene menos efectos irritantes que el calcipotriol. Su aplicación no debe pasar de 35% de la superficie cutánea.

La dosis máxima es 30 g/d. No está indicado en niños ni durante el embarazo. En Europa está disponible en forma de pomada, 3 µg/g (al 0,0003 %). Se aplica cada 12 horas, durante 6 semanas.

### Tacalcitol

Análogo sintético de la vitamina D3. Es el 1,24-dihidroxivitamina D3. Su efectividad es menor que la del calcipotriol y el calcitriol, pero con menos efectos colaterales, debido a su escasa absorción sistémica (menos de 0,5 %).

Se aplica una vez al día y se puede aplicar en la cara. Disponible en pomada o en crema al 0,0004 % (4 µg/g). No exceder la dosis de 10 g/d.

### Maxacalcitol (1alfa,25-dihidroxi,22-oxacalcitriol)

Análogo sintético de la vitamina D3 no calcémico. Es el 1alfa,25-dihidroxi,22-oxacalcitriol. Es diez veces más eficaz en su actividad antiproliferativa que el calcipotriol o tacalcitol. Es de importancia clínica su uso tópico en la psoriasis.

### CONCLUSIONES

- ▶ El déficit de vitamina D con frecuencia no es adecuadamente diagnosticado y tratado.
- ▶ El nivel sérico de la vitamina D es un indicador independiente de riesgo de cáncer y otras enfermedades crónicas.
- ▶ La dosis diaria recomendada de vitamina D3, para mantener sus niveles óptimos, es 800 UI/d.
- ▶ Si hay dificultad para la absorción de vitamina D, se recomienda la exposición a radiación UVB.
- ▶ El déficit de vitamina D se ha asociado a mayor propensión de cánceres (próstata, colon, mama), diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, hipertensión arterial y obesidad.
- ▶ Los análogos de la vitamina D son de utilidad en diferentes enfermedades dermatológicas como psoriasis, dermatitis atópica, esclerodermia y lupus cutáneo crónico.

**Tabla 2.** Mecanismo de acción de calcipotriol tópico<sup>26</sup>

Trastorno	> DT	EAP	EAI
▲ Acantosis <i>nigricans</i> (tipo mixto)	X		X
▲ Acrodermatitis continua de Hallopeau	X		
▲ Papilomatosis confluyente y reticulada	X		X
▲ Metástasis cutáneas (cáncer de mama)		X	X
▲ Poroqueratosis actínica superficial diseminada	X		X
▲ Queratodermia palmoplantar epidermolítica	X	X	
▲ Eritema anular centrifugo	X	X	X
▲ Enfermedad de Grover	X	X	X
▲ Trastornos de queratinización: ictiosis, enfermedad	X	X	
▲ Nevus epidérmico verrucoso lineal inflamatorio	X	X	X
▲ Queratosis liquenoide crónica	X	X	X
▲ Amiloidosis liquénica	X	X	
▲ Esclerodermia localizada		X	X
▲ Síndrome de Reiter	X	X	
▲ Morfea/esclerodermia lineal		X	
▲ Pitiriasis <i>rubra pilosa</i>	X	X	X
▲ Prurigo nodular	X	X	X
▲ Dermatitis seborreica			X
▲ Síndrome de Sjögren-Larsson	X	X	
▲ Linfoma cutáneo de linfocitos T	X	X	
Vitiligo	Modificación de la homeostasis defectuosa del calcio		

> DT: mejoría de la diferenciación terminal; EAP: efecto antiproliferativo; EAI: efecto antiinflamatorio

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lehmann B, Meurer M. Vitamina D metabolism. *Dermatol Ther*. 2010;23:2-12.
2. Norman A. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:491S-95S.
3. Armas LA, Dowell S, Akhter M, Duthuluru S, Huerter C, Hollis BW, et al. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:588-93.
4. Tomas MK, Demay MB. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:611-27.
5. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol*. 2010;130:546-53.
6. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa F, Romání JF, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:572-88.
7. Holick M. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:638S-45S.
8. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol*. 2010;130:546-53.
9. Vähävihi K, Ala-Houhala M, Peric M, Karisola P, Kautiainen H, Hasan T, et al. Narrow band ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010;163:321-8.
10. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008;37:113-119.
11. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M, Virtanen S. Intake of vitamin D and risk of type I diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500-3.
12. Cantorna M, Mahon B. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229:1136-42.
13. Gouni-Berthold I, Krone W, Berthold HK. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009;7:414-22.
14. Weinstock MA, Moses AM. Skin cancer meets vitamin D: the way forward for dermatology and public health. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:720-4.
15. Garland CF, Grant WB, Boucher BJ, Cross HS, Garland FC, Gillie O, et al. Vitamin D and cancer. *Dermatoendocrinol*. 2009;1:119-20.
16. Lorenz A, Gariatti M, Cannata L, et al. Vitamina D y sus derivados. *Act Terap Dermatol*. 2006;29:31-36.
17. Wu-Wong JR, Tian J, Goltzman D. Vitamin D analogs as therapeutic agents: a clinical study update. *Curr Opin Investig Drugs*. 2004;5:320-6.
18. Calcipotriol in other dermatological disorders. *Br J Clin Pract Suppl*. 1996; 83:29-31.
19. Bredesca E, Vignolio GP, Ferinelli N, et al. Non invasive evaluation of topical calcipotriol versus clobetasol in the treatment of psoriasis. *Actas Dermatol Venerol*. 1994;74:302-4.
20. Rivera M, Casova JM. Tacalcitol: un nuevo derivado de la vitamina D3 eficaz para el tratamiento de la psoriasis. *Piel*. 1999;14:118-21.
21. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2002;146(3):351-64.
22. Molin L. Topical calcipotriol combine with phytotherapy for psoriasis. *Dermatology*. 1999;198:375-82.
23. Kragballe K, Steijlen PM. Efficacy, tolerability and safety of calcipotriol unguent ointment disorders of keratinization. *Arch Dermatol*. 1995;131:556-560.
24. Alkhalifah A, Alsantali A, Wangs E, McElwee K, Shapiro J. Alopecia areata update. Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:191-202.
25. Holm EA, Jemec GBE. The therapeutic potential of calcipotriol in diseases other than psoriasis. *Int J Dermatol*. 2002;41:38-43.

Correspondencia: Dr. Florencio Cortez Franco  
 florocortez\_2006@hotmail.com

Fecha de recepción: 3 de febrero de 2014.

Fecha de aprobación: 19 de febrero de 2014.

## Consenso de Arequipa 2013 en torno a la escala del índice de la radiación ultravioleta

VI Congreso Latinoamericano de Fotobiología y Fotomedicina

### ANTECEDENTES

El índice de la radiación ultravioleta (IUV) fue introducido el año 1995 con base en un acuerdo de varias agencias de las NN UU. Según la OMS, el IUV es una medida sencilla de la intensidad de la radiación UV en la superficie terrestre y un indicador de su capacidad de producir lesiones cutáneas, que sirve como vehículo importante para hacer conciencia en la población y advertir a las personas de la necesidad de adoptar medidas de protección cuando se exponen a la radiación UV.

<http://www.who.int/uv/publications/en/uvispa.pdf>

### OBJETIVIDAD Y SUBJETIVIDAD DE LA ESCALA

La definición del IUV, según el documento mencionado, tiene la virtud, pero también el defecto, de ser universal. La virtud es que se trata de un valor objetivo, válido para todo el mundo, como lo es la escala de la temperatura. Sin embargo, la escala del IUV tiene el inconveniente de no proporcionar una información útil y completa sobre el riesgo de un tiempo de exposición a la radiación solar, sino que es necesario traducirla e interpretarla de acuerdo con el tipo de piel de cada persona. De hecho, el mismo cálculo del IUV incluye el sesgo del factor peso del espectro de acción (CIE) el cual ha sido introducido para un tipo específico de piel.

### SITUACIÓN DEL IUV EN LA REGIÓN ANDINA

En la Región Andina, que abarca desde Colombia hasta el norte de Argentina y Chile, debido a su posición geográfica (latitud y altitud) se alcanzan valores muy elevados del IUV durante todo el año. Ese territorio tiene una población superior a los 30 millones de habitantes y el IUV suele superar valores de 11 (considerado 'extremo' en la valoración de la escala de la WHO/OMS), durante varias horas del día, en la mayoría de los días del año, con picos que sobrepasan IUV=20. En este contexto, aplicar la

escala valorativa de la WHO y la escala asociada de colores significaría mantener permanentemente la población en condiciones de alerta, lo que no condice con las tareas de foto-educación. Por tanto la actual escala valorativa y de colores para el IUV no es conveniente para esa región.

### CONSENSO DE AREQUIPA 2013

Este documento es el resultado de discusiones, análisis y acuerdos en el marco del VI Congreso Latinoamericano de Fotobiología y Fotomedicina, realizado en Arequipa, Perú, en Noviembre de 2013. En varios eventos científicos de Latinoamérica en los últimos 10 años la actual escala ha sido evaluada con base en el peculiar entorno de la Región Andina.

En consideración a esas reflexiones y discusiones, el Congreso ha alcanzado un consenso de comunicar a la OMS/WHO los siguientes acuerdos:

1. Recomendar de seguir usando la escala numérica del IUV con el límite superior abierto.
2. El objetivo final de la foto-educación es que la población entienda el IUV como el único parámetro utilizado para la protección de la RUV.
3. Hasta alcanzar ese objetivo final, se acuerda dejar en libertad a las autoridades de cada país de la Región de adaptar el significado de 'extremo', la descripción del riesgo mediante colores para IUV > 11 y/o el tiempo máximo de exposición a la radiación solar, de acuerdo a los valores estadísticos del IUV que se registran en su territorio, el fenotipo prevaleciente en su población y la idiosincrasia nacional.
4. Solicitar a la OMS/WHO incluir representantes de la región Andina en futuros comités de discusión de tópicos de la escala del IUV.

Arequipa, 9 de noviembre de 2013

## Declaración de Arequipa

### PREÁMBULO

En la ciudad de Arequipa, en el marco del VI Congreso Latinoamericano de Fotobiología y Fotomedicina organizado por la Sociedad Latinoamericana de Fotobiología y Fotomedicina y por la Sociedad Peruana de Fotobiología y Fotomedicina, Filial de Arequipa, sustentándonos en el 'Consenso de Arequipa en torno a la escala del Índice de la Radiación Ultravioleta (IUV) 2013', a los 9 días del mes de noviembre del año 2013, se reunió el grupo de consenso conformado por profesionales de distintas áreas de la física, la salud y de la fotoeducación, a fin de establecer lineamientos que permitan desarrollar diferentes iniciativas destinadas a preservar la salud de nuestra población y el ambiente en relación a la radiación solar, y determinaron que:

1. Considerando los temas tratados en el VI Congreso Latinoamericano de Fotobiología y Fotomedicina,
2. Conscientes, de los efectos que provoca la radiación ultravioleta (RUV), principalmente la tipo B, sobre los seres vivos y el ambiente y de que se deben tomar acciones para reducir la exposición y principalmente proteger la salud de las personas,
3. Reconociendo, que la elevada exposición a la radiación ultravioleta, no solo afecta la piel, sino también a los ojos y al sistema inmunológico,
4. Considerando, que los altos niveles de radiación ultravioleta, no solo se presentan en zonas donde se ha reducido la capa de ozono, sino también en zonas que por su ubicación geográfica siempre han soportado y

soportarán altos niveles de radiación ultravioleta, como es el caso de la población asentada en la zona altoandina, ubicada en latitudes cercanas a la línea ecuatorial,

5. Conscientes, que por la configuración topográfica de los países latinoamericanos y la complejidad de la gran variedad y variabilidad climática, estos soportan diferentes niveles de radiación ultravioleta y en consecuencia es necesario conocer esta realidad y que en la mayoría de los casos no se cuenta con el suficiente equipamiento,
6. Reconociendo, que la actual escala de riesgos está calculada basada en los daños que la RUV puede causar en la piel, y ha tomado como base un solo fototipo de piel; y que en muchos casos hay confusión en su interpretación,
7. Considerando, que es necesario establecer un medio de reporte que permita una interpretación objetiva y científica adicional al Índice de Radiación Ultravioleta-IRUV,
8. Conscientes, de que es necesario establecer criterios para proteger a las personas de las emisiones de RUV, no solo de las naturales de origen solar sino también de las provenientes de arcos eléctricos, emisiones por gas y vapor, lámparas fluorescentes y fuentes incandescentes,
9. Existiendo la absoluta necesidad de una integración regional continental para enfrentar los desafíos ambientales de la radiación solar ultravioleta y del clima, Era necesario emitir sus consideraciones especializadas en varios ámbitos.

## ÁMBITOS DE LA DECLARACIÓN DE AREQUIPA

### Ámbito de la Física

1. Con respecto a la escala de riesgos de la UV para la salud, se aprueba:
  - Focalizar las campañas de fotoeducación en la escala numérica mundial aprobada por la OMS/WHO, con límite superior abierto.
  - Separar el valor numérico del IUV de la descripción o valor cualitativo de la escala dejando en libertad a cada país de determinar el valor de ‘extremo’, la adaptación de la escala de colores y/o el tiempo máximo de exposición a la radiación solar, de acuerdo a los rangos de valores del IUV que se registran en su territorio y al fenotipo prevaeciente en su población.
  - Incluir en los mensajes de información y prevención en torno a los efectos de la radiación UV sobre la salud de manera inseparable el valor del IUV y su aplicación a la población específica de cada país, hasta lograr una comprensión cabal e individual del significado del IUV,
  - Enfatizar, al margen del tiempo de exposición y de la valoración del índice, el efecto acumulativo que tiene la exposición a la RUV, especialmente en el caso de las camas solares y en las temporadas de playa o piscina.
  - Ratificar el compromiso de seguir impulsando acciones de fotoeducación principalmente en niños, adolescentes y demás sectores vulnerables de la sociedad, de acuerdo con las características de cada país, tarea que es responsabilidad de las instituciones científicas, de Salud y de Educación.
2. Mejorar y ampliar la red de estaciones de medición de la RUV en número y ubicación con la finalidad de elaborar un mapa latinoamericano de incidencia de la RUV con elevada precisión y realizar pronósticos diarios del IUV con mayor fiabilidad.
3. Dar prioridad a las acciones de protección en zonas que soportan una elevada radiación ultravioleta por su ubicación y características climáticas.
4. Monitorear la posible incidencia del calentamiento global de la troposfera y el enfriamiento de la estratosfera en el IUV y eventual correlación con enfermedades de la piel y los ojos.
5. Aumentar las áreas con sombra y vegetación, mediante el establecimiento de infraestructura adecuada para tal fin, en zonas deportivas, instituciones educativas y públicas.

6. Desarrollar legislación que considere el establecimiento de políticas y medidas de protección para reducir la exposición a la RUV.
7. Apoyar e impulsar la investigación y elaboración de trabajos de investigación para mejorar el conocimiento sobre la incidencia de la RUV y la temperatura ambiente y sus efectos en la salud y el ambiente.

### Ámbito de la Medicina

#### Área dermatológica

##### OBJETIVO GENERAL

Los dermatólogos son los principales responsables de comunicar sobre los efectos de la RUV en la piel, y por lo tanto es de fundamental importancia ampliar su conocimiento en lo relativo a la gama de enfermedades producidas por el sol, que deben ser manejadas temprana y adecuadamente.

##### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ▶ Actualizar, incorporar, ampliar e implementar conocimientos científicos sobre fotodaño, fotoalergia, cáncer de piel, fotoenvejecimiento y fotoeducación para fotoprotección en la población latinoamericana.
- ▶ Proponer las medidas convenientes de promoción y prevención de fotodaño para poder aplicarlos en su ámbito de acción.
- ▶ Incentivar la inversión en la investigación en fotobiología y fotomedicina aplicada a la dermatología.

#### Área oftalmológica

##### OBJETIVO GENERAL

Promover la investigación de las patologías oculares relacionadas a la sobreexposición a la RUV –catarata, pterigion, maculopatía y carcinoma basocelular de párpados– y obtener estadísticas que permitan sustentar la implementación de políticas de salud pública de fotoprotección ocular.

##### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ▶ Promover en cada uno de los países de nuestro subcontinente el interés a nivel de la especialidad oftalmológica para que se tome conciencia de la importancia de los diversos efectos de la RUV y los demás factores ambientales (temperatura, partículas en suspensión atmosférica, etc.) en los ojos.
- ▶ Recomendar la creación en cada país latinoamericano de un respectivo Comité Interdisciplinario de Defensa de la

Salud Ocular como ente regulador y de asesoramiento con el objetivo de concientizar a los profesionales oftalmólogos, optómetras, contactólogos y ópticos de la necesidad de recomendar la fotoprotección ocular de los pacientes en relación a la RUV.

- ▶ Promover en los centros ópticos la certificación de los lentes con fotoprotección UV que se expendan en dichos establecimientos.
- ▶ Alertar a la población latinoamericana de los daños potenciales que podría causarle el someterse al nuevo procedimiento, aún en etapa experimental, de cambio de color de ojo, procedimiento estético que, mediante la ablación con láser del pigmento iridiano, estaría eliminando de manera permanente y absurda la protección natural contra la RUV que evolutivamente hemos logrado incorporar en nuestro genofototipo.
- ▶ Promover a nivel estatal, por razones de salud pública, la implementación de un programa de fabricación y expendio de lentes fotocromáticos de bajo costo a modo de producto 'genérico' de acceso a las clases sociales más deprimidas.
- ▶ Promover a la temprana detección del cáncer de superficie ocular, en el caso de la piel del párpado el más frecuente el carcinoma basocelular y en caso de la conjuntiva el carcinoma epidermoide.
- ▶ Difundir los signos de alerta en los cambios de lesiones oculares premalignas y malignas en pacientes de riesgo expuestos en áreas rurales, trabajadores al aire libre, o pacientes con más de 10 episodios de insolación.
- ▶ Apoyar la posibilidad de crear una Red de Centros Latinoamericanos de Investigación de la RUV y también la de implementar una Red Latinoamericana de Estaciones de Medición de la RUV.
- ▶ Recomendar la inclusión de un curso de fotooftalmología en el sílabo de todos los programas latinoamericanos de residentado en oftalmología.

### Área inmunológica

#### OBJETIVO GENERAL

Establecimiento de una Red de Centros Latinoamericanos de Investigación de la RUV con el fin de realizar estudios biológicos acerca de sus efectos sobre el Sistema Inmunológico, tanto en la piel y el ojo, como en el resto del organismo, intercambiar datos y resultados, incentivar cooperación horizontal entre los centros y realizar proyectos conjuntos.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ▶ Formación de médicos investigadores con énfasis en el campo de la inmunología de la piel, el ojo, y del resto del organismo en relación con la exposición a la RUV.
- ▶ Elaboración de trabajos de Investigación con estudios biológicos sobre la inmunología de la piel, el ojo, y del resto del organismo en relación con la exposición a la RUV.
- ▶ Promoción de proyectos de Intercambio de profesionales del área de fotoimmunología de la región para su capacitación en reconocidas entidades del extranjero.
- ▶ Organización de Cursos y Congresos sobre el temario de la RUV y sus efectos inmunológicos, tanto en la piel y el ojo, como en el resto del organismo.

### Ámbito de la fotoeducación

#### OBJETIVO GENERAL

El registro actual de las altas intensidades de la radiación solar ultravioleta que afectan a nuestro continente, determina la urgente necesidad de que la población tome consciencia de los riesgos para la salud cutánea y ocular que esta realidad implica. Se debe promover el desarrollo de conductas fotosaludables en la población latinoamericana, enfocándose prioritariamente, tanto en las comunidades escolares, constituidas por padres, hijos y educadores, como en los comunicadores sociales, transmitiéndoles el conocimiento claro, preciso y veraz, respecto a la fotobiología, el fotodaño y la fotoprotección.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Lograr que los padres y tutores adquieran las conductas fotosaludables coherentes con la información recibida y exijan, tanto el cumplimiento de las normas fotoprotectoras establecidas: fotoexposición en horarios de bajo riesgo, uso de elementos fotoprotectores como ropa, sombrero, lentes anti-UV, protectores solares, como la existencia de patios escolares techados.
2. Lograr que los profesionales de la educación adquieran el conocimiento citado anteriormente y lo transmitan a los alumnos de enseñanza prebásica, básica y media, considerando las características específicas de su desarrollo cognitivo, psicológico y social, las raíces étnicas, el lenguaje propio, etc., utilizando el arte en sus diferentes manifestaciones y actividades lúdicas, interactivas, estimulando física, emocional e intelectualmente a los niños y jóvenes a adquirir las conductas fotosaludables.
3. Lograr que los comunicadores sociales adquieran el conocimiento citado anteriormente, adopten en forma

concordante los hábitos fotosaludables y los transmitan a la población, alertando en forma clara, precisa y veraz sobre los riesgos para la salud que implica el carecer de las conductas apropiadas.

4. Constituir comités regionales de fotoeducación de carácter multidisciplinario y multisectorial que lideren tales actividades: médicos dermatólogos, médicos oftalmólogos, profesionales de la salud, educación y del ambiente, psicólogos, sociólogos, publicistas, artistas, alumnos de Educación Superior y voluntariado social.

## CONCLUSIÓN

La radiación solar ultravioleta, además de sus efectos benéficos para la vida en nuestro planeta, también tiene efectos perjudiciales en la piel, ojos y sistema inmune. Los cambios a nivel celular que progresan hacia el desarrollo de cáncer de piel, la aparición de cataratas con progresión a ceguera y el debilitamiento del sistema inmune, han sido demostrados en innumerables trabajos científicos.

A nivel mundial los registros de salud evidencian un alarmante aumento de la prevalencia de cáncer de piel con una significativa disminución en la edad de su aparición. Los cambios a futuro en la intensidad de radiación solar que llega a la superficie terrestre son inciertos, dadas las complejas interacciones entre el cambio climático y el comportamiento de la capa de ozono.

Consideramos necesario, por tanto, alertar a las instituciones encargadas de definir políticas de salud, ambientales, de investigación y de educación, sobre la necesidad de implementar medidas adecuadas para mejorar los registros, sustentar líneas de investigación científica y prevenir los daños acumulativos e irreversibles por radiación ultravioleta. Además, promover la investigación del efecto de factores ambientales combinados con la RUV (tales como la temperatura ambiente) sobre la salud humana.

Reducir la exposición a la radiación solar en las poblaciones en riesgo es una prioridad que cada uno de nosotros debe abordar desde su respectivo rol en la sociedad. Igualmente exhortamos urgentemente a los políticos de cada uno de nuestros países que para proteger a nuestra población legislen en el tema de la RUV de acuerdo a los lineamientos que exponemos en esta Declaración de Arequipa con el objetivo de obtener recursos que apoyen este fin.

Se emite el presente documento para dar sustento a todo aquel proyecto que tenga por objetivo la fotoeducación e

investigación en fotobiología y fotomedicina aplicada a la dermatología, oftalmología, inmunología y del ambiente.

## ESPIRITU DE LA DECLARACIÓN DE AREQUIPA

En la ciudad de Arequipa, en el marco del VI Congreso Latinoamericano de Fotobiología y Fotomedicina organizado por la Sociedad Latinoamericana de Fotobiología y Fotomedicina y por la Sociedad Peruana de Fotobiología y Fotomedicina, Filial de Arequipa, sustentándonos en el 'Consenso de Arequipa en torno a la escala del IUV 2013', a los nueve días del mes de noviembre del año 2013, se reunió el grupo de consenso conformado por profesionales de distintas áreas de la física, la salud y de la fotoeducación, a fin de establecer lineamientos que permitan desarrollar diferentes iniciativas destinadas a preservar la salud de nuestra población y el ambiente en relación a la radiación solar, y determinaron que:

La radiación solar ultravioleta, además de sus efectos benéficos para la vida en nuestro planeta, también tiene efectos perjudiciales en la piel, ojos y sistema inmune. Los cambios a nivel celular que progresan hacia el desarrollo de cáncer de piel, la aparición de cataratas con progresión a ceguera y el debilitamiento del sistema inmune, han sido demostrados en innumerables trabajos científicos.

A nivel mundial los registros de salud evidencian un alarmante aumento de la prevalencia de cáncer de piel con una significativa disminución en la edad de su aparición. Los cambios a futuro en la intensidad de radiación solar que llega a la superficie terrestre son inciertos, dadas las complejas interacciones entre el cambio climático y el comportamiento de la capa de ozono.

Consideramos necesario, por tanto, alertar a las instituciones encargadas de definir políticas de salud, ambientales, de investigación y de educación, sobre la necesidad de implementar medidas adecuadas para mejorar los registros, sustentar líneas de investigación científica y prevenir los daños acumulativos e irreversibles por radiación ultravioleta.

Reducir la exposición a la radiación solar en las poblaciones en riesgo es una prioridad que cada uno de nosotros debe abordar desde su respectivo rol en la sociedad. Igualmente exhortamos urgentemente a los políticos de cada uno de nuestros países que para proteger a nuestra población legislen en el tema de la RUV de acuerdo a los lineamientos que exponemos en esta Declaración de Arequipa con el objetivo de obtener recursos que apoyen este fin.



## Síndrome de Jackson-Lawler: reporte de un caso

Jackson-Lawler syndrome: a case report

**Aldo Ramírez-Moya,<sup>1,3</sup> Jenny Valverde López,<sup>2,3</sup> Percy Rojas-Plasencia,<sup>2,3</sup>  
Dora Vicuña-Ríos,<sup>2,3</sup> Lucy Bartolo-Cuba,<sup>2</sup> Daysi Timaná-Palacios<sup>1,3</sup>**

### RESUMEN

*El síndrome de Jackson-Lawler (paquioniquia congénita tipo 2) es una rara genodermatosis, de carácter autosómico dominante, se debe a mutación de genes de citoqueratinas. Clínicamente se caracteriza por onicodistrofia congénita de las veinte uñas asociada al desarrollo de queratodermia palmoplantar, esteatocistomas múltiples, queratosis folicular, hiperhidrosis palmo-plantar, leucoqueratosis oral. Se presenta caso de mujer de 23 años de edad, sin antecedentes personales y familiares, que acude por alteraciones morfológicas en uñas de manos y pies, asociado a sudoración excesiva en palmas y plantas, aparición de lesiones en axilas, para lo cual se le realiza biopsia informada como esteatocistomas. Se le diagnóstica síndrome de Jackson-Lawler.*

**PALABRAS CLAVE.** Paquioniquia congénita, Uñas malformadas, Esteatocistomas múltiples.

### ABSTRACT

*Jackson-Lawler syndrome (pachyonychia congenital type 2) is a rare genodermatosis of autosomal dominant mutation is due to genes of cytokeratins. Clinically it is characterized by congenital onychodystrophy associated with the development of: palmoplantar keratoderma, steatocystomas multiplex, follicular keratosis, palmoplantar hyperhidrosis, oral leucoqueratosis. We report a 23 year-old girl, without personal and family history, presented with morphological changes in fingers and feet nails, associated with excessive sweating in palms and soles and axilar lesions informed as steatocystoma after the histopathological study. We diagnose a Jackson-Lawler syndrome.*

**KEY WORDS.** Pachyonychia congenital, Malformed nails, Steatocystomas multiplex.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Jackson-Lawler (paquioniquia congénita tipo 2) es una rara genodermatosis,<sup>1</sup> generalmente de carácter autosómico dominante, que puede deberse a la mutación de genes de citoqueratinas.<sup>2</sup> Los casos que no refieran historia familiar pueden deberse por penetración incompleta o mutaciones espontáneas.<sup>3</sup> Se presenta igual en ambos sexos, y clínicamente se puede manifestar desde el nacimiento.<sup>4</sup>

Antes del descubrimiento de las bases genéticas de la paquioniquia congénita, se propusieron múltiples clasificaciones clínicas, como la propuesta por Kumer, en 1935, por Schonfeld, 1980, y por Sivasundram, en 1985.<sup>3</sup> Una revisión de la literatura mundial realizada por Feinstein permitió clasificarla en los cuatro subtipos siguientes:

► Tipo 1 o síndrome de Jadassohn-Lewandowsky: consiste en hipertrofia y distrofia ungueal, hiperqueratosis palmoplantar, hiperhidrosis localizada, queratosis

1 Residente de Dermatología. Hospital Regional Docente de Trujillo. Trujillo, Perú.  
2 Médico asistente. Servicio de Dermatología. Hospital Regional Docente de Trujillo. Trujillo, Perú.  
3 Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

folicular, especialmente en los codos y en las rodillas, formación de ampollas, especialmente debajo y alrededor de las callosidades, leucoqueratosis de la mucosa oral y ocasionalmente de la mucosa laríngea.

- ▶ Tipo 2 o síndrome de Jackson-Lawler: incluye hallazgos del tipo 1 asociados a esteatocistomas múltiples y/o erupción dental neonatal.
- ▶ Tipo 3: incluye hallazgos del tipo 1 y 2 asociados a queilitis angular, disqueratosis corneal o catarata.
- ▶ Tipo 4: presencia de síntomas y signos de los tipos 1, 2 o 3 asociados a retardo mental.<sup>1</sup>

### CASO CLÍNICO

Mujer de 23 años de edad, estudiante universitaria, acude a consultorio externo de dermatología por presentar alteraciones en uñas de manos y pies. Según refiere su madre dichas alteraciones comenzaron a evidenciarse a las pocas semanas de nacida la paciente. Posteriormente, cuando inicia la deambulación, alrededor del año de edad, se evidencia engrosamiento de la piel de algunas zonas de las plantas, lo que causa dolor y aparición de ampollas.



**Figura 2.** Hiperqueratosis plantar bilateral focalizada a predominio en zonas de presión. Queratodermia plantar.



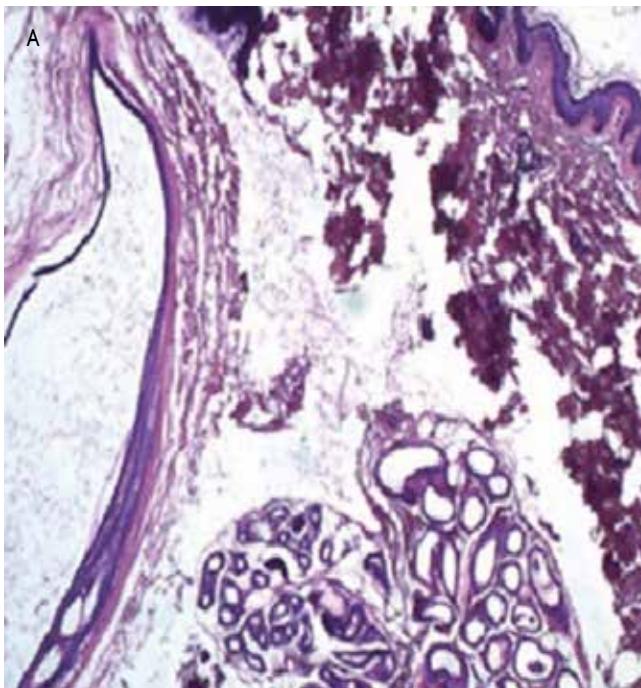
**Figura 1.** A) Distrofia e hipertrofia de la totalidad de las uñas de las manos. B y C) Fragilidad ungueal distal con fragmentación del borde libre de la uña. D) Distrofia con coloración amarillenta de la totalidad de las uñas de los pies.



**Figura 3.** Pápulas foliculares en región de brazos. Queratosis folicular.



**Figura 4.** Esteatocistomas múltiples de diversos tamaños en región axilar.



**Figura 5.** Hematoxilina-Eosina. A) 10X: Pared del quiste formada por epitelio estratificado. Nótese la membrana eosinófila a nivel de capa córnea. B) 40X: En pared de quiste se aprecian los lóbulos sebáceos. Consistente con esteatocistomas.

A iniciar la pubertad, a los 14 años de edad, aparecen lesiones redondeadas, no dolorosas en ambas axilas. También refiere sudoración profusa en ambas palmas y plantas. Paciente afirma que ningún miembro de su familia presenta lesiones similares. Tampoco refiere molestias visuales ni problemas en el aprendizaje.

Al examen físico, se observa engrosamiento y endurecimiento marcado de las placas ungueales de manos y pies, coloración amarillenta e intensa hiperqueratosis subungueal, a predominio de los bordes libres distales asociado a fragilidad ungueal, lo que provoca levantamiento de lámina ungueal (Figura 1). En las plantas se observa hiperqueratosis bilateral localizadas en zonas de presión como talón, región metatarsiana del tercer, cuarto y quinto dedos (Figura 2). Pápulas foliculares en región de brazos, codos y rodillas (Figura 3). También se encontró formaciones quísticas-nodulares de tamaño variable, de consistencia blanda, en ambas axilas (Figura 4), informadas tras estudio histopatológico como cavidades quísticas en la dermis media, sin conexión a la epidermis. La pared de quistes está formada por epitelio estratificado con membrana eosinofílica a nivel de la capa córnea, se encuentran lóbulos sebáceos en el espesor del epitelio, hallazgos consistentes con esteatocistomas (Figura 5). Evaluación oftalmológica y resto de examen sin alteraciones.

## DISCUSIÓN

La paquioniquia congénita es una genodermatosis infrecuente, cursa con hipertrofia de la uña en el lecho ungueal e hiperqueratosis en hiponiquio. Como ya se hizo referencia, presenta un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta,<sup>2</sup> aunque también se han descrito casos con transmisión autosómico recesivo.<sup>5,7</sup> Al nacer las uñas tienen un aspecto normal; poco tiempo después, se tornan de un color amarillento. Es muy frecuente que se acompañe de queratodermia palmoplantar, leucoplaquia de la mucosa oral, disqueratosis corneal, hiperhidrosis localizada, queratosis folicular en las extremidades y las nalgas, entre otras menos frecuentes. El caso presentado muestra oncodistrofia y coloración amarillenta de uñas a los pocos meses de nacida, asociado a aparición de queratodermia palmoplantar al iniciar deambulación, además de hiperhidrosis con queratosis folicular en brazos, codos y cintura.<sup>6</sup>

Según estudio genéticos, la paquioniquia congénita es una alteración de la queratina subdividida en dos principales variantes, la tipo 1 o síndrome de Jadassohn-Lewandowsky

y la tipo 2 o síndrome Jackson-Lawler.<sup>5</sup> En la primera existe mutación en los genes de la citoqueratina 16 (CK16) o la citoqueratina 6a (CK6a). En cambio, la paquioniquia congénita tipo 2 se debe a mutaciones en los genes de la citoqueratina 17 (CK17) o la citoqueratina 6b (CK6b).<sup>8</sup>

Como ya se mencionó, la clasificación de Feinstein, 1 es la más utilizada actualmente, en la cual divide la paquioniquia en cuatro subtipos.

Los cambios distróficos de las uñas en la paquioniquia congénita son el engrosamiento y el endurecimiento de las uñas, que muestran una coloración amarillenta. La parte proximal de la uña es normal, con la superficie lisa, y la alteración patológica ocurre en los dos tercios distales de la lámina ungueal, que puede engrosarse hasta seis veces lo normal y producir una masa queratósica subungueal que empuja hacia arriba la lámina ungueal, que se arquea transversalmente y se eleva distalmente, imagen que algunos autores denominan de 'uña en tenaza'. Las uñas se renuevan continuamente, y reaparecen con características similares o incluso más intensas. Puede haber fragilidad distal, con fragmentación del borde libre.<sup>9</sup>

Otras manifestaciones clínicas mencionadas y encontradas en la paciente del caso fueron queratodermia palmoplantar no epidermolítica, queratosis folicular y leucoqueratosis oral. La queratodermia palmoplantar no epidermolítica se da con mayor frecuencia en las zonas de roce o presión; es frecuente que se acompañe de hiperhidrosis y que se formen ampollas en los sitios de fricción o presión como en las plantas.<sup>10</sup> La queratosis folicular se localiza principalmente en la superficie de extensión de los brazos y las piernas y en las nalgas. La leucoqueratosis oral se presenta con intensidad variable, podrían encontrarse pequeñas estriaciones blanquecinas y opacas que cubren una pequeña porción de la mucosa oral y lingual hasta grandes placas generalizadas que cubren la totalidad de la lengua, los labios y la mucosa yugal.<sup>9</sup>

El síndrome de Jackson-Lawler (paquioniquia congénita tipo 2), además de las manifestaciones clínicas antes mencionadas, se diferencia de los otros subtipos de paquioniquia congénita por presencia de esteatocistomas múltiples y/o erupción dental precoz. Donde la aparición de los esteatocistomas múltiples se produce en la adolescencia o al inicio de la edad adulta, y raramente se presentan al nacer. Se desarrollan con la influencia de los andrógenos. Consisten en formaciones quísticas nodulares de tamaño variable, de 0,2 a más de 2 cm de diámetro, de consistencia

firme o elástica. Las localizaciones más frecuentes son el tronco, especialmente la zona preesternal, las extremidades proximales y las axilas.<sup>11</sup> El estudio histopatológico muestra formación quística revestida por epitelio de células epiteliales estratificadas, sin puentes intercelulares y capas celulares periféricas dispuestas en empalizada. Estas células no presentan capa granulosa.<sup>12</sup> En el caso de la paciente, presentó esteatocistomas, confirmados por histopatología, en región axilar bilateral.

En la erupción dental precoz, los dientes suelen aparecer prematuramente, o incluso estar presentes en el nacimiento, generalmente malformados o con múltiples caries.<sup>13</sup>

En la paquioniquia congénita como en muchas otras genodermatosis no existe un tratamiento definitivo. Las lesiones queratósicas pueden mejorar temporalmente con queratolíticos como la urea, el ácido salicílico, el ácido láctico, los retinoides tópicos o sistémicos con una respuesta variable.<sup>14,15</sup>

Se reporta el presente caso debido a que se trata de una rara genodermatosis sin historia familiar asociada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feinstein A, Friedman J, Schewach-Millet M. Pachyonychia congenita. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:705-711.
2. McLean WH, Rugg EL, Lunny DP, Morley SM, Lane EB, Swensson O, et al. Keratin 16 ADN keratin17 mutations cause pachyonychia congenita. *Nat Genet*. 1995;9:273-6.
3. Leachman S, Kaspar RL, Fleckman P, Florell SR, Smith FJD, McLean HI, et al. Clinical and pathological features of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2005;10:3-17.
4. Smith FG, Kaspar RL, Schwartz ME, McLean WH, Leachman SA. Pachyonychia congenita. *Gene Reviews*. 2009:1-16.
5. Aquino PC, Jurado SC. Citoqueratinas en dermatología. *Dermatología Rev Mex*. 2008;52:254-62.
6. Fekete GL, Fekete JE. Steatocystoma multiplex generalisata partially suppurativa-case report. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010;18:114-9.
7. Covello SP, Smith FJ, Sillevs Smitt JH, Paller AS, Munro CS, Jonkman MF, et al. Keratin 17 mutations cause either steatocystoma multiplex or pachyonychia congenita type 2. *Br J Dermatol*. 1998;139:475-80.
8. Smith FJ, Jonkman MF, Van Goor H, Coleman CM, Covello SP, Uitto J, et al. A mutation in human keratin K6b produces a phenocopy of the k17 disorder pachyonychia congenita type 2. *Human Mol Genet*. 1998;7:1143-8.
9. Roche-Gamón E, Mahiques-Santos L, Vilata-Corell J. Paquioniquia congénita. *Piel*. 2006;21:72-8.
10. Gorospe Arrazuria MA, Martín de Hijas Santos C, Del Río de la Torre E, Veitia Fernandez R, Sánchez de Paz E. Paquioniquia congénita (forma minor). *Actas Dermosif*. 1992;83:149-52.
11. Rossi R, Cappugi P, Battini ML, Mavilia L, Campolmi P. CO<sub>2</sub> laser therapy in a case of steatocystoma multiplex with prominent nodules on the face and neck. *Int J Dermatol*. 2003;42:302-4.
12. Lee YJ, Lee SH, Ahn SK. Sebocystomatosis: a clinical variant of steatocystoma multiplex. *Int J Dermatol*. 1996;35:734-5.
13. Anneroth G, Isacsson G, Lagerholm B. Pachyonychia congenita: a clinical, histologic and microangiographic study with special reference to oral manifestations. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1975;55:387-94.
14. Posso De los Ríos C. Paquioniquia congénita. *Bol Col Dermatol*. 2008;3:7-9.
15. Rodríguez NI, Fernández-Durán D, Chávez AA. Paquioniquia congénita: respuesta a tratamiento con isotretinoína oral. *Actas Dermosifiliogr*. 2002;93:609-10.

Correspondencia: Dr. Aldo Augusto Ramírez Moya  
aldo\_kc@hotmail.com

Fecha de recepción: 5 de febrero de 2014.

Fecha de aprobación: 19 de febrero de 2014.

## Sarcoidosis subcutánea: reporte de un caso

Subcutaneous sarcoidosis: report of a case

**María A. Yengle-Chuquiyaury,<sup>1</sup> Lucia Bobbio-Fujishima<sup>2</sup>**

### RESUMEN

*La sarcoidosis subcutánea es un tipo infrecuente de manifestación cutánea específica de la sarcoidosis. Se presenta el caso de una mujer de 44 años que presenta lesiones nodulares, no dolorosas y del color de la piel normal en extremidades. Las biopsias mostraron granulomas sarcoideos no caseificantes en el tejido celular subcutáneo sin componente epidérmico. Se realizaron diversos exámenes de laboratorio y de imágenes, no se encontró afectación en otros sistemas. Como en este caso, la sarcoidosis subcutánea puede ser la primera o única manifestación de la enfermedad o puede preceder en varios años a la afectación sistémica lo que demuestra la importancia de un seguimiento periódico en estos pacientes.*

**PALABRAS CLAVE:** Sarcoidosis, Nódulos subcutáneos, Enfermedad de Darier-Roussy.

### ABSTRACT

*Subcutaneous sarcoidosis is an uncommon type specific cutaneous manifestation of sarcoidosis. We present a case about 44 years old woman with painless and flesh color, nodular lesions on extremities. Skin biopsies showed noncaseating granulomas in subcutaneous tissue and normal epidermis and dermis. Investigation included laboratorial exams and scans that ruled systemic involvement out. As this case, subcutaneous sarcoidosis could be the first manifestation of the entity or could present before of systemic commitment, this shows the importance of periodic following up in these patients.*

**KEY WORDS.** Sarcoidosis, Subcutaneous nodules, Darier-Roussy sarcoid.

### INTRODUCCIÓN

El término se utilizó por primera vez en 1904 por Darier y Roussy, pero no fue hasta 1984 que Vainsecher y Winkelman, luego de hacer revisión de casos y literatura al respecto, delimitaron los criterios para el diagnóstico de sarcoidosis subcutánea. La describieron como nódulos no dolorosos, del color de la piel normal, persistentes, localizados generalmente en extremidades, que histológicamente muestran granulomas no caseificantes en el tejido celular subcutáneo, sin alteraciones significativas en dermis ni en epidermis, y, a nivel histológico, pueden excluirse otras enfermedades granulomatosas.<sup>1</sup>

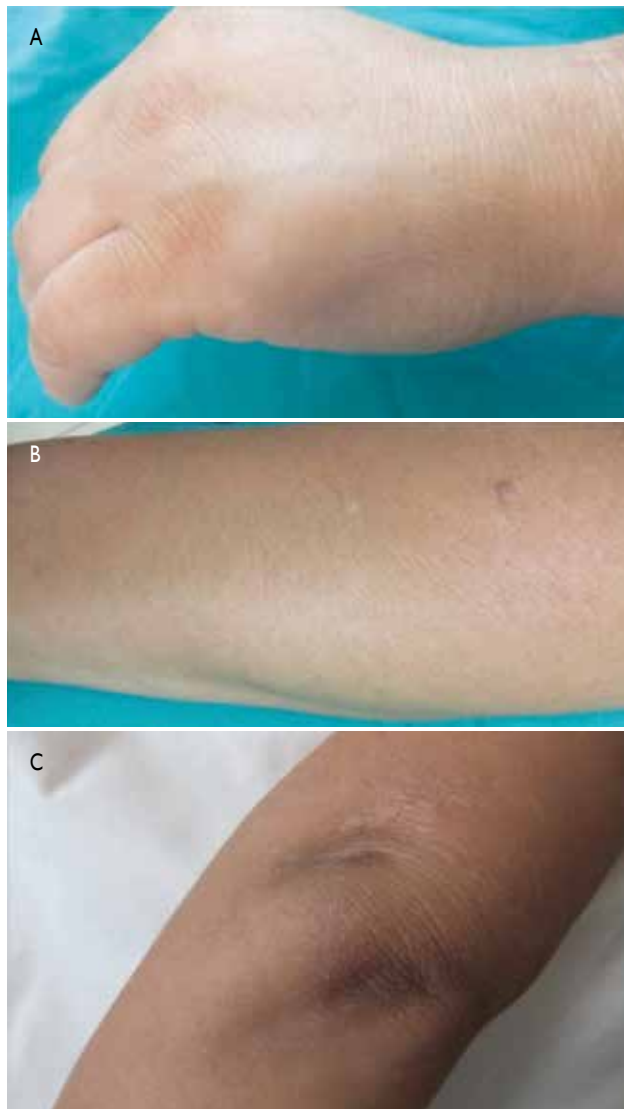
La sarcoidosis subcutánea es un tipo poco frecuente de la sarcoidosis, se han reportado menos de 100 casos hasta el 2011.<sup>3</sup> A continuación, se presenta el caso de una mujer adulta con hallazgos clínicos e histológicos correspondientes a esta entidad.

1 Médico residente de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

2 Médico jefe del servicio de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

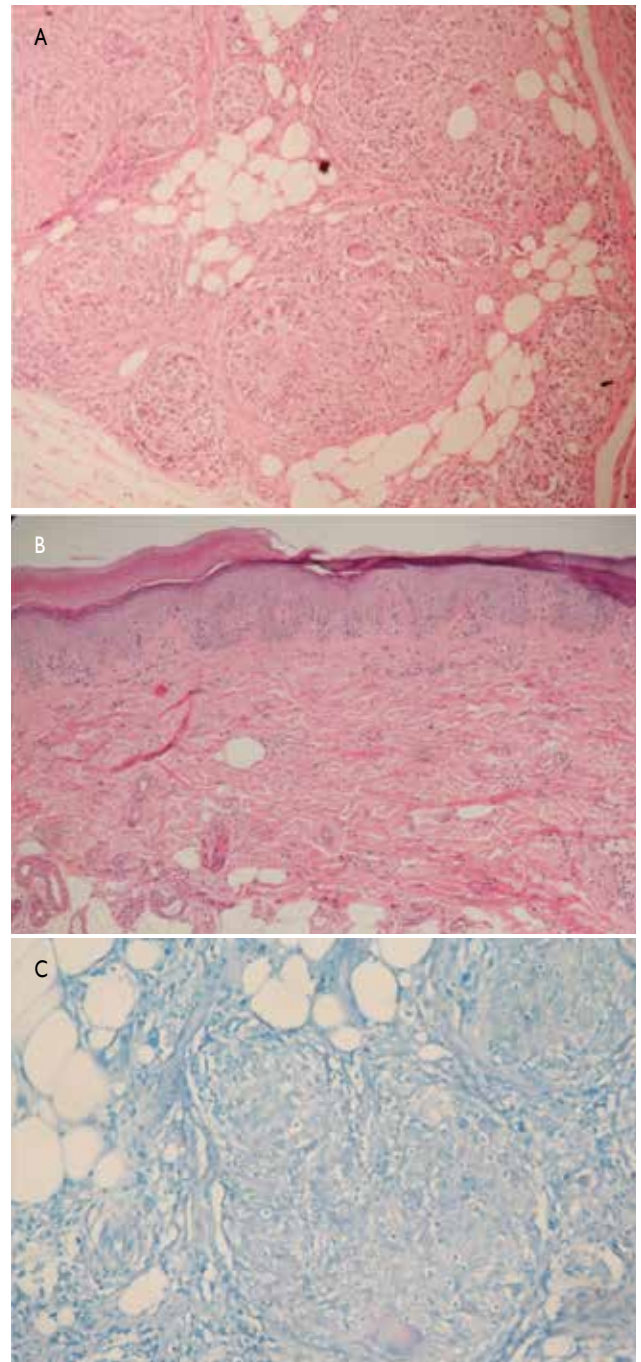
## CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años, natural y procedente de Lima, con diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo controlados, que refería aparición hacía cuatro meses de ‘bultos’ no dolorosos, el primero de ellos en dorso de mano derecha y luego progresivamente en otras localizaciones de las extremidades, negaba otros síntomas generales. Al examen físico se evidenciaron nódulos en mano, antebrazo y codo (Figura 1) izquierdos, antebrazo y brazo derechos, rodilla derecha, y ambas nalgas, redondos, cubiertos de piel de color normal, blandos, móviles, de 0,5 a 2 cm, en un total de 11, asintomáticos; no presentaba adenopatías palpables. El resto de la exploración fue normal.



**Figura 1.** A) Lesión nodular en el dorso de la mano izquierda. B) Nódulo en antebrazo izquierdo. C) Nódulo en codo izquierdo.

Se realizaron exámenes de laboratorio de hemograma completo, bioquímica básica, calcio sérico, así como radiografía de tórax y tomografía axial computarizada torácica cuyos resultados estuvieron dentro de la normalidad. El test de Mantoux fue de 10 mm a las 72 horas.



**Figura 2.** Biopsia de nódulo de antebrazo izquierdo. A) Presencia de granulomas desnudos en tejido celular subcutáneo. Hematoxilina-eosina (H-E). B) Ausencia de alteraciones a nivel de la dermis y epidermis. H-E. C) Ausencia de estructuras ácido-alcohol resistentes. Tinción Ziehl-Neelsen.

Se realizó biopsia de uno de los nódulos y los cortes se tiñeron con hematoxilina-eosina. Se hallaron múltiples granulomas no caseificantes en el tejido celular subcutáneo, compuestos por células epitelioides y células gigantes de cuerpo extraño y de Langhans (Figura 2A); no se evidenció compromiso epidérmico o dérmico (Figura 2B); además, se realizó la tinción de Ziehl-Neelsen, con la que se descartó la existencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (Figura 2C).

## DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología no conocida que presenta compromiso cutáneo hasta en 25 % de los casos.<sup>1-3</sup> Las lesiones en la piel son muy variadas y se clasifican en específicas e inespecíficas, en función de la presencia o ausencia de granulomas sarcoideos en la biopsia. Entre las específicas las lesiones subcutáneas constituyen de 1,4 % a 6 %, según distintas series.<sup>2,4</sup>

El caso presentado se ajusta a las características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad, ya que la sarcoidosis subcutánea se presenta en adultos con un pico de incidencia situado en la cuarta década de la vida y una clara predisposición femenina.<sup>3,4</sup>

Clínicamente estos nódulos tienen un número variable (de 1 hasta 100) y se localizan fundamentalmente en extremidades de un modo bilateral y asimétrico.<sup>3,4</sup> Histológicamente estas lesiones presentan granulomas sarcoideos en el tejido celular subcutáneo sin mayor componente epidérmico y dérmico.<sup>5,6</sup>

Están asociadas a manifestaciones en otros órganos en 25 % a 35 % de los pacientes;<sup>2,7</sup> la linfadenopatía mediastinal bilateral es la manifestación extracutánea más fuertemente asociada.<sup>3</sup> De aquí parte la importancia de haber realizado

exámenes de laboratorio e imágenes a la paciente del presente caso para descartar compromiso multisistémico.

El significado pronóstico de la sarcoidosis subcutánea no ha sido establecido con claridad,<sup>5</sup> aunque algunos autores plantean que tiene un buen pronóstico en general se acepta que esto se determina principalmente por el desarrollo del compromiso extracutáneo.<sup>4</sup> Marcoval y col. encontraron que en 80,23 % las lesiones cutáneas estuvieron presentes antes o al tiempo del diagnóstico de sarcoidosis sistémica;<sup>3,5</sup> en la paciente presentada solo el seguimiento periódico mostrará la evolución de su enfermedad.

Para los casos con compromiso sistémico, el tratamiento propuesto por la mayoría de autores son corticoides sistémicos como prednisona con dosis de 0,3 a 0,5 mg/kg/d, con respuesta favorable dentro de las 4 a 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Metotrexato, alopurinol, minociclina y yoduro de potasio también han sido utilizados con respuestas variadas.<sup>5,7</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanz T, Aragües M, Fernández J, Fraga J, García A. Sarcoidosis subcutánea. *Actas Dermosifiliogr.* 2000;91:321-26.
2. García-Rabasco A. Sarcoidosis subcutánea simulando una celulitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(2):151-61.
3. Soldano A. Subcutaneous sarcoidosis: report of two and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1123-28.
4. Palencia-Perez S, et al. Sarcoidosis subcutánea. *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94(1):55-7.
5. Marcoval J. Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis. Relationship to severity and chronicity of disease. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:739-44.
6. Marcoval J, Moreno A, Mañá J, Peyri J. Subcutaneous sarcoidosis. *Dermatol Clin.* 2008;26:553-6.
7. Heller M, Soldano AC. Sarcoidosis with subcutaneous lesions. *Dermatol Online J.* 2008;14(5):1.

Correspondencia: Aldo Augusto Ramírez Moya  
aldo\_kc@hotmail.com

Fecha de recepción: 3 de febrero de 2014.

Fecha de aprobación: 19 de febrero de 2014.



## Linfoma de células T símil hidroa vacciniforme

Hydroa vacciniforme-like T cell lymphoma

**Marcelo Merchán,<sup>1,2</sup> Mauricio Coello,<sup>3</sup> Sayonara Zaputt<sup>1</sup>**

### RESUMEN

*El linfoma cutáneo primario símil hidroa vacciniforme es una enfermedad poco común descrita principalmente en pacientes pediátricos de origen asiático y latinoamericano. Esta entidad está relacionada con la infección crónica por Virus de Epstein-Barr. Clínicamente se caracteriza por una dermatosis que asemeja a la hidroa vacciniforme con compromiso del estado general y una evolución prolongada con períodos de exacerbación y remisión. Se presenta el caso de una paciente de 6 años de edad que cursa un cuadro de tres años de evolución de lesiones cutáneas en el rostro y las extremidades.*

**PALABRAS CLAVE.** Linfoma de células T, Hidroa vacciniforme, Virus de Epstein-Barr.

### ABSTRACT

*Hydroa vacciniforme-like cutaneous primary lymphoma is a rare disease mainly described in pediatric patients from Asia and Latin-America. This entity is related with chronic Epstein-Barr virus infection and clinically manifests as a hydroa vacciniforme eruption with systemic involvement, it has a long evolution intercalating exacerbations and remissions periods. We present the case of a 6 years old female patient with a three years evolution of skin lesions in face and limbs.*

**KEY WORDS.** Lymphoma, Hydroa vacciniforme, Epstein-Barr virus.

### INTRODUCCIÓN

La hidroa vacciniforme (HV) es una rara y esporádica fotodermatitis idiopática que se caracteriza por la formación de vesículas en áreas expuestas inducidas por foto-contacto que progresan a costras hemáticas y dejan pequeñas cicatrices atróficas similares a las de la varicela, de ahí su nombre; habitualmente no se acompaña de sintomatología sistémica. Inicia en edades tempranas de la vida y en la mayoría de los casos remite espontáneamente durante la adolescencia.<sup>1</sup>

A partir del 2008 la Organización Mundial de la Salud agregó a la clasificación de tumores linfoides una patología linfoproliferativa con predominio de linfocitos T, caracterizada por afectación sistémica y erupciones vesiculares costrosas que imitan a la HV, denominada linfoma símil hidroa vacciniforme (LSHV).<sup>2,3</sup>

El LSHV, también llamado hidroa maligna o vasculitis edematosa cicatrizal, es una patología que usualmente

1. Servicio de Dermatología. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, Ecuador  
2. Facultad de Medicina. Universidad del Azuay. Cuenca, Ecuador.  
3. Servicio de Dermatología. Clínica Humanitaria Pablo Jaramillo. Cuenca, Ecuador.



**Figura 1.** A) Edema facial, pápulas, vesículas, exulceraciones cubiertas por costras hemática y cicatrices varioliformes. B) Edema en manos, eritema, vesículas y áreas necróticas en el dorso.

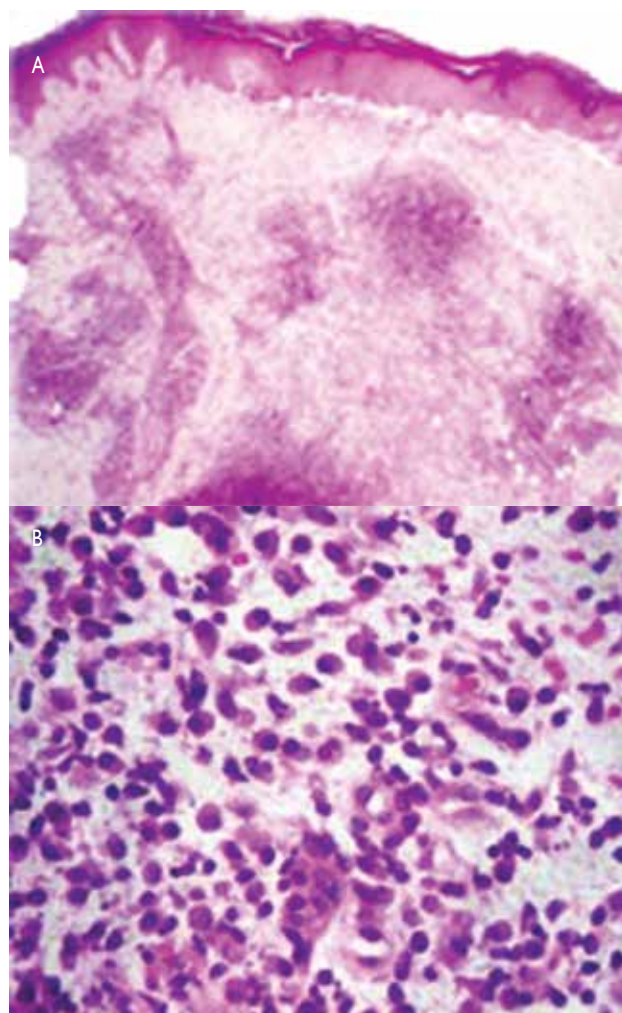
compromete los linfocitos T NK y de manera ocasional células T citotóxicas. Se lo ha asociado a la infección por virus Epstein-Barr (VEB).<sup>4</sup> Afecta frecuentemente a niños y adolescentes provenientes de Asia y América Latina aunque también se han reportado casos de adultos jóvenes. Clínicamente se caracteriza por la erupción de pápulas, vesículas y pequeñas úlceras necróticas que dejan cicatrices atróficas en áreas tanto expuestas como no expuestas a la radiación solar y se asocia con edema marcado de la zona afectada y sintomatología sistémica.<sup>5</sup>

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de cinco años de edad, sin antecedentes relevantes, presenta desde hace dos años episodios

recurrentes de dermatosis en el rostro y las extremidades superiores e inferiores, caracterizados por edema intenso, principalmente periorbitario, eritema y formación de vesículas, costras melicéricas y hemáticas que dejan lesiones cicatrizales de aspecto atrófico (Figura 1). Estos episodios se acompañan de fiebre y mal estado general.

Los estudios de laboratorio revelaron linfocitosis y anemia microcítica hipocrómica. Proteína C-reactiva: 42.13 mg/L (0,1-6 mg/L). La radiografía de tórax fue normal. El estudio histopatológico reportó un infiltrado mononuclear nodular angiocéntrico en la dermis y parte del tejido celular subcutáneo, compuesto por células linfoides con atipia y un incremento del número de mitosis en la parte profunda del infiltrado (Figura 2). El estudio inmunohistoquímico fue positivo para CD3, CD5, CD43 y CD56 (Figura 3).



**Figura 2.** A) Intenso infiltrado mononuclear superficial y profundo que forma granulomas. H/E 10X. B) Marcada atipia celular con núcleos hiperocrómicos y cierto grado de angiocentrismo. H/E 40X.

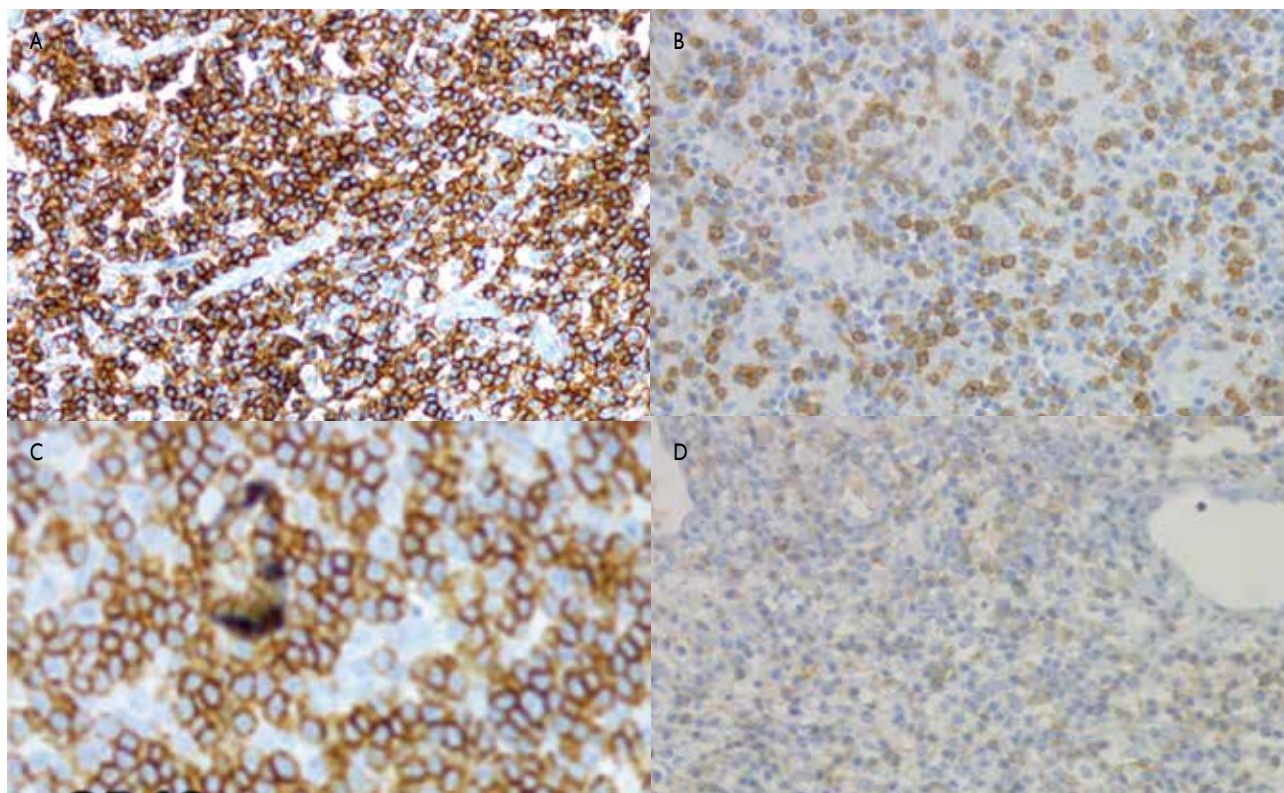


Figura 3. Marcadores de inmunohistoquímica positivos. A) ALK+. B) CD5+. C) CD43+. D) CD56+.

Se realizó el diagnóstico de LSHV y se inició tratamiento con ciclofosfamida, dexametasona, vincristina y metotrexato.

## DISCUSIÓN

El linfoma tipo hidroa también llamado paniculitis edematosa cicatrizal o hidroa maligna es una rara variante de linfoma de células T reportada por primera vez en 1986, cuando Oono y col. informaron de la coexistencia de linfoma e hidroa en un paciente pediátrico.<sup>6</sup>

El origen de esta entidad está relacionado con la infección por el VEB. El hallazgo de fragmentos de ADN viral en el tejido afectado ha llevado a plantear la hipótesis de que sobre una población genéticamente susceptible, el VEB induciría una secuencia de eventos que culminarían en hipersensibilidad a la picadura de mosquitos, luego, la aparición de HV y en un menor porcentaje hidroa maligno o linfoma centofacial.<sup>2</sup>

En el caso que se presenta, las características clínicas de edema, eritema periorbitario, costras, lesiones en zonas fotoexpuestas y no fotoexpuestas y episodios recurrentes

con compromiso del estado general del paciente, contrastan con la clínica del HV clásico que afecta únicamente a zonas de la piel expuestas a la luz solar y no cursa con síntomas generales.<sup>1</sup> Los casos de HV atípicos pueden cursar con fiebre alta, daño hepático e inflamación de mejillas y párpados,<sup>7</sup> lo que los hace muy difíciles de distinguir clínicamente del LSHV, y en algunos casos constituyen un estadio previo a la aparición de este linfoma.

La posible asociación entre la infección latente por VEB y la aparición de hidroa clásico, hidroa atípico y LSHV ha dado pie a que se plantee que estas enfermedades podrían representar tres variantes dentro del espectro de un mismo trastorno linfoproliferativo.<sup>7</sup>

Para establecer el diagnóstico definitivo, es necesario realizar un estudio histopatológico donde se observa un infiltrado mononuclear nodular angiocéntrico compuesto por células linfoides atípicas. Esto debe complementarse con estudios inmunohistoquímicos, que en el caso reportado fueron positivos para los marcadores CD3, CD5, CD43 y CD56. La hibridación *in situ* es una prueba que detecta actividad del VEB y la presencia del gen *Epstein-Barr virus-encoded*

*small nonpolyadenylated RNA* (EBER), también es útil en el diagnóstico porque constituye un marcador biológico en la etiología de estos linfomas.<sup>2</sup>

El pronóstico de esta paciente, así como de la mayoría de los casos reportados, es desfavorable a pesar de la quimioterapia aplicada como tratamiento que incluye ciclofosfamida, dexametasona, vincristina y metotrexato. La supervivencia a los dos años no sobrepasa de 36 %.<sup>8</sup>

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

El consentimiento informado por escrito para la publicación de este reporte de caso, así como de todas las imágenes acompañantes fue obtenido del representante legal de la paciente.

#### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores del presente artículo no reportan ningún conflicto de interés

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Xavier Merchán por su valiosa colaboración en la edición de este artículo, así como a los médicos residentes Nathaly Velástegui y David Barzallo, por la recolección de datos.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quintanilla-Martinez L, Ridaura C, Nagl F, S´aez-de-Ocariz M, Dur´an-McKinster C, Ruiz-Maldonado R, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoma: a chronic EBV1 lymphoproliferative disorder with risk to develop a systemic lymphoma. *Blood*. 2013;122(18):3101-10.
2. Güere P, Morante P, Chián C, Torres C. Linfoma cutáneo de células T tipo hidroa. *Folia dermatol Peru*. 2008;19(1):19-22.
3. Wu Y, Chen H, Hsiao P, Tu M, Lin Y, Wang T. Hydroa vacciniforme-like Epstein-Barr virus-associated monoclonal T-lymphoproliferative disorder in a child. *International Journal of Dermatology*. [Case Report]. 2007;46:1081-6.
4. Xu Z, Lian S. Epstein-Barr Virus-Associated Hydroa Vacciniforme-like Cutaneous Lymphoma in Seven Chinese Children. *Pediatric Dermatology*. 2010;27(5):463-9.
5. Dacal M, Formentini E, Vaccarezza A, Arra A, Gagliardi L. Linfoma cutáneo T/NK tipo nasal símil hidroa vacciniforme. *Dermatología Argentina*. 2009;15(5):350-3.
6. Oono T, Arata J, Masuda T, Ohysuki Y. Coexistence of hydroa vacciniform and malignant lymphoma. *Arch Dermatol*. 1986;122:1306-9.
7. Chen H, Hsiao C, Chiu H. Hydroa vacciniforme-like primary cutaneous CD8-positive T-cell lymphoma. *British Journal of Dermatology*. 2002;147:587-91.
8. Wang M, Wang S, Yang Q, Liu Y, Gao L, Sun H, et al. Hydroa vacciniforme-like lymphoma of an adult: a case report with review of the literature. *Diagnostic Pathology*. 2013;8(72).

Correspondencia: Marcelo Merchán  
mmerchan@etapanet.net

Fecha de recepción: 4 de febrero de 2014.

Fecha de aprobación: 19 de febrero de 2014.

## Angioqueratoma solitario: reporte de dos casos, características dermatoscópicas y revisión bibliográfica

Solitary angiokeratoma: report of two cases. Literature review and dermoscopic features

**Liz K. Cevallos-Riva,<sup>1</sup> Eliana Sáenz-Anduaga,<sup>2</sup> Julia Pancorbo-Mendoza,<sup>3</sup> Elizabeth Thomas-Gavelán,<sup>4</sup> Pedro Salvador Antonio-Travezán<sup>5</sup>**

### RESUMEN

Los angioqueratomas son lesiones vasculares benignas caracterizadas histológicamente por dilataciones vasculares en la dermis superficial. El angioqueratoma solitario forma parte de las cinco variedades clínicas de Angioqueratomas, se caracteriza por ser único y presentarse en la segunda y tercera década de la vida. Clínicamente es una pápula queratósica, verrucosa rojo azulada de pequeño tamaño. Presenta diversos diagnósticos diferenciales, y el melanoma maligno es el más importante. La dermatoscopia es una herramienta útil para el adecuado diagnóstico de esta patología, respaldada por la histopatología. Se reportan dos casos de pacientes con angioqueratoma solitario y se realiza revisión de la literatura.

**PALABRAS CLAVE.** Angioqueratoma, Angioqueratoma solitario, Dermatoscopia.

### ABSTRACT

The angiokeratomas are histologically benign vascular lesions characterized by vascular dilatation in the superficial dermis. Solitary angiokeratoma is part of the five varieties angiokeratomas clinical features and be unique in the second and third decades of life. Clinically, it is a keratotic, warty, small red blue to black papule. Presents various differential diagnoses being malignant melanoma principal. Dermoscopy is a helpful tool for the proper diagnosis of this disease, supported by histopathology. We report two cases of patients with solitary angiokeratoma and literature review was performed.

**KEY WORDS.** Angiokeratoma, Solitary angiokeratoma, Dermoscopy.

### INTRODUCCIÓN

Los angioqueratomas son un grupo de malformaciones vasculares caracterizadas histológicamente por la presencia de dilatación de capilares superficiales con hiperqueratosis suprayacente.<sup>1</sup> Son tumores vasculares benignos caracterizados por pápulas hiperqueratósicas verrucosas rojo a negro de 2 a 10 mm de diámetro.<sup>2</sup>

Se describen cinco tipos clínicos de angioqueratomas: el angioqueratoma de Mibelli<sup>3</sup> o angioqueratoma *acroasphyticum digitorum*, angioqueratoma de Fordyce<sup>4</sup> o angioqueratoma *scroti*, angioqueratoma *corporis diffusum*,<sup>5</sup> angioqueratoma circunscrito neviforme<sup>6</sup> y angioqueratoma solitario (AS).<sup>7</sup>

La dermatoscopia es una técnica no invasiva, *in vivo*, útil para el diagnóstico de lesiones pigmentadas y no pigmentadas de la piel,<sup>8</sup> que facilita diferenciar lesiones benignas y malignas.

Se presentan dos casos clínicos de AS, diagnosticados mediante dermatoscopia y posteriormente confirmados por la histopatología.

1. Médico residente, servicio de Dermatología, Hospital Militar Central. Lima, Perú.
2. Médico asistente, servicio de Dermatología, Hospital Militar Central. Lima, Perú.
3. Médico asistente, Hospital Sisol Surquillo. Lima, Perú.
4. Médico asistente, Clínica Santiváñez. Piura, Perú.
5. Médico anatomopatólogo, Hospital Militar Central. Lima, Perú.



**Figura 1.** A) Pápula queratósica rojo oscuro en antebrazo izquierdo, non bordes regulares de aproximadamente 5 mm de diámetro. B) A mayor acercamiento.

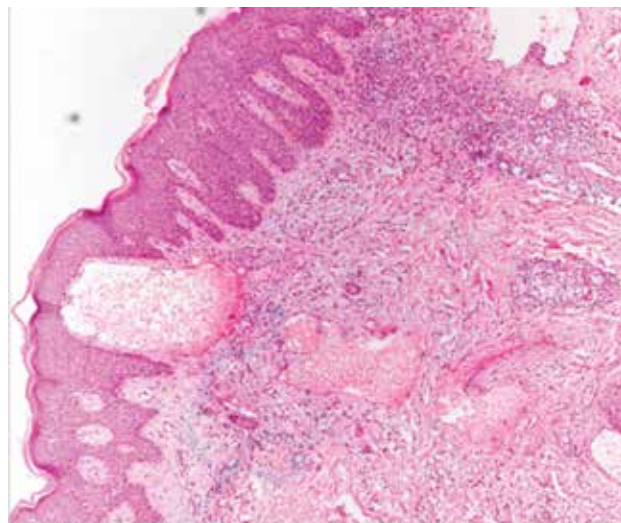
### CASO CLÍNICO 1

Paciente varón de 16 años natural y procedente de Lima, estudiante, sin antecedentes contributorios. Acude al servicio de Dermatología del Hospital Militar Central (HMC) con un tiempo de enfermedad aproximado de dos años de inicio insidioso y curso progresivo con pápula eritematosa que crece lentamente en antebrazo izquierdo con sangrado ocasional al rascado. El examen físico evidenció pápula queratósica rojo oscuro de bordes regulares de aproximadamente 5 mm de diámetro en antebrazo izquierdo (Figura 1). A la dermatoscopia se evidencia laguna negra y roja, costra hemorrágica, velo blanquecino y eritema periférico con patrones 2 y 3 (Figura 2). Los exámenes auxiliares de hemograma y bioquímica



**Figura 2.** Dermatoscopia: laguna negra y roja, costra hemorrágica, velo blanquecino y eritema periférico, con patrones 2 y 3.

sanguínea estuvieron dentro de los valores normales. El estudio anatomopatológico muestra ortoqueratosis en cesto de canasta, acantosis irregular de la epidermis con elongación de las redes de crestas que engloba los conductos vasculares total y parcialmente, ectasia vascular y formación de trombos (Figura 3). El diagnóstico histopatológico fue de angioqueratoma. El tratamiento fue la escisión quirúrgica.



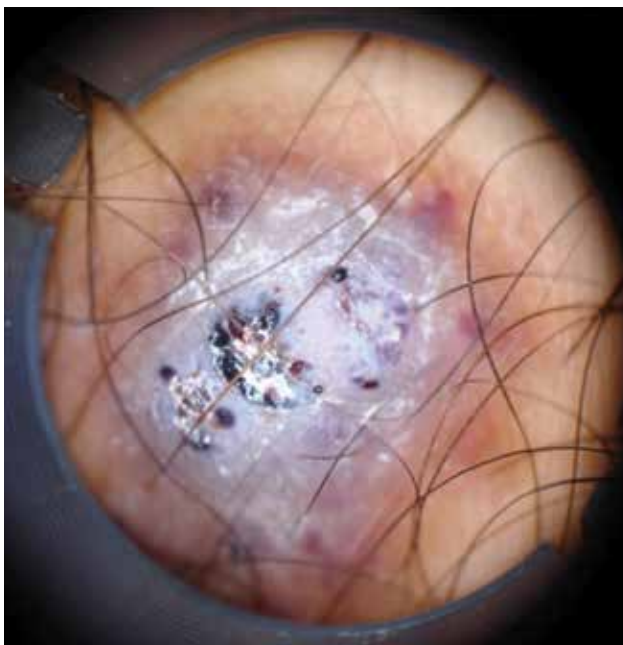
**Figura 3.** Ortoqueratosis en cesto de canasta, acantosis irregular de la epidermis con elongación de las redes de crestas, que engloba los conductos vasculares total y parcialmente, ectasia vascular y formación de trombos.



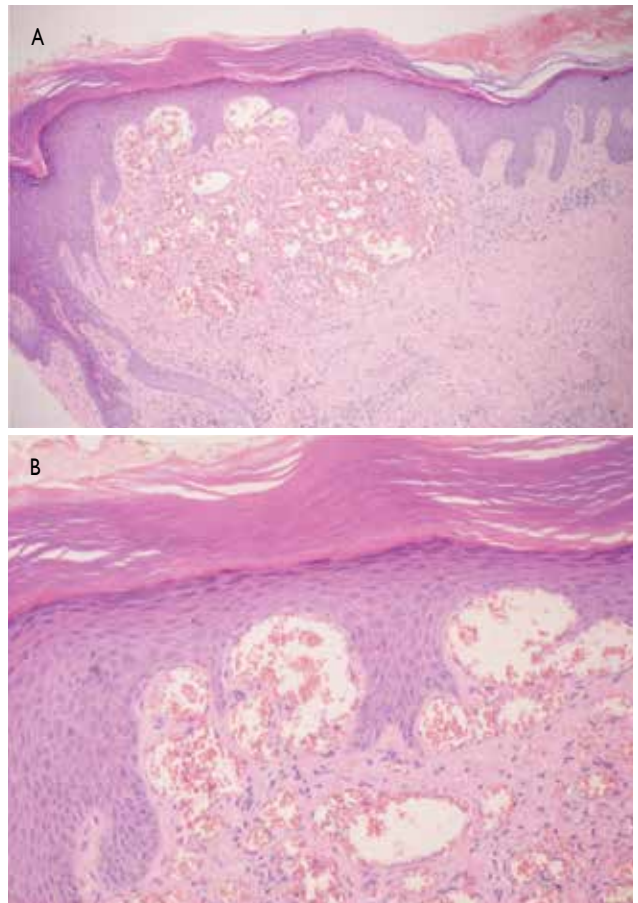
**Figura 4.** Pápula eritematoviolácea con superficie queratósica, de 1,5 cm, en el tercio medio de la pierna derecha.

## CASO CLÍNICO 2

Paciente varón de 23 años natural y procedente de Lima, estudiante sin antecedentes contributorios. Acude al servicio de Dermatología del HMC con un tiempo de enfermedad aproximado de seis meses de inicio insidioso y



**Figura 5.** Dermatoscopia: laguna negra y roja, costra hemorrágica, velo blanquecino y eritema periférico con patrones 2 y 3.



**Figura 6.** A) Hiperqueratosis ortoqueratósica compacta, acantosis irregular, elongación de las crestas papilares que rodean los capilares dilatados de la dermis papilar. B) Vasos dilatados de paredes delgadas llenos de eritrocitos.

curso progresivo con pápula eritematoviolácea que sangra con facilidad y aumenta de tamaño en pierna derecha, que aparece poscontusión. El examen físico evidenció pápula eritematoviolácea de superficie queratósica de 1,5 cm en tercio medio de pierna derecha (Figura 4). A la dermatoscopia se evidencia laguna negra y roja, costra hemorrágica, velo blanquecino y eritema periférico con patrones 2 y 3 (Figura 5).

Los exámenes auxiliares y bioquímica dentro de los parámetros normales. El estudio anatomopatológico muestra hiperqueratosis ortoqueratósica compacta, acantosis irregular, elongación de las crestas papilares que rodean los capilares dilatados de paredes delgadas, llenos de eritrocitos (Figura 6).

El diagnóstico histopatológico fue de angioqueratoma. El tratamiento fue de escisión quirúrgica.

## DISCUSIÓN

El angioqueratoma es un raro trastorno cutáneo vascular de la dermis papilar caracterizado por ectasia vascular con epidermis hiperqueratósica.<sup>3</sup> El término angioqueratoma fue acuñado por Mibelli en 1889 y se deriva de tres palabras griegas *αγγειον*, *κερας*, y *ωμα*, que significa: vasos, cuerno, y tumor, respectivamente.<sup>3</sup> Se ve clínicamente como pápulas o placas solitarias o múltiples, de color rojo a negro con superficie mamelonada.<sup>9-11</sup> La prevalencia de angioqueratomas se estima que es aproximadamente 0,16 % entre la población general.<sup>12</sup>

La fisiopatología es desconocida, se ha descrito que posiblemente responda a la manifestación cutánea de una fístula arteriovenosa, el resultado de la alteración de vénulas y vasos linfáticos locales secundaria a minitraumatismos de repetición o procesos de hipertensión venosa, lo cual motivaría la proliferación epitelial responsable de la acantosis y papilomatosis que se observa en los cortes histológicos de las lesiones cutáneas.<sup>13</sup>

Existen cinco tipos clínicamente reconocidos<sup>14</sup> y la clasificación distingue entre formas extensas y formas localizadas.<sup>9</sup> Las variedades clínicas de angioqueratomas se describen en la Tabla 1.<sup>1,13,15</sup>

De los cinco tipos de angioqueratomas, los AS son las formas más comunes de angioqueratomas, cuya frecuencia varía de 70 % a 83 %.<sup>9</sup>

Los AS fueron descritos por primera vez por Imperial y Helwig en 1967 y son más frecuentes en la segunda a cuarta décadas de la vida,<sup>16</sup> teoría que se refleja en los casos presentados, en la segunda y tercera décadas.

La patogénesis del AS es aún desconocida pero se cree que está relacionado a trauma externo,<sup>17</sup> como ocurre en el En

caso clínico 2, las lesiones tienden a ser asintomáticas, sin embargo, 14 % de los pacientes refieren leve a moderado dolor. Sangrado intermitente luego de irritación o trauma en 1 de 4,<sup>9</sup> evidenciable en ambos casos presentados. Clínicamente se aprecia una pápula o nódulo queratósico, verrucoso, rojo azulado a negro de 2 a 10 mm de diámetro.<sup>17</sup>

Es correctamente diagnosticado solo en 3% en el examen físico,<sup>17</sup> por ello la importancia de la dermatoscopia como examen auxiliar en esta patología. La dermatoscopia se ha convertido en un método muy útil para el diagnóstico preoperatorio de las lesiones vasculares, incluidos los angioqueratomas.<sup>18</sup>

En un estudio morfológico de la dermatoscopia de los AS realizado por Zaballos y col. en 257 pacientes, encontraron en 50% de los pacientes con esta patología seis estructuras dermatoscópicas: lagunas negras (94 %), velo blanquecino (91 %), eritema (69%), eritema periférico (53 %), lagunas rojas (53 %) y costras hemorrágicas (53 %). Las lagunas negras exhibieron una sensibilidad de 93,8 % y una especificidad de 99,1 % y no se encontró en melanoma maligno ni en carcinoma basocelular pigmentado.<sup>18</sup> Además, definieron los siguientes tres patrones principales de esta afección: patrón 1, presente en 84 %, se compone de lagunas negras y velo blanquecino; patrón 2 (44 %), muestra lagunas negras, velo blanquecino y eritema periférico; patrón 3 (53 %), consta de lagunas negras, velo blanquecino y costras hemorrágicas.<sup>17</sup> Finalmente, concluyeron que la dermatoscopia es útil en la mejora de la precisión diagnóstica del AS y permite al observador diferenciarlo de otros tumores cutáneos, tales como el melanoma maligno y el carcinoma basocelular pigmentado.<sup>17</sup>

En los casos presentados la dermatoscopia fue de utilidad diagnóstica, se evidencian cinco de las seis características dermatoscópicas y los patrones 2 y 3.

El diagnóstico diferencial de angioqueratoma es con nevus melanocítico, nevus de Spitz, melanoma maligno, carcinoma basocelular pigmentado, queratosis seborreica, dermatofibroma y otras lesiones vasculares, incluidos el hemangioma y el granuloma piógeno.<sup>2</sup> Además, 15 % de AS, en el estudio por Imperial y col.,<sup>7</sup> y 20 % de angioqueratomas en el estudio de Naranjo y col.<sup>12</sup> fueron diagnosticados clínicamente como melanoma.

En la histología, se encuentran dilatación marcada de los vasos de la dermis papilar, que forma grandes conductos cavernosos; acantosis irregular de la epidermis, con elongación de las redes de crestas que engloba los conductos vasculares total o parcialmente; la superficie

**Tabla 1.** Variedades clínicas de angioqueratomas<sup>1,13,15</sup>

Tipo	Localización	Inicio
▲ De Mibelli	Dorso de pies y manos	Infancia y adolescencia
▲ De Fordyce	Genitales	Adultos
▲ Corporal difusa	Tronco	Infancia
▲ Solitaria o múltiple	Miembros inferiores	Adultos jóvenes
▲ Circunscrito	Miembros inferiores	Infancia



epidérmica puede mostrar varios grados de hiperqueratosis y puede haber trombosis de los vasos. Características histopatológicas encontradas en ambos casos presentados. Histológicamente el diagnóstico diferencial incluye hemangioma verrucoso, linfangioma, angioma y melanoma maligno.<sup>19</sup>

En cuanto al tratamiento se describe escisión quirúrgica, electrofulguración y ablación con láseres vasculares.<sup>20</sup> En los casos clínicos presentados se realizó escisión quirúrgica con éxito.

Se presenta este caso clínico para recordar que las lesiones pequeñas no deben pasar desapercibidas y deben ser estudiadas en forma minuciosa, clínica, dermatoscópica e histológicamente; y, si la sospecha diagnóstica es un angioqueratoma, el interés cobra mayor importancia por el extenso diagnóstico diferencial, principalmente con melanoma maligno. Por último, la presente publicación también sirve para destacar la importancia de la dermatoscopia y su relación con la histopatología.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sáenz E, Sialer M, Regis A, Thomas E. Angioqueratoma Nevoide Circunscrito. *Folia dermatol Perú*. 2008; 19 (1): 15-18
- Jong K, Mi K, Si-Hyung L, Sang L, Seung L. Dermoscopy: A Useful Tool for the Diagnosis of Angiokeratoma. *Ann Dermatol*. 2012; 24(4): 468-471.
- Mibelli V. Di una nuova forma di cheratosi "angiocheratoma" *G Ital Dermatol Venereol*. 1889; 30: 285-301.
- Fordyce J. Angiokeratoma of the scrotum. *J Cutan Genitourin Dis*. 1896; 14:81-87.
- Fabry J. Ein Betrag zur kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebra). *Arch Derm Syphilol*. 1898; 43: 187-201.
- Fabry J. U' bereinen Fall von Angiokeratoma circumscripium am linken Oberschenkel. *Dermatol Z*. 1915; 22: 1-4.
- Imperial R, Helwig EB. Angiokeratoma: a clinicopathological study. *Arch Dermatol*. 1967; 95:166-175.
- Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, y col. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 679-693.
- Schiller PI, Itin P. Angiokeratomas: an update. *Dermatology*. 1996; 193:275-282.
- Jansen T, Bechara F, Altmeyer P. Angiokeratomas: Symptoms, Diagnostics and Therapy. Danderyd, Sweden: TKT Europe; 2004.
- Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular anomalies, part I: hamartomas, malformations and dilation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37: 523-549.
- Naranjo R, Pereda P, Delgado V, Linares J. Angiokeratoma: a description of 93 cases. *Med Cutan Iber Lat Am*. 1988; 16: 255-261.
- Ruiz R, Blasco J, Alonso M, Díez F. Angioqueratoma corporis circunscrito (enfermedad de Fabry tipo II). *An Pediat* 2004; 60 (5): 479 – 480.
- Mittal R, Aggarwal A, Srivastava G. Angiokeratoma circumscripium: a case report and review of the literature. *International Journal of Dermatology*. 2005; 44(12): 1031-1034.
- Norbert S. OTRAS Alteraciones Vasculares. *Bologna J. y col. Dermatologia*. 1ª Edición. Madrid: Elsevier 2004; 2: 1656-7.
- Imperial R, Helwig EB. Angiokeratoma: a clinicopathological study. *Arch Dermatol*. 1967; 95: 166-175.
- Zaballos P, Daufi C, Puig S, Argenziano G, et al. Dermoscopy of solitary angiokeratomas. *Arch Dermatol* 2007; 143: 318-325.
- Wolf IH. Dermoscopic diagnosis of vascular lesions. *Clin Dermatol*. 2002; 20: 273-275.
- Weedon D. *Skin Pathology*. 1a ed. España: Editorial Marbán; 2002. p. 823-824.
- García P, Gutiérrez Z, Cortés F, Rodríguez S. Angioqueratoma circunscrito asociado al síndrome de Klippel Trenaunay. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Folia Dermatol*. 2003; 14 (2): 29-32

Correspondencia: Dr. Lis K. Cevallos-Riva  
dracevallosriva@hotmail.com

Fecha de recepción: 7 de febrero de 2014.

Fecha de aprobación: 26 de febrero de 2014.

## Desarrollo de penfigoide buloso en paciente con psoriasis vulgar

Development of bullous pemphigoid in patients with psoriasis vulgaris

**Erick A. Bravo,<sup>1</sup> Zheleny Claudio,<sup>2</sup> Andrei Kochubei,<sup>2</sup> Gadwyn Sánchez<sup>1,2</sup>**

### RESUMEN

Las enfermedades ampollares se asocian raramente con psoriasis. A la fecha, alrededor de 60 reportes de coexistencia entre penfigoide buloso y psoriasis vulgar están disponibles en la literatura. Se reporta el caso de un paciente de 84 años de edad con bullas que aparecen sobre una base de placas eritematosas en extremidades, tórax y abdomen. El paciente fue tratado satisfactoriamente con metotrexato más prednisona.

**PALABRAS CLAVE.** Penfigoide buloso, Psoriasis vulgar, Metotrexato.

### ABSTRACT

Blistering diseases are rarely associated with psoriasis. To this point about 60 reports of coexistence between bullous pemphigoid and psoriasis vulgaris are available in the literature. We report the case of an 84 year-old male with blisters and bullae over erythematous plaque lesions on his extremities, chest and abdomen. This patient was successfully treated with oral methotrexate plus prednisone.

**KEY WORDS.** Bullous pemphigoid, Psoriasis vulgaris, Methotrexate.

### INTRODUCCIÓN

En 1929, Bloom describió los primeros casos de penfigoide buloso (PB) asociados a psoriasis.<sup>1</sup> Dicha asociación se presenta en pacientes varones mayores de 60 años, quienes presentaban una larga data de psoriasis (20 años en promedio). Las ampollas se localizan sobre placas de psoriasis aunque también en zonas de piel no comprometidas por la enfermedad.<sup>2</sup> La aparición del PB se puede clasificar en aquellas producidas como complicación de un tratamiento específico para la psoriasis (PUVA o UVB

de banda angosta, alquitrán de hulla, terapia biológica) y los casos no relacionados con la terapia contra psoriasis.<sup>1-3</sup>

La inmunofluorescencia directa es positiva hacia antígenos de membrana basal (BMZ), la inmunofluorescencia indirecta es positiva hacia el antígeno BP180,<sup>3,4</sup> así como también hacia un antígeno de 200 kDa,<sup>2,5,6</sup> el cual es más prevalente en pacientes con coexistencia de psoriasis y PB, que en la población general.<sup>3,6</sup>

### CASO CLÍNICO

Paciente varón de 84 años, con historia de diabetes y demencia senil, presenta psoriasis vulgar desde hace 32 años, tratado irregularmente con corticoides tópicos y con metotrexato y acitretino en el pasado. Acude a consulta externa con un tiempo de enfermedad de dos meses, caracterizado por prurito marcado sobre lesiones de psoriasis en sus extremidades y tórax, días antes al ingreso paciente desarrolla ampollas y úlceras, además de malestar general.

Al examen físico se evidencian bullas tensas sobre áreas de placas eritematodescamativas en superficies extensoras de brazos y piernas, además de tórax y abdomen. El signo de Nikolski fue negativo.

1 Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

2 Departamento de Dermatología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.



**Figura 1.** Múltiples vesículas y piel denudada sobre placas eritematodescarnativas.

La analítica sanguínea inicial estuvo dentro de rangos normales. Cultivos de sangre, orina y secreción de úlceras fueron negativos. La histopatología e inmunofluorescencia directa fue compatible con PB.

## COMENTARIO

La presencia de inflamación crónica, linfocitos activados y células dendríticas hallada en la psoriasis puede modificar los antígenos de la membrana basal, lo que desencadena producción de anticuerpos.<sup>4-6</sup> Infecciones como faringitis estreptocócica también pueden desencadenar la aparición de anticuerpos en sangre y posteriormente contra la membrana basal.<sup>7</sup> La pérdida de la barrera cutánea, combinada a terapias como antralina y terapia con luz ultravioleta también han sido postulados como causa del desarrollo de las ampollas subepidérmicas.<sup>5,6</sup>

Casos de PB posterior a la terapia con UVA y UVB, han sido descritos en pacientes con psoriasis, pero también en pacientes con dermatitis atópica y micosis fungoide.<sup>3</sup>

El tratamiento en este caso sigue varios esquemas, mayormente con prednisona asociada a terapia inmunosupresora



**Figura 2.** Ampollas sobre placa psoriática en el antebrazo izquierdo.

adyuvante como azatioprina o metotrexato.<sup>4,7</sup> La fototerapia está contraindicada.<sup>1,2,5,6</sup> Nuestro paciente fue tratado con 10 mg de metotrexato por semana, más dosis diaria de 60 mg de prednisona. Luego de tres semanas el paciente mostró mejoría significativa en todas las lesiones. Otras opciones al tratamiento son dapsona, ciclosporina y eritromicina.<sup>7</sup>

## CONCLUSIONES

La patogenia de desarrollo de penfigoide buloso en pacientes psoriáticos es aun poco conocida. Algunas reacciones inmunológicas en estas dos enfermedades están siendo descubiertas, para probar que dicha asociación no es solo una coincidencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grunwald MH, David M, Feuerman EJ. Coexistence of psoriasis vulgaris and bullous diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(1):224-8.
2. Denli YG, Uslular C, Acar MA, Boga H, Uzun S, Memişoğlu HR, Gönlüşen G. Bullous pemphigoid in a psoriatic patient. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(4):316-7.
3. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, Hwang CY, Chu SY, Chen CC, Lee DD, Chang YT, Wang WJ, Liu HN. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):593-9.
4. Pasić A, Ljubojević S, Lipozencić J, Marinović B, Lončarić D. Coexistence of psoriasis vulgaris, bullous pemphigoid and vitiligo: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(4):426-7.
5. Wilczek A, Sticherling M. Concomitant psoriasis and bullous pemphigoid: coincidence or pathogenic relationship?. *Int J Dermatol.* 2006;45(11):1353-7.
6. Lazarczyk M, Wozniak K, Ishii N, Gorkiewicz-Petkov A, Hashimoto T, Schwarz R, Kowalewski C. Coexistence of psoriasis and pemphigoid-only a coincidence? *Int J Mol Med.* 2006;18(4):619-23.
7. Rao R, Gupta A, Yunis F, Handattu S, Chandrashekar B. Coexistence of psoriasis with bullous pemphigoid. *Indian Dermatol Online J.* 2012;3(2):119-2.

Correspondencia: Erick A. Bravo.  
erick.bravo@upch.pe

Fecha de recepción: 5 de marzo de 2014.

Fecha de aprobación: 25 de marzo de 2014.

## Amiloidosis primaria asociada a mieloma múltiple: reporte de caso

Primary systemic amyloidosis associated with multiple myeloma: a case report

**Karen Peláez-Castro,<sup>1</sup> Andrei Kochubei-Hurtado,<sup>1</sup>  
Antonio Paredes-Arcos,<sup>2</sup> Gadwyn Sánchez-Félix<sup>2</sup>**

### RESUMEN

*El amiloide es un material proteináceo fibrilar que se deposita en los tejidos en diversas situaciones clínicas; en la piel puede ser hallado con o sin afectación sistémica concomitante. La amiloidosis sistémica asociada a mieloma múltiple tiene un pronóstico sombrío y son las manifestaciones mucocutáneas las primeras en aparecer. Se presenta el caso de un varón de 55 años que consultó por tumoraciones elevadas de superficie lisa en la región perianal.*

**PALABRAS CLAVE.** Amiloidosis, Mieloma múltiple, Región perianal.

### ABSTRACT

*Amyloid is a fibrillar proteinaceous material is deposited in tissues in various clinical situations, the skin can be found with or without concomitant systemic involvement. Systemic amyloidosis associated with multiple myeloma has a poor prognosis and mucocutaneous manifestations are the first to appear. We report the case of a 55 years old patient with high smooth surface tumors in the perianal region.*

**KEY WORDS.** Amyloidosis, Multiple myeloma, Perianal region.

### INTRODUCCIÓN

La amiloidosis representa un grupo de enfermedades caracterizada por el depósito extracelular de fibrillas anormales insolubles, derivadas de la agregación de proteínas plasmáticas mal plegadas. Pueden producirse depósitos de amiloide en muchos órganos (amiloidosis sistémica) o puede afectar a un solo tejido (localizada o amiloidosis órgano-específica).<sup>1,2</sup>

La piel puede afectarse en prácticamente en todos los tipos de amiloidosis, pero en los pacientes con MM la amiloidosis es el resultado del depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina. Este tipo de sustancia amiloide denominada AL también se observa en la amiloidosis sistémica primaria y en la amiloidosis cutánea nodular.<sup>3</sup>

### REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de un varón de 55 años natural y procedente de la ciudad de Lima, con antecedente de enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis de cuatro años de evolución y MM de cadenas ligeras lambda diagnosticado dos años atrás. Recibió tratamiento con ciclofosfamida, dexametasona y talidomida; y posteriormente radioterapia.

Es referido al hospital porque hace ocho meses notó aparición de tumoraciones no dolorosas ni sangrantes en la región perianal. Al examen físico, se evidenció múltiples tumoraciones elevadas de superficie lisa en todo el margen perianal (Figura 1); además, se observó leve macroglosia.

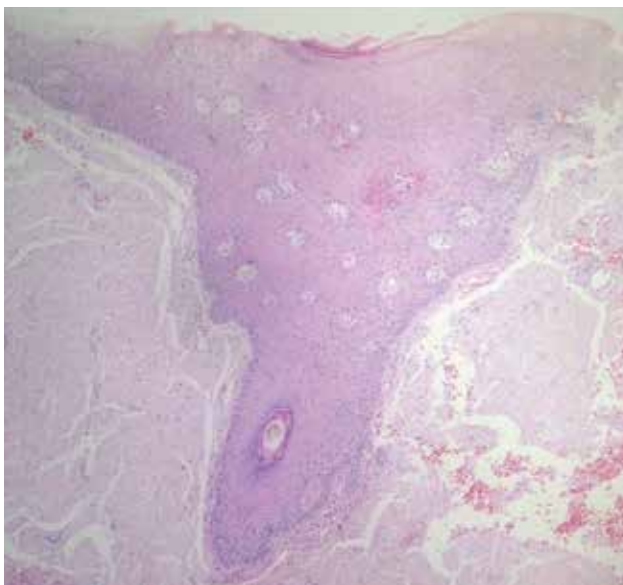
1. Médico residente de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Lima, Perú.  
2. Médico asistente, servicio de Dermatología del HNERM. Lima, Perú.



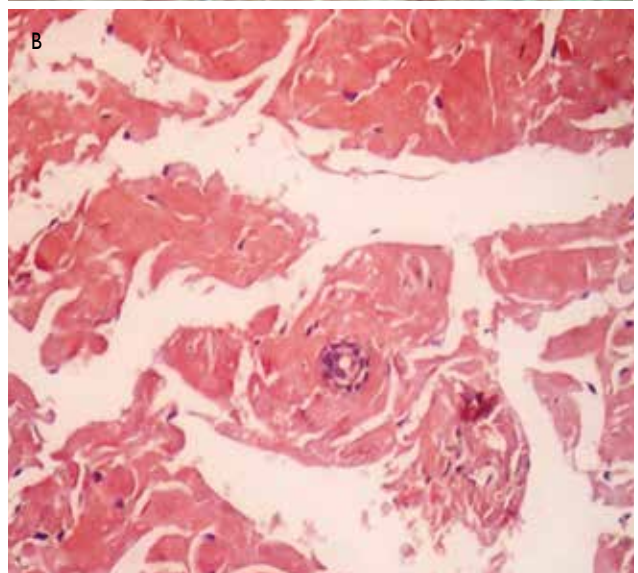
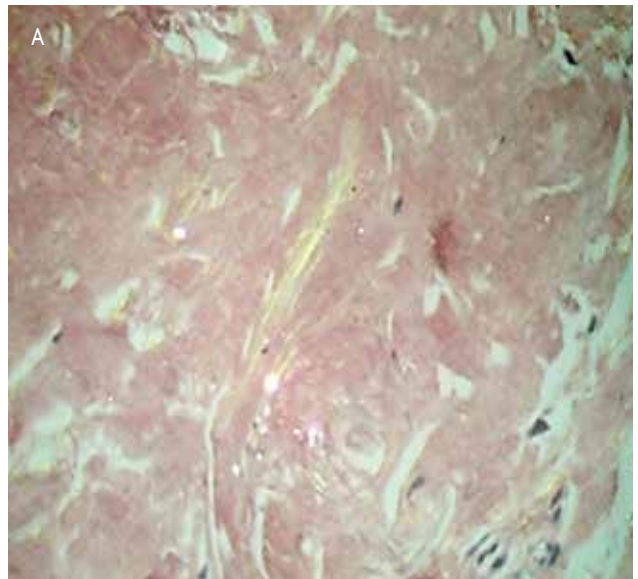
**Figura 1.** Lesiones tumorales elevadas de superficie lisa en el margen perianal.

Entre los datos de laboratorio se obtuvo RPR, Elisa VIH y HTLVI-II no reactivos.

Se realiza la biopsia de la lesión y en los hallazgos histopatológicos se encontró: depósito de material amorfo eosinofílico extracelular en la dermis papilar y reticular; libre de células neoplásicas. (Figura 2). El depósito de material extracelular resultó positivo a la tinción de rojo Congo y frente a la luz polarizada este material de depósito mostró birrefringencia verde manzana (Figura 3).



**Figura 2.** Depósito de material amorfo eosinofílico en la dermis. Hematoxilina-eosina. 10X.



**Figura 3.** Depósito de amiloide. A) Tinción rojo Congo positivo. B) Birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada.

## DISCUSIÓN

La amiloidosis es caracterizada por el depósito extracelular de material proteico fibrilar e insoluble llamado amiloide. La incidencia mundial es de ocho casos por millón de habitantes y generalmente desarrolla patrón de afectación multisistémico.<sup>4</sup>

En 1856, Virchow introdujo por primera vez el término de amiloidosis para designar a un material amorfo que tenía cierta similitud con la celulosa en cuanto a la propiedad histoquímica de teñirse con yodo y ácido sulfúrico.<sup>5</sup>

Las amiloidosis pueden ser sistémicas o localizadas y dentro de ellas existen numerosos subtipos, fundamentalmente, según el tipo de amiloide que se deposita. Los más comunes son los siguientes: los fragmentos de cadenas livianas L kappa o lambda de inmunoglobulinas en la amiloidosis sistémica primaria y en la amiloidosis sistémica asociada a MM (AL); los fragmentos de proteína amiloide sérica A en la amiloidosis sistémica secundaria asociada con trastornos inflamatorios crónicos (AA); y la  $\beta$ 2-microglobulina en la amiloidosis asociada a diálisis.<sup>6,7</sup>

La prevalencia de amiloidosis con MM varía de 13 % a 26 %, y el compromiso mucocutáneo en la amiloidosis primaria asociada a MM se presenta de 29 % a 40 %.<sup>8,9</sup> Frecuentemente se presentan como lesiones hemorrágicas en forma de púrpuras o equimosis en región periorbitaria. Además, pueden presentarse como pápulas, placas o nódulos con apariencia cérea, lisa y brillante, no dolorosos, no pruriginosos en áreas de flexión (párpados, axilas, ombligo). También se han reportado en labios, lengua y mucosa bucal, así como en región retroauricular, inguinal, y a veces en región anogenital.<sup>3,10,11</sup> Las lesiones nodulares en la piel perianal o mucosa vulvar pueden simular a los condilomas acuminados.<sup>11-14</sup>

La clínica cutánea resulta un elemento clave en el diagnóstico temprano y como marcador pronóstico.<sup>6</sup>

El diagnóstico de amiloidosis se establece con el estudio histopatológico de cualquiera de los tejidos afectados, aunque en ausencia de afectación clínica cutánea se recomienda la biopsia de tejido celular subcutáneo de la pared abdominal. La tinción más empleada es el rojo Congo, que produce una tonalidad rojiza al microscopio óptico y una fluorescencia verdosa con la luz polarizada.<sup>5,6</sup>

El tratamiento actual de elección de la amiloidosis AL es la combinación de melfalán con corticoides a altas dosis o con trasplante autólogo de médula ósea. Sin embargo, a pesar del tratamiento el pronóstico sigue siendo sombrío, ya que la supervivencia media de estos pacientes tras el diagnóstico es tan solo de 12 a 15 meses.<sup>6,10</sup>

El paciente del presente caso ha completado su tratamiento quimioterápico, continua en el programa de hemodiálisis y ha descontinuado sus atenciones en el servicio. Se presenta este caso clínico por ser de presentación y localización poco usuales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lachmann H, Hawkins P. Amiloidosis y sus manifestaciones en la piel. En: Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. 7a Edición. Editorial Médica Panamericana 2009; Tomo 3:1257-1265.
2. Sara B. Álvarez-Ruiz, Irene García-Río y Esteban Daudén. Amiloidosis sistémicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:69-82.
3. Requena L, Requena C, Kutzner H. Manifestaciones cutáneas en pacientes con mieloma múltiple. *Actas de Dermatología & Dermatopatología* 2002;2(3-4) p35-50.
4. Falcon B. Afectación Multiorgánica por amiloidosis Primaria. A propósito de un Caso. *Medicritic* 2006; 3(2):61-67.
5. Gonzalo Calero-Hidalgo, Maria Elena Vera-Gordillo. Amiloidosis de compromiso cutáneo *Dermatología Peruana*. Vol 22 (3):151-157.
6. Vega J, Martínez M, Sánchez P, Santos J, Rodríguez M. Manifestaciones cutáneas de la amiloidosis sistémica asociada a mieloma *Med Cutan Iber Lat Am* 2004; 32(5): 211-214.
7. Fich F, Chahuan, Farias M. et al. Manifestaciones cutáneas de amiloidosis sistémica como clave diagnóstica. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2012; 140: 499-502.
8. Bayer-Garner H, Smoller B. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:497-507.
9. Steciuk A, Domp Martin A, Troussard X, et al. Cutaneous amyloidosis and possible association with systemic amyloidosis. *Int J Dermatol* 2002;41: 127-132.
10. Ashley R. Mason; Elise M.J. Rackoff; Ross B. Pollack. Primary Systemic Amyloidosis Associated With Multiple Myeloma: A Case Report and Review of the Literature. *Cutis* 2007;80:193-200.
11. Larissa López, Karla González, Gisela Navarrete, Josefa Novales, Arturo Guarneros, Beatriz Cortés, Gabriel Téllez. Multiple mieloma and systemic amyloidosis. *International Journal of Dermatology*. Volume 47, Issue 2, pages 165-167, February 2008.
12. Buezo G, Peñas P, Firaga J, et al. Condyloma-like lesions as the presenting sign of multiple myeloma associated amyloidosis. *Br J Dermatol* 1996;135: 665-667.
13. Schiera A, Pini M, Pioltelli P, Rossi E, Valente MG, Crippa D. Perianal condyloma-like lesions in multiple myeloma associated amyloidosis. *Eur J Dermatol*. 2004 May-Jun;14(3):193-5.
14. Konig A, Wennemuth G, Soyer H, Hoffmann R, Happle R, Krause W. Vulvar amyloidosis mimicking giant condylomata acuminata in a patient with multiple myeloma. *Eur J Dermatol*. 1999 Jan-Feb;9(1):29-31.

Correspondencia: Dra. Karen Peláez-Castro  
karenp106@hotmail.com

Fecha de recepción: 26 de febrero de 2014.

Fecha de aprobación: 25 de marzo de 2014.

## Nódulo ovoide en lengua

Ovoid nodule in tongue

**Erick A. Bravo,<sup>1,2</sup> Nathaly Bar,<sup>2</sup> Rossana Mendoza<sup>2</sup>**

### RESUMEN DE LA HISTORIA CLÍNICA

Paciente mujer de 61 años de edad, natural y procedente de Chíncha, presenta un curso de enfermedad de seis meses, caracterizado por aparición de lesión asintomática de lento crecimiento en la base de la lengua. Entre los antecedentes de importancia, se encontró hipertensión y diabetes *mellitus* en tratamiento. No reporta historia de alergias ni de transfusiones, ni hábitos nocivos.

### EXAMEN CLÍNICO

Regular estado general, lesión nodular única ubicada en el borde proximal derecho de lengua, de 20 mm de diámetro con un color nacarado y superficie brillante. Figuras 1 y 2.

No se evidenciaron adenopatías submandibulares, el resto del examen físico fue no contributorio

### EXÁMENES AUXILIARES

Lo exámenes de Hemograma, perfil hepático, perfil bioquímico y niveles de IgE resultaron dentro de rangos normales.

### ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

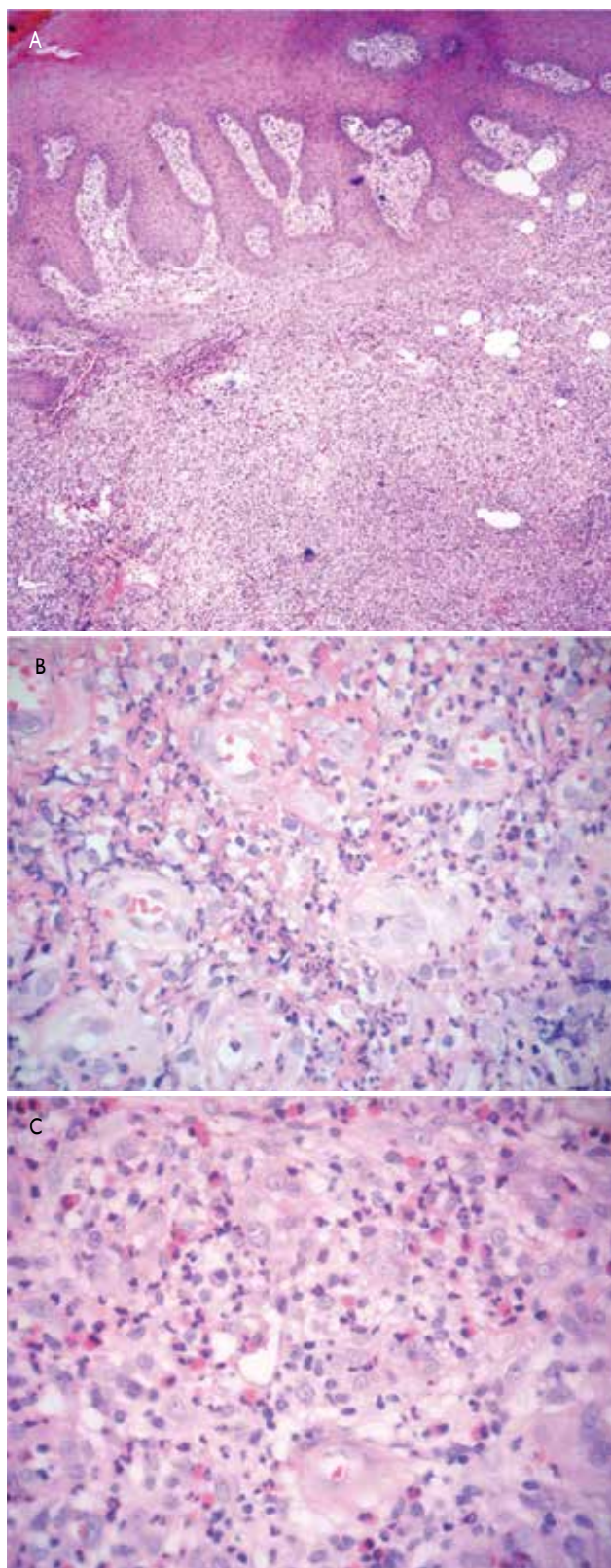
Se realizó una biopsia en cuña. En la histopatología, se observó hiperplasia epidérmica con focos de infiltración linfocítica; a mayor aumento, se encontró proliferación y dilatación de pequeños vasos con estroma compuesto por

infiltrado inflamatorio compuesto por eosinófilos, linfocitos y algunos histiocitos, endotelio prominente, sin presencia de vasculitis.



**Figura 1.** Nódulo en el borde lateral derecho de lengua. A) Lengua dentro de la cavidad oral. B) Lengua en protrusión.

1. Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.  
2. Departamento de Dermatología, Hospital Nacional Luis N. Sáenz. Lima, Perú.



**Figura 2.** A) Hiperplasia pseudopapilomatosa con focos de infiltración linfocítica. B) Capilares con endotelio engrosado (epitelioides) y un estroma mixto compuesto por linfocitos e histiocitos escasos. C) Vasos de pequeño calibre con infiltrado adyacente de eosinófilos y linfocitos.

## EVOLUCIÓN

La paciente fue referida al servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello para la escisión total de la lesión, al año de seguimiento no presentó recurrencia de enfermedad.

## DISCUSIÓN CLÍNICA

La presencia de un nódulo oval de las características de este caso invita a plantear el diagnóstico de un tipo de neoproliferación, principalmente el carcinoma epidermoide, y, a su vez, se tiene como diagnóstico diferencial a la leucoplasia vellosa oral. Dadas las características histopatológicas encontradas, se plantea lesiones de naturaleza inflamatoria reactiva como el granuloma piogénico mucoso y la hiperplasia angioliñoide con eosinofilia, diagnósticos que se discutirán a continuación.

### Carcinoma epidermoide de mucosa oral

Se plantea en primer lugar por presentar características clínicas y epidemiológicas compatibles. La edad más frecuente de diagnóstico es la segunda mitad de la adultez. En publicaciones recientes se alerta de la aparición de estas neoplasias en edades de 50 años o menos, y de pronóstico similar a los carcinomas orales de personas mayores. Existe a su vez relación con el hábito del tabaquismo, consumo de alcohol y la infección por el virus del papiloma humano. La localización del carcinoma epidermoide está bien establecida y existen diferentes estudios donde se reporta de la siguiente manera en orden descendente a su frecuencia de aparición: labio, lengua, encía, piso de boca, paladar.<sup>1,2</sup>

### Leucoplasia vellosa oral

Se presenta como una placa blanca (única o múltiple) no removible, bien delimitada, de aspecto filiforme y corrugado, ubicada principalmente en los bordes laterales de la lengua (bilateral o unilateral). También puede aparecer en la mucosa bucal y labial y menos frecuentemente en piso de boca, paladar blando y mucosa orofaríngea.<sup>3</sup> El aspecto exofítico y blanquecino de la lesión podría remedar un tipo nodular de leucoplasia vellosa, por lo que se considera entre los diagnósticos diferenciales.

### Granuloma piogénico

En sus estadios tempranos puede presentarse como una pápula roja e indolora, que se convierte en una masa tumoral exofítica sésil o pedunculada, con una superficie lobulada o corrugada y que suele estar acompañada de ulceración, sangramiento espontáneo y exudado minucioso.



Su consistencia, color y tamaño varían en función de la data de la lesión; generalmente, es friable y puede llegar a ser firme y fibrosa en la medida que tiene mayor tiempo.<sup>4</sup> En la boca el sitio de mayor aparición fue la zona de la encía vestibular (75 %), en especial la del maxilar superior; otros sitios incluyen labios, lengua, mucosa bucal y paladar duro, por lo que se ingresa también como posibilidad clínica.

### Hiperplasia angiolineoide con eosinofilia

La hiperplasia angiolineoide con eosinofilia de mucosas, se presenta preferentemente en labio superior, evidenciado como un nódulo solitario asintomático aunque también se reportan casos aislados en lengua. Se estima un tiempo de enfermedad de 2,1 años al momento del diagnóstico,<sup>5-7</sup> características que encajan con el cuadro presentado.

### DISCUSIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

En los hallazgos histopatológicos se evidenció hiperplasia pseudopapilomatosa epidermal con focos de infiltración linfocítica en dermis superior y media. Capilares con endotelio engrosado (epitelioide) y un estroma mixto compuesto por linfocitos e histiocitos escasos. Vasos de pequeño calibre con infiltrado adyacente de eosinófilos y linfocitos.

### Carcinoma epidermoide de mucosa oral

El carcinoma epidermoide es un tumor que se caracteriza por la invasión de células epiteliales atípicas desde el epitelio hacia el espesor del tejido conjuntivo, que forman nidos, islotes o columnas, las que recuerdan al tejido que le dio origen.<sup>1</sup> Según la OMS, se pueden presentar los tres tipos histológicos siguientes: bien diferenciado, medianamente diferenciado y pobremente diferenciado.<sup>2</sup> Si bien el caso presentó hiperplasia epidermal, esta no tuvo características neoplásicas ni invasivas, por lo que se es compatible con el cuadro.

### Leucoplasia vellosa oral

La leucoplasia puede presentar un patrón histopatológico variable, desde una hiperqueratosis sin displasia epitelial, hasta una displasia grave con fenómenos de atrofia o hiperplasia epitelial. Los cambios displásicos se gradúan como displasia leve, moderada o grave.<sup>3</sup> Dicho patrón no corresponde en el cuadro actual.

### Granuloma piogénico

Se manifiesta como una masa polipoide, de tejido angiomaso, que protruye por encima de la piel circundante. A menudo, la base de la lesión está rodeada por un collarite de epidermis acantósica. La proliferación vascular capilar

se distingue por tener endotelio prominente,<sup>4</sup> sin embargo, la presencia de eosinófilos en la dermis descarta el diagnóstico.

### Hiperplasia angiolineoide con eosinofilia

El diagnóstico es principalmente histopatológico. La histopatología presenta un componente vascular y otro inflamatorio. Se observa proliferación de capilares con lúmenes irregulares y células engrosadas, dichas células histiocíticas o epitelioideas son características de esta entidad. Se asocia infiltrado inflamatorio de linfocitos y característicamente de eosinófilos presentes en un rango de 5 % a 15 %, y presentes en la histopatología del presente caso.

### DIAGNÓSTICO

El caso presentado se correlaciona con el diagnóstico de hiperplasia angiolineoide con eosinofilia de mucosa oral.

### COMENTARIO

La hiperplasia angiolineoide con eosinofilia es una patología infrecuente, que afecta a individuos de 20 a 50 años con predilección al sexo femenino.<sup>5,6</sup> Se caracteriza por nódulos o pápulas de aspecto angiomaso de 0,5 a 2 cm ubicadas principalmente en región retroauricular, cuero cabelludo y cuello. Usualmente es asintomática aunque puede presentar prurito o presenta etiología desconocida se ha propuesto al embarazo, traumatismos y malformaciones vasculares como posibles desencadenantes.<sup>7</sup>

Actualmente se encuentra catalogada como entidad diferente a la enfermedad de Kimura, que, y se caracteriza por lesiones nódulo-tumorales múltiples en región de cuello, en pacientes de origen asiático y se presenta eosinofilia en sangre periférica, así como incremento de la IgE, compromiso ganglionar y de glándulas salivales.<sup>8</sup>

Se han reportado localizaciones infrecuentes en palmas, axila, genitales, colon, órbita y mucosa oral.

Dentro del diagnóstico diferencial se encuentran el granuloma piogénico, sarcoma de Kaposi, nódulo angiomaso epitelioide, granuloma facial y metástasis cutánea.<sup>14,15</sup>

El tratamiento de elección es quirúrgico, tratamientos alternativos corresponden a infiltración de corticoides, bleomicina, interferón alfa, y radioterapia en lesiones cutáneas extensas.<sup>12</sup> Ninguno de los tratamientos está exento de recidiva. Se ha usado también con pentoxifina oral en pacientes de origen latinoamericano con respuesta favorable.<sup>5,17</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ochsenius G, Ormeno A, Godoy L, Rojas R. Estudio retrospectivo de 232 casos de cáncer y precáncer de labio en pacientes chilenos: Correlación clínico-histológica. *Rev méd Chile* 2003; 131(1): 60-66
2. Meza García G, Muñoz Ibarra JJ, Páez Valencia C, Cruz Legorreta B, Aldape Barrios B. Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México. *Experiencia de cinco años. Avances en Odontostomatología* 2009 25(1) 19-28
3. Escribano-Bermejo M, Bascones-Martínez A. Leucoplasia oral: Conceptos actuales. *Av. Odontostomatol* 2009; 25 (2): 83-97
4. Carranza M, Novales J, Martínez V, Medina A. Granuloma Píogeno. *Dermatología Rev Mex* 2005; 49(3):101-8
5. Mendoza JP, Saldaña LS, Carbone BI, Roggero AR, Vildózola MD. Hiperplasia angioliñoide con eosinofilia. *Dermatol peru* 2003; 13(1): 57-60.
6. Guinovart RM, Bassas-Vila J, Morell L, Ferrándiz C. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: a clinicopathologic study of 9 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(2):1-6
7. Padilla-España L, Fernández-Morano T, Del Boza J, Fúnez-Liébana. Hiperplasia angioliñoide con eosinofilia. Revisión de 7 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(4):353-5
8. Cole CM. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Cutis*. 2013;92(3):110;117-8
9. Mezei MM, Tron VA, Stewart WD, Rivers JK. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(5 Pt 1):734-40
10. Suzuki H, Hatamochi A, Horie M, Suzuki T, Yamazaki SA. A case of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE) of the upper lip. *J Dermatol* 2005; 32(12):991-5
11. Park Y, Chung J, Cho CG. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the tongue: report of a case and review of the literature. *Oral Oncol*. 2002;38(1):103-6
12. Razquin S, Mayayo E, Citores MA, Alvira R. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the tongue: report of a case and review of the literature. *Hum Pathol*. 1991;22(8):837-9
13. Garrido-Ríos AA, Sanz-Muñoz C, Torrero-Antón MV, Martínez-García G, Miranda-Romero A. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia on the tongue. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):e729-31
14. Jacob J, George S, Suchit Roy BR, Dildeepa SN. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia - A case report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;58(3):285-7
15. Bartralot R, Garcia-Patos V, Huetto J, Huguet P, Raspall G, Castells A. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia affecting the oral mucosa: report of a case and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1996; 134(4):744-8.
16. Aggarwal A, Keluskar V. Epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia) in the oral mucosa. *Indian J Dent Res*. 2012;23(2):271-4
17. Caballero CA, Navarrete FG, Martínez JA. Hiperplasia angioliñoide con eosinofilia. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2013; 22(1):27-30

Correspondencia: Erick A. Bravo  
erick70@gmail.com

Fecha de recepción: 26 de febrero de 2014.

Fecha de aprobación: 25 de marzo de 2014.

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

### Acitretina en el tratamiento de linfoma cutáneo de células T

CHEELEY J, SAHN R, De LONG L, PARKER S.  
*Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2013;68:247-54.*

El bexaroteno es el único retinoide aprobado por la FDA para el tratamiento de linfoma cutáneo de células T (LCCT). El acitretina es un retinoide de uso conocido en dermatología para casos de psoriasis y trastornos de la queratinización, que podría ser usado como terapia alternativa en combinación con otros agentes en casos de LCCT que no tengan adecuada respuesta al tratamiento convencional o donde el bexaroteno no sea accesible.

Se realizó un estudio retrospectivo durante el período 2000-2010, se incluyeron 32 pacientes con los siguientes diagnósticos: 29 micosis fungoide, 2 síndrome Sézary y 1 linfoma cutáneo no especificado. Todos ellos habían recibido por lo menos un mes de tratamiento con acitretina solo o concomitante a otros terapias como mostaza nitrogenada, interferón alfa, fotoféresis y fototerapia. La mediana de la edad de los pacientes fue 55 años. En cuanto al estadio de enfermedad, el 3 % se encontraba en estadio IA, 69 % en estadio IB/IIA, 16 % en estadio IIB, 6 % en estadio III y 6 % en estadio IV; 53 % de los pacientes recibieron acitretina a dosis de 25 mg/d, este rango varía entre 10 y 50 mg. Seis pacientes recibieron solo acitretina y 26 pacientes en asociación con otras terapias para el LCCT. El promedio de duración de la respuesta fue de 28 meses (2 meses-11 años).

En total, 59 % (19) de pacientes respondieron al tratamiento especialmente los casos de LCCT en estadios tempranos, 1 paciente tuvo remisión completa y 18 remisión parcial, 25% (8) de los pacientes estabilizaron su enfermedad con un promedio de duración de 8.4 meses y se observó progresión de enfermedad en 16 % (5).

Durante el seguimiento, se observó que cinco de los pacientes que no respondieron al acitretina, a los se les inició bexaroteno oral tampoco se evidenció respuesta alguna, igualmente hubieron dos pacientes que respondieron parcialmente a ambas medicaciones, lo que podría sugerir que el fracaso en el tratamiento con acitretina sería predictivo de una mala respuesta también al bexaroteno.

Se concluye que el acitretina debería ser considerado como terapia en estadios tempranos de micosis fungoide/LCCT y en asociación con otros agentes, por ser un tratamiento potencialmente efectivo y de menor costo.

### Alteraciones oftalmológicas en psoriasis

BERNA K, UMIT D, ALI HAYDAR P, NADIR G.  
*Ocular findings in patient with psoriasis. Int J Dermatol. 2013;52:554-59.*

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta piel, uñas y articulaciones. Aunque existen muy pocos reportes sobre hallazgos oftalmológicos en pacientes con psoriasis, se describe que la afectación oftalmológica ocurre en 10 % de casos, y es más frecuente en quienes desarrollan artritis psoriásica.

Se realizó un estudio descriptivo de casos y controles, en el cual se seleccionaron 100 pacientes con psoriasis y 100 individuos sanos que conformaron el grupo control. Todos se sometieron a una evaluación clínica dermatológica y oftalmológica, mediante el uso de la biomicroscopia, test de Schirmer y tiempo de ruptura lacrimal.

La diferencia estadística de la prevalencia de afecciones oftalmológicas encontrada entre los pacientes con psoriasis y el grupo control fue significativa (58 % y 25 %, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Las patologías más frecuentes son la blefaritis, conjuntivitis, epiescleritis, alteraciones corneales, uveítis anterior y edema macular cistoide.

No se pudo establecer asociación estadística entre el tipo, la extensión y la gravedad de la psoriasis con la frecuencia de alteraciones oftalmológicas.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, se concluye que debería considerarse una evaluación

1. Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.  
Departamento de Dermatología, Hospital Nacional Luis N. Sáenz. Lima, Perú.

oftalmológica de rutina en los pacientes con psoriasis independientemente del tipo o gravedad, asimismo, se sugiere realizar estudios para dilucidar la etiopatogenia de las alteraciones oftalmológicas en la psoriasis.

### Uso de la oxibutinina en hiperhidrosis plantar

**WOLOSKER N, MILANEZ J, KAUFFMAN P, et al.**  
*Use of oxybutynin for treating plantar hyperhidrosis.*  
*Int J Dermatol.* 2013;52:620-23.

La hiperhidrosis plantar es una afección que conlleva frecuentemente a problemas emocionales. Las medicaciones tópicas y la psicoterapia muchas veces no suelen ser efectivas, la aplicación de toxina botulínica es una alternativa eficaz pero temporal y la simpatectomía lumbar una opción radical y efectiva pero asociada a ciertas complicaciones como la aparición de sudoración compensatoria.

Los anticolinérgicos, como parte del arsenal terapéutico para la hiperhidrosis, han sido relegados, debido a los efectos adversos que provocan. La oxibutinina es un anticolinérgico usado en forma segura, para trastornos de la micción, en dosis de hasta 15 mg/d, un efecto colateral observado en estos pacientes es la disminución de la sudoración. Por lo tanto, se consideró realizar un estudio cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la oxibutinina en el tratamiento de la hiperhidrosis plantar así como la satisfacción del paciente.

De enero 2007 a diciembre 2010, 35 pacientes con hiperhidrosis plantar recibieron oxibutinina durante 12 semanas (84 días). Solo 30 pacientes concluyeron el estudio. La dosis inicial fue 2,5 mg/d hasta el octavo día, posteriormente se incrementó a 5 mg/d hasta el día 42 con el compromiso de informar al médico la aparición de cualquier efecto adverso, la dosis final desde el día 43 al 84 fue 10 mg/d. Se evaluó la mejoría de la hiperhidrosis y de la calidad de vida del paciente mediante dos cuestionarios aplicados al inicio y al final del tratamiento respectivamente, se estableció escalas de medición con los puntajes obtenidos en cada caso, para determinar el nivel de mejoría. De los pacientes, 70 % presentaron moderada a gran mejoría de la hiperhidrosis plantar. La calidad de vida antes del tratamiento fue catalogada como muy pobre en 53,4 % de pacientes; después del tratamiento fue considerada mucho mejor y algo mejor en 66,6 % del total. La sequedad de boca, el efecto adverso más frecuente (76,6%), fue más intensa, pero bien tolerada, a dosis mayores (10 mg/d), y no fue causa de abandono de tratamiento en ninguno de los pacientes.

La oxibutinina debería considerarse una opción terapéutica en la hiperhidrosis plantar y previa a la indicación de procedimientos invasivos como la simpatectomía.

### Consumo de alcohol y riesgo de carcinoma basocelular agresivo

**HUSEIN-ELAHMED H, ANEIROS-FERNANDEZ J, GUTIERREZ M, BOTELLA M, ANEIROS J, NARANJO R.**  
*Alcohol intake and risk of aggressive histological basal cell carcinoma: a case-control study.*  
*Eur J Dermatol.* 2012;22(4):525-30.

La agresividad de un carcinoma basocelular (CBC) está definida por el comportamiento invasivo, la extensión subclínica, la recurrencia local y la inadecuada respuesta al tratamiento. Aunque la radiación ultravioleta (RUV) es considerada el principal factor de riesgo de CBC, se describen otros factores ambientales y de conducta que asociados a la radiación ultravioleta conllevan a incrementar el riesgo de desarrollar CBC.

Diversos estudios han descrito una alta prevalencia de quemaduras solares y CBC en consumidores de alcohol. Estudios epidemiológicos también han reportado una asociación positiva significativa entre el riesgo de CBC y la ingesta diaria de alcohol. El mecanismo por el que ocurre esta asociación se debería a que los productos del metabolismo del alcohol generarían especies reactivas de oxígeno, las que potenciarían el daño celular provocado por la RUV, que actúan principalmente en la progresión y comportamiento agresivo del CBC.

Se realizó un estudio prospectivo, conformado por 136 pacientes operados por CBC, confirmado histológicamente, a quienes se les realizó una entrevista relacionada a conocer la cantidad de bebidas alcohólicas que solían consumir normalmente en una semana. Se determinó la agresividad de CBC desde el punto de vista histológico: micronodular, morfeiforme e infiltrativo.

De 38 participantes considerados CBC agresivo, 10 (26,3 %) fueron abstemios, 4 (10,4 %) refirieron tener bajo consumo de alcohol (< 5 unidades bebida estándar por semana -Ube/sem-); 18 (47,5 %), consumo moderado (entre 5 y 10 Ube/sem) y 6 (15,8 %), alto consumo (> 10 Ube/sem). Mientras que, de los 98 pacientes CBC no agresivo, 57 (58,2 %) fueron abstemios; 29 (29,5 %) tenían bajo consumo; 10 (10,2%), consumo moderado y 2 (2,1 %), alto consumo. Se encontró una asociación significativa positiva entre el consumo de alcohol y el CBC agresivo (P = 0,028; OR: 1,32; IC95%: 1,14-1,53).

De acuerdo a los resultados, el consumo de alcohol puede estar relacionado con una alta incidencia de subtipos agresivos de CBC.

# Información a los autores

**Dermatología Peruana** se reserva el derecho de publicar solo los trabajos aprobados por el Comité Editorial y hacer modificaciones, en la forma, para preservar el estilo de la revista. Se respetará el orden de recepción.

Los editores no se responsabilizan por las expresiones y conceptos vertidos en los trabajos donde se precisa el autor

El autor principal remitirá el trabajo en el que deberá expresar claramente la autoría, transferencia de derechos de edición y su dirección postal. El Comité Editorial comunicará la aceptación. El autor(es) conservará(n) una copia en razón de que los trabajos presentados no serán devueltos.

El trabajo será remitido al Comité Editorial en original y, en formato A4, con márgenes mínimos de 2,5 cm en una sola cara, a doble espacio, sin enmendaduras, numeradas en forma consecutiva. No excederá el número de páginas establecido para cada tipo de sección; las tablas e ilustraciones, serán adjuntadas en hoja aparte al final del manuscrito.

Solo se usará abreviaturas estándar; deben ser evitadas en el título y en el resumen. Utilizar la palabra completa seguida de la abreviatura entre paréntesis en la primera mención de esta.

## **DERECHOS DE REPRODUCCIÓN (©)**

Sociedad Peruana de Dermatología

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS EN LA CONDUCTA Y REPORTE DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Autoría y contribución**

#### **AUTORÍA**

Un autor es considerado como alguien que ha realizado una contribución intelectual substancial para la realización del estudio.

El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas recomienda los siguientes criterios para determinar autoría de un trabajo:

- Contribuciones substanciales en el concepto y diseño, o recolección de datos, o análisis e interpretación de datos.
- Diseño del artículo o revisión crítica importante para el contenido temático.
- Aprobación final de la versión para ser publicada

Los autores deben cubrir los tres criterios para ser considerados como tales. El financiamiento, recolección de datos o supervisión general por sí solas no justifican la autoría de un estudio. Cuando se realiza un estudio multicéntrico se debe identificar a las personas que toman completa responsabilidad por el manuscrito. Al enviar un estudio de autoría grupal se debe especificar el nombre del grupo así como el

listado de los miembros del mismo que se consideren autores y el autor correspondiente deberá estar preparado para explicar el por qué de la selección y orden de los mismos. Otros miembros del grupo o colaboradores serán listados en los Agradecimientos. Todos los autores deben haber participado de manera suficiente para aceptar responsabilidad pública por el estudio.

No es rol de los editores hacer decisiones sobre autoría/contribución o ser juez en los conflictos de intereses relacionados a autoría.

### **Contribuidores listados en Agradecimientos**

Todas las personas que hayan contribuido al estudio pero no completan los criterios de autoría deberán ser listadas en la sección de Agradecimientos. Por ejemplo personas que contribuyeron con apoyo técnico, ayuda de redacción, o un departamento que otorgó apoyo general, o financió el estudio.

Personas que contribuyeron de manera significativa pero que no cubren los criterios de autoría deben ser listadas bajo títulos de "Investigador Clínico" o Investigador Participante" y sus funciones o contribuciones ser descritas, como por ejemplo "ayudó como consejero científico", "revisión crítica del diseño del estudio", "recolección de datos" o "atención de pacientes del estudio".

### **Conflictos de intereses**

Los conflictos de intereses existen cuando un autor o la institución en la que trabaja, el revisor o el editor tienen una relación financiera o personal que puede influenciar inapropiadamente sus acciones.

En orden de evitar dichos conflictos se requiere del autor el envío de los nombres de aquellas personas que hayan colaborado en la investigación bien sea de manera sustancial o solo como asesores, así como las instituciones a las que pertenecen los investigadores y/o de donde hayan obtenido financiamiento. En el caso que alguna institución subvencionadora del estudio obtenga beneficio alguno con los resultados de tal se exigirá del autor una declaración jurada donde afirme: "su acceso a todos los datos y la plena responsabilidad por la integridad de los mismos y la legitimidad del análisis". Si el autor considera que pueda haber algún tipo de conflicto de intereses debe hacerlo saber al editor junto al envío del manuscrito.

### **Privacidad y confidencialidad**

Los pacientes tienen derecho a su privacidad, la cual no debe ser infringida sin su consentimiento previo, es por ello que se recomienda a los autores no develar información que pudiera identificar al paciente, bien con el nombre o

las iniciales de este o el número de Historia Clínica o código de exámenes auxiliares, entre otros. En caso que se considere trascendental el material que pueda identificar al paciente (ej. fotografías) se deberá tener el consentimiento del paciente o tutor para su publicación. Se debe buscar mantener en el anonimato la identidad de los pacientes, enmascarar los ojos con una barra negra no se considera protección de dicho anonimato.

### **Protección de los derechos de los sujetos de estudio**

En el caso de que los sujetos de estudio sean personas, los autores deben especificar que los procedimientos realizados fueron previamente aprobados por un comité de ética y según los estándares de la Declaración de Helsinki. En caso de dudas los autores deben explicar el porqué de sus procedimientos y demostrar que un comité de la institución revisó y aprobó la realización del estudio.

### **Publicación redundante**

Dermatología Peruana, con la intención de respetar las bases de las leyes internacionales de copyright, conducta ética y costo beneficio del empleo de recursos, no publica artículos previamente reportados en otras revistas. Esto no incluye artículos rechazados por otras revistas o un reporte completo que siga a una investigación preliminar.

### **EXTENSIÓN Y PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO**

Los manuscritos presentados deben ser enviados con la siguiente información:

- Título y autor. En esta parte señale el título en forma concisa pero explícita, si es necesario, agregar un subtítulos, ambos en castellano e inglés. Además, debe consignarse claramente el nombre completo del autor(es), su grado académico más importante, afiliación institucional y dirección para correspondencia, debe incluir Nombre completo, mayor grado alcanzado, dirección, teléfono, fax, correo electrónico.
- Resumen y palabras claves en castellano e inglés. Es imprescindible exponer el texto en forma concisa, los objetivos, los procedimientos básicos, hallazgos, principales conclusiones, con énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No debe excederlas 250 palabras. Consignar de 3 a 10 palabras claves, las cuales son frases cortas en inglés y castellano con el fin de facilitar la indexación del trabajo. Se recomienda utilizar las descripciones en ciencias de la salud de DeCD del Bireme, basada en la Medical Subjects Headings (MeSH)® Index Medicus; si los términos no se ubican en estas listas, usar las expresiones corrientes.

- Ilustraciones, envíe las diapositivas o fotografías originales, a color o en blanco y negro; solo se publicará el material de buena calidad fotográfica. Debe indicarse claramente el lado superior e inferior, así como la leyenda de cada ilustración.

- Referencias bibliográficas. Las Referencias deben ser numeradas consecutivamente en números arábigos, en el orden en que son mencionadas en el texto, tablas y leyendas. En el caso de las referencias de tablas y figuras se seguirá la secuencia según la primera identificación de la tabla o figura en el texto. La lista de referencias bibliográficas se acompañará en hojas aparte, al final del artículo, y se enumerarán consecutivamente según el orden de su aparición en el texto, ajustándose la forma de presentación a las normas dadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org/index.html>).

Los títulos de revistas deben ser abreviados según el estilo usado en Index Medicus. También se puede consultar la lista de Revistas indexadas en Medline, se puede acceder a ella a través de la página web de la Librería Nacional de Medicina (*Library's web site*).

Se invita a los autores a consultar la página de la National Library of Medicine's Citing Medicine, donde se recomienda más detalladamente los formatos de citación.

A continuación se presenta algunos ejemplos.

- Libros: Benett EG ed. *Fundamentals of Cutaneous Surgery*. Washington DC: Mosby Company, 1998; 532-5.
- Capítulos de libros: Ramos W, De Amat F, Galarza C, Ortega-Loayza AG. Cutaneous arsenicism in Latin America: a public health problem. En: Gosselin JD, Fancher IM. *Environmental Health Risks: Lead Poisoning and Arsenic exposure*. New York: Nova Publishers; 2009.
- Artículos de revistas: Galarza C, Gutiérrez EL, Ramos W, Tello M, Ronceros G, Alvizuri S, et al. Endemic pemphigus foliaceus in a pregnant woman. Report of one case. *Rev Med Chil*. 2009; 137:1205-8.
- Pagina web: Gobierno de Australia. *Cancer in Australia 2001* [Documento en Internet]. Sydney: Australian Institute of Health and Welfare; 2004 [Fecha de acceso: Abril 2009] disponible en: <http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/10083>
- Tesis: Murry BP. *The role of heparanase in malignant melanoma and the Development of a brain slice model to study mechanisms of brain metastatic melanoma in vivo* [Tesis para optar el título de Master en Ciencias].

Louisiana: Louisiana State University; 2005.

- Fuente de financiamiento: deben incluirse siempre, en caso que no se haya recibido financiamiento, se tendrá que indicar 'autofinanciado'.

- Agradecimientos: Siempre que sea necesario.

## SECCIONES DE LA REVISTA

Las secciones de la revista comprenden Trabajos de Investigación, Investigaciones cortas, Artículos de Revisión, Comunicaciones Breves, Reseña de Libros, Revista de Revistas y Cartas al Editor.

La extensión máxima es de 2 500 palabras para Artículos de Investigación, 1 500 para investigaciones cortas y comunicaciones breves, 3 000 palabras para Artículos de revisión y 1 000 para Reseña de Libros, Revista de Revistas y Cartas al Editor; contados desde el título.

En lo posible se debería enviar un máximo de cuatro fotos y cinco tablas y/o gráficos por artículo.

## Trabajos de investigación

En esta sección se incluye trabajos de investigación sobre aspectos clínicos, terapéuticos y/o de laboratorio, debe incluir:

- Introducción, señala la sustentación, los objetivos y el propósito justificación del estudio.
- Material y Métodos, describe en forma concisa el objeto del estudio, se señala los métodos y procedimientos para la replicación y reproducción de los resultados; debe detallar el método estadístico empleado; si menciona medicamentos, instrumentos equipos médicos con nombres comerciales, deben ser señalados con ® seguido del nombre genérico respectivo.
- Resultados, presentarlos en secuencias lógicas, no repetir los datos de los cuadros, ilustraciones o ambos. Destaque los más importantes. No más de seis tablas y/o figuras en hojas separadas con la numeración y el título en la parte superior y la leyenda o explicación en la parte inferior. Los dibujos a mano alzada son inaceptables.
- Discusión, aborda solo los aspectos nuevos más importantes relacionados con otros trabajos, incluye las conclusiones concordantes con los objetivos del trabajo. Si se justifica, proponer nuevas hipótesis e incluir recomendaciones.
- Referencias bibliográficas en máximo de 25.

## Investigaciones cortas

Estos artículos son resultados de investigación, pueden incluirse avances preliminares de investigaciones que por su importancia requieren una rápida publicación, estos deberán estar redactados hasta en diez páginas (sin

contar tablas y figuras). El resumen en español e inglés es no estructurado y tiene un límite de 150 palabras con tres a cinco palabras clave. Contiene una introducción, materiales y métodos, resultados y una discusión concisa. Puede incluirse hasta cuatro tablas o figuras y no más de 15 referencias bibliográficas.

## Artículos de revisión

Versan sobre temas importantes, pueden incluir con ilustración casuística propia y según su trascendencia ser de mayor extensión que los Trabajos de investigación.

## Comunicaciones breves

Refieren hallazgos, novedades, hechos o casos médicos con relación a mecanismos de la enfermedad o experiencias clínicas que contribuyan al diagnóstico, tratamiento, etiología y epidemiología de las enfermedades. Se presentan en forma concisa.

## Cartas al editor

Los lectores podrán formular preguntas, observaciones o compartir experiencias breves relacionadas a los trabajos publicados.

## RESUMEN DE DOCUMENTOS REQUERIDOS

- Artículo original
- Título y autor: Título del artículo. Nombre completo grado académico y afiliación institucional. Dirección postal, teléfono y dirección electrónica del autor.
- Resumen y palabras claves en castellano y en inglés.
- Referencias bibliográficas
- Tablas y figuras; apropiadamente marcadas.
- Leyendas.

## CORRESPONDENCIA

El autor correspondiente será el responsable primario de comunicarse con la revista y nexos con el resto de autores. Se recibirán cartas de los lectores sobre temas de actualidad o artículos previamente publicados, dando la oportunidad, en caso se trate de una investigación, al autor de responder los comentarios o preguntas planteadas. La revista se guarda el derecho a editar las correspondencias respecto a gramática y extensión a fin de ajustar su tamaño a los efectos de la publicación.

## SUPLEMENTOS

Los Suplementos son un grupo de artículos relacionados al mismo tema, que se publican de manera separada del número regular. Cuando se crea conveniente se decidirá publicar los artículos en un suplemento especial en lugar del número original, según el tema de este. Se informará previamente al autor.

**POR QUE LA RADIACIÓN  
ES UN PROBLEMA DE TODO EL AÑO**

**NUEVAS CREMAS  
PROTECTORAS SOLARES**

# Baby Fotocrem<sup>®</sup>-p Fotocrem<sup>®</sup>-p

Formulados especialmente  
para pieles sensibles y delicadas.  
Fotoprotección con pantalla y filtro solar.  
No contiene perfumes. Hipoalergénico.



**SPF  
50+**





**PROTECCIÓN  
UVA/UVB**



# Sheer Hydration SPF35

Neoglucosamine®  
Phytol®

Rápida y Eficaz terapia hidratante durante el uso y tratamiento de Antiacnéicos Orales

-  Estimula la producción de Ácido Hialurónico.
-  Restaura e hidrata la piel después del uso de antiacnéicos orales (isotretinoína)
-  Ayuda a disminuir la proliferación de P. acnes.
-  Loción ligera con SPF 35.



**NeoStrata®**  
Ciencia para una piel perfecta

# Problem Dry Skin Cream (PDS)

Mandélico, Maltobiónico, Gluconolactona, Glicólico

Solución Eficaz en problemas de queratosis, hiperqueratosis y xerosis

- ✓ Reduce la aspereza y resequead de la piel
- ✓ Regenerador Dérmico
- ✓ Normaliza la Epidermis y el espesor del Estrato Córneo
- ✓ Eleva al máximo los niveles de hidratación



Antes



Después



**NeoStrata®**  
Ciencia para una piel perfecta

**4**

Componentes altamente eficaces:

- Quassia Amara ■ Glicerina
- Nicotidamida ■ Sorbitol

**3**

Productos adaptados a la necesidad de su paciente:

- Quasix Gel ■ Quasix Crema
- Quasix Crema SPF 30

**2**

Aplicación diaria:

- Mañana y Noche

**1**

Eficaz Alternativa Innovadora en el Tratamiento de Rosácea

# La Solución Efectiva en Rosácea



**Quasix®**



Life Science Investments Ltd