

# DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA



VOLUMEN 14 Nº 1  
ENERO-ABRIL 2004

#### EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- Antibióticos sistémicos en dermatología  
Primera parte: Betalactámicos – Carbapenems– Aminoglucósidos - Macrólidos

#### ARTÍCULO ORIGINAL

- Psoriasis y hallazgos de artropatía inflamatoria en la clínica Chíncha Essalud - Lima
- Relación entre pitiriasis rosada y títulos séricos de antiestreptolisina o (ASO)
- Tiña incógnita en dermatología laboral

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Péptidos antimicrobianos cutáneos
- Síndrome de hipersensibilidad

#### COMUNICACIONES BREVES

- Linfoma cutáneo primario de células B
- Pilomatrixoma: Presentación inusual

#### CORRELATO CLÍNICO PATOLÓGICO

- Placas infiltradas eritematosas faciales recurrentes

#### INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

## EDITORIAL

El uso de sustancias para el tratamiento de las enfermedades se remonta a etapas prehistóricas. En tiempos remotos el hombre usó plantas, sustancias minerales y derivados animales para tratar de curar sus dolencias. Pero es recién a principios del siglo XX, cuando Erlich desarrolla su "bala mágica" contra la sífilis mediante la síntesis y ensayo de cientos de sustancias, que se inicia la obtención mediante métodos científicos de los miles de medicamentos que se usan actualmente.

Laboratorios farmacéuticos, universidades, entidades científicas y otras instituciones sintetizan y descubren miles de nuevos compuestos para el tratamiento de diversas afecciones; algunas de ellos llegan al mercado para su uso y a lo largo de los años los médicos disponen de una gran diversidad de medicamentos para curar o aliviar los males de los seres humanos.

Como contrapartida cada vez es más frecuente la aparición de reacciones adversas a estas drogas, que tienen en su gran mayoría una expresión a nivel cutáneo. A pesar de que estas reacciones presentan tasas bajas en general (1/1000), algunos medicamentos de uso habitual como las penicilinas semisintéticas y el trimetoprim sulfametoxazol las producen con mucha mayor frecuencia (50/1000); asimismo son mucho más frecuentes en pacientes infectados con el VIH y el virus de Epstein Barr. Son una de las primeras causas de consulta dermatológica, de ahí la importancia de familiarizarnos con su cuadro clínico y manejo terapéutico.

La patogenia de estas reacciones, en su gran mayoría, es poco conocida y por lo general

tiene una base no inmunológica, como la urticaria por aspirina; aunque algunas veces puede tener un mecanismo inmunológico, siempre hay que considerar el metabolismo del medicamento, el estado inmunológico, coexistencia de enfermedades y administración de otros fármacos.

Las manifestaciones cutáneas de estas reacciones adversas son sumamente variadas y pueden incluso simular la presencia de una serie de afecciones bien caracterizadas. Pueden ser simples, sin síntomas sistémicos; o complejas, con ellos. Dentro de esta gran variedad las reacciones más frecuentes son las exantematosas (morbiliformes o escarlatiniformes) que pueden ser simples o complejas, y que se denominan también síndromes de hipersensibilidad, frecuentemente relacionados a la administración de anticonvulsivantes o sulfonamidas de vida prolongada y que conllevan una considerable mortalidad. Un importante artículo de la presente edición constituye una magnífica revisión de este cuadro.

En ocasiones se puede observar pseudolinfomas inducidos por drogas debidos en su mayoría a anticonvulsivantes, sulfas, dapsona y antidepresivos; urticaria /angioedema por mecanismos inmunológicos (penicilina) y no inmunológicos (aspirina, AINES, radiocontrastes, opiáceos, tubocurarina, polimixina B); síndrome del hombre rojo inducido por vancomicina intravenosa; reacciones por fotosensibilidad ya sea fotoalérgicas, fototóxicas, liquenoides y pseudoporfirínicas ocasionadas frecuentemente por AINES, sulfas, tiazidas, sulfonilureas, quinina, quinidina, tetraciclinas, amiodarona, furosemida, ácido nalidíxico, piridoxina.



Los anticoagulantes pueden ocasionar necrosis cutáneas y otros medicamentos pueden ocasionar necrosis en las áreas de inyección, las intramusculares dando lugar al denominado *embolia cutis medicamentosa* o *síndrome de Incola*; y las endovenosas pueden extravasarse provocando necrosis tisular local. El exantema pustuloso generalizado es una reacción poco frecuente, ocasionado en su mayoría por beta lactámicos, macrólidos y mercurio. Otro efecto indeseable es la pigmentación inducida por fármacos teniendo como sustento ya sea un mecanismo post inflamatorio o por depósito del medicamento, siendo la minociclina una de las causantes del problema así como los antimaláricos, la quinidina, quinacrina, amiodarona, clofamicina, zidovudina, clorpromacina, imipramina, oro, plata, bismuto, arsénico y quimioterápicos.

La vasculitis leucocitoclástica puede ser causada por multitud de medicamentos y una reacción similar a la enfermedad del suero, pero sin la presencia de complejos inmunes, se ha documentado con el empleo de cefaclor. Las reacciones fijas a drogas son frecuentes y presentan una clínica característica, se deben mayormente a AINES (especialmente pirazolonas y naproxeno), sulfonamidas, barbitúricos, tetraciclinas, fenolftaleína. Las reacciones liquenoides también son posibles como expresión de una reacción adversa a medicamentos.

Cuadros graves y que pueden causar apreciable mortalidad, como las reacciones de hipersensibilidad a anticonvulsivantes y sulfas, son las reacciones ampollosas, cuyas formas más graves son el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, que afortunadamente son extremadamente raras (0.4

a 1.2 por millón de personas y por año) siendo los fármacos mayormente implicados las sulfas, el fansidar, pirimetamina, carbamazepina, penicilinas, AINES y alopurinol. Los quimioterápicos usados en el tratamiento de diversas neoplasias pueden ocasionar diversas reacciones dermatológicas: alopecias, púrpura, erosiones orales, reacciones agudas de hipersensibilidad, eritema acral, hidradenitis neutrofilica ecrina, hiperpigmentación, etc.

Los mercuriales pueden ocasionar la acrodinia, el bromo y el yodo una variedad de manifestaciones a nivel de la piel. Finalmente es muy importante tener en cuenta los efectos adversos causados por los corticoides tanto de uso tópico como sistémico que pueden ocasionar una variada gama de alteraciones dérmicas: atrofia, estrías, telangiectasias, fragilidad cutánea, púrpura, pústulas, dermatitis perioral, rosácea, hipopigmentación, cambios cushingoides, dermatitis alérgica de contacto, atrofia subcutánea, etc.

Esta enumeración, seguramente incompleta, tiene por objeto llamar la atención de los lectores para mostrar la enorme cantidad de manifestaciones adversas que pueden ocasionar los medicamentos y que deben obligarnos a considerar que ante cualquier cuadro dermatológico, no debemos dejar de pensar que podamos encontrarnos ante una de estas reacciones adversas, en especial en aquellos enfermos que por la índole de sus dolencias o por encontrarse en edad avanzada, requieren de tratamientos múltiples, que hacen mucho más probable el desencadenamiento de este tipo de reacciones.

Arturo Saettone L.

# ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS EN DERMATOLOGÍA

## Primera parte: Betalactámicos – Carbapenems– Aminoglucósidos - Macrólidos

### SYSTEMIC ANTIBIOTICS IN DERMATOLOGY

#### Part 1: Betalactamics – Carbapenems–Aminoglycosides - Macrolides

Leonardo Sánchez Saldaña\*, Eliana Sáenz Anduaga\*\*, Julia Pancorbo Mendoza\*\*\*, Patricia Lanchipa Yokota\*\*\*, Robert Zegarra Del Carpio\*\*\*

### INTRODUCCIÓN

La era de los agentes antimicrobianos se inicia a principios de 1935 con el descubrimiento de las sulfonamidas por Domagk. En 1940, Ernest Chain y Howard Florey demostraron que la penicilina observada por Alexander Fleming en 1929 podía convertirse en una sustancia quimioterápica efectiva<sup>(1)</sup>. La llamada "Edad de Oro" de los antibióticos comienza en 1941 con la producción a gran escala de la penicilina y su empleo en la práctica clínica<sup>(2)</sup>. Durante los siguientes años las investigaciones se centraron fundamentalmente alrededor de las sustancias antibacterianas de origen microbiano denominadas antibióticos. En 1942, Gardner y Chain descubren los macrólidos al describir la pricomicina, primer antibiótico de este grupo; siguió el desarrollo de la estreptomocina, tetraciclina, cloranfenicol y eritromicina en 1950. Estas sustancias fueron originalmente aisladas de filtrados de medios de cultivo, en los cuales habían crecido mohos (*Streptomyces*). El desarrollo de las modificaciones químicas de las moléculas por biosíntesis, constituyó un método importante en el desarrollo de medicamentos. Aparecen la ampicilina y metilicina a inicios de 1960, los aminoglucósidos y las cefalosporinas a finales de 1960. En la década de 1970 se desarrollan las penicilinas y cefalosporinas de se-

gunda generación y a inicios de 1980, las cefalosporinas de tercera generación. Las quinolonas, carbapenems, monobactámicos inhibidores de betalactamasas aparecen a finales de los 80. Los macrólidos, nuevas quinolonas y nuevas combinaciones: inhibidores antibióticos beta-lactam y betalactamasas<sup>(3)</sup> se obtienen al inicio de 1990 y a mitad de 1995 aparecen las cefalosporinas de cuarta generación. En la historia de estos fármacos, algunos mantienen su vigencia a pesar de los años, como la penicilinas y tetraciclinas, mientras otros ya no se utilizan. Desde el primer ensayo clínico que se hizo el 12 de Enero de 1941, los avances en la terapia antimicrobiana no han cesado debido a la introducción de nuevas moléculas con menos efectos secundarios, mejor tolerancia y comodidad de posología, nuevas formas de prescripción, indicaciones y continuo cambio del patrón de susceptibilidad bacteriana a los antibióticos<sup>(1,4,5)</sup>.

Las infecciones bacterianas de la piel constituyen motivo frecuente de consulta en la práctica diaria del dermatólogo, su diagnóstico es fundamentalmente clínico. Lo ideal es la confirmación microbiológica. El diagnóstico correcto permitirá elegir el antibiótico eficaz<sup>(6,7)</sup>.

### ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son un amplio grupo de sustancias químicas producidas por varias especies de

\* Jefe del Departamento de Dermatología Hospital Militar Central (HMC)

\*\* Médico asistente del Departamento de Dermatología del HMC

\*\*\* Médico Residente de Dermatología del HMC



microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos), que suprimen el crecimiento de otros microorganismos, y originan su destrucción. En los últimos tiempos, el uso del término se ha ampliado para incluir compuestos sintéticos como las sulfonamidas y las quinolonas, que presentan también actividad antimicrobiana<sup>(8,9)</sup>.

Los antibióticos tienen indicaciones precisas en dermatología: Infecciones primarias de la piel y tejidos blandos, enfermedades de transmisión sexual y dermatosis sobre-infectadas. La mayoría de estas infecciones cutáneas siguen respondiendo bien a los antibióticos clásicos; sin embargo es necesario conocer y emplear los nuevos antibióticos por el incremento de las infecciones por bacterias gram-positivas, aumento de las resistencias bacterianas, cambios en la patogenicidad de algunos microorganismos, comodidad de la posología, mejor tolerancia y menos efectos secundarios<sup>(5,7)</sup>.

### CRITERIOS BÁSICOS PARA ELEGIR UN ANTIBIÓTICO

La finalidad del tratamiento antimicrobiano es destruir o inhibir el crecimiento del microorganismo patógeno infectante sin causar daño en el huésped, por lo que debe haber una interacción entre el huésped infectado, el microorganismo y el antibiótico que se va a usar<sup>(2)</sup>. Los criterios más importantes a considerar en la elección de un antibiótico son<sup>(2,10)</sup>:

1. El huésped: edad, embarazo, condiciones previas del paciente
2. La actividad microbiológica o sensibilidad del germen
3. El espectro de acción
4. La posibilidad de alcanzar niveles séricos o humorales adecuados de antibióticos
5. La tolerancia a los antimicrobianos
6. La farmacocinética del antibiótico
7. Las reacciones adversas del antibiótico
8. Las interacciones de los antibióticos con otras drogas
9. Disponibilidad del antibiótico
10. El costo relativo del antibiótico.
11. La vía de administración.

### ERRORES FRECUENTES EN EL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los errores más frecuentes en el uso de los antibióticos son<sup>(11)</sup>:

1. Diagnóstico inadecuado
2. Iniciar el tratamiento antibiótico sin diagnóstico etiológico
3. Elección inadecuada del antibiótico

4. Prescribir un antibiótico de amplio espectro cuando es suficiente uno de espectro limitado.
5. Uso en dosis inadecuada
6. Uso por tiempo muy corto o muy prolongado
7. Usarlo como profiláctico en situaciones no recomendadas
8. Usarlo en combinaciones inadecuadas con otros antibióticos
9. Pretender resolver con antibióticos problemas que exigen otro tratamiento
10. No discontinuar el antibiótico frente a la aparición de una reacción adversa
11. Elegir antibióticos de pobre absorción intestinal para tratar infecciones cutáneas
12. No tener en cuenta las interacciones con otros medicamentos
13. Utilizar antibióticos nuevos sin experiencia personal
14. No evaluar los riesgos potenciales de sus efectos secundarios
15. Elegir un antibiótico sin evaluar el estado general del paciente
16. No tomar en consideración el aspecto económico del antibiótico.

### CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Actualmente disponemos de una amplia gama de agentes antimicrobianos sistémicos. Se clasifican en los siguientes grupos:

1. Según la acción del antibiótico sobre la bacteria
  - a. Bacteriostáticos:  
Inhiben la multiplicación bacteriana
    - Anfenicoles
    - Lincosaminas
    - Macrólidos
    - Sulfamidas
    - Tetraciclinas
  - b. Bactericidas:  
Poseen la propiedad de destruir la bacteria.
    - Betalactámicos
    - Aminoglucósidos
    - Glicopéptidos
    - Quinolonas
    - Rifampicinas.
2. Según el mecanismo de acción sobre la bacteria (2,8)
  - a. Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular.  
Afectan la formación del polímero peptidoglicano que conforma la estructura de la pared bacteriana:



- Penicilinas
  - Monobactámicos: aztreonam, carumonam, tigemonam
  - Carbapenem: Imipenem, meropemem
  - Cefalosporinas
  - Vancomicina
  - Fosfomicina
  - Bacitracina
  - Teicoplanina
- b. Antibióticos que ejercen su acción a través de la membrana celular y afectan su permeabilidad:
- Polimixinas
  - Colistinas
  - Anfotericina B
- c. Antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas a nivel ribosomal:
- Los que actúan sobre la subunidad 30s
    - Aminoglucósidos
    - Aminociclitolides
    - Tetraciclinas
  - Los que actúan sobre la subunidad 50s
    - Macrólidos
    - Lincosamidas
    - Anfenicoles
- d. Antibióticos que inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos
- Quinolonas
  - Rifampicinas
- e. Antibióticos antimetabolitos:
- Antagonizan los pasos metabólicos en la síntesis del ácido fólico.
- Trimetroprima
  - Sulfonamidas
3. Clasificación según su estructura química
- a. Betalactámicos
    - Penicilinas
    - Cefalosporinas
    - Monobactámicos
  - b. Carbapenems
  - c. Aminoglucósidos
  - d. Macrólidos
  - e. Tetraciclinas
  - f. Lincosaminas
  - g. Quinolonas
  - h. Sulfonamidas
  - i. Rifamicinas
  - j. Cloranfenicoles
  - k. Antibióticos péptidos
  - l. Otros: Metronidazol, Acido Fusídico, Nitrofuranos

## I.- PENICILINA

Las penicilinas constituyen un amplio grupo de antibióticos importantes con actividad bactericida descubiertos en 1929, fueron los primeros antibióticos usados en la terapéutica a partir de 1941. Originalmente se obtuvieron de una mezcla de penicilinas conocidas como F,G,K y X de cultivos de un hongo, el *Penicillium notatum*, y posteriormente de otros hongos del género *Penicillium* y *Aspergillus*. Todos tienen un núcleo químico común, el ácido 6-aminopenicilínico, que con diferentes modificaciones origina las distintas penicilinas, que se clasifican en el Cuadro No 1<sup>(8,12)</sup>.

### Mecanismos de acción

El mecanismo de acción de las penicilinas es por inhibición de la biosíntesis de mucopéptidos de la pared celular, siendo más efectiva durante la multiplicación activa de la bacteria, teniendo efecto bactericida a las dosis adecuadas.

### Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia se deben a:

- a. Hidrólisis enzimática por las beta-lactamasas
  - En las bacterias gram-positivas mediadas por plásmidos
  - En las bacterias gram-negativas mediadas por plásmidos o cromosomas
- b. Falla por alcanzar los receptores
  - En las bacterias gram-negativas, alteraciones en las propiedades de las membranas
- c. Cambios en las proteínas fijadoras

Los antibióticos más utilizados en dermatología dentro del grupo de las penicilinas naturales son: Penicilina G (penicilina procaínica y penicilina benzatínica), fenoxipenicilina o penicilina V. Tienen un espectro que incluyen espiroquetas, estreptococos hemolíticos y viridans, enterococos, neisserias, un elevado número de bacterias anaeróbicas y la mayoría de clostridios. Existe una alta tasa de resistencia por lo que sus indicaciones en dermatología son muy precisas, usándose la penicilina V y penicilina procaínica para el tratamiento de la erisipela cuando es debida por *Streptococcus pyogenes* y la penicilina benzatínica para el tratamiento de la sífilis.

### a.- Bencilpenicilina o Penicilina G

La Bencilpenicilina o penicilina G, madre de la mayoría del resto de penicilinas, es activa contra



bacterias gram positivas y neisseria sp. Es muy eficaz en infecciones por Streptococcus A, B, C, viridans, neumococo y enterococo. La penicilina G no debe administrarse por vía oral, pues es destruida por el ácido del jugo gástrico, haciendo errática su absorción<sup>(8,11-13)</sup>. Su eliminación es rápida por los riñones, lo que hace necesario administrarlo cada 4 ó 6 horas. La dosis en adultos es: 4 – 20 millones al día en 4 dosis. Niños: 50 – 100,000 U x Kg x día.

### 1.- Penicilina G procaínica

Penicilina de acción prolongada, consiste en una sal de penicilina relativamente insoluble que se absorbe lentamente del sitio de la inyección. Los niveles sanguíneos duran 24 horas y son bajos. Solamente está indicado en infecciones por gérmenes sensibles, como el estreptococo hemolítico del grupo A, neumococo y Treponema pallidum. Dosis: Adultos 600,000 U en dosis unitaria o dos veces al día. Niños: 100,000 x Kg con 25 mg de probenecid por Kg/día.

### 2.- Penicilina benzatínica

Penicilina de acción prolongada, su efecto dura de 3 a 4 semanas. Solamente son efectivos en infecciones de la piel producidas por estreptococo beta hemolítico del grupo A, para la profilaxis de la fiebre reumática y para el tratamiento de la sífilis.

### b.- Fenoximetil penicilinas o penicilina V

Se introdujo en 1954 y es una penicilina semisintéticas, aunque se considera natural<sup>(8)</sup>. Se usa generalmente como un buen sustituto de la penicilina G y tiene buena absorción por vía oral, es resistente a la inactivación del jugo gástrico. Se indican en infecciones moderadas por estreptococo beta hemolítico y estafilococo no resistente a la penicilina<sup>(8)</sup>. Dosis en adultos: 250 mg ( 400,000 U) cada 6 horas. Niños: 40,000 U x Kg por día en 4 dosis antes de los alimentos.

### Cuadro N°.1: Clasificación de las penicilinas

1. Penicilinas naturales
  - Penicilina G
    - Acuosa
    - Procaínica
    - Clemizol
    - Benzatínica
  - Penicilina V
  - Fenitilina
2. Penicilinas resistentes a betalactamasas
  - Meticilina

- Nafclicilina
- Isoxazol penicilina
- Cloxacilina
- Dicloxacilina
- Flucloxacilina
- Oxacilina

### 3. Aminopenicilinas

- Ampicilina
- Amoxicilina
- Bacampicina
- Ciclacilina
- Epicilina
- Hetacilina
- Pivampicina
- Talampicina

### 4. Combinación con inhibidores de betalactamasas

- Amoxicilina + ácido clavulámico
- Ticarcilina + ácido clavulámico
- Ampicilina + sulbactam
- Piperacilina + tasabactam

### 5. Carboxipenicilina

- Carbenicilina
- Ticarcilina
- Indanil-carbenicilina
- Carbecilina

### 6. Ureidopenicilinas

- Azlocilina
- Mezlocilina
- Piperacina

### 7. Amidinopenicilinas

- Amdinocilina
- Pivamdinocilina

### Penicilinas resistentes a la penicilinasas (Penicilinas antiestafilocócicas)

Son penicilinas semisintéticas resistentes a las penicilinasas. Las que se usan en dermatología son:

### c.- Penicilinas isoxazólicas:

Son penicilinas sintéticas resistentes a la acción de enzimas sintetizadas por estafilococos aureus (penicilinasas) que inactivan la penicilina<sup>(14)</sup>. Las usadas en infecciones de la piel son:

#### 1.- Cloxacilina

Se utiliza en el tratamiento de las infecciones cutáneas estafilocócicas, tales como impétigo ampollar, celulitis, foliculitis, ántrax, furunculosis y otros. No tiene una buena biodisponibilidad por vía oral, la absorción es sólo del 37 - 60% e interfiere con la ingesta de alimentos. No se recomienda como primera elección



en infecciones cutáneas que requieren tratamiento por vía oral. La dosis usadas en adultos: 4 – 6 gr. por día, en niños: 100 – 200 mg/Kg/día en 4 dosis<sup>(14-18)</sup>.

## 2.- Dicloxacilina

Es un antibiótico penicilinas resistente que inhibe la biosíntesis de mucopéptidos de la pared celular, teniendo efecto bactericida en dosis adecuadas. Tiene una buena absorción oral, pero es afectada por los alimentos. Alcanza niveles terapéuticos una hora después de su administración. Se difunde rápidamente en la mayoría de tejidos y fluidos del organismo. Se excreta sin cambios por la orina; una pequeña parte es excretada en la bilis.

La dicloxacilina está indicado en las infecciones de la piel y tejidos blandos, tales como impétigo, ántrax, furunculosis, celulitis, abscesos, heridas y quemaduras infectadas. La dosis recomendadas son: Adultos 2 a 3 gr. por días ( 500 mg. cada 6 horas). Niños: 25–50 mg./Kg/día en cuatro tomas. Infecciones graves de 50–100 mg/Kg/día.

## d.- Aminopenicilinas

Las usadas en dermatología son: Ampicilina, amoxicilina y la bacampicina. Tienen amplio espectro de acción, abarcan gérmenes gram-negativos y son poco usados en dermatología. Las indicaciones de éstos antibióticos en dermatología son las infecciones causadas por estreptococos, enterococos, *S. viridans*, *H. influenzae* no productor de betalactamasas y *Neisseria gonorrhoeae*<sup>(6,11)</sup>.

### 1.- Ampicilina

La ampicilina, descubierta en 1960, es una penicilina semisintética bactericida de amplio espectro. Efectiva para el estreptococo del grupo A y B y para una variedad de microorganismos gram-negativos. Son estables en el jugo gástrico y son bien absorbidas por el tracto gastrointestinal; se difunden rápidamente por la mayoría de tejidos y fluidos corporales. Se usa poco en dermatología. La dosis en adultos es de 250 – 500 mg cada 6 horas, en niños menores de 20 Kg. 25 – 50 mg/Kg/día, niños mayores de 20 Kg, dosis de 50 – 100 mg/Kg/día, cada 6 a 8 horas<sup>(8,11)</sup>.

### 2.- Amoxicilina

La amoxicilina se obtuvo en 1970 y solamente difiere de la penicilina por la adición de un grupo hidroxilo. Es una aminopenicilina semisintética sensible a la

acción de la penicilasa, se absorbe en forma rápida por vía oral y da concentraciones muy elevadas, la mayor parte se excreta por la orina. Las indicaciones son las mismas que la ampicilina y también se usa poco en dermatología. La dosis en adultos varía de 750 – 1,500 mg al día. Dosis en niños: 25— 50 mg/Kg/día repartido en tres dosis<sup>(8,11)</sup>.

## e.- Combinaciones con inhibidores de las betalactamasas

Los inhibidores de las betalactamasas son el clavulanato, sulbactam y tazobactam, al combinarse con las penicilinas se amplía su espectro de actividad antimicrobiana<sup>(4,19)</sup>. Las penicilinas asociadas a inhibidores de las betalactamasas son la asociación de amoxicilina más ácido clavulámico, ampicilina más sulbactam y la combinación de piperacilina más tazobactam. Estos antibióticos son ideales para el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos con organismos polimicrobianos. No tienen ninguna ventaja para el tratamiento de las infecciones causadas por un solo patógeno.

### 1.- Amoxicilina + ácido clavulámico

La combinación de amoxicilina con ácido clavulámico da como resultado un efecto sinérgico bactericida, ampliando el espectro de actividad de la ampicilina contra muchas cepas de bacterias productoras de betalactamasas, que son resistentes a la amoxicilina sola. No se altera la farmacocinética ni se incrementa los efectos colaterales de la amoxicilina. Ambas sustancias se difunden bien en la mayoría de tejidos y fluidos corporales, la excreción es por vía renal. Está indicada en infecciones causadas por *S. aureus*, *Streptococcus* sp, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp, *Bacteroides fragilis* e infecciones por anaerobios. Está indicado en el impétigo, celulitis, enfermedad de Lyme, infecciones debidas a flora mixta aerobia gram-positiva y gram-negativa como en la úlcera diabética, heridas traumáticas, mordeduras humanas y de animales. Se administra por vía oral a la dosis de: Adultos: 500 mg. de amoxicilina y 125 mg. de ácido clavulámico cada 8 horas. Niños: 30-50 mg//Kg/día cada 8 horas<sup>(6,14,20-22)</sup>.

### 2.- Ampicilina + sulbactam

El sulbactam está químicamente relacionado con el ácido clavulámico y cuando se añade a la ampicilina mejora el espectro antibacteriano de dicho antibiótico, siendo efectivo contra una gama de bacterias gram-positivas y gram-negativas incluyendo *Staphylococcus*





aureus y epidermidis, Streptococcus sp, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoea.etc. En dermatología está reservado para infecciones leves a moderadas de la piel y tejidos blandos, infecciones gonocócicas, infecciones mixtas como en las úlceras de decúbito, pie diabético<sup>(8,11)</sup>. Adultos: 375 mg. a 750 mg. dos veces al día. Niños: 25-50 mg/Kg/día divididos en dos dosis.

### 3.- Amoxicilina + sulbactam

Presentan espectro antibacteriano similar a la combinación ampicilina más sulbactam. La dosis en niños es 25-100 mg/Kg/día cada 8 horas. Adultos: 500 mg c/ 8 h.

### 4.- Piperacilina + tazobactam

Esta combinación aumenta el espectro de actividad frente a bacterias gram-positivas, gram-negativas y anaerobios, productoras de betalactamasas, de Staphylococcus aureus y epidermidis, Haemophilus influenzae, Enterobacteriae y Bacteroides sp. Es efectiva contra cepas de Pseudomona aeruginosa. Está indicado en infecciones cutáneas complicadas, celulitis, abscesos cutáneos, infecciones del pie diabético e infecciones graves adquiridas en el hospital<sup>(4,11)</sup>. Dosis empleadas: Adultos y niños mayores de 12 años 3.375 a 4.5 gm cada 6 a 8 horas.

Entre los efectos adversos más destacados de las penicilinas son las reacciones alérgicas, en especial cuando se administran por vía intravenosa. La administración oral causa síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas.

En el Cuadro N° 2 se resumen las principales indicaciones de las penicilinas en dermatología.

**Cuadro N° 2: Indicaciones dermatológicas de las penicilinas**

● Penicilinas naturales Penicilina procaínica y penicilina V Penicilina benzatínica	Altas tasas de resistencia Erisipela (streptococcus pyogenes) Sífilis Erisipeloides
● Cloxacilina / Dicloxacilina	Solo indicado en infecciones estafilocócicas Impétigo Foliculitis, Furúnculo, antrax
● Amoxicilina + ácido clavulámico	Primera elección en mordeduras humanas (Acción: Anaerobios y Bacteroides) Mordedura de animales Impétigo Enfermedad de Lyme Actinomicetoma
● Piperacilina + tazobactam	Infecciones cutáneas complicadas Pie diabético isquémico (Infección por Pseudomona aeruginosa) Celulitis Abscesos cutáneos mixtos (Aerobios y anaerobios)

## II.- MONOBACTÁMICOS

Fueron los primeros antibióticos betalactámicos monocíclicos obtenidos de bacterias, aunque en la actualidad son producidos sintéticamente. Aztreonam fue el primero disponible comercialmente, luego aparecen otros monobactámicos como el carumonam y tigemonan<sup>(3,8)</sup>.

### Aztreonam

Es un antibiótico bactericida que actúa sobre la síntesis de la pared celular; su espectro está limitado a microorganismos aerobios gramnegativos tales como enterobacterias, Pseudomona aeruginosa y otros aerobios gram-negativos con resistencias múltiples. Está indicado fundamentalmente en infecciones por Pseudomona aeruginosa. No tiene actividad frente a gram-positivos y anaerobios, por lo que preserva la flora normal del tracto digestivo y por consiguiente no produce diarrea. Su uso en dermatología es limitado. Es utilizado sólo en infecciones por gramnegativos, tales como heridas postoperatorias, úlceras, quemaduras, ectima gangrenoso, o asociado con otras drogas que inhiben la flora grampositiva o anaerobia. Dosis usadas: Infecciones moderadas a severas: 1.0 gr. IV cada 8 horas. Infecciones que comprometen la vida 2 gr cada 6 horas<sup>(3,8,23,24)</sup>.

El aztreonam parece ser seguro con efectos adversos similares a los otros antibióticos betalactámicos, como erupciones máculopapulares, diarrea y náuseas. Menos frecuentemente se han reportado prurito, púrpura, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa. Aztreonam no es nefrotóxico en humanos<sup>(24)</sup>.

Los otros monobactámicos carumonam y tigemonam pueden ser administrados oralmente, pero no son activos frente a Pseudomona aeruginosa<sup>(8)</sup>.

## III.- CARBAPENEMS

Grupo de antibióticos betalactámicos de poco uso en dermatología. Destacan el imipenem y meropenem, ambos con espectro antibacteriano similar, reservados para el tratamiento empírico de infecciones nosocomiales. No se absorben por vía oral.

### 1.- Imipenem

Es el primero de una nueva clase de antibióticos betalactámicos, las tienamicinas; se caracteriza por un potente espectro de actividad bactericida y actúa



inhibiendo la síntesis de la pared celular. Posee una excelente actividad contra la mayoría de patógenos grampositivos, gramnegativos, aerobios y anaerobios. Tiene gran actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y contra cepas de gramnegativos multiresistentes. Tiene buena actividad contra *P. aeruginosa* y *B. fragilis*. Se administra por vía intravenosa en partes iguales con Cilastina, un inhibidor de la dehidropeptidasa, el cual evita la inactivación del imipenem a nivel renal y posee un efecto nefroprotector. No es comúnmente empleado en dermatología. Su utilidad estaría en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos con flora mixta tales como úlcera de decúbito, úlcera del pie diabético. Dosis: Depende de la susceptibilidad del organismo y el tipo de infección a tratar. Promedio 500 mg IV cada 6 horas. Dosis pediátrica 15-25 mg/kg IV cada 6 horas<sup>(3,23,25)</sup>.

## 2.- Meropenem

El segundo fármaco del grupo posee un amplio espectro, es bactericida y ligeramente menos activo contra estafilococos y enterococos que el imipenem; posee mayor actividad frente a las enterobacterias, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Carece de acción contra los estafilococos meticilino resistente. Se ha usado con éxito en el tratamiento de la meningitis. Dosis de adultos: 0.5 – 1.0 gr IV cada 8 horas. Dosis pediátrica: 10-20 mg/Kg IV cada 8 horas.

Los carbapenem pueden ser usados en infecciones mixtas anaerobias y aerobias, o para infecciones causadas por patógenos multiresistentes en infecciones intraabdominales, y gineco-obstétricas, en infecciones del tracto respiratorio inferior y el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles.

## Efectos adversos

La toxicidad más seria reportada con imipenem es el potencial riesgo de convulsiones, con lesiones del SNC e insuficiencia renal. Náuseas y vómitos ocurren durante la infusión IV. Presenta una alta reacción de hipersensibilidad cruzada con la penicilina. Existe elevación de las transaminasas, leucopenia. Dentro de las reacciones de hipersensibilidad incluyen rash, prurito, flushing y urticaria. Se han descrito también eritema multiforme, angioedema y necrosis epidérmica tóxica. El meropenem presenta similar toxicidad que el imipenem, pero es menos epileptógeno<sup>(3,8,26)</sup>.

## IV.- CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas están entre los antibióticos más ampliamente usados. Fueron descubiertas en 1960 por Giuseppe Brotzu a partir del hongo *Cephalosporium acremonium*. Los líquidos del cultivo de este hongo contenía tres tipos de antibióticos: cefalosporina P activa únicamente contra microorganismos grampositivos, cefalosporina N, efectiva frente a bacterias grampositivas y gramnegativas y la cefalosporina C menos potente que la cefalosporina N y con el mismo espectro de actividad. La cefalosporina C es el prototipo de las cefalosporinas<sup>(3)</sup>.

Las cefalosporinas, al igual que las penicilinas, son estructuras beta lactámicas donde el anillo tiazolidínico pentagonal característico de la penicilina, es reemplazado por un anillo hexagonal de dihidrotiazina. Su actividad bactericida es semejante a la penicilina y se debe al anillo beta lactámico. El anillo de dihidrotiazina de las cefalosporinas confiere a la molécula la capacidad de ser resistente a las enzimas bacterianas.

Con el aislamiento del grupo básico, el ácido 7-aminocefalosporínico y con el agregado de diferentes cadenas laterales fueron obteniéndose una gran diversidad de derivados semisintéticos con una actividad antibacteriana mucho mayor que la sustancia madre. Las modificaciones en la posición 7 del núcleo están asociadas a cambios en las propiedades antibacterianas y las sustituciones en la posición 3 del anillo dihidrotiazínico se asocian a cambios en el metabolismo y farmacocinética del medicamento<sup>(3,8)</sup>.

Su mecanismo de acción es por inhibición de la síntesis del componente de mucopéptidos de la pared celular bacteriana de manera similar a la penicilina

La actividad antibacteriana depende de su capacidad para atravesar la pared celular de la bacteria, resistir la inactivación por las betalactamasas y unirse e inactivar a las proteínas ligadoras de la penicilina. Se puede desarrollar resistencia bacteriana en cada una de éstas etapas. El principal mecanismo de resistencia es debido a las betalactamasas que hidrolizan al anillo beta lactámico requerido para la actividad antimicrobiana<sup>(11)</sup>.

Se administran tanto por vía oral como parenteral, siendo su absorción diferentes de un paciente a otro. La mayoría de las cefalosporinas se distribuyen ampliamente en todos los tejidos y líquidos corporales,



incluido la pleura, sinovial y hueso. La mayoría son excretadas principalmente por el riñón, por lo tanto se requiere moderados ajustes de la dosis en casos de insuficiencia renal<sup>(11)</sup>.

Son antibióticos de amplio espectro, efectivas para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, urinario, tejidos blandos, huesos y articulaciones, sistema circulatorio y en la profilaxis quirúrgica. Las cefalosporinas son ampliamente utilizados en dermatología primariamente para las infecciones de la piel y de los tejidos blandos, tales como impétigo, foliculitis, furúnculos, ántrax, celulitis, ectima, erisipela, fasciitis necrotizante e infecciones de heridas. Los dermatólogos emplean más frecuentemente la presentación oral<sup>(3,11)</sup>.

## CLASIFICACIÓN DE LAS CEFALOSPORINAS

Se clasifican por “generaciones” en base a su actividad antimicrobiana in vitro. Cuadro N°.4. Cada cual con un espectro de actividad mayor que la anterior. Se diferencian en su unión a las proteínas, nivel de concentración, vida media en el suero, ruta de excreción, penetración al SNC y toxicidad. La absorción de las cefalosporinas orales varía ampliamente y el nivel pico de concentración sérica depende de su administración con o sin alimentos. Cefaclor, cefadroxil, cefalexina y cefradina son mejor absorbidos con el estómago vacío. La biodisponibilidad de cefuroxima axetil aumenta con los alimentos. En estos grupos se incluyen también antibióticos beta lactámicos estrechamente relacionados, pero estructuralmente diferentes<sup>(3,8,11,27,28)</sup>.

### 1.- Primera generación

Las cefalosporinas de primera generación se introdujeron a principios de la década de los 60 y 70 y solo difieren en sus propiedades farmacocinéticas. Debido a su excelente actividad contra los estafilococos y estreptococos, han sido considerados de elección para el tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos en adultos y niños. No son efectivos frente a Enterococos, Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina, ni contra algunos anaerobios gramnegativos como E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis. Los cocos y bacilos anaerobios grampositivos, excepto bacteroides fragillis, son sensibles a las cefalosporinas de la primera generación.

La cefazolina de administración parenteral, es la que mejores características farmacocinéticas presenta, se

administra cada 8 horas y se emplea en infecciones cutáneas extensas como celulitis, ántrax, furunculosis y en la profilaxis quirúrgica. La cefalexina y el cefadroxilo son los antibióticos orales de este grupo recomendado en dermatología para el tratamiento de formas leves de impétigo, erisipela, ectima, foliculitis o forúnculo y presentan mayor comodidad posológica comparadas con las penicilinas<sup>(1,3,11,28)</sup>.

### 2.- Segunda generación

Las cefalosporinas de segunda generación preservan la actividad contra bacterias grampositivas, pero tienen mayor actividad contra las gramnegativas y mayor estabilidad frente a las beta-lactamasas, además presentan periodos mayores de vida media. Son más activas frente a Haemophylus influenzae, Enterobacter y Proteus indol positivos.

La cefuroxima y cefaclor son los antibióticos que más se usan en dermatología y que no han perdido su actividad frente al S. aureus. La cefuroxima parenteral se puede usar en infecciones graves como celulitis por H. influenzae y en la profilaxis de las infecciones quirúrgicas. Cefuroxima axetil oral se emplea en el tratamiento de las piodermitis y gonorrea no complicada. El cefaclor está indicado en piodermitis leves. La cefoxitina está indicada en infecciones causadas por flora mixta aerobia y anaerobia, por lo que está indicado en el pie diabético. La cefuroxima axetil puede ser usada en casos seleccionados de Borreliosis de Lyme<sup>(3,8,11)</sup>.

### 3.- Tercera generación

Las cefalosporinas de tercera generación son antibióticos de amplio espectro de acción, bactericidas a bajas concentraciones y muy poco tóxicas. Atraviesan la barrera hematoencefálica. Son efectivas para bacterias gramnegativas resistentes a otros antibióticos. Tienen escasa acción contra cocos grampositivos, enterococos y estafilococos. El uso principal de las cefalosporinas de tercera generación es el tratamiento de bacteremia por gramnegativos de adquisición hospitalaria. En pacientes con inmunodeficiencia, éstos agentes se combinan a menudo con aminoglucósidos.

En dermatología se usan para el tratamiento de la celulitis, abscesos de tejidos blandos y úlceras del pie diabético, en especial la ceftriaxona, cefazolina. La Cefotaxidima es la mejor cefalosporina para el tratamiento de infecciones causadas por P. aeruginosa, incluyendo ectima gangrenoso, úlceras de decúbito, úlceras del pie diabético e infecciones en quemaduras.



El cefotaxime, ceftriaxona y ceftazidima, son muy activos para neumococo, estreptococo A y B, H. Influenzae, enterobacterias, bacilos oportunistas y estafilococo, aunque no tan efectiva para esta bacteria como la cefalotina. Estas drogas son utilizadas con más éxito en infecciones nosocomiales, en infecciones graves como septicemias, meningitis, neumonía, osteoartritis y pielonefritis<sup>(3,8,11,29-32)</sup>.

#### 4.- Cuarta Generación

Las nuevas cefalosporinas cefepima y ceftiroma se han clasificado como de cuarta generación. La estructura química que poseen las hace tener buena penetración a través de la membrana celular más externa de las bacterias y poca afinidad por las betalactamasas tipo 1, lo que reduce su degradación enzimática en comparación con otras cefalosporinas<sup>(8)</sup>.

La cefepima es una nueva cefalosporina con actividad bactericida sobre numerosos microorganismos grampositivos, gramnegativos y enterobacteriáceas, incluso cepas productoras de betalactamasas responsables de sepsis graves o infecciones nosocomiales, resistentes a los antibióticos tradicionales. Su mecanismo de acción es similar al de otras cefalosporinas o sea inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana a la que se une con una alta afinidad a la proteína ligadora de penicilina (PBP<sub>3</sub>). Se difunde con facilidad por diferentes tejidos y se excreta preferentemente por vía renal mediante filtración glomerular. Está indicado en infecciones graves por microorganismos sensibles; infecciones abdominales, ginecológicas, obstétricas, vías urinarias, respiratorias, piel y tejidos blandos<sup>(33-37)</sup>.

La Cefiroma es otra de las cefalosporinas de cuarta generación con una notable actividad bactericida sobre numerosos microorganismos gramnegativos, en especial cepas productoras de betalactamasas. Posee una amplia distribución tisular y en los diferentes fluidos biológicos<sup>(33,34)</sup>.

Otras cefalosporinas de cuarta generación son: cefaclidina, cefalidina y cefoselis. En general las cefalosporinas de cuarta generación carecen de interés en dermatología<sup>(8)</sup>.

En los cuadros 4 y 5 se mencionan las indicaciones y posología de las cefalosporinas usadas en dermatología.

#### Cuadro 3: Clasificación de las cefalosporinas

##### 1º. Generación

- Efectivos exclusivamente para grampositivos
- Miembros:
  - Cefalotina      - Cefaloridina
  - Cefazolina      - Cefradina
  - Cefalexina      - Cefadroxil
  - Cefapirina      - Cefatricina

##### 2ª Generación

- Mejoran actividad frente a gramnegativos
- Miembros:
  - Cefuroxima      - Cefamandol
  - Cefamandol      - Ceforanida
  - Cefprozil      - Cefaclor
  - Cefonicid      - Ceforamida
  - Moxalactam      - Cefotiam
- Cefomicinas:
  - Cefoxitina      - Cefmetazol
  - Loracarbef      - Cefotetan
  - Cefmetazol      - Cefminox

##### 3º. Generación

- Amplio espectro gramnegativo
- Moderada actividad grampositiva
- Miembros:
  - Ceftriaxona      - Cefodicina
  - Cefotaxima      - Ceftizoxima
  - Cefetamed      - Cefoperazona
  - Ceftacidima      - Cefixima
  - Cefpodoxima      - Proxetil
  - Ceftibuteno

##### 4º. Generación

- Amplio espectro de actividad Gram + y -
- Carece de interés en dermatología.
- Miembros: - Cefepima
  - Cefpirome
  - Cefaclidina
  - Cefoselis
  - Cefelidina

#### Cuadro N° 4: Indicaciones dermatológicas de las cefalosporinas

##### 1º Generación:

- Impétigo
- Foliculitis, furunculosis, ántrax
- Erisipela
- Estima
- Profilaxis de infecciones quirúrgicas

##### 2º Generación:

- Impétigo
- Foliculitis, furunculosis, ántrax
- Celulitis por H. influenza
- Fasciitis necrotizante
- Profilaxis de infecciones quirúrgicas



### 3° Generación

- Celulitis
- Abscesos cutáneos
- Infecciones por *P. aeruginosa*.
- Ectima gangrenoso
- Ulceras de decúbito
- Pie diabético
- Infecciones en quemaduras
- Profilaxia de infecciones quirúrgicas
- Chancro blando

### 4° Generación

- Poca utilidad en dermatología
- Infecciones de la piel y partes blandas causadas por *Estafilococos*, *estreptococos* y *Pseudomona aeruginosa*.

## Interacciones de las cefalosporinas

Ciertas cefalosporinas tienen un anillo en posición 3 que contiene un N-metil tiotetrazole, el cual puede producir reacción semejante al disulfiram cuando se ingiere alcohol. Este anillo también puede prolongar el tiempo de protrombina en pacientes que están con anticoagulantes. Las cefalosporinas cuando se asocia con aminoglucósidos puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad<sup>(3)</sup>.

## Efectos adversos

En general las cefalosporinas son bien toleradas. Las reacciones adversas más frecuentes son toxicidad gastrointestinal que incluye náuseas, vómitos y diarrea. Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todas las cefalosporinas y reacciones de hipersensibilidad tales como rash máculopapular, urticaria y prurito. Son menos frecuentes la neutropenia, eosinofilia, anemia hemolítica y reacciones locales como tromboflebitis o dolor a nivel de la inyección<sup>(3)</sup>.

## Cuadro N° 5. Dosificación de las cefalosporinas orales

### 1ª Generación

- Cefalexina : 25 – 50 mg/Kg/d. 3 veces
- Cefradina : 25 – 50 mg/Kg/d. 3 veces
- Cefadroxil : 25 -50 mg/Kg/d. 2 veces

### 2ª Generación

- Cefaclor : 20 – 40 mg/Kg/d. 2-3 veces
- Loracarbef: 7.5 -15:0 mg/Kg/d. 2 veces
- Cefprozil : 7.5 -15:0 mg/Kg/d. 2 veces
- Cefuroxima axetil: 20 mg/Kg/d. 2 veces

### 3ª Generación

- Cefiximime : 8 mg/Kg/diario
- Cefpodoxima proxetil: 8 -10 mg/Kg/d 2 veces
- Cefbuteno : 9mg/Kg/diario
- Cefetamet : 20 mg/Kg/d. 2 veces

## AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son un grupo importante de antibióticos que se caracterizan por tener aminoazúcares con uniones glucosídicas, obtenidas generalmente del *Streptomyces*. Fueron dados a conocer en clínica en 1944 con la introducción de la estreptomycin. Estos antibióticos tienen un espectro de acción limitado, pero complementario al de las penicilinas. Están principalmente dirigidas sobre gérmenes gramnegativos con poca acción sobre los anaerobios y limitada sobre los grampositivos. No han evolucionado en forma sustancial en los últimos años<sup>(38-40)</sup>.

## Mecanismos de acción

Son bactericidas, deben alcanzar el citoplasma bacteriano para poder ejercer su acción a nivel ribosomal. A través de difusión, atraviesan la membrana externa por poros formados por proteínas porinas, luego realizan el pasaje de la membrana celular por un mecanismo activo oxígeno dependiente, ingresando al citoplasma bacteriano provocando alteraciones de su funcionamiento, se unen a polisomas e inhiben la síntesis bacteriana. El sitio de acción es la subunidad ribosómica 30s, éstas constituyen el sitio de unión del ARNt al ribosoma donde el aminoglucósido provoca una alteración en la unión codón-anticodón y lectura errónea del código genético, con producción de una proteína anómala, la cual unida a las alteraciones de la membrana producen la muerte bacteriana<sup>(38,39)</sup>.

## Mecanismos de resistencia

Su nivel de resistencia es bajo. Existen tres mecanismos de resistencia: (1) inactivación enzimática, la más frecuente; (2) alteración del ingreso: falla de penetración de la membrana citoplasmática, (3) alteración del sitio de unión al ribosoma: mutación de la proteína S12<sup>(40)</sup>.

## Farmacocinética

La biodisponibilidad oral es muy baja y errática. Se administra por vía IM donde se absorbe completa y rápidamente. La unión a proteínas es muy baja. No pasa la barrera hematoencefálica, sí la placenta y la endolinfa. Se excreta por filtración glomerular.

## Espectro antibacteriano

Todos los aminoglucósidos son antibióticos de espectro reducido. Actúan sobre bacterias aerobias gramnegativas.



Sobre las grampositivas sólo ejercen un efecto potenciador de los betalactámicos. En el cuadro N° 6 y 7 se muestran su espectro de actividad y dosificación respectivamente.

### Clasificación de los aminoglucósidos

- Estreptomina
- Neomicina
- Kanamicina
- Gentamicina
- Tobramicina
- Amikacina
- Netilmicina
- Espectinomina
- Paromicina

### Reacciones adversas

Se observa nefrotoxicidad, ototoxicidad dependiente de la concentración de aminoglucósidos en la endolinfa, bloqueo muscular por inhibición de la liberación de acetilcolina por el terminal colinérgico que se pone de manifiesto en miastenia gravis, insuficiencia renal sin corrección de dosis, inyección en bolo IV e interacción con drogas curarizantes. Se describe síndrome de malabsorción con neomicina. Otros efectos adversos son náuseas, vómitos, anorexia leve (neomicina, y paramomicina), neuropatías periféricas y neuritis óptica. No deben ser usadas en embarazadas (Sordera congénita)<sup>[38]</sup>.

### Cuadro N° 6: Espectro de actividad de los aminoglucósidos

Aminoglucósidos	Espectro de acción
Espectro común	Espectro reducido Aerobios Gram - Gram + (escasa actividad)
Aminoglucósido + betalactámicos	Enterococos Streptococos Staphylococcus aureus
Estreptomina	Activa contra Mycobacterium tuberculosis Menos activa contra Gram Inactiva contra Pseudomona aeruginosa
Kanamicina Neomicina	Activa contra Mycobacterium tuberculosis Más potente sobre Gram - que estreptomina, pero Menos potentes que los otros aminoglucósidos
Gentamicina Sisomicina	Mayor potencia sobre Gram - anaerobios Escasa actividad antituberculosa
Tobramicina Netilmicina Amikacina	Actividad contra Pseudomona aeruginosa
Paramomicina	Activo contra entamoeba histolítica

### Cuadro N° 7: Esquemas de dosificación de los aminoglucósidos:

- Amikacina  
Dosis: 15 mg/Kg/día IM, EV c/ 12 h.
- Gentamicina  
Dosis: 3 – 7.5 mg/kg/día IM, EV c/ 8 h.
- Tobramicina  
Dosis: 3 - 5 mg/Kg/día IM, EV c/ 8 -12 h. .
- Dibekacina  
Dosis: 3 mg/Kg/día IM, EV, c/ 12 h.
- Netilmicina  
Dosis: 6 – 7.5 mg/Kg/día IM, EV. C/ 8 -12h.
- Espectinomina  
Dosis : Niños: 40 mg /Kg/día IM dosis única  
Adultos: 2 gr. IM dosis única.  
Indicado en gonococia
- Estreptomina  
Dosis: Niños: 20 – 40 mg/Kg/día IM c/12 – 24 h.  
Adultos: 1.0 gr. Diario  
Reservado para la tuberculosis
- Kanamicina  
Dosis: Niños: 7.5 – 10 mg/Kg/día IM, EV c/12h.  
Adultos: 20 -30 mg/Kg/día IM c/12 h.
- Sisomicina  
Dosis: Niños: 3.5 – 5 mg/Kg/día. IM; EV. C/ 8-12h.  
Adultos: 1 mg/Kg/día IM, EV. C/ 8h.
- Paramomicina  
Indicación: Amebiasis intestinal  
Dosis: Niños: 25-30 mg/Kg/día VO c/ 8h x 5-10 d.

## VI.- MACRÓLIDOS

Los macrólidos fueron descubiertos en 1942 por Gardner y Chain cuando describieron la pricomina, primer antibiótico de éste grupo. En 1952, McGuier y colaboradores, aislaron a partir del cultivo de Streptomyces erythreus la eritromicina, que es el prototipo de los antibióticos macrólidos<sup>[41,42]</sup>. Originalmente, la eritromicina fue indicado como una alternativa a la penicilina debido a su actividad frente a organismos grampositivos, tales como estafilococos, pneumococos y estreptococos; luego su uso clínico se amplió a especies de Micoplasma, Legionella, Campylobacter y Chlamydia, pero sus efectos gastrointestinales, vida media corta y poca actividad frente a los microorganismos gramnegativos han limitado su uso<sup>[41]</sup>.

El grupo de los macrólidos está extendiéndose de forma importante durante los últimos años, nuevos derivados macrólidos se están desarrollando, jugando un papel importante en el tratamiento de las infecciones<sup>[42]</sup>.

### Actividad antimicrobiana

Los macrólidos agrupan una serie de antibióticos que se caracterizan por la presencia de un anillo lactónico



macrocíclico al que se unen diversos desoxiazúcares. Las diversas sustituciones determinan macrólidos de 14, 15 y 16 átomos de carbono. Cuadro N° 8. Debido a estas modificaciones estructurales, los fármacos han conseguido mejorar diversos aspectos de la farmacocinética, absorción oral, prolongar la vida media, disminuir los efectos adversos y reducir las interacciones farmacológicas<sup>(42)</sup>.

Actúan a nivel intracelular uniéndose al sitio P de la subunidad 50s de los ribosomas de las bacterias, inhibiendo la síntesis proteica. Estos antibióticos actúan como bacteriostáticos o bactericidas, según las diferentes especies bacterianas sobre las que actúen, la fase de crecimiento en que se encuentran las bacterias, la densidad de la población bacteriana y la concentración que alcanza el antibiótico en el sitio de la infección<sup>(42, 43)</sup>.

Están indicados en infecciones causadas por streptococcus sp., S. aureus, Legionella sp. y Chlamydia. En dermatología son el tratamiento de elección en infecciones causadas por S. aureus y Streptococcus sp., como celulitis, impétigo, furunculosis, en la sífilis y chancroide en pacientes alérgicos a los betalactámicos y en la angiomatosis bacilar<sup>(4)</sup>. Cuadro N° 9.

**Cuadro N° 8. Clasificación de los macrólidos**

14 carbonos	15 carbonos	16 carbonos
Eritromicina	Azitromicina	Espiramicina
Oleandomicina		Josamicina
Roxitromicina		Diacetilmidecamycinina
Fluritromicina		Rokitamicina
Claritromicina		Tilosina
Ditiromicina		

La eritromicina es el antibiótico prototipo del grupo de los macrólidos, ampliamente usado en dermatología por su seguridad y bajo costo. Se absorbe adecuadamente por el tracto digestivo, tiene baja biodisponibilidad y una vida media corta. Tiene una buena distribución en la mayoría de tejidos y líquidos corporales, alcanzando en los mismos concentraciones superiores a las plasmáticas. Se concentra en macrófagos y polimorfonucleares, lo que los hace activos frente a microorganismos intracelulares. Destaca su potente actividad sobre los estreptococos, pero existe una alta tasa de resistencia frente a los estafilococos. Puede ser de primera elección en las infecciones por Corynebacterium diphtheriae, Micoplasma pneumoniae, Legionella y Bordetella pertussis. Muchas cepas de Neisseria gonorrhoeae son

sensibles, activa frente a Treponema pallidum y Chlamydia trachomatis, por lo que se usa como droga de segunda elección en el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual<sup>(4,41)</sup>.

La eritromicina presenta elevada frecuencia de efectos adversos gastrointestinales. Puede ser hepatotóxica usada en dosis altas y tiempo prolongado. Interactúa con otros fármacos debido a la inhibición del citocromo P-450 en el hígado y los eritrocitos.

### 1.- Claritromicina

Es un antibiótico macrólido obtenido por la sustitución del grupo hidroxilo en posición 6 por un grupo CH<sub>3</sub>O en el anillo lactónico de la eritromicina, siendo específicamente una 6-O metil eritromicina A. Con actividad bacteriostática, tiene la ventaja de su estabilidad en el medio ácido, mayor absorción gastrointestinal, mejor tolerancia, buena distribución en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales. Los alimentos no modifican su absorción. Se emplea con éxito en infecciones cutáneas causadas por S. aureus, S. pyógenes. M. marinum y M. chelonei. Poseen mayor actividad frente a H influenzae, Legionella sp., M avium-intracellulare, M leprae y otras micobacterias atípicas. Efectiva en la angiomatosis bacilar y en la enfermedad de Lyme. Esta indicado en infecciones de la piel y tejidos blando<sup>(44- 46)</sup>.

### 2.- Azitromicina

Es una azálida que se origina de la inserción de un átomo de nitrógeno en el anillo lactona de la eritromicina A. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la síntesis de proteínas de la bacteria por su unión a la subunidad ribosomal 50s, evitando la translocación de péptidos. Posee buena actividad frente a bacterias aerobias grampositivas: Staphylococcus aureus, Streptococcus pyógenes, Haemophilus sp., Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum, Borrelia burgdorferi, Mycobacterium avium y M. intracellulare. También ha demostrado ser activa frente a Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum, Haemophilus ducreyii. Se absorbe bien por vía oral alcanzando altas concentraciones hísticas y difunde rápidamente en el interior de las células fagocíticas en el foco infeccioso. Se ha mostrado eficaz en las infecciones cutáneas de adultos y niños. Se ha empleado con éxito en el tratamiento de las infecciones genitales gonocócicas y por Chlamydia trachomatis, en el tratamiento del chancro blando y en la sífilis primaria y secundaria<sup>(46)</sup>.



Otros macrólidos potencialmente útiles en dermatología son la roxitromicina, diritromicina y la josamicina. La roxitromicina es eficaz en la erisipela, pero ineficaz frente al *S. aureus* resistentes a la metilicina, *S. epidermidis* y enterococo<sup>(47)</sup>. La diritromicina tiene un espectro de acción similar a la eritromicina, roxitromicina y azitromicina, y tiene las mismas indicaciones. La josamicina es activa frente a cepas de *S. aureus* resistentes a la eritromicina<sup>(6)</sup>.

### Cuadro N° 9. Indicaciones dermatológicas de los macrólidos

1. Eritromicina
  - Sífilis
  - Uretritis no gonocócica
  - Uretritis gonocócica
2. Azálidos (Claritromicina, azitromicina, roxitromicina, diritromicina)
  - Infecciones de la piel y tejidos blandos
  - Infecciones por micobacterias atípicas: *M. avium*
  - Enfermedad de Lyme
  - Angiomatosis bacilar
  - Infecciones por *Chlamydia*
  - Chancro blando
  - Gonococia
  - Lepra

### Cuadro N° 10. Dosificación de los macrólidos

- Eritromicina
  - Adultos : 500 mg. cada 6 horas.
  - Niños : 25 – 50 mg/Kg/d. 3 - 4 veces
  - Mejor etil succinato
- Claritromicina
  - Adultos : 250 – 500 mg. cada 12 horas
  - Niños : 7 – 15 mg/Kg/d. 2 veces
  - Menos efectos secundarios
- Azitromicina
  - Adultos : 500 mg 1ª día, 250 mg/24 h. 3 a 5 días
  - Niños : 10 mg/Kg/d. 3 a 5 días
  - Persiste en los tejidos por más de 4 días
- Roxitromicina
  - Adultos : 150 mg c/ 12 h.
  - Niños : 5 – 10 mg/Kg/d. 2 veces
- Diritromicina
  - Adultos : 500 mg. c/24 h.
- Josamicina
  - Adultos : 1.0 g. c/12 h.

### BIBLIOGRAFIA

01. Jawetz E, Melnick JL, Aldelber EA. Quimioterapia antimicrobiana. En: Microbiología Médica 14ª Ed. México DF: El Manual Moderno. 1992:159-91
02. Cordiés L, Machado LA, Hamilton ML. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. Acta Med 1998; 1:13-27
03. Epstein ME, Amodio-Groton M, Sadick NS. Antimicrobial agents for the dermatologist. I. beta-lactam antibiotic and related compounds. J Am Acad Dermatol 1997;37:149-65
04. Ramos JM, Belinchón I. Avances de la antibioticoterapia en dermatología. Piel 1995; 10:489-99.
05. Wilkowske CJ. General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clin Proc 1991; 66:931-41.
06. Rivera M. Antibioticoterapia sistémica en dermatología. Piel 1999;14:428-35.
07. Sáenz E, Chávez M, Sánchez LA. Antibióticos en Dermatología. En: Sociedad Peruana de Dermatología: Infectología y Piel. 1ª Ed. Lima: MAD Corp editores e impresos. 2000:41-52
08. Cué M, Morejón M. Antibacterianos de acción sistémica. Parte I. Antibióticos betalactámicos. Rev Cubana Med Gen Integ 1998;14:347-361
09. Sande MA, Kapusnik-Uner JE, Mandell DI. Agentes antimicrobianos. Consideraciones generales. En: Goodman A, Ra II TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. México DF: El Manual Moderno. 1988:110-135.
10. Montiel F, Acuña G. Guía de terapia antimicrobiana. 11ª ed. Santiago de Chile: Ed Mediterráneo 1995:7-138
11. Trujillo H. Terapia Antimicrobiana. En: Velez H, Rojas W, Borrero J et al. Fundamentos de Medicina: Enfermedades infecciosas. 4ª Ed. Bogotá: CIB, 1992:444-58
12. Parry MF. Penicilinas. Clin Med N Am 1987;6:1158-78
13. Cartwright K. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. Br Med J 1992;305:143-7
14. Nathwani D, Wood MJ. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1993;45:866-94.
15. Turnidge J, Grayson ML. Optimum treatment of staphylococcal infections. Drugs 1993; 45:353-66.
16. Hacker SM. Common infections of the skin. Characteristics, causes and cures. Postgrad Med 1994; 96:43-52
17. Cafferkey MT. Therapy for staphylococcal infection. Curr Opin Infect Dis 1991; 4:757-63.
18. Wright AJ, Wilkowske CJ. The penicillins. Mayo Clin Proc 1991;66:1047-63.
19. Neu HC, Betalactamasas inhibitors, and skin and skin-structure infections. J Am Acad Dermatol 1990; 22:896-904
20. Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulamic acid: an update of its antibacterial activity pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drug 1990;39:264-307.
21. Neu HC, Wilson AP, Gruneberg GN. Amoxicillin/clavulnic acid: an review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. J Chemother 1993; 5:67-93
22. Gomez J, Las infecciones del pie diabético: un nuevo enfoque terapéutico. Rev Esp Quimioter 1994; 7:191-4.
23. Ennis DM, Cobbs CG. The newer cephalosporins. Aztreonam and imipenem. Infect Dis Clin N Am 1995; 9:687-713.
24. Alv NG, Nord CE. Adverse effects of monobactams and carbapenems. Drug Safe 1995; 12:305-13
25. Norrby SR. Carbapenems. Med Clin N Am 1995;79:745-59
26. Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, et al. Meropenem. A review of its antibacterial activity. Drugs 1995; 50:73-101
27. Andraca JR, Rodríguez E, Fundora A. Farmacodivulgación. Rev Cub Farm 2001; 35:219-224.
28. Goldberg DM. Cefalosporinas. Clin Med N Am 1987; 6:1179-91
29. Eriksen NI, Blanco JD. Extended spectrum (second and third generation) cephalosporins. Obstet Gynecol Clin N Am 1992; 19:461-74





30. Adu A, Armour CL. Drug utilization review (DUR) of the third generation cephalosporins. Focus on ceftriaxone, ceftazidime and cefotaxime. *Drugs* 1995; 50:423-29.
31. Klein NC, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. *Med Clin N Am* 1995; 79:705-19
32. Borraddell LB, Brogden RN. Cefodizime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drug* 1992; 44:800-34.
33. Giamarellou H. Clinical experience with the fourth generation cephalosporins. *J Chemother* 1996; 8 (suppl 2):91-104
34. Bellido f. Antibacterial in vitro activity of fourth generation cephalosporins. *J Chemother* 1996;8(suppl 2):31-36
35. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacotherapy properties and therapeutic use. *Drugs* 1994; 47:471-505.
36. Liu YC, Huang WK, Cheng DL. Antibacterial activity of cefepime in vitro. *Chemotherapy* 1994; 40:384-90.
37. Hardin TC, Jennings TS. Cefepime. *Pharmacotherapy* 1994;14:657-68.
38. Barranco E. Aminoglucósidos. *Acta Med* 1998; 8:48-53
39. Delgado A. Los aminoglucósidos. *Acta Med* 1990; 4:238-46
40. Begg EJ, Baregat ML. Aminoglycosides. 50 years on. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39:597-603.
41. Epstein ME, Amodio-Groton M, Sadick NS. Antimicrobial agents for the dermatologist.II. Macrólidos, fluroquinolones, rifamycins, tetracyclines, trimmethoprim-sulfamethoxazole, and clindamycin. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:365-381.
42. Giner S, Canós M, Rodilla F et al. Nuevos macrólidos ¿Superan a la eritromicina?. *Farm Hosp* 1995;19:259-65.
43. Webster GF. Newer antibiotics: A dermatologist's guide. *Advan Dermatol* 1996;11:105-15.
44. Schlossberg D. Azithromycin and clarithromycin. *Med Clin N Am* 1995; 79:803-15
45. Piscitelli CS, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and Azithromycin: New macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992; 11:137-52.
46. Bahal N, Nahata MC. The new macrolide antibiotics: Azithromycin, Clarithromycin, Dirithromycin and Roxithromycin. *Ann Pharmacother* 1992; 26:46-55

# PSORIASIS Y HALLAZGOS DE ARTROPATÍA INFLAMATORIA EN LA CLÍNICA CHINCHA ESSALUD - LIMA

## PSORIASIS AND INFLAMATORY ARTHROPATHY FINDINGS IN CLINICA CHINCHA ESSALUD - LIMA

José Hermoza Rodríguez \*  
Fernando Villanueva Vilchez \*\*

### RESUMEN

**Introducción:** La psoriasis es una enfermedad frecuente que tiene diferentes presentaciones clínicas, a la que se puede asociar artropatía inflamatoria. La Artritis Psoriásica de etiología aún no definida exactamente es una enfermedad polimórfica, siendo la poliartritis simétrica la más frecuente. La severidad del compromiso cutáneo no se relaciona con la aparición de artritis. Los criterios de clasificación diagnóstica en artritis psoriásica son normativos y deben aplicarse de manera dinámica. Los tratamientos más frecuentemente utilizados, comparten efectividad tanto en la psoriasis como en artritis y el tratamiento con agentes biológicos resulta una alternativa importante en el futuro de la artritis psoriásica y de la psoriasis cutánea.

**Objetivo:** Presentar un trabajo conjunto de Dermatología y Reumatología con pacientes de la Clínica Chincha - EsSalud, Lima, Perú, para contrastar hallazgos clínicos y epidemiológicos de enfermos con psoriasis cutánea y artritis psoriásica, para analizar semejanzas y diferencias, comparando los mismos resultados con otras series publicadas.

**Material y Métodos:** Se estudiaron 150 pacientes con el diagnóstico definitivo de psoriasis, se llenó una ficha donde se registraron los datos personales, antecedentes, examen clínico, donde se estableció un PASI y se registraron otros hallazgos importantes. En pacientes con psoriasis y artritis se practicó los exámenes complementarios para descartar otra patología articular.

**Resultados:** De los 150 pacientes con psoriasis 97 fueron del sexo masculino y 53 del sexo femenino. Mayores de 50 años fue el grupo etáreo más afectado. De los 11 pacientes con artritis psoriásica 6 fueron mujeres y 5 varones. De los 139 pacientes con psoriasis cutánea, 30 tuvieron antecedentes familiares de psoriasis (21.6 %). De los 11 pacientes con artritis 4 tuvieron antecedentes (36 %). El tiempo de enfermedad de psoriasis cutánea fue mayor que los pacientes con artritis. De los 150 pacientes con psoriasis 10 % tuvieron osteoartritis, 7.3 % artritis, 9.33% artralgiás y 73.3 % no tuvieron ninguna artropatía. De los 139 pacientes con psoriasis cutánea 15.1 % tuvieron afectación ungueal, de los 11 pacientes con artritis 63.6 % tuvieron compromiso en sus uñas. De los 11 pacientes con artritis, en 81.8% se inició primero la psoriasis, en 9.1%, la artritis y en 9.1% simultáneamente ambas. De los 150 pacientes con psoriasis 141 tuvieron forma de placa, 8 en gota y una inversa. De los pacientes con artritis 81.8% fueron poliartritis, 9.1% oligoartritis y 9.1% espondiloartritis. No se ha encontrado diferencias significativas entre el PASI de pacientes con psoriasis cutánea y artritis psoriásica. Tampoco se ha encontrado diferencia en la edad de inicio.

**Conclusión:** La artritis psoriásica en la Clínica Chincha se presenta con una frecuencia semejante a lo que describen otros autores, los hallazgos son compatibles a una población sin mucha carga genética, por tanto las formas de presentación son atenuadas.

**Palabras claves:** Psoriasis, artritis, artritis psoriásica, psoriasis artropática.

Dermatol peru 2004; 14:21-29

\* Médico Dermatólogo Clínica Chincha EsSalud - Lima Perú

\*\* Médico Reumatólogo Clínica Chincha EsSalud - Lima Perú



## SUMMARY

### PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS AT CLINICA CHINCHA

#### Introduction

*Psoriasis is a common disease with different clinical features that can be associated with arthritis. The aetiology of Psoriatic arthritis is not defined exactly but is a polymorphous disease and symmetrical polyarthritis is the presentation more frequent. Severity of the disease in skin is not related with arthritis. Treatments use to be effective in Psoriasis as in Arthritis and the treatment with biologic agents is an important alternative in the future of Psoriatic arthritis and Psoriasis.*

**Objective:** *Presenting an study with Dermatology and Rheumatology with patients attended at Clinica Chinchá, EsSalud, Lima, Peru, to compare clinical and epidemiological features in patients diagnosed of Psoriasis and Psoriatic arthritis to analyze similarities and differences comparing the results with other similar published series.*

#### Material and methods

*150 patients were registered with diagnosis: Psoriasis, they filled in a card with personal information, background, clinical examination, PASI and other important features. Patients with psoriasis and arthritis were examined looking for other arthritic disease.*

#### Results

*Among 150 patients affected with Psoriasis, 97 were male and 53 female. Older than 50 years old was the group more affected. Among 11 patients with Psoriatic arthritis, 6 were female and 5 were male. Of the 139 patients with Psoriasis, 30 had familiar background of Psoriasis (21.6%). Of the 11 patients with arthritis 4 had background of Psoriasis (36%). Time of disease was longer in Psoriasis than Psoriatic arthritis. Of the 150 patients with Psoriasis 10% suffered osteoarthritis, 7.3% arthritis, 9.33% arthralgias and 73.3% not suffered any arthropathy. Of the 139 patients with skin disease, 15.1% had nail disease, and of the 11 patients with arthritis, 63.6% had nail involvement. Of the 11 patients with arthritis, 81.8% the onset was skin disease, 9.1% was arthritis and in 9.1% were both of them. Of the 150 patients with Psoriasis 141 had plaques, 8% guttate psoriasis and 1 had inverse psoriasis. Of the patients with arthritis 81.8% had polyarthritis, 9.1% oligoarthritis and 9.1% spondyloarthritis. There were no differences between PASI in Psoriasis with only skin involvement and Psoriatic arthritis. Neither it was found differences at the age of onset.*

#### Conclusions

*Psoriatic arthritis at Clinica Chinchá is attended with a similar frequency as other authors, the features are corresponding to population with low genetic predisposition, so the clinical features are diminished.*

**Key words:** *Psoriasis, Arthritis, Psoriatic arthritis, Psoriatic arthropathy*

## INTRODUCCIÓN

La Psoriasis (Ps) es una enfermedad cutánea inflamatoria común. Su prevalencia varía ampliamente entre las diferentes poblaciones y se presenta aproximadamente entre el 2 y el 5 % de la población mundial<sup>(1)</sup>; la forma más común de psoriasis es el tipo placa (Psoriasis vulgar), formas menos comunes son la guttata, inversa, pustular, eritrodérmica y artropática.

Hay diferentes métodos para evaluar la severidad, extensión, calidad de vida, etc. de los pacientes con psoriasis<sup>(2)</sup>, sin embargo hay falta de estandarización, lo cual complica la comparación directa de resultados

y la evaluación de tratamientos, pronósticos, complicaciones, etc.

El diagnóstico de Artritis Psoriásica (APs) ha sido controversial por más de 200 años, contribuyendo a la confusión su relación con la lepra y la artritis reumatoide. En 1860 Bazin describió esta enfermedad<sup>(3)</sup> y la calificó como artritis psoriásica, sin embargo la clasificación y definición original fue propuesta por Moll y Wright en 1976, a pesar que después se propusieron otras clasificaciones<sup>(4)</sup>.

Los criterios para establecer el diagnóstico de APs, han pasado por una serie de modificaciones y adaptaciones, en virtud a la presentación clínica tan polimórfica de esta artropatía. Nosotros hemos revisado y aplicado para nuestra serie los criterios propuestos por Vazey & Espinoza de 1984<sup>(5)</sup>.

En los Estados Unidos aproximadamente 5 a 7% de pacientes con Ps tienen APs, una artritis seronegativa<sup>(6)</sup>. En otros reportes la prevalencia de APs en pacientes con Ps se estima entre 7 y 8%<sup>(7)</sup>.

La APs comparte muchas características con la AR, por eso fue considerada como una artropatía "benigna" pero puede ocasionar sintomatología significativa, disminución de la calidad de vida y deformación articular. Actualmente se sabe que la APs es una entidad inflamatoria articular independiente y esta dentro del grupo de las artropatías sero negativas, esto último por tener frecuentemente factor reumatoide negativo. Las distintas formas de compromiso articular: poliartritis simétrica similar a la artritis reumatoide, artritis de las interfalángicas distales, artritis mutilante, oligoartritis y espondiloartropatía, son de presentación dinámica en el tiempo, esto significa que un mismo individuo puede debutar en un primer momento con una de las formas descritas y años después tener otra forma clínica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En el Servicio de Dermatología y Reumatología de la Clínica Chinchá EsSalud de Lima-Perú se estudiaron 150 pacientes con diagnóstico definitivo de Ps, dentro de los cuales se encontró 11 pacientes con artritis psoriásica.

El presente trabajo es un estudio descriptivo, donde se estableció una base de datos de todos los pacientes con psoriasis que llegaron a la consulta externa de dermatología durante un año (2003), se registró su nombre, número de Historia Clínica, edad, sexo, lugar de nacimiento, ocupación, estado civil, tiempo de enfermedad, antecedentes familiares de Ps, hallazgos



de artropatías, si tenían compromiso ungueal, tipo de Ps, tipo de patología articular, si la psoriasis o la artritis empezó primero, edad de inicio de la Ps, también se hizo la valoración del compromiso psoriásico con el Índice de Severidad del Área de Psoriasis (PASI) y para los que tenían artropatía inflamatoria, se les aplicó los criterios diagnósticos de Vasey & Espinoza para artritis psoriásica.

**Criterios de clasificación diagnóstica:**

- Criterio I :** Psoriasis cutánea o compromiso ungueal.
- Criterio II :** Artritis Periférica:

Clinica:

1. Dolor y edema de tejidos blandos en interfalángica distal c/sin limitación al movimiento por > 4 semanas.
2. Dolor y edema de tejidos blandos en articulaciones periféricas c/sin limitación > 4 semanas. Esto incluye “dedo en salchicha”.
3. Artritis simétrica periférica > 4 semanas, en ausencia de factor reumatoide o nódulos subcutáneos.

Radiológico:

Deformación en “lápiz de copa”, periostitis, “astillamiento” de interfalángica distal y anquilosis.

**Criterio III:** Afección central:

Clinica:

1. Dolor y rigidez espinal con restricción del movimiento, presente por más de 4 semanas.
2. Sacroiliitis grado II de acuerdo a Criterios de N. York.
3. Sacroiliitis unilateral grado III ó IV.

**Diagnóstico:**

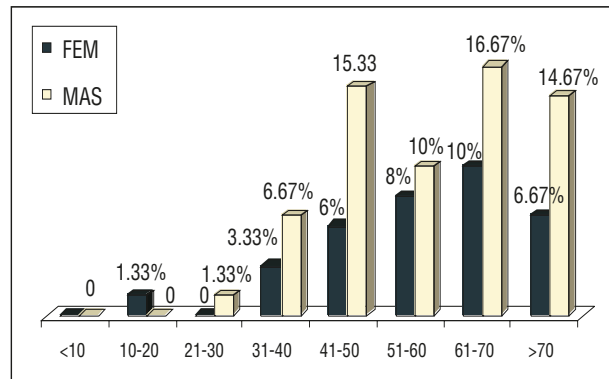
Se hace diagnóstico de APs con: CRITERIO I y uno o más de los puntos enumerados en los CRITERIOS II y/o III.

Con ésta información se realizó la tabulación correspondiente, con el propósito de vincular los hallazgos de psoriasis y artritis psoriásica.

**RESULTADOS**

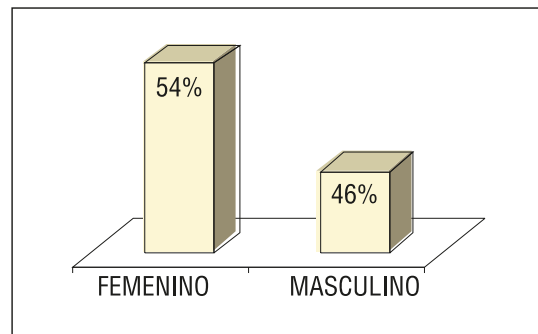
Los resultados fueron los siguientes:

- 1- De los 150 pacientes con psoriasis 97 fueron del sexo masculino (65%) y 53 del sexo femenino (35%) y el mayor porcentaje de pacientes fueron mayores de 40 años. Grafico N° 1.



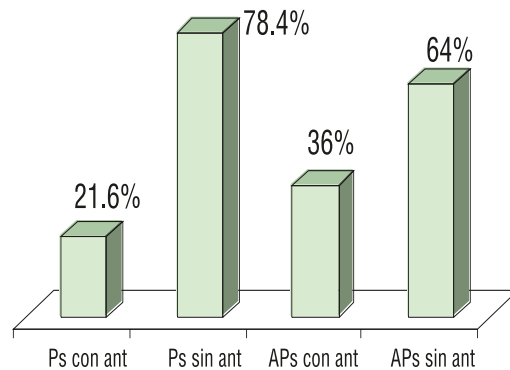
**Gráfico N° 1 Grupo Etéreo según sexo y edad**

- 2- De los 150 pacientes 11 presentaron artritis psoriásica, (7.3%) 6 mujeres y 5 varones. Gráfico N° 2



**Gráfico N° 2 Artritis Psoriásica por Sexo**

- 3- De los 139 pacientes con Ps únicamente cutánea se encontró antecedentes familiares de la enfermedad en 30 pacientes, de los 11 pacientes con artritis se encontró antecedentes familiares de Ps en 4. Gráfico N° 3.



**Gráfico N° 3 Antecedentes Familiares**

- 4- De los 139 pacientes con Ps únicamente cutánea el tiempo de enfermedad varió desde meses, hasta mas de 20 años, con un pico mayor entre 1-5 años. Gráfico N° 4.

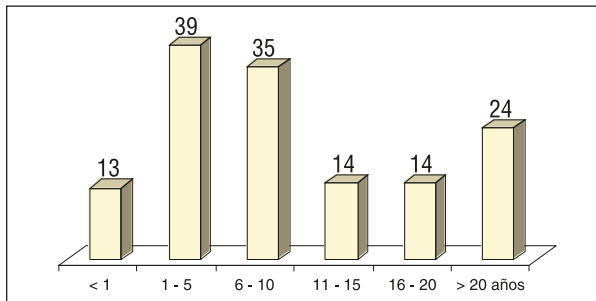


Gráfico N° 4 Tiempo de Enfermedad - Psoriasis

5- De los 11 pacientes con Aps, en 4 pacientes el tiempo de enfermedad varió entre 1 y 5 años. Los otros pacientes tuvieron mayor tiempo de enfermedad Gráfico N° 5.

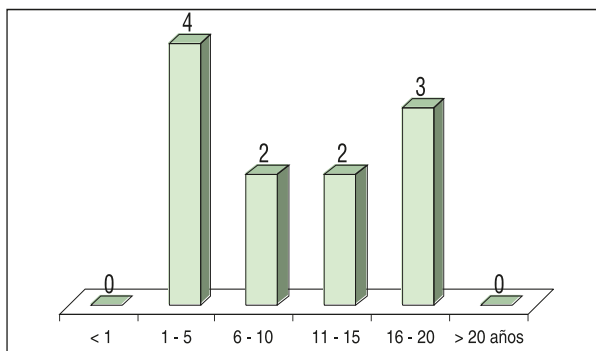


Gráfico N° 5 Tiempo de Enfermedad - Artritis Ps

6- De los 150 pacientes con Ps, el mayor porcentaje no adolecieron de ninguna artropatía. Gráfico N° 6.

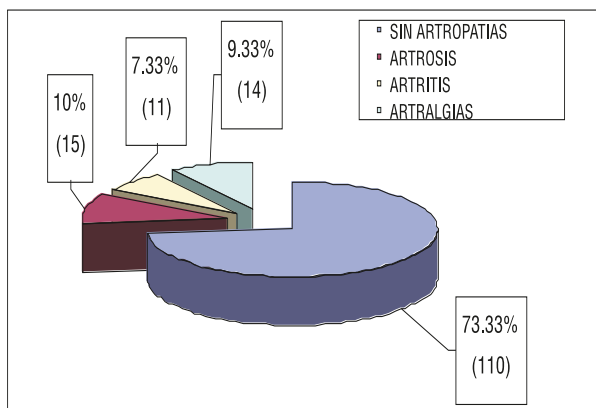


Gráfico N° 6 Artropatías y Psoriasis

7- De los 139 pacientes con Ps únicamente cutánea, 21 presentaron alteración ungueal (15.1%). De los 11 pacientes con Aps, 7 tuvieron compromiso ungueal (63.6%). Gráfico N° 7.

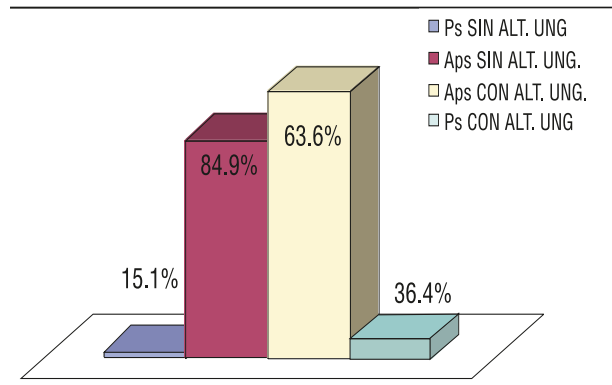


Gráfico N° 7 Psoriasis y APs - Compromiso de Uñas

8- De los 11 pacientes con Aps, en 9 se inició primero la psoriasis (81.8%), en uno primero la artritis (9.1%) y en otro simultáneamente ambas (9.1%). Gráfico N° 8.

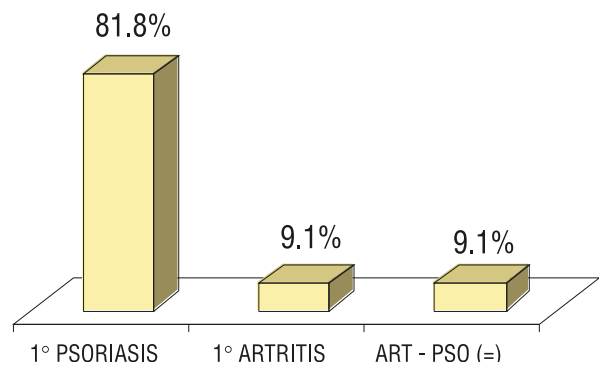


Gráfico N° 8 Inicio de Psoriasis

9- El tipo de psoriasis se muestra en el Gráfico N°9.

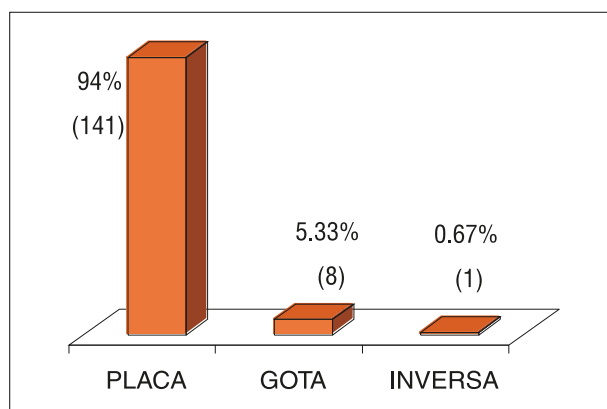


Gráfico N° 9 Tipos de Psoriasis

10- De los 11 pacientes con APs 9 tuvieron poliartritis (81.8%); Gráfico N° 10.

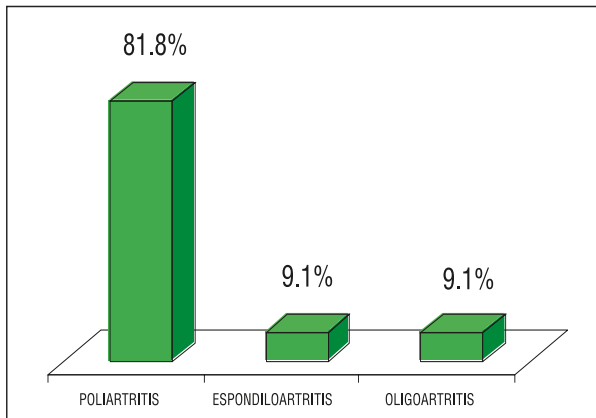


Gráfico N° 10 Tipos de Artritis

11- El PASI segmentario de los 139 pacientes con psoriasis únicamente cutánea se muestra en el gráfico N° 11.

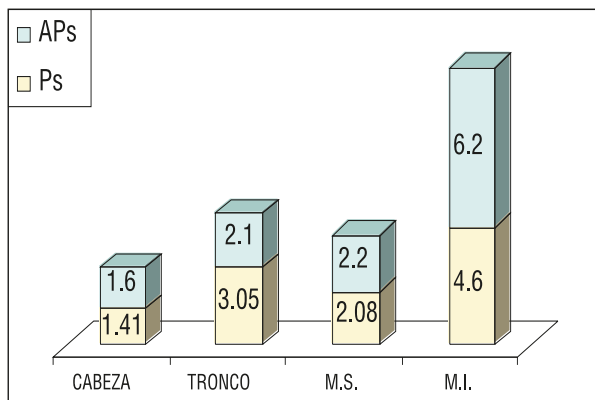


Gráfico N° 11 PASI segmentario en PS y APs

12- El promedio del Pasi de los pacientes con PS y APs se muestra en el gráfico N° 12.

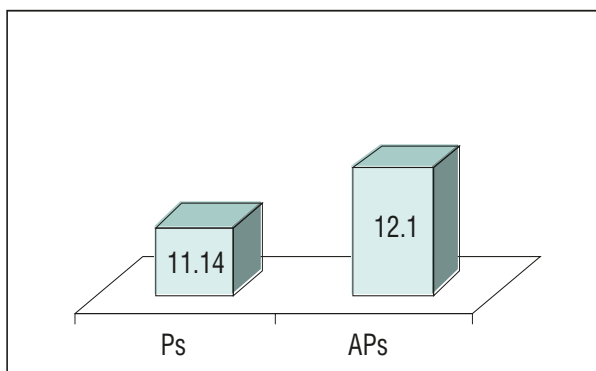


Gráfico N° 12 Promedio de PASI en PS y APs

13- El promedio de edad para el inicio de la psoriasis fue de 45.12 años, 44.5 para los varones y 46.1

para las mujeres. De los 11 pacientes con APs el promedio de edad al inicio de la Ps fue de 47.09 años, siendo el promedio entre las mujeres de 50.6 años y en los varones de 42.8. Gráfico N° 13.

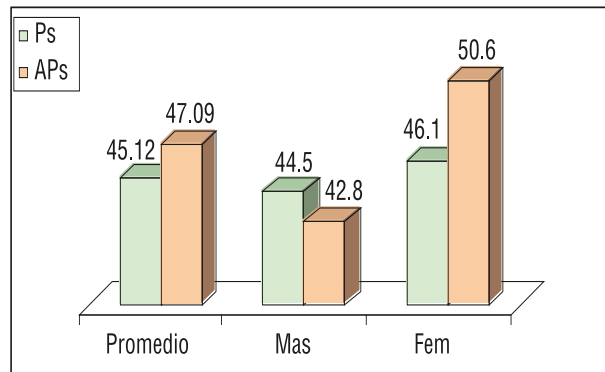


Gráfico N° 13 Edad de Inicio de Psoriasis

## DISCUSIÓN

La Ps en nuestra consulta dermatológica es muy frecuente, se encuentra entre los primeros diagnósticos de la consulta externa en los centros asistenciales públicos y privados.

Se piensa que la prevalencia mundial debe estar en promedio en 2 %, pero hay pocos estudios poblacionales que cuantifiquen con mucha aproximación la prevalencia de Ps; su presentación es muy variada y depende de muchos factores<sup>(8)</sup>; en USA se estima su prevalencia alrededor de 4.7 % de la población general y 0.7 % en pacientes de raza negra, en la India la prevalencia estimada es de 0.7 %.

En la Ps se debe considerar la gran variabilidad de la reacción del tejido psoriásico, con diferentes grados de actividad, extensión corporal, frecuencia de recaídas, variabilidad de la edad de inicio y el rol distintivo de los factores desencadenantes, su origen ha sido atribuido tanto a la susceptibilidad genética como al impacto del medio ambiente.

Se han efectuado varios trabajos de investigación, protocolos y otros estudios para valorar la severidad de la Ps y la afectación del paciente<sup>(9)</sup>, hay varias técnicas, con amplios rangos, pero falta armonizarlos, para comparar los resultados<sup>(10)</sup>. La eficacia del tratamiento antipsoriásico a menudo sólo es evaluado en términos de capacidad de aclaramiento de las lesiones, sin embargo la duración de la remisión post-tratamiento ha sido reconocido como de mayor importancia para el paciente<sup>(11)</sup>. Por eso en 1993, Vardy y colaboradores<sup>(12)</sup>



propusieron el siguiente esquema:

Respuesta al tratamiento = Número de semanas de tratamiento intensivo necesario para inducir la remisión / Número de meses después del tratamiento, durante el cual el paciente se encuentra en remisión de su Ps.

En cuanto a la extensión del compromiso cutáneo un método para cuantificar el área afectada establece que la superficie de la mano cerrada representa el 1 % de la superficie corporal<sup>(13)</sup>, sin embargo otras investigaciones planimétricas asignan al área de la mano el 0.70 - 0.76 % de la superficie corporal<sup>(14)</sup>. También se considera la conocida regla de los nueve, donde se asume que 9 % corresponde a la cabeza, 9 % al tronco anterior superior, 9 % al tronco anterior inferior, 9 % al tronco posterior superior, 9 % tronco posterior inferior; cada miembro inferior anterior y posterior 9 % respectivamente, cada miembro superior 9 % y por último 1 % el área genital. Sin embargo hay varios observadores que han manifestado que se sobre estima la extensión de la Ps por éste método. Otros estudios proponen esquematizaciones con la figura humana, con resultados similares<sup>(15)</sup>. También se ha utilizado puntos conteniendo redes<sup>(16)</sup>, pero no se ha apreciado rigurosidad.

Otra técnica es el PASI auto administrado, el cual está siendo evaluado<sup>(17)</sup>. Así mismo hay otra técnica que es el Índice de severidad de enfermedad dermatológica, cuyo fundamento se basa en dos factores, el porcentaje de compromiso y la limitación funcional, haciendo una escala de cinco estadios<sup>(18)</sup>.

En nuestro trabajo hemos utilizado el PASI, cuyos hallazgos se han diferenciado para los pacientes sólo con Ps y aquellos con APs, siendo el total del PASI para los primeros de 11.14 y de 12.1 para los segundos, siendo resultados semejantes, con algunas diferencias segmentarias, como lo que se observa en miembros inferiores que deben ser tomados en cuenta.

El PASI mide la severidad de la enfermedad considerando la extensión y el tipo de afectación de la piel. Sin embargo la práctica dermatológica actual demanda considerar disturbios psicológicos, respuesta y tolerancia a las terapias y a pesar de eso un estimado global de la severidad de la Ps no es satisfactorio. Algunos pacientes tienen un alto grado de afectación psicológica por la Ps a pesar de tener un PASI bajo y a la inversa otros tienen gran compromiso, pero no se sienten tan afectados psicológicamente, es decir hay una disparidad entre la severidad de la Ps y las funciones psicosociales<sup>(19,20)</sup>.

El fenómeno de Köebner, donde aparecen lesiones en zona de trauma es bien conocido, aunque el mecanismo no está completamente entendido y puede deberse a la activación de terminaciones nerviosas, producto del trauma. Neuropéptidos como la sustancia P están sobreexpresados en la piel psoriásica y en la sinovia de APs<sup>(21)</sup>. Un cierto número de estudios y reporte de casos evidencian que el trauma es un importante factor etiológico en la APs.

El rol del Stress psicológico<sup>(22)</sup> también está bien descrito, pero tampoco bien comprendido, se atribuye lo mismo que el fenómeno isomórfico a la liberación de neuropéptidos por el sistema nervioso. El distress psicológico actúa como factor desencadenante en más del 60 % de pacientes con Ps<sup>(23)</sup>.

La APs es una artropatía inflamatoria clasificada como una artropatía seronegativa, y sus formas clínicas tan variadas algunas veces dificultan su identificación. Es el caso de los pacientes con compromiso inflamatorio de rodilla (inicio de la forma oligoarticular) pueden ser confundidos con grados moderados de osteoartritis, o aquellos pacientes con artritis de articulaciones interfalángicas distales (otra forma clínica de APs.) que pueden ser catalogados como osteoartrosis de manos con nódulos de Heberden. Es por ello que ante la sospecha de APs lo ideal es la evaluación por el reumatólogo. En el presente estudio, la aplicación de los criterios de clasificación resultaron ser un instrumento muy útil en el diagnóstico de nuestros pacientes.

En nuestro trabajo en 9 pacientes con APs (81.8 %) la Ps empezó antes que la APs, esto se correlaciona con la mayoría de publicaciones aunque en éstos el porcentaje es inferior (65 %)<sup>(24,25)</sup>, la artropatía puede anteceder en 13 % y aparecer simultáneamente en 20 %. El promedio de duración de la enfermedad en nuestros pacientes fue de 15.7 años para enfermedad cutánea y 8.7 años para artritis.

Se ha mencionado también que la Ps es un desorden autoinmune y se relaciona éste hecho con la proporción de mujeres afectadas, sin embargo, las diferencias entre pacientes del sexo femenino y masculino son sólo en la edad de inicio<sup>(26)</sup>. En nuestro trabajo no se ha encontrado diferencias significativas a favor de las mujeres, al contrario se ha encontrado 65 % de varones y 35 % de mujeres, siendo la edad de inicio de la Ps para los hombres en promedio de 44.5 años y para las mujeres de 46.1 años, lo que nos manifiesta que la Ps en nuestro estudio como promedio es de inicio tardío



y no hay diferencias por sexo. Se menciona que cuando la Ps empieza más temprano tiene mayor agresividad, por una susceptibilidad genéticamente determinada, inclusive se ha encontrado un gen en la región Cw6 que determina un fenotipo distinto con un inicio temprano de la enfermedad<sup>(27)</sup>.

Se piensa que la Ps es una enfermedad poligénica en la cual factores genéticos y del medio ambiente interactúan para determinar la susceptibilidad a la enfermedad y su expresión clínica<sup>(28)</sup>. Estudios adicionales han mostrado que genes múltiples en varios cromosomas están relacionados a Ps, como el 1,2,4,8,16,17 y 20<sup>(29)</sup>.

A pesar que la etiología de la Ps es aún poco clara, nuestro conocimiento de este proceso ha aumentado sustancialmente en las dos últimas décadas<sup>(30)</sup>. La concordancia de la tasa de Ps entre gemelos monozigóticos es aproximadamente 70 % y 25 % para gemelos dizigóticos<sup>(31)</sup>. Varias asociaciones de HLA se han encontrado pero el HLA-Cw6 es el más significativo en pacientes con inicio temprano<sup>(32)</sup>. Recientemente otro locus susceptible se ha identificado en el cromosoma 6p de población china<sup>(33)</sup>. Se ha descrito el HLA B39 como de pobre pronóstico de la APs<sup>(34)</sup>.

Dentro de la patogenia de la APs, se mencionan factores que estarían involucrados en su desarrollo. El factor genético está dado por la presencia de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) entre ellos HLA B7, HLA B27 y HLA B7 alfa, además su asociación cromosómica con 14q32. El factor inmunológico representado por la hiperactividad de las Células T que estarían activas en la piel y la sinovia secretando IL-1B, IL-2, IL-10, FNT-alfa, GTF-P que inducen la activación de fibroblastos epidermales y proliferación sinovial; Además el incremento del leucotrieno B4, que aumenta la placa psoriásica y la formación de microabscesos cutáneos. El factor infeccioso en la porción antigénica de algunas bacterias o virus, que bajo condiciones del huésped pueden desencadenar reacciones cruzadas autoantígeno por mimetismo molecular, mecanismo inmunológico propuesto para algunas espondiloartropatías.

Trabajos de Costello y colaboradores han identificado expansión clonal intra articular de células T CD8+, sugiriendo que la diferenciación ocurre después que la célula T ingresa a la articulación en APs<sup>(35-37)</sup>.

La eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la Ps lleva a la apreciación que probablemente el Linfocito T sea el mediador de la enfermedad<sup>(38-41)</sup>. El antígeno asociado a función leucocitaria (LFA), es un ligando

de molécula de adhesión esencial para la migración del linfocito, su adhesión y activación<sup>(42)</sup>.

La evidencia que la Ps es un desorden mediado por el sistema inmune viene de estudios de laboratorio, observaciones clínicas y tratamientos relacionados<sup>(43)</sup>. Se han propuesto varias hipótesis<sup>(44)</sup> posiblemente la hiperplasia epidermal es el punto de inicio de la lesión Psoriásica. La naturaleza exacta de la relación Ps y APs permanece desconocida<sup>(45)</sup> a pesar que se admite los mecanismos inmunes ya descritos en la patogenia de ambos. Adicionalmente se ha probado que el IFN- $\gamma$  es una citoquina clave en el proceso patogénico de Ps<sup>(46)</sup>.

En dos reportes separados se ha sugerido significativos niveles más altos de hepatitis C y anticuerpos anti-enterobacterianos en sujetos con APs comparados con pacientes psoriásicos y controles sanos<sup>(47,48)</sup>. También se ha encontrado alta prevalencia de Ps y artritis en pacientes con HIV, lo cual lleva a la especulación de un origen patogénico infeccioso.

El tratamiento de la psoriasis es diverso. Varias terapias han ayudado a reducir la proliferación del queratinocito<sup>(49,50)</sup>. El conocimiento que la célula T es la protagonista de la inflamación que ocurre en la Ps<sup>(51)</sup> ha llevado a la emergencia de terapias de supresión de éstas células.

La ciclosporina y sus drogas relacionadas son muy efectivas en el tratamiento de la Ps<sup>(52)</sup>. El tacrolimus tópico, un macrólido diferente estructuralmente a la ciclosporina pero funcionalmente muy parecido, es efectivo en aclarar la Ps, pero sólo en forma oclusiva<sup>(53)</sup>.

Anticuerpos anti-CD4 se han estudiado en el tratamiento de la Ps especialmente en la forma eritrodérmica con buenos resultados<sup>(54-56)</sup>.

Los anticuerpos monoclonales actualmente son una opción terapéutica. Se ha utilizado el basiliximab con buenos resultados en Ps pustular<sup>(57)</sup>, Ps recalcitrante (A-30) y APs<sup>(58)</sup>.

Citoquinas inflamatorias liberadas por las células en lesiones psoriásicas perpetúan el proceso inflamatorio<sup>(59,60)</sup>. La unión y destrucción de éstas citoquinas puede alterar el curso de la Ps, ejemplos de agentes en ésta categoría que se unen y bloquean la actividad de la citoquina TNF- $\alpha$  incluye el etanercept y el infliximab, que son anticuerpos monoclonales quiméricos<sup>(61,62)</sup> nuevos agentes biológicos. El primer caso reportado de uso de infliximab en Ps ocurrió en un





paciente que recibió tratamiento para una Enfermedad de Crohn refractaria, quien también tenía una historia de 20 años con Ps<sup>(63)</sup>.

El tratamiento con Láser pulsado para la Ps al parecer está dando resultados promisorios<sup>(64)</sup>.

Esteres de ácido fumárico, los cuales son ampliamente usados para tratamiento de Ps en Alemania actúa aumentando selectivamente el Th2, lo cual disminuye a su vez el Th<sup>(65)</sup>. El tratamiento con PUVA para la APs se ha mostrado inconsistente<sup>(66)</sup>, a diferencia de la Ps en que si ha dado buenos resultados. Se ha utilizado también sales de oro para el tratamiento, pero su toxicidad y poco efecto ha limitado su uso<sup>(67)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stern RS, Epidemiology of psoriasis. *Dermatol Clinics* 1995; 13: 717-21.
2. Ashcroft D, Li W, Williams H et al. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: A critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol* 1999; 141: 185-93.
3. Fearon U and Veale D. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin Exp Dermatology* 2001; 26: 333-8.
4. Veale D, Rogers S, FitzGerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133-8.
5. Espinoza LR, Berman A, Vasey FB et al. Psoriatic Arthritis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1034-40.
6. Galadari H, Fuchs B and Lebwohl M. Newly available treatments for psoriatic arthritis and their impact on skin psoriasis. *Int J Dermatology* 2003; 42: 231-41.
7. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 829-44.
8. Christophers E. Psoriasis - Epidemiology and clinical spectrum *Clin Exp Dermatology* 2001; 26: 314-20.
9. Kirby B, Fortune D, Bhushan M et al. The Salford Psoriasis Index: An holistic measure of psoriasis severity. *Br J Dermatol* 2000; 142: 728-34.
10. Marks R, Barton S, Shuttleworth D et al. Assessment of disease progress in psoriasis. *Arch Dermatol* 1989; 125: 235-40.
11. Van de Kerkhof PCM. The Psoriasis Area and Severity Index and alternative approaches for the assessment of severity persisting areas of confusion. *Br J Dermatol* 1997; 137: 661-2.
12. Vardy DA, Guberman D, Lichtenstein DA et al. Assessment of severity score in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1993; 129: 349-50.
13. Ramsay B & Lawrence CM. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1991; 124: 565-70.
14. Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1g. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1129-30.
15. Tiling-Grosse S & Rees J. Assessment of area of involvement in skin disease: a study using schematic figure outlines. *Br J Dermatol* 1993; 128: 69-74.
16. Bahmer F. The size of lesions, or point counting as a step toward the solution of the PASI problem. *Arch Dermatol* 1989; 125: 1282-3.
17. Feldman SR, Fleischer AB, Reiboussin D et al. The self-administered psoriasis area and severity index is valid and reliable. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 183-6.
18. Faust H, Gonin R, Chuang T et al. Reliability testing of the Dermatology Index of Disease Severity (DIDS). *Arch Dermatol* 1997; 133: 1443-8.
19. Ginsburg IH & Link BG. Feelings of stigmatization in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 53-63.
20. Fortune DG, Richards HL, Main CJ et al. What patients with psoriasis believe about their condition. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 197-201.
21. Eedy DJ, Johnston CF, Shaw C et al. Neuropeptides in psoriasis: an immunohistochemical and radioimmunoassay study. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 434-8.
22. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM et al. Quality of life in patients with psoriasis: The contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *Br J Dermatol* 1997; 137: 755-60.
23. Gaston L, Lassonde CM, Bernier-Buzzanga J et al. Psoriasis and stress: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 82-6.
24. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis, analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1752-6.
25. Scarpa R, Oriente P, Pucino A et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 246-50.
26. Krueger G, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: Clinical issues. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 14-18.
27. Enerback C, Martinsson T, Inerot A et al. Evidence that HLA-Cw6 determines early onset of psoriasis, obtained using sequence-specific primers (PCR-SSP). *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 273-6.
28. Kirby B, Griffiths C. Psoriasis: the future. *Br J Dermatol* 2001; 144: 37-43.
29. Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1104-1110.
30. Elder J, Nair R, Guo S. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 216-24.
31. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974; 109: 207-11.
32. Henseler T & Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-6.
33. Cheng L, Zhang SZ, Xiao CY et al. The A5.1 allele of the MHC Class I chain-related gene A is associated with psoriasis vulgaris in Chinese. *Br J Dermatol* 2000; 143: 321-6.
34. Gladman DD & Farewell VT. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 845-50.
35. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C et al. Predominance of CD8+T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1117-24.
36. Costello P, Kane D, Curran S et al. Psoriatic arthritis - an enthesopathy-based disorder? *Arthritis Rheum* 2000; 43: 712-4.
37. Tassioulas I, Duncan S, Centola M et al. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 1999; 60: 479-91.
38. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 464-75.
39. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR et al. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immuno-phenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol* 1983; 275: 181-9.
40. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG et al. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 665-74.
41. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301: 555-8.
42. Griffiths CE. Cutaneous leucocyte trafficking and psoriasis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 494-9.
43. Griffiths CE. The immunological basis of psoriasis. *J Euro Acad Dermatol & Venereology*. 2003; 17: 1-8.



44. Fry L. Psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 445-61.
45. Pitzalis C. Skin and joint disease in psoriatic arthritis: what is the link?. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 480-3.
46. Fierlbeck G, Rassner G, Muller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *Arch Dermatol* 1990; 126: 351-5.
47. Taglione E, Vatteroni ML, Martín P et al. Hepatitis C virus infection: Prevalence in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 370-2.
48. Lapadula G, Lannone F, Covelli M et al. Anti-enterobacteria antibodies in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10: 461-6.
49. Don Mehrabi MD, Joshua B, DiCarlo MD et al. Advances in the management of psoriasis: monoclonal antibody therapies. *Inter J Dermatol* 2002; 41: 827-39.
50. Terajima S, Higaki M, Igarashi Y et al. An important role of tumor necrosis factor-alpha in the induction of adhesion molecules in psoriasis. *Arch Dermatol* 1998; 290: 246-52.
51. Norris DA, Travers JB, Leung D. Lymphocyte activation in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 1-4.
52. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 277-84.
53. Zonneveld EM, Rubins A, Jablonska S et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1101-02.
54. Nicolas JF, Chamchick N, Thivolet J et al. CD4 antibody treatment of severe psoriasis. *Lancet* 1991; 338:21
55. Gottlieb AB, Lebwohl M, Shirin S, et al. Anti-CD4 monoclonal antibody treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: results of a pilot, multicenter, multipledose, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 595-604
56. Gottlieb A, Krueger JG, Bright R, et al. Effects of administration of a single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11 on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 428-35.
57. Salim A, Emerson RM, Dalziel KL. Successful treatment of severe generalized pustular psoriasis with basiliximab (interleukin-2 receptor blocker). *Br J Dermatol* 2000; 143: 1121-22.
58. Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al. Etanercept in the treatment of psoriasis arthritis. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
59. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, et al. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) Biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 146-51.
60. Wakefield PE, James WD, Samlaska CP, Meltzer MS. Tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 675-85.
61. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842-7.
62. Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C, et al. Treatment of psoriatic arthritis with antitumor necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Br J Dermatol* 2001; 144: 587-9.
63. Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB. Treatment With anti-tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 829- 30.
64. Lanigan SW & Katugampola GA. Treatment of psoriasis with the pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 288-9.
65. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: Scientific background and guidelines for therapeutic use. The German Fumaric Acid Ester Consensus Conference. *Br J Dermatol* 1999; 141: 424-9.
66. Wilfert H, Honigsmann H, Steiner G et al. Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1990; 122: 225-32.
67. Seppala J, Laulainen M, Reunala T. Comparison of etretinate (Tigason) and parentelar gold in the treatment of psoriatic arthropathy. *Clin Rheumatol* 1988; 7: 498-503.

# RELACIÓN ENTRE PITIRIASIS ROSADA Y TÍTULOS SÉRICOS DE ANTIESTREPTOLISINA O (ASO)

## RELATIONSHIP BETWEEN PITYRIASIS ROSEA AND ANTISTREPTOLYSIN O (ASO) SERIC TITLES

Oscar W. Tincopa-Wong<sup>\*1</sup>, Jenny Valverde-López<sup>\*1</sup>, Percy Rojas-Plasencia<sup>\*1</sup>, José D. Urcia-Vazallo<sup>\*\*1</sup>, Cherran Zapata-Granja<sup>\*1</sup>.

### RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles en el Servicio de Dermatología del Hospital Regional Docente de Trujillo, entre el 01 de Enero del 2001 hasta el 31 de Diciembre del 2002, seleccionándose 76 pacientes divididos en dos grupos, uno de ellos con pitiriasis rosada y el otro como grupo testigo o control.

Los objetivos del trabajo fueron determinar la relación entre pitiriasis rosada y los títulos séricos de antiestreptolisina O y la frecuencia de la misma en el Servicio de Dermatología.

Los resultados demostraron que los pacientes con pitiriasis rosada tienen títulos séricos de antiestreptolisina O elevados con mayor frecuencia que los del grupo control (OR = 12,4). Veintiocho pacientes con pitiriasis rosada tuvieron elevación de antiestreptolisina O (73,7%). La mayor frecuencia estuvo entre los 16 y 30 años de edad con 21 casos (55,2%), afectando más a las mujeres, 23 casos (60,5%). Los estudiantes predominaron en nuestra serie con 17 casos (45%), La mayoría, 14, provinieron del distrito urbano marginal de La Esperanza (37%). Las lesiones se localizaron en el abdomen en 36 casos. La primavera y el otoño fueron las estaciones en que consultaron el mayor número de pacientes, 12 casos cada una (31%), cifra estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con pitiriasis rosada tienen títulos séricos de antiestreptolisina O elevados con mayor frecuencia y es de mayor presentación en jóvenes y en mujeres, mientras que la localización predominante fue el abdomen.

**Palabras claves:** Pitiriasis, Pitiriasis Rosada, Antiestreptolisina O.

*Dermatol peru 2004;14:31-35*

### SUMMARY

A retrospective case-control study has been carried in the Hospital Regional Docente de Trujillo. The objective was determine the relationship and frequency between pityriasis rosea and antistreptolysin O titles and frequency at the hospital from January 01 of 2001 to December 31 of 2002. The patients selected were 76 divided in two groups of 38 every one.

The results were that the patients with pityriasis rosea had antistreptolysin O higher titles with more frequency than patients without pityriasis rosea (OR = 12,4). Twenty eight patients with pityriasis rosea had high antistreptolysin O titles (73,7 %). The most high frequency is among the ages 16 to 30 (21 of 38) years, affecting more women (23 of 38). The occupation student was predominant with 17 (45 %). Most cases comes from urbane marginal districts with 21 (55 %). The localization of the lesions was in abdomen in 36 patients. The spring and the autumn were the stations with more cases with 12 (31 %) respectively, with statistics significance ( $p < 0,01$ ).  
Key Words : Pityriasis, Pityriasis rosea, Antistreptolysin O.

(\*) Médico Dermatólogo,

(\*\*) Médico Cirujano,

(1) Servicio de Dermatología, Hospital Regional Docente de Trujillo, Ministerio de Salud, Trujillo, Perú.

### INTRODUCCIÓN

La pitiriasis rosada (PR) es una dermatosis aguda u ocasionalmente subaguda, que puede o no ser sintomática y que afecta principalmente niños y adultos jóvenes. Se caracteriza por presentar una lesión inicial en placa, conocida como "placa heraldo" presentando una a dos semanas después una erupción que tiende a generalizarse, con una topografía característica y que dura aproximadamente seis a diez semanas<sup>(1,2)</sup>. Se informa de una frecuencia de 0,1% en algunos países<sup>(3)</sup> alcanzando en países africanos de 2,4 %<sup>(4)</sup> hasta 4,8 % anual<sup>(5)</sup>, la prevalencia varía entre 0,13 a 0,14 %, y una incidencia de 0,65 %<sup>(2)</sup>. Es más común en mujeres pero a veces se reporta predominio masculino<sup>(6)</sup> y la edad de presentación más frecuente está comprendida entre los 10 y 35 años. Se han hallado picos epidémicos sobre todo en primavera y otoño<sup>(6,7)</sup>.



Infecciones causadas por estreptococos, espiroquetas, hongos y virus, han sido implicados en muchos estudios<sup>(8-12)</sup> como causales de PR. En la actualidad se está relacionando la PR con el herpes virus humano 6 y 7 señalándolos como agente etiológico<sup>(9,13,14)</sup> o negándolo<sup>(15-17)</sup>. En un reciente estudio a doble ciego con grupo control<sup>(8)</sup>, se halló títulos elevados de antiestreptolisina O (ASO) en 34 de un total de 90 pacientes (37,77%), lo que sugiere una posible relación del estreptococo con esta dermatosis. El hallazgo del agrupamiento temporal de los casos independientemente de las estaciones puede ser indicador de una etiología infecciosa<sup>(18)</sup>.

La ASO es una exotoxina producida por el estreptococo beta hemolítico grupo A, la cual tiene la capacidad de hemolizar los glóbulos rojos de varias especies. La ASO tiene capacidad antigénica, dando lugar a la producción de anticuerpos ASO<sup>(19)</sup>. La determinación de los niveles de ASO es un método universalmente aceptado para el diagnóstico de diversas enfermedades causadas por estreptococo<sup>(20)</sup>. Pero también es detectable en individuos normales<sup>(21)</sup>. Después de la fase aguda de una infección por estreptococo, el título comienza a aumentar alrededor de dos semanas, llegando a sus niveles máximos en cuatro a seis semanas, manteniéndose alto por un período relativamente prolongado. El valor de referencia se encuentra entre 166 y 250 UI/mL, con un valor promedio menor de 200 UI/mL<sup>(22-24)</sup>.

El método más utilizado para la determinación de la concentración de la ASO ha sido la prueba de inhibición hemolítica. En dicho método cantidades crecientes de suero se suplementan con una cantidad constante de ASO<sup>(25,26)</sup>.

En la actualidad no existen informes de investigación locales que hayan determinado los niveles de ASO en pacientes con PR, motivo que nos indujo a realizar el presente trabajo, planteándonos el siguiente problema: ¿Cuál es la relación entre la PR y los títulos séricos de ASO? Por ende nos formulamos la hipótesis siguiente: los pacientes con PR tienen títulos séricos de ASO elevados más frecuentemente que los pacientes sin PR; así mismo planteamos los objetivos de determinar la relación (odds ratio) entre la PR y los títulos de ASO y la frecuencia de la PR en el Servicio de Dermatología del Hospital Regional Docente de Trujillo (HRDT).

## PACIENTES Y MÉTODOS

La población del estudio estuvo constituida por los pacientes que acudieron al Servicio de Dermatología

del HRDT entre el 01 de Enero del 2001 al 31 de Diciembre del 2002. El criterio de inclusión fue el diagnóstico clínico de PR y los de exclusión, aquellos pacientes con fiebre reumática<sup>(27)</sup>, enfermedad hemolítica hereditaria o adquirida concomitante<sup>(25)</sup>, con dislipidemias (triglicéridos mayor de 900 mg/dL)<sup>(26)</sup> y que, al momento del estudio, recibían medicamentos como el captopril<sup>(28,29)</sup> o metronidazol<sup>(30)</sup>.

La población de los controles estuvo conformado por pacientes que también acudieron al consultorio externo del Servicio de Dermatología del HRDT a quienes no se les diagnosticó PR, manteniéndose los mismos criterios de exclusión descritos anteriormente. Para ambos grupos de estudio, el criterio de eliminación fue la ausencia de resultados de exámenes de laboratorio.

El diseño de la investigación fue descriptivo, prospectivo, de casos y controles, el primer grupo integrado por los pacientes con PR y los segundos por los que no tenían PR, a los dos grupos se les realizó la toma de muestras (suero) para determinar los títulos séricos de ASO dentro de las 48 horas posteriores a la consulta. La unidad de análisis fueron las historias clínicas de los pacientes con el diagnóstico de PR así como de los controles. El tamaño de la muestra se obtuvo usando la siguiente fórmula para dos proporciones poblacionales:

$$n = (z \pm / 2 + \leq) 2 p (1 - p) (r + 1) / (d) 2 r$$
, en donde  $n$  = el número de casos;  $r$  = la razón entre el número de controles por caso, para efectos de nuestro estudio será 1;  $P_2$  = la proporción de casos que están expuestos, de acuerdo a un reciente estudio<sup>(8)</sup> es de 0,37;  $P_1$  = la proporción de controles que estuvieran expuestos, de acuerdo a la bibliografía<sup>(21)</sup> es de 0,10;  $P = (p_2 + z \leq) 2 =$  son valores de la variable Z de la distribución normal estándar para valores de alfa y beta especificados, en nuestro estudio:  $\pm = 0,05$ ;  $\leq = 0,20$ ; por lo que resulta 7,849;  $D$  = el valor no nulo de las diferencias en proporciones:  $p_2 - p_1 = 0,37 - 0,19 = 0,27$ .

Sustituyendo en la fórmula:

$$N = (7,849)(0,23)(1-0,23)(1+1)/(0,0729)(1) = 38,13.$$

Por lo que para el presente estudio se utilizaron 38 casos y controles cada uno. El método de selección fue aleatorio simple. En la determinación de títulos de ASO se usó suero fresco libre de hemólisis. La toma de muestra fue realizada por el Servicio de Laboratorio del HRDT dentro de las 48 horas posteriores a la consulta y que tuvieron el diagnóstico de PR entre la segunda y cuarta semana posterior a la aparición de la placa heraldo. La concentración aproximada de ASO en la muestra se calculó multiplicando el título de la máxima dilución con reacción de aglutinación positiva



por la sensibilidad del método (200 UI/mL), ASO (UI/mL) = título x 200. El valor de referencia se encuentra entre 166 y 250 UI/mL, una cifra promedio menor a 200 UI/mL fue considerado un título sérico de ASO normal, pero si este valor promedio fuera mayor o igual a 200 UI/mL, era indicador de infección estreptocócica y por ende son títulos elevados. Toda la información obtenida tanto de las historias clínicas como de los registros laboratoriales realizados, se fueron vaciando en una hoja de encuesta previamente elaborada. Para el análisis de los resultados se hizo uso del promedio y el tanto por ciento como medida de resumen, así como la prueba del chi cuadrado con corrección de continuidad, aceptándose un error máximo de 5 % ( $p < 0,05$ ) como estadísticamente significativo, además se obtuvo una medida de asociación o riesgo: odds ratio (OR). El procesamiento de los datos se empleó el paquete estadístico Statistical Program for Social Sciences versión 10,07.

## RESULTADOS

En 28 pacientes con PR se encontró títulos de ASO elevados (73,7%) mientras que estuvieron en rangos normales los restantes 10 (26,3%). En el grupo control sólo hubo 7 (18,4%) con incremento de los títulos, los demás tuvieron cifras normales; al aplicar la prueba de chi cuadrado, la diferencia entre las dos poblaciones fue significativamente estadística ( $p < 0,01$ ), ver tabla 1. Así mismo, al determinar el OR, se concluye que los pacientes con PR tienen 12,4 veces más riesgo de tener títulos séricos elevados de ASO comparado con los pacientes sin PR (OR = 12,4).

Tabla 1. PITIRIASIS ROSADA Y TÍTULOS SÉRICOS DE ASO

	PACIENTES CON PR		PACIENTES SIN PR	
	N:38	N	N	%
ASO ELEVADO		28	07	18,4
ASO NORMAL		10	31	81,6
TOTAL		38	38	100

OR = 12,4  $p < 0,001$

En cuanto a edad y sexo se halló predominio en el grupo de 16 a 30 años (21 de los 38 pacientes) y afectan mucho más al sexo femenino, 23 del total ( $p < 0,01$ ). El paciente de mayor edad fue una mujer de 38 años y el de menor una niña de 3 años. La relación mujer/hombre fue de 1,53. También se pudo apreciar una particularidad, es que en el grupo menor de 15 años, los más comprometidos con PR lo fueron varones, sin embargo esta relación se fue invirtiendo con el aumento de la edad, ver tabla 2.

Tabla 2. PITIRIASIS ROSADA SEGÚN EDAD Y SEXO

EDAD	SEXO				
	N:38	MASCULINO		FEMENINO	
		N	%	N	%
MENOR DE 15 AÑOS		07	46,7	04	17,4
DE 15 A 30 AÑOS		08	53,3	13	56,5
MAYOR DE 30 AÑOS		00	00	06	26,1
TOTAL		15	100	23	100

$P < 0,01$

La procedencia fue mayoritariamente urbano marginal, es decir de distritos aledaños a Trujillo con 21 casos (55%) mientras que del cercado de Trujillo fueron 13 (34%), ver tabla 3.

Tabla 3. PITIRIASIS ROSADA SEGÚN PROCEDENCIA Y SEXO

PROCEDENCIA	SEXO				
	N:38	MASCULINO		FEMENINO	
		N	%	N	%
LA ESPERANZA *		07	46,7	07	30,4
EL PORVENIR *		03	20	04	17,4
TRUJILLO		03	20	10	43,5
OTROS		02	13,3	02	08,7
TOTAL		15	100	23	100

(\*): Urbano marginal,  $p < 0,01$

La ocupación predominante fue la de estudiante con 17 (45%), de los cuales, 10 hombres, seguida de las ama de casa con 8, y sin ninguna actividad los menores de 5 años, las diferencias fueron significativas ( $p < 0,01$ ), ver tabla 4.

Tabla 4. PITIRIASIS ROSADA SEGÚN OCUPACION Y SEXO

OCUPACIÓN	SEXO				
	N:38	MASCULINO		FEMENINO	
		N	%	N	%
ESTUDIANTE		10	66,7	07	30,4
AMA DE CASA		00	00	08	34,8
EMPLEADO		02	13,3	03	13
PROFESOR		00	00	03	13
OTROS		02	13,3	01	04,3
NINGUNO		01	06,7	01	04,3
TOTAL		15	100	23	100

$P < 0,01$

En cuanto a la topografía de las lesiones se observó en abdomen en 36, en tórax en 28, en extremidades superiores 15, inferiores 13, en cuello 9, mientras que fue poco apreciado en áreas como la pelvis con un solo caso. No se observó presencia de lesiones en cara.



El mayor número de pacientes con PR se observaron en primavera y otoño, 12 casos cada uno (31%), seguido por el verano con 11 (29%) mientras que en el invierno solamente 3 (8%). Los hombres acudieron principalmente en primavera y otoño, 5 cada uno, mientras que las mujeres lo hicieron más en el verano ( $p < 0,01$ ), ver tabla 5.

Tabla 5. PITIRIASIS ROSADA SEGÚN ESTACIONES DEL AÑO Y SEXO

ESTACIÓN DEL AÑO	SEXO			
	MASCULINO		FEMENINO	
N:38	N	%	N	%
PRIMAVERA	05	33,3	07	30,4
OTOÑO	05	33,3	07	30,4
VERANO	03	20	08	34,8
INVIERNO	02	13,3	01	04,3
TOTAL	15	100	23	100

$P < 0,01$

## DISCUSIÓN

Sharma y col.<sup>(8)</sup> encontraron títulos elevados de ASO en 34 de 94 pacientes (37.77%), hecho que es opuesto a lo reportado por otro autor<sup>(31)</sup>, quien encuentra títulos normales; en nuestro estudio encontramos casi el doble de pacientes con títulos de ASO elevados agregándose a ello, que son cifras con un valor estadístico altamente significativo, y abundando mucho más, el hallazgo de que estos pacientes con PR tienen 12,4 veces mayor riesgo de presentar títulos séricos elevados de ASO comparado con los pacientes sin PR, algo que no hemos encontrado en la literatura revisada.

La PR afecta ambos sexos, pero hay neto predominio del sexo femenino con una relación mujer/hombre de 2 a 0,55<sup>(7,32)</sup>. La edad de la mayoría de los pacientes está comprendida entre los 10 y 35 años<sup>(9,33)</sup>, otro autor<sup>(34)</sup> informa una mayor frecuencia en el grupo etáreo comprendido entre 10 y 43 años; en nuestro estudio, lo apreciado es similar a lo expuesto, con la particularidad que en el grupo menor de 15 años están involucrados predominantemente los varones, diferencia que se invierte a medida que la edad avanza, para finalmente seguir la tendencia reportada en la literatura.

La PR es reportada con frecuencia en determinados grupos ocupacionales como estudiantes y profesores<sup>(35)</sup>, algo similar a lo obtenido en el presente trabajo. Las lesiones se presentaron predominantemente en abdomen, tórax, extremidades superiores e inferiores y

en menor grado en cuello y pelvis; el compromiso facial es raro<sup>(1,2,7,32,36)</sup>, al igual a lo observado en el presente trabajo, aunque hay reportes en los que las extremidades superiores fueron mucho más comprometidas que el tronco<sup>(37)</sup>. La presentación puede tener formas atípicas como las localizadas<sup>(1)</sup> o unilaterales, inclusive, como resultado de una respuesta isotópica<sup>(38)</sup>.

En lo referente a la procedencia, que en nuestro estudio fue mayoritariamente de áreas urbano marginales, podría explicarse por ser ésta la población que se atiende predominantemente en nuestro centro hospitalario; no hemos podido hacer estudio comparativo con otros trabajos publicados ya que no se comentan estos hechos.

Finalmente, la literatura revisada reporta presentación de la PR predominantemente en primavera y otoño seguidos en menor frecuencia en el verano e invierno<sup>(2,3,32,35,37)</sup> hecho que es semejante a los hallazgos que se dan a conocer en este estudio. La calidad de vida del paciente con PR está significativamente menos afectada que en niños con dermatitis atópica<sup>(39)</sup>.

## CONCLUSIONES

Por lo expuesto en el estudio que es motivo del presente informe llegamos a las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con PR tienen títulos séricos de ASO elevados con mayor frecuencia que los pacientes sin PR ( $p < 0,01$ ).
2. La PR es de mayor presentación en jóvenes y en mujeres, más frecuente en otoño y primavera, mientras que la localización predominante de las lesiones fue el abdomen.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahmed I, Charles-Homes R. Localized pityriasis rosea. Clin Exp Dermatol 2000; 25:624-6.
2. Tay YK, Goh CL. One-year review of pityriasis rosea at the National Skin Center, Singapore. Ann Acad Med Singapore 1999; 28: 829-31.
3. Giam YC. Skin diseases in children in Singapore. Ann Acad Med Singapore 1988; 17:569-72
4. Jacyk WK. Pityriasis rosea in Nigerians. Int J Dermatol 1980; 19:397-9.
5. Olumide Y. Pityriasis rosea in Lagos. Int J Dermatol 1987; 26:234-6.
6. Cheong WK, Wong KS. An epidemiological study of pityriasis rosea in Middle Road Hospital. Singapore Med J 1989; 30:60-2.
7. Traore A, Korsaga-Some N, Niamba P, Barro F, Sanou I, Drabo YJ. Pityriasis rosea in secondary schools in Ouagadougou. Burkina Faso. Ann Dermatol Venereol 2001; 128:605-9.



8. Sharma PK, Yadav TP, Gautman RK, Taneja N, Satyanarayana L. Erythromycin in pityriasis rosea: A double blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:241-4.
9. Kosuge H, Tanaka-Taya K, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T, Kawahara Y, Yamanishi K, Nishikawa T. Epidemiological study of human herpesvirus 7 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2000; 143:795-8.
10. Drago F. Human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea. Electron microscopy investigations and polymerase chain reaction in mononuclear cells, plasma and skin. *Dermatology* 1997; 195:374-8.
11. Chuang TV. Recent upper respiratory tract infection and pityriasis rosea: A case control study of 249 matched pairs. *Br J Dermatol* 1983; 108:587-91.
12. Chuh AA, Chan HH. Prospective case control study of chlamydia, legionella and mycoplasma infections in patients with pityriasis rosea. *Eur J Dermatol* 2002; 12:170-3.
13. Drago F, Malaguti F, Ranieri E, Losi E, Rebora A. Human herpesvirus-like particles in pityriasis rosea lesions: an electron microscopy study. *J Cutan Pathol* 2002; 29:359-61.
14. Watanabe T, Kawamura T, Jacob SE, Aquilino EA, Orenstein JM, Black JB, Blauvelet A. Pityriasis rosea is associated with systemic active infection with both human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6. *J Invest Dermatol* 2002; 119:793-7.
15. Chuh AA, Chiu SS, Peiris JS. Human herpesvirus 6 and 7 DNA in peripheral blood leucocytes and plasma in patients with pityriasis rosea by polymerase chain reaction: a prospective case control study. *Act Derm Venereol* 2001; 81:289-90.
16. Wong WR, Tsai CY, Shih SR, Chan HL. Association of pityriasis rosea with human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in Taipei. *J Formos Med Assoc* 2001; 100:478-83.
17. Karabulut AA, Kocak M, Yilmaz N, Eksioğlu M. Detection of human herpesvirus 7 in pityriasis rosea by nested PCR. *Int J Dermatol* 2002; 41:563-7.
18. Chuh AA, Lee A, Molinari N. Case clustering in pityriasis rosea: a multicenter epidemiologic study in primary care settings in Hong Kong. *Arch Dermatol* 2003; 139:489-93.
19. Spaun J, Bentzon MW, Larson SO, Hewitt LF. International standard for antistreptolysin O. *Bull WHO* 1961; 24:271-9.
20. Otsuji S, Kamada T, Matsuura T. A rapid turbidimetric immunoassay for serum antistreptolysin O. *J Clin Lab Anal* 1990; 24:241-5.
21. Renneberg J. Age related variations in antistreptococcal antibody levels. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:792-5.
22. Mendona C, Sol C, Nogueira M. Betahemolytic streptococci and serum levels of antistreptolysin O in an adult population. *Rev Clin Farm* 1985; 7:1-6.
23. Isuneto L, Pereira D, Leonardi M, Valdrinez S, Terezinha E. Media O antistreptolysin titer in Paiande. *Rev UNIMAR* 1986; 8:95-101.
24. Berrios C, Herbage E, Rodríguez M. Anticuerpos antistreptocócicos en una población general: Estudio comparativo en dos períodos en un Servicio de Salud. *Rev Chil Pediatr* 1989; 60:333-7.
25. Coburn AP, Pauli RH. Limited observations on the antistreptolysin titer in relation to latitude. *J Immunol* 1985; 29:515-21.
26. Curtis GDW, Kraak WAG, Mitchell RG. Comparison of latex and haemolysin test for determination of antistreptolysin O antibodies. *J Clin Pathol* 1988; 41:1331-3.
27. Robles G, Nava Z, Reyes P. Anticuerpos contra productos extracelulares del estreptococo del grupo A: Importancia diagnóstica en la fiebre reumática aguda. *Arch Inst Cardiol* 1995; 65:115-19.
28. Wilkin JK, Kirkendall WM. Pityriasis rosea-like rash from captopril. *Arch Dermatol* 1982; 118:186-7.
29. Reinhardt LA. Lichenoid eruption produced by captopril. *Cutis* 1983; 31:98.
30. Maize JC, Tomecki KJ. Pityriasis rosea-like drug eruption secondary to metronidazole. *Arch Dermatol* 1977; 113:1457-8.
31. Hudson LD, Adelman S, Lewis CW. Pityriasis rosea, Viral complement fixation studies. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4:544-6.
32. Bjornberg A, Hellgren L. Pityriasis rosea. A statistical, clinical and laboratory investigation of 826 patients and matched healthy controls. *Act Derm Venereol* 1962; 42(S50):1-68.
33. Hendriks AA, Lohr JA. Pityriasis rosea in infancy. *Arch Dermatol* 1979; 115:896.
34. Hellgren L. Pityriasis rosea in Geschlechts, Alters und Berufsgruppen in den ganzen Bevölkerungsgruppen. *Hautarzt* 1972; 23:492.
35. Gil S, Zambrano B, Alonso L. Pityriasis rosada. *Smergen* 2000; 25:234-235.
36. Cohen EL. Pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 1967; 79:533.
37. Chuang T, Ilstrup DM, Perry HO, Kurland LT. Pityriasis rosea in Rochester, Minnesota, 1969 to 1978: A 10 year epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7:80-9.
38. Wolleberg A, Burgdorf WH, Shaller M, Sander C. Long-lasting "Christmas tree rash" in an adolescent: isotopic response of indeterminate cell histiocytosis in pityriasis rosea?. *Act Derm Venereol* 2002; 82:288-91.
39. Chuh AA. Quality of life in children with pityriasis rosea: a prospective case control study. *Pediatr Dermatol* 2003; 20:474-8.

# TIÑA INCÓGNITA EN DERMATOLOGÍA LABORAL

## TINEA INCOGNITO IN OCCUPATIONAL DERMATOLOGY

Luis Conde-Salazar Gomez\*, Sandra Sandin\*, Ruud Valks\*, Isabel Casado, \*\*

### RESUMEN

La tiña incógnita es una infección producida por dermatofitos, enmascarada por el tratamiento de corticoides y originada principalmente por *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*. Con la aparición de los corticoides tópicos este proceso ha aumentado de forma ostensible. Tiene como característica principal el hecho que las lesiones clínicas pueden simular diversas dermatosis e inducir a un diagnóstico erróneo.

Presentamos 3 casos de tiña incógnita remitidos a nuestro Servicio de Dermatología Laboral para descartar enfermedad laboral y que habían sido tratados previamente como dermatitis de contacto sin ningún resultado. El diagnóstico de tiña fue confirmado en todos los casos por estudio histopatológico y/o cultivo. En uno de los casos había coexistencia de tiña incógnita y dermatitis alérgica de contacto profesional.

Ante una erupción inusual de evolución crónica y que solamente demuestra mejoría parcial con tratamiento de corticoides tópicos, se deberá pensar en una tiña incógnita.

**Palabras Clave:** Tiña incógnita; Ocupacional; *Trichophyton mentagrophytes*; *Trichophyton rubrum*; Eczema.

*Dermatol peru 2004;14:36-39*

### SUMMARY

*Tinea incognito is a dermatophyte infection modified by corticosteroid treatment, which is caused mainly by Trichophyton mentagrophytes and Trichophyton rubrum and is increasing in frequency. The modified clinical lesions may simulate various dermatoses and may lead to misdiagnosis. We describe 3 cases of tinea incognito seen in our Department of Occupational Dermatology, which had been treated previously as contact dermatitis and were send to us to exclude occupational disease. The diagnosis of tinea was confirmed by histopathologic examination and/or culture. In one case, there was coexistence of tinea incognito and occupational allergic contact dermatitis. Tinea incognito should be suspected in an unusual eruption that shows only partial improvement with corticosteroid treatment.*

**KEY WORDS:** *Tinea Incognito; Occupational; Trichophyton mentagrophytes; Trichophyton rubrum; Eczema.*

### INTRODUCCIÓN

Se define la tiña incógnita como la presentación atípica de una dermatofitosis superficial enmascarada por tratamiento con corticoides tópicos<sup>(1-3)</sup>. Suele afectar la cara o la región inguinal pero también otras áreas o zonas del cuerpo como son las manos<sup>(1)</sup>.

El uso de corticoides tópicos después de un diagnóstico erróneo (generalmente por automedicación), modifica los hallazgos típicos de la tiña lo que impide un diagnóstico correcto y disminuye su respuesta inmunitaria local, estimulando el crecimiento del hongo y produciendo lesiones crónicas diseminadas.

El diagnóstico es difícil porque la tiña incógnita puede simular varias dermatosis. Presentamos 3 casos de tiña incógnita que fueron remitidos a nuestro Servicio de Dermatología Laboral para descartar la existencia de enfermedad laboral (Tabla 1).

\* Servicio de Dermatología Laboral. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo.  
Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

\*\* Servicio Anatomía Patológica. Hospital Carlos III, Madrid, España.



**TABLA 1: CASOS CLÍNICOS**

PACIENTE	PROFESIÓN	CULTIVO MICOLÓGICO	PRUEBAS EPICUTÁNEAS	BIOPSIA
1. 59 V	Soldador	Trichophyton mentagrophytes	B EE: neg.	Eczema
2. 53 V	Albañil	NR	BEE:Timerosal ++ Serie de gomas: neg.	Hifas y esporas en estrato corneo
3. 54 v	Albañil	NR	BEE: Cromo ++ Serie de gomas: neg	Hifas y esporas folículos pilosos.

NR: No realizado

BEE: Batería Estándar Europea

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Varón de 59 años que presentaba una erupción eritematosa pruriginosa en la mano y antebrazo derecho de un año de evolución; el enfermo asociaba las lesiones con el uso de guantes de protección en su trabajo de soldador. La erupción se inició en la muñeca derecha y había sido tratada con corticoides tópicos, cediendo el prurito pero persistiendo las lesiones. En los últimos 2 meses la erupción se extendió al brazo derecho y cara lateral de la mano derecha con aparición de pápulas eritematosas y vesículas. Las pruebas epicutáneas de la Batería Estándar (Chemotechnique® Diagnostics, Malmö) fueron negativas a la lectura de 48 y 96 horas. La biopsia era compatible con Eczema. Tinción con PAS era negativa. Cultivo obtenido de una lesión mostró *Trichophyton mentagrophytes*. Las lesiones desaparecieron con Itraconazol 200mg durante 3 semanas y Flutrimazol tópico durante un mes.

### Caso 2

Trabajador de construcción de 53 años de edad, con antecedentes de eczema dishidrótico en manos y pies que presentaba una erupción pruriginosa de 6 meses de evolución, que él relacionaba con el uso de guantes de protección en su trabajo. Había realizado tratamiento con corticoides tópicos y orales con respuesta parcial y desaparición del prurito. A la exploración se observaron placas eritematosas descamativas con pápulas y pústulas en los bordes, que afectaba el dorso de ambas muñecas y el tercio inferior de ambos antebrazos con descamación de ambas palmas de manos (Figuras 1 y 2). Pruebas epicutáneas con la Batería Estándar Europea y serie de gomas (Chemotechnique® Diagnostics, Malmö) mostró positividad para Timerosal con relevancia pasada.



Fig. 1. Placa eritematosa en ambos manos y antebrazos con pápulas y pústulas.



Figura 2. Detalle de una de las lesiones en el antebrazo.

Una biopsia mostró acantosis discreta, ortoqueratosis compacta con presencia de neutrófilos en el estrato córneo asociado a un infiltrado inflamatorio discreto perivascular mixto en dermis. La tinción con PAS mostró hifas y esporas en el estrato córneo y confirmó el diagnóstico de *Tinea Incógnita*. Con el tratamiento de Itraconazol 100 mg cada 12 horas durante 3 semanas las lesiones desaparecieron completamente.



### Caso 3

Trabajador de construcción de 54 años que acudió con placas eritemato-descamativas en el dorso de ambas manos, que relacionaba con el uso de guantes de protección en su trabajo. Las lesiones habían aparecido hace 3 meses en mano izquierda y posteriormente se habían extendido a la mano derecha. La aplicación de Clobetasol mejoró el prurito pero las lesiones sólo mejoraron parcialmente. Durante las pruebas epicutáneas se le indicó al paciente la suspensión del tratamiento con Clobetasol observándose un empeoramiento de las lesiones con elevación de los bordes de las placas. Las pruebas epicutáneas con la Batería Estándar Europea y con una serie de gomas (Chemotechnique® Diagnostics, Malmö) mostró positividad al cromo a las 48 y 96 horas. Una biopsia mostró acantosis discreta y ortoqueratosis con la presencia de neutrófilos en el estrato córneo y un infiltrado inflamatorio perivascular mixto en dermis. Con la tinción de PAS se observaron hifas y esporas abundantes en el folículo piloso (Fig. 3). Se realizó tratamiento con Itraconazol 100mg oral diarios y Sertaconazol tópico dos veces al día durante un mes desapareciendo las lesiones por completo.

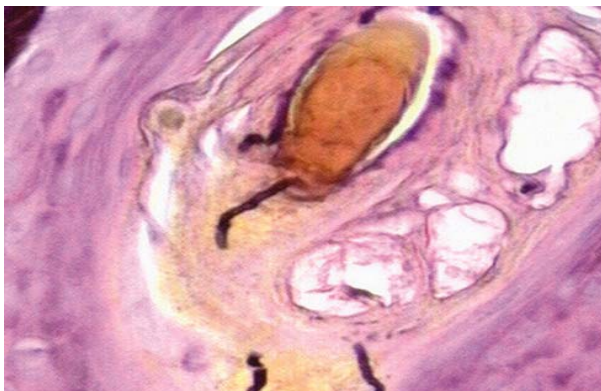


Fig. 3. Estudio histológico mostrando hifas en el folículo piloso.

## DISCUSIÓN

Presentamos tres pacientes que acudieron a nuestro Servicio de Dermatología Laboral para descartar una dermatosis profesional. Entre las dermatosis profesionales, la dermatitis de contacto es la más frecuente (80 a 90%) y se deberá sospechar en todos los pacientes que estén expuestos a sustancias con capacidad de afectar directa o indirectamente la piel, y en quien las lesiones eczematosas coinciden con las áreas expuestas<sup>(4)</sup>. En los casos de pacientes diagnosticados de dermatitis de contacto profesional en los que las lesiones no desaparezcan con

corticoterapia adecuada y evitación de los posibles alérgenos implicados, tendremos que pensar que estamos ante un diagnóstico erróneo o una dermatosis enmascarada concomitante.

Las manifestaciones clínicas de nuestros tres pacientes, en el contexto de su ocupación, sugirió inicialmente una dermatitis de contacto, pero la falta de respuesta clínica después del tratamiento prolongado con corticoides y evitamiento de posibles sustancias alérgicas o irritantes nos hizo pensar finalmente en el diagnóstico de Tiña incógnita. En el tercer paciente, una dermatitis alérgica profesional a cromo concomitante probablemente enmascaró la Dermatofitosis con un retraso en su diagnóstico y tratamiento. No sabemos si el estrato córneo dañado por el eczema facilitó la entrada del hongo o si la dermatofitosis facilitó la hipersensibilidad al cromo.

La aplicación inapropiada de corticoides tópicos en una dermatofitosis modifica la expresión clínica de sus lesiones y puede simular diversas dermatosis, como dermatitis de contacto, rosácea<sup>(5)</sup>, dermatitis seborreica<sup>(1)</sup>, lupus discoide<sup>(6)</sup>, erupción polimorfa solar<sup>(7)</sup>, psoriasis<sup>(8)</sup>, eritema migrans<sup>(9)</sup>, erupción liquenoide<sup>(8)</sup> e infiltración linfocitaria<sup>(9)</sup>.

Además la aplicación de corticoides puede disminuir la descamación de las lesiones lo que puede impedir la obtención de una muestra representativa para el estudio microscópico en directo o de un cultivo para hongos que puede resultar negativo. En estos casos se recomienda la toma de una biopsia de piel<sup>(1)</sup>.

Quisiéramos destacar la importancia de establecer la etiología correcta de la dermatosis, especialmente en las infecciones, y tener prudencia en el tratamiento con corticoides prolongado, dado que puede enmascarar las manifestaciones clínicas y empeorar la dermatofitosis. Se han descrito casos de dermatofitosis diseminada después del tratamiento prolongado durante meses y años con corticoides<sup>(10)</sup>.

Como conclusión podemos afirmar que la Tiña incógnita es una enfermedad que va en aumento y que resulta difícil de diagnosticar a veces, pero que se debería pensar en ella ante cualquier erupción inusual, que sólo mejora parcialmente con el tratamiento con corticoides tópicos y rebrota después de su suspensión.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Urbina F, Sudy E, Barrios M. Tiña incógnita. *Piel* 2002; 17:12-17.
2. Solomon BA, Glass AT, Rabbin PE. Tinea incognita and "over-the-counter" potent topical steroids. *Cutis* 1996; 58: 295-6.
3. Grau C, Pont V, Sánchez-Carazo JL, Vilata JJ, Aliaga A. Tiña inflamatoria diseminada: presentación inusual. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15: 100-02.
4. Conde-Salazar L. Concepto y clasificación de las dermatosis profesionales. En: Conde-Salazar L, Ancona A, editors. *Dermatosis Profesionales*. Madrid: Signament Ediciones; 2000:19-26.
5. Lee S-J, Choi H-J, Hann S-K. Rosacea-like tinea faciei. *Int J Dermatol* 1999; 38:78-80.
6. Shanon J, Raubitschek F. Tinea faciei simulating chronic discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1960; 82:268-71.
7. Brody HJ, Castrow FF. Photolocalized tinea facialis. *Cutis* 1976; 17:913-15.
8. Romano C, Asta F, Massai L. Tinea incognita due to *Microsporum gypseum* in three children. *Ped Dermatol* 2000; 17:41-4.
9. Feder HM Jr. Tinea incognita misdiagnosed as erythema migrans. *N Engl J Med* 2000; 343: 69.
10. Agostini G, Knöpfel B, Difonzo EM. Universelle Dermatophytose (Tinea Incognita) durch *Trichophyton rubrum*. *Hautarzt* 1995; 46: 190-3.

Dirección de correspondencia:

Dr. Luis Conde-Salazar Gomez

Servicio de Dermatología Laboral.

Escuela Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo.

Pabellón 8.

Ciudad Universitaria.

28040 Madrid, España

E-mail:

plme@ctv.es

lconde@isciii.es

# PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS CUTÁNEOS

## CUTANEOUS ANTIMICROBIAL PEPTIDES

Ximena Escovar Langebeck\*, Juan Guillermo Chalela Mantilla\*\*

### RESUMEN

Los péptidos antimicrobianos cutáneos son moléculas efectoras del sistema inmune innato que actúan contra gérmenes y además cumplen otras funciones aún mal conocidas. Se hace una revisión sobre su naturaleza, origen, funciones, clasificación, utilidad práctica, así como sobre su futuro desarrollo. Brevemente se describe las defensinas, catelicidinas, bacteriocinas y lantibióticos, y granulicinas.

**Palabras clave:** Péptidos antimicrobianos cutáneos, defensinas, catelicidinas, antibióticos relacionados

*Dermatol peru 2004;14:40-43*

### SUMMARY

The cutaneous antimicrobial peptides are effectors molecules of the innate immune system that acts against germs and also have other unknown functions. A revision of its nature, origin, functions, classification, practice utility and future development is made; also is briefly described defensins, cathelicidines, related antibiotics.

**Key words:** Cutaneous antimicrobial peptides, defensins, cathelicidines, related antibiotics

Los péptidos antimicrobianos (PAMs) son moléculas efectoras del sistema inmune innato que tienen funciones contra gérmenes, son de amplio espectro (incluyendo hongos y virus), y juegan un papel importante, aunque poco conocido hasta el momento, en los procesos inflamatorios, liberación de citoquinas, inducción inmune, cicatrización, y seguramente por todas estas razones, en la patogénesis de muchas enfermedades<sup>(1,2)</sup>.

La primera línea de defensa de la piel es el estrato córneo. Esta barrera física gracias a la acción del sistema inmune innato, y en parte por estos PAMs, puede responder de manera inmediata ante la intrusión de gérmenes y evitar una invasión más profunda<sup>(3)</sup>.

Existen en la actualidad más de 700 PAMs que son producidos por organismos de todo tipo, y en este aspecto se ha aprendido mucho de la inmunidad de los insectos, porque sus defensas no dependen de anticuerpos, ni linfocitos ya que no poseen una inmunidad adaptativa<sup>(4)</sup>.

### ¿Qué son los PAMs, y dónde se encuentran ?

Los PAMs son oligo o polipéptidos producidos por la segmentación de proteínas de alto peso molecular o péptidos que se sintetizan de forma no ribosomal en la mayoría de las bacterias o, en algunos casos, por medio de ribosomas gracias a genes que codifican para estos péptidos. Una vez producidos son almacenados en las células como propéptidos o péptidos maduros. Algunas ya se usan clínicamente como la Polimixina B y los péptidos precursores de la penicilina y las cefalosporinas<sup>(2,3)</sup>.

Los PAMs se expresan en los tejidos que están adscritos a reacciones de defensa, como son los tejidos epiteliales. Algunos son producidos de manera constitutiva y otros sintetizados al contacto con productos microbianos o mediadores proinflamatorios<sup>(5)</sup>.

Se puede encontrar concentraciones alteradas de PAMs en líquidos corporales de pacientes con

\* Residente de tercer año de dermatología  
Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia

\*\* Médico internista y dermatólogo  
Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia



enfermedades infecciosas e inflamatorias como neumonías y fibrosis quística<sup>(6)</sup>. También se conoce que las lesiones cutáneas inducen la liberación de catelicidina, un PAM activo contra el estreptococo del grupo A, o que la detección de lipopolisacáridos por receptores toll-like inducen la cascada de NF-KB con el consecuente aumento de beta-defensinas<sup>(7)</sup>.

### ¿Cómo se clasifican?

Los PAMs se pueden agrupar de acuerdo a su tamaño, estructura dimensional, sus aminoácidos predominantes, etc. Universalmente se pueden agrupar en cuatro grupos principales<sup>(2,5)</sup>:

- Grupo I: péptidos lineales con estructura alfa helicoidal
- Grupo II: estructuras plegadas en forma beta, estabilizadas por puentes disulfuro
- Grupo III: péptidos con predominancia de uno o mas aminoácidos
- Grupo IV: péptidos con estructuras circulares o en asa

Una clasificación mas sencilla con base en su homología estructural es la diferenciación por familias:

**I- Defensinas:** son péptidos catiónicos, no glicosilados, ricos en arginina, con un peso molecular entre 3.5 y 4.5 KDa y que contienen en su estructura tres cisternas que forman puentes disulfuro intramoleculares muy característicos.

**a)** La alfa-Defensinas tienen entre 29 a 35 aminoácidos. Fueron las primeras en ser aisladas en humanos a partir de neutrófilos en 1985. Se reconocen seis de estos PAMs en humanos, los péptidos neutrofilicos humanos 1, 2, 3 y 4 (HNP) localizados en los gránulos azurófilos de los neutrófilos, y las alfa-Defensinas 5 y 6 que se encuentran en las células de Panneth del intestino delgado controlando el sobrecrecimiento de bacterias a este nivel.

**b)** Las beta-Defensinas tienen de 36 a 42 aminoácidos. Sus tres puentes disulfuro están distanciados en forma diferente a las alfa-Defensinas y por eso se les dio el nombre beta. La primera beta-Defensina fue aislada de la lengua de vaca hacia 1991, pero en los humanos fue aislada por primera vez a partir de hemofiltrados. La beta-Defensina humana 1 (hBD-1) se expresa constitutivamente a nivel del tracto génito urinario y respiratorio. La hBD-2 se expresa en el epitelio de casi todas las superficies humanas internas y

en la piel. Los genes de las alfa y beta Defensinas se ubican en el cromosoma 8p23<sup>(8)</sup>. Recientemente se han aislado 28 nuevos genes de Defensinas humanas y 43 en el ratón pero se desconoce su función<sup>(9)</sup>.

**c)** Las teta-Defensinas se han aislado únicamente del mono rhesus y fueron nombradas así por su configuración circular. No hay evidencia sobre su presencia en otros tejidos, ni sobre sus funciones hasta el momento<sup>(10)</sup>.

**II- Catelicidinas:** esta familia tiene secuencias altamente conservadas, con una gran heterogeneidad en su dominio C-terminal que codifica para péptidos maduros que pueden tener entre 12 y 80 aminoácidos<sup>(11)</sup>.

La única catelicidina humana conocida actualmente (LL-37) fue aislada de células mieloides, pero también se ha aislado en la piel inflamada. La LL-37 es producida en el tracto respiratorio por las mismas células productoras de beta-Defensinas en todos los epitelios y funcionan igual que éstas. En los neutrófilos es almacenada en gránulos en forma de propéptidos y segmentada por la proteasa -3 después de su liberación. Su gen se localiza en el cromosoma 18<sup>(12)</sup>.

**III- Bacteriocinas y lantibióticos:** son sintetizados ribosomalmente por muchos microorganismos. Concitan gran atención en la actualidad ya que la nisina, un tipo de lantibiótico, es un PAM muy prometedor como preservativo de alimentos.

**IV- Granulicina:** producida por linfocitos T citotóxicos y NK. Es muy activa contra gérmenes Gram positivos, negativos, hongos y parásitos. Está relacionada con las saponinas, pequeñas proteínas lipídicas presentes en el sistema nervioso central, pero se desconoce su actividad exacta<sup>(2)</sup>.

Se han descrito e identificado otras familias de PAMs como la democidina en la piel humana, pero tampoco se conoce su función<sup>(2)</sup>.

### Funciones de los PAMs

Su principal acción es la actividad antimicrobiana contra gérmenes Gram positivos, Gram negativos, hongos y virus<sup>(2)</sup>.

Los receptores toll-like que se encuentran en las células de superficies epiteliales, células circulantes, dendríticas



y macrófagos reconocen la presencia de patrones moleculares asociados a patogenicidad en microbios o tejidos dañados y producen la activación de vías intracelulares que inducen la expresión de PAMs. La unión inicial se cree que se debe a la interacción electrostática entre los PAMs cargados positivamente y las moléculas negativas de la superficie celular. Los PAMs se depositan en forma de barril, canal o tapete, formando un poro en la membrana celular, alterando su permeabilidad y produciendo la pérdida de componentes intracelulares, iones y metabolitos que finalmente llevan a la muerte celular<sup>(2,5)</sup>.

Además de su toxicidad inespecífica, algunos PAMs, al unirse a sus receptores, activan señales intracelulares que estimulan diferentes funciones como por ejemplo la LL-37 al unirse a su receptor FPRL-1 activa la proteína G unida al receptor y produce al final una acción quimioatrayente de neutrófilos, linfocitos y monocitos e induce la liberación de IFN, IL-6 y 10 por las células T<sup>(12)</sup>.

La hBD-1 y 2 se une al receptor CCR6 expresado por células dendríticas inmaduras y células T de memoria; ésto se interpreta como la unión entre el mecanismo de defensa innato y adaptativo mediado por Defensinas<sup>(13)</sup>.

La PP-39 es una catelicidina de los neutrófilos porcinos que estimula la angiogénesis, y contribuye a la cicatrización estimulando la expresión de proteoglicanos y sindecanos.

En adición a su actividad antimicrobiana las Defensinas y Catelicidinas pueden unir lipolisacáridos e inactivar directamente las funciones de esta endotoxina<sup>(6)</sup>.

El impacto de estos PAMs en la patogénesis de enfermedades es completamente desconocido, pero con la evidencia nombrada anteriormente es indudable que su alteración debe desempeñar un papel muy importante en varias enfermedades en humanos y animales.

Se sabe que en la fibrosis quística el contenido de agua y sal de la biocapa que cubre el epitelio, contiene PAMs que no funcionan adecuadamente; el *Estafilococo aureus* y la *Pseudomona aeruginosa* proliferan fácilmente y se produce una respuesta inflamatoria que destruye el tejido<sup>(6)</sup>.

En las infecciones por *Shiguella*, este patógeno suprime la expresión de PAMs por los enterocitos, permitiendo su entrada y supervivencia en el intestino<sup>(3)</sup>.

Ong y cols.<sup>(14)</sup> tomaron la piel lesional de pacientes con dos enfermedades inflamatorias, la psoriasis y la dermatitis atópica, y ya que las infecciones complican frecuentemente a la dermatitis atópica y no a la psoriasis, las compararon en cuanto a la expresión de PAMs hBD-2 y LL-37. El análisis inmunohistoquímico confirmó la presencia de abundante LL-37 y hBD-2 en la epidermis superficial de los pacientes con psoriasis y fue significativamente menor al compararlo con la piel lesional de los pacientes atópicos agudos ( $p = 0.006$ ) y crónicos ( $p = 0.03$ ). Estos péptidos actúan sinérgicamente para controlar el crecimiento de *S. aureus*, y los microorganismos en la piel de los atópicos generalmente son sensibles a estos PAMs. También se estudió el efecto de la IL4 y 13 que están anormalmente elevadas en los atópicos, sobre la LL-37 y hBD-1 y se encontró que inhiben el TNF alfa que normalmente produce un aumento en el RNA mensajero de estos dos PAMs.

Por último se midió la actividad citotóxica del LL-37 y hBD-1 y se vio que es muy buena para ambos, pero mucho mejor para el LL-37, ésto sugiere que la falta de estos PAMs en los pacientes atópicos puede contribuir a la susceptibilidad clínica que presentan al *S. aureus*<sup>(14)</sup>.

El desarrollo de resistencias contra PAMs es muy raro. Se desconoce el por qué, pero puede deberse a que los PAMs destruyen estructuras que son altamente conservadas a través de la evolución de los microorganismos por ser importantes para su crecimiento y supervivencia. No es tan fácil para los microbios cambiar la organización de sus fosfolípidos de membrana para hacer resistencia a los PAMs a diferencia de los que se observa con los antibióticos convencionales.

Por esta razón y por su amplio espectro de acción son un blanco muy atractivo para la realización de nuevos fármacos. Se han usado muchos métodos para la sustitución de aminoácidos que produzcan una mayor actividad antimicrobiana y menos citotoxicidad, pero a pesar de los múltiples reportes promisorios en la literatura, muy pocos PAMs han alcanzado niveles de estudio clínico hasta el momento. Una de las principales desventajas es que la síntesis química de estos compuestos es extremadamente costosa y se desconoce su labilidad y toxicidad in vivo.

El pexiganan (MSI-78), un derivado de la magainina, aislado de la piel de sapos africanos, fue investigado en un estudio fase III con 926 pacientes, demostrando en forma tópica una equivalencia antibiótica a la ofloxacina vía oral en el tratamiento de úlceras



polimicrobianas de pie diabético. Sin embargo no obtuvo aprobación de la FDA por requerir niveles muy altos del péptido, cercanos a los niveles tóxicos del mismo para producir su acción. Posteriormente se utilizó contra el impétigo pero no tuvo buenos resultados<sup>(15)</sup>.

El MBI-226, investigado en estudios fase II en pacientes con sepsis asociada a catéteres centrales, ha demostrado disminuir satisfactoriamente la frecuencia de infecciones por bacterias y hongos aplicado tópicamente, y sin reacciones locales serias hasta el momento<sup>(15)</sup>.

El MBI-549AN un PAM para el tratamiento del acné, finalizó estudios fase II y demostró disminuir tópicamente tanto el acné inflamatorio como el no inflamatorio<sup>(15)</sup>.

Con el extenso campo que se asoma con la reciente identificación de los péptidos antimicrobianos, se vislumbra un amplio y promisorio campo de acción e investigación que nos lleve al reconocimiento, entendimiento y aplicación de estas moléculas en el campo clínico para el futuro tratamiento de múltiples enfermedades de la piel y otros órganos.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415:389-95.
2. Hancock RE. Peptide antibiotics. *Lancet* 1997; 349:418-22.
3. Nizet V, Ohtake T, Lauth X, et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature* 2001; 414 :454-7.
4. Lehrer RI, Ganz T. Antimicrobial peptides in mammalian and insect host defense. *Curr Opin Immunol* 1999; 11:23-7.
5. Van't Hof W, Veerman EC, Helmerhorst EJ, et al. Antimicrobial peptides: properties and applicability. *Biol Chem* 2001; 382:597-619
6. Ernst RK, Yi EC, Guo L, et al. Specific lipopolysaccharide found in cystic fibrosis airway *Pseudomonas aeruginosa*. *Science* 1999; 286:1561-5.
7. Birchler T, Seibl R, Buchner K, et al. Human Toll-like receptor 2 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin 2 in response to bacterial lipoprotein. *Eur J Immunol* 2001; 31:3131-7.
8. O'Neil DA, Porter EM, Elewaut D, et al. Expression and regulation of the human beta-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium. *J Immunol* 1999; 163:6718-24.
9. Conejo Garcia JR, Jaumann F, Schulz S, et al. Human beta defensin 3 is an inducible antimicrobial peptide expressed in epithelial and non-epithelial tissues. *Cell Tissue Res* 2001; 306:257-64.
10. Krisanaprakornkit S, Kimball JR, Dale BA. Regulation of human beta-defensin-2 in gingival epithelial cells: the involvement of mitogen-activated protein kinase pathways, but not the NF-kappa B transcription factor family. *J Immunol* 2002;168:316-24.
11. Dorschner RA, Pestonjamas VK, Tamakuwala S, et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin antimicrobial peptides active against group A *Streptococcus*. *J Invest Dermatol* 2001; 117:91-7.
12. Yang D, Chen Q, Schmidt AP, et al. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T-cells. *J Exp Med* 2000; 192:1069-74.
13. Yang D, Chertov O, Bykovskaia S, et al. Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* 1999; 286:525-8
14. Ong P, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewickz M, Ganz T, Gallo R, Leung D. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Eng J Med* 2002; 347:1151-60
15. Koczulla A, Bols R. Antimicrobial peptides; current status and therapeutic potential. *Drugs* 2003; 63:389-406.

# SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD \*

## HYPERSENSITIVITY SYNDROME

Martín Moreno\*\*, Mariana Díaz\*\*, Elina Dancziger\*\*\* y Ana Kaminsky\*\*\*\*

### RESUMEN

El síndrome de hipersensibilidad es una severa reacción por drogas caracterizada por presentar una erupción eritematosa de tipo morbiliforme, con acentuación folicular, edema, poliadenopatías, compromiso de órganos internos y de posible evolución fatal. Las drogas más frecuentemente involucradas son los anticonvulsivantes y las sulfonamidas. Otros fármacos capaces de desencadenar este proceso son los antirretrovirales y la minociclina, terfenadina, allopurinol, etc. Se describe su posible patogenia, las características clínicas y la terapéutica.

*Palabras clave:* Hipersensibilidad a medicamentos, anticonvulsivantes, sulfonamidas

*Dermatol peru 2004;14:44-51*

### SUMMARY

The hypersensitivity syndrome is a severe drug reaction which presents a characteristic cutaneous involvement, which usually begins as a morbilliform eruption, which later becomes edematous, often with follicular accentuation, polyadenopathies, visceral involvement and possible fatal evolution. The drugs most frequently involved are anticonvulsants and sulfonamides. Other drugs that may induce this syndrome are, among others, antiretrovirals, minocycline, terfenadine and allupurinol. Its possible pathogenesis and its clinical aspects and treatment, are described.

*Key words:* Drug hypersensitivity, anticonvulsants, sulfonamides

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de hipersensibilidad (SH) es un tipo de farmacodermia idiosincrática de presentación rara y potencialmente fatal, que se produce entre una y ocho semanas después de la exposición al fármaco<sup>(1)</sup>. Se caracteriza por presentar la tríada de fiebre, erupción cutánea y compromiso de órganos internos. Las drogas más frecuentemente involucradas son los anticonvulsivantes y las sulfonamidas, si bien se describen otras drogas capaces de desencadenarlo, como minociclina, allopurinol, terfenadina, antirretrovirales, etc.. La suspensión del medicamento es esencial para el

manejo de este síndrome. Los glucocorticoides pueden ser de utilidad en los casos severos.

Dado el carácter potencialmente mortal de esta entidad, se describirán sus características con el propósito de facilitar el diagnóstico precoz.

### HISTORIA

Las primeras descripciones de reacciones sistémicas a las sulfonamidas y a los anticonvulsivantes (fenitoína) fueron efectuadas a partir de 1930 luego de su introducción al mercado y fueron publicadas como "fiebre medicamentosa". Nuevos casos siguieron describiéndose como "síndrome de hipersensibilidad a las sulfas/fenitoína" o "síndrome mononucleosiforme", sin ningún consenso.

En 1959 Salzstein propuso el nombre de "pseudo linfoma inducido por drogas", a un cuadro que mostraba una histología semejante a un linfoma maligno<sup>(2)</sup>. En 1988 Shear y col. definieron el "síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes" estableciendo sus características principales<sup>(3)</sup>.

En 1996 Boquet y col. propusieron el acrónimo "DRESS" (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) basándose en la presentación clínica e intentando unificar la nomenclatura<sup>(4)</sup>. Dado que todavía no hay un criterio unificador, se mantiene su denominación inicial.

\* Unidad de Dermatología, Hospital Carlos Durand, Buenos Aires, Argentina

\*\* Médicos del Servicio

\*\*\* Jefe de Servicio

\*\*\*\* Profesor Titular de Dermatología Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires





## INCIDENCIA

La verdadera incidencia del DRESS es desconocida, ya que las diversas manifestaciones clínicas y anormalidades de laboratorio han producido informes incompletos acerca de su presentación. Se estima entre 1 en 1.000 y 1 en 10.000 exposiciones para la mayoría de las drogas que causan este síndrome<sup>(5)</sup>. Las formas severas son más frecuentes en mujeres y en la raza negra<sup>(6)</sup>. Las erupciones cutáneas y las reacciones por drogas son cien veces más frecuentes en los enfermos HIV + debido a que constituyen un grupo especial de riesgo, mayor a la población general. En pacientes en tratamiento con anticonvulsivantes, representa la primera causa de hospitalización por complicaciones dermatológicas<sup>(7)</sup>.

## ETIOPATOGENIA

Los anticonvulsivantes aromáticos fenitoína, fenobarbital y carbamazepina, son los agentes más comúnmente involucrados, seguidos por las sulfas, especialmente dapsona y sulfasalazina. Los antirretrovirales (nevirapina y abacavir) se han convertido en una causa frecuente de SH, que se explica, en cierta forma, por la gran expansión de la pandemia del SIDA y la prolongación de la sobrevida de los enfermos, debido a los adelantos en la terapéutica contra el VIH. Otras drogas menos comunes que pueden ocasionar este síndrome son: minociclina, metronidazol, azatioprina, bloqueantes de los canales de calcio, allopurinol, ranitidina, terfenadina, talidomida y lamotrigina<sup>(4,8-10)</sup>.

Distintas teorías intentan explicar la patogenia de este síndrome, pero ninguna de ellas logra demostrarla claramente. Se postulan mecanismos tóxicos de hipersensibilidad alérgica e inmunológicos (del tipo de enfermedad injerto versus huésped)<sup>(11)</sup>.

La exposición a la droga es necesaria para que ocurra el SH, sin embargo no es suficiente en si misma, hace falta además que ocurra en un individuo predispuesto. Los pacientes muestran una susceptibilidad incrementada, en parte hereditaria con posible patrón autosómico, a los efectos tóxicos de los metabolitos oxidativos de las drogas implicadas (Cuadro I).

## Cuadro I. Síndrome de hipersensibilidad. Drogas asociadas. ( Sullivan y col.<sup>(11)</sup> )

Droga	Metabolito reactivo	Reactividad cruzada
<i>Abacavir</i>	Ciclopropil amina	Desconocida
<i>Azatioprina</i>	Desconocido	6-mercaptopurina
<i>Carbamazepina</i>	Arena-óxido	Fenitoína, fenobarbital
<i>Lamotrigina</i>	Nitrosamina o arena óxido	Desconocida
<i>Minociclina</i>	Iminoquinona	Tetraciclina
<i>Fenobarbital</i>	Arena-óxido	Carbamazepina, fenitoína
<i>Fenitoína</i>	Arena-óxido	Carbamazepina, fenobarbital
<i>Sulfametoxazol</i>	Hidroxilamina y/o nitrosamina	Sulfonamidas (dapsona, etc.)

Existen factores predisponentes que reducen la capacidad de detoxificación del individuo o lo hacen más susceptible a la toxicidad de los metabolitos reactivos. Estos pueden ser farmacogenéticos, deficiencias o alteraciones enzimáticas, y/o adquiridas como una infección viral activa, la administración concomitante de otra droga, deficiencias nutricionales o depleción de las defensas antioxidativas por otros procesos<sup>(1)</sup>. La interacción de los diversos factores determina que un individuo tolere la droga o desarrolle SH.

Los anticonvulsivantes aromáticos siguen una vía metabólica común a compuestos aromáticos hidroxilados. Los productos intermedios de esta reacción, denominados metabolitos arena-óxidos, son tóxicos y se producen por la acción del citocromo P450 y son capaces de unirse a macromoléculas celulares y producir daño celular o iniciar una respuesta inmunológica secundaria<sup>(12)</sup>. La epóxido-hidrolasa es una enzima celular que es crítica para la detoxificación de los metabolitos arena-óxidos, a través de su participación en la fase de conjugación de estas drogas. Se postula que la deficiencia hereditaria de esta enzima permite la acumulación de metabolitos tóxicos (arena-óxidos) y predispone a ciertos individuos al SH<sup>(13)</sup>.

Algo similar ocurre con las sulfonamidas. Se metabolizan por acción del citocromo P450 a metabolitos oxidativos reactivos (hidroxilamina y nitrosamina), éstos son tóxicos y son capaces de alterar la función celular e iniciar una respuesta inmunológica secundaria en individuos genéticamente predispuestos (fenotipo enzimático acetilador lento)<sup>(3)</sup>.

La piel es un órgano con actividad metabólica (contiene enzimas de fase I y II como por ej. isotipos del citocromo P450) e inmunológica (células de Langerhans y células dendríticas). Este doble rol ayuda a explicar, en parte, la razón de ser el órgano más frecuentemente afectado por reacciones adversas a drogas<sup>(5)</sup>.



También han sido implicados mecanismos inmunes, por ejemplo, la interleuquina-5 liberada por linfocitos T activados, los que contribuyen a generar la eosinofilia, hecho fundamental de este síndrome<sup>(14)</sup>. Ha sido propuesto que este síndrome se asocia a la reactivación del Citomegalovirus<sup>(15)</sup>.

Recientemente se ha propuesto el posible rol de los herpes virus tipo HHV-6 y HHV-7 en la patogénesis del DRESS<sup>(16-18)</sup>.

## CLÍNICA

El SH se desarrolla entre la primera semana y los tres meses de iniciada la terapéutica, dependiendo de la droga utilizada. El intervalo promedio para los anticonvulsivantes es de 17 días para la fenitoína y 28 días para la carbamazepina y de 14 días para las sulfonamidas<sup>(19-21)</sup>. Si bien existen muchas similitudes de las reacciones que producen estos fármacos, preferimos describir por separado el SH a los anticonvulsivantes y el SH a la dapsona.

### Síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes

El primer signo clínico es la fiebre, a veces acompañada con linfadenopatías y faringitis<sup>(22)</sup> (Cuadro II). Generalmente es de baja intensidad, pudiendo llegar a los 40 grados en algunos casos. Las linfadenopatías son generalizadas, dolorosas y se caracterizan por resolverse lentamente luego de la interrupción de la droga. A veces solo tienen localización cervical.

La segunda fase se inicia con el compromiso cutáneo, que se presenta en el 85% de los casos<sup>(19,23)</sup>. Puede tener distintos grados de severidad (Cuadro III). Comienza como una erupción macular eritematosa de tipo morbiliforme que aparece primero en la cara (Fig 1) y el tronco para luego extenderse a las extremidades. Luego evoluciona a una erupción eritemato papulosa, confluyente, simétrica y pruriginosa, con infiltración edematosa y especialmente perifolicular. Se destaca el edema facial, principalmente en la frente y región periorbitaria y en manos y pies; como así también la presencia de conjuntivitis (Figs. 1, 2, 3 y 4). Estas manifestaciones pueden ser muy severas y conducen al diagnóstico. Otras formas de presentación de mayor intensidad y menor frecuencia son eritrodermia, eritema multiforme ampollar, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica (NET)<sup>(3,24)</sup>. La erupción cutánea puede asociarse con vesículas, ampollas, pústulas, lesiones en blanco de tiro atípicas, púrpura y

descamación. Otra forma de presentación es la dermatitis exfoliativa, con queilitis y erosiones. El polimorfismo lesional puede hacer confundir este cuadro con otras dermatosis.

### Cuadro II. Síndrome de hipersensibilidad. Incidencia de síntomas. ( Vittorio y col. <sup>(7)</sup> )

Síntoma	Incidencia
Fiebre	90-100%
Erupción cutánea	90%
Linfadenopatías	70%
Edema facial o periorbitario	25%
Hepatitis	50-60%
Alteraciones hematológicas	50%
Mialgias-artralgias	21%
Faringitis-conjuntivitis	10%

### Cuadro III. Síndrome de hipersensibilidad. Características clínicas. ( Knowels y col. <sup>(14)</sup> )

Órgano Inv.	Leve	Moderada	Severa
Piel	Exantema	Urticaria	SS-J, NET
Medula ósea	Leucopenia	Agranulocitosis	Anemia aplásica
Hígado	Transaminasas (leve aumento)	Hepatitis	Necrosis hepática fulminante
Músculo	CPK (leve aumento)	Miositis	Rabdomiolisis
Riñón	Hematuria	Nefritis	IRA
Corazón	Pericarditis	Carditis	ICC
Pulmón	Tos	Neumonitis	SDRA

SS-J (síndrome de Stevens-Johnson); NET (necrolisis epidérmica tóxica); CPK (creatinfosfoquinasa); IRA (insuficiencia renal aguda); ICC (insuficiencia cardíaca congestiva); SDRA (síndrome de distress respiratorio del adulto)

La tercera fase compromete los órganos internos. Aparece entre una y dos semanas después de la reacción cutánea, pudiendo o no dar sintomatología<sup>(3,19,25)</sup>. El hígado es el órgano más afectado; las manifestaciones van desde hepatomegalia asintomática y hepatitis con ligero aumento de las transaminasas hasta hepatitis fulminante, hecho poco frecuente. También se ha mencionado hepatitis granulomatosa<sup>(3)</sup>. En segundo lugar se compromete el riñón con nefritis intersticial. Otros órganos involucrados son corazón (miocarditis), pulmón (neumonitis intersticial, síndrome de distress respiratorio del adulto), músculos (miositis, rabdomiolisis que puede inducir fallo renal agudo), páncreas (pancreatitis), epidídimo (epididimitis), conjuntiva (conjuntivitis), tiroides (tiroiditis) y aún puede observarse infiltración del cerebro por eosinófilos. Virtualmente cualquier órgano puede estar involucrado.



Las alteraciones de laboratorio más frecuentes son leucocitosis con eosinofilia y linfocitosis atípica. Las enzimas hepáticas pueden estar aumentadas. Otras alteraciones más graves y raras son: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica Coombs negativa, trombocitopenia e hipogamaglobulinemia<sup>(3,19)</sup>.



Fig. 1 SH. Erupción morbiliforme que comenzó por la cara en paciente tratada con fenitoína.



Fig. 2 SH. Paciente con cáncer de pulmón y metástasis cerebrales, en tratamiento con quimioterapia, radiaciones y fenitoína. Eritema y edema en cuero cabelludo, frente, región periorbitaria y pabellones auriculares. Erupción máculo papulosa en cara y cuello.



Fig. 3 SH. Paciente de la figura 2, erupción en tronco y brazos.



Fig. 4. SH. Erupción máculo papulosa, en paciente en tratamiento con carbamazepina por neuralgia post zosteriana.

### Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona

Las sulfonas forman parte del esquema terapéutico más utilizado para la enfermedad de Hansen. La más empleada es un derivado, la dapsona (4,4'-diaminodifenilsulfona). Su empleo se extiende a diversas dermatosis, siendo en alguna de ellas de primera elección y en otras de tratamiento alternativo o coadyuvante<sup>(26)</sup>.

Se describen variados efectos adversos, siendo los más severos: hemólisis, metahemoglobinemia, leucopenia con agranulocitosis, hepatitis, ictericia colestática, necrosis papilar renal, neuropatía, cefaleas, intolerancia gástrica y, más raramente, el Síndrome de Hipersensibilidad a la Dapsona (SHD)<sup>(27)</sup>. La anemia hemolítica y la metahemoglobinemia son las causas más frecuentes que obligan a discontinuar el tratamiento.

El SHD, conocido también con el nombre de "dermatitis de las seis semanas" fue descrito por primera vez por Smith y Lowe, en 1949 en Nigeria<sup>(28)</sup>. Un 12% de pacientes, luego de recibir dapsona como tratamiento para lepra lepromatosa, desarrollaron fiebre, mal estado general y linfadenopatías múltiples "mononucleosis like". En 1950, Allbay y Barnes comunicaron nuevos casos de SHD<sup>(29-31)</sup>.

Esta es una entidad impredecible, es decir, ocurre en individuos susceptibles, independiente de la acción farmacológica de la droga administrada y no está en relación con la dosis recibida.

La incidencia del SHD es relativamente baja en relación con el amplio uso de esta sulfona, afectando a menos del 0,5% de los individuos tratados y eventualmente puede ser fatal<sup>(31)</sup>.



Se caracteriza por comenzar durante las primeras 4 a 8 semanas de iniciado el tratamiento. Se presenta generalmente con fiebre de intensidad variable, erupción generalizada de tipo papuloso o descamativo (Fig. 5), poliadenopatías múltiples, sobre todo a nivel cervical posterior y anemia con recuento elevado de eosinófilos. Puede presentarse una hepatitis mixta con o sin hepatomegalia e ictericia, con aumento de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina<sup>(32)</sup>. En el examen físico pueden evidenciarse membranas amigdalinas<sup>(33)</sup>. La evolución habitualmente es favorable, resolviéndose el cuadro en 3 a 8 semanas posteriores a la suspensión del fármaco<sup>(34)</sup>.

La fisiopatogenia es aún controvertida, algunas hipótesis sugieren la mediación del sistema inmune celular, con la presencia de células T activadas; y humoral con la producción de anticuerpos IgG anti-DDS, produciendo una reacción de hipersensibilidad tardía citotóxica. Actualmente se acepta que el metabolismo y la detoxificación del fármaco por N-acetilación y N- hidroxilación (vía citocromo P450-oxidasa), podría producir metabolitos tóxicos, que serían importantes en su desarrollo y evolución y en la presencia de discrasias sanguíneas<sup>(35)</sup>.

Smith en 1988, destaca los pocos casos observados entre 1956 y 1980, período anterior a la utilización de rifampicina (importante inductor del sistema citocromo-oxidasa), y enfatiza la necesidad de considerar la posibilidad de SHD cuando se comienza el tratamiento con dapsona, ya sea como monoterapia o asociada a otras drogas, especialmente si el paciente desarrolla una erupción cutánea durante los dos primeros meses del comienzo de este tratamiento<sup>(36,37)</sup>.

## HISTOLOGÍA

Se observa un infiltrado linfocitario denso, superficial y perivascular localizado en la dermis papilar, que en ocasiones puede invadir la epidermis (Fig 6). Puede haber edema dérmico y presencia de eosinófilos y, otras veces, un infiltrado linfocítico atípico que se dispone en banda con epidermotropismo, simulando una micosis fungoide (seudolinfoma)

Los ganglios linfáticos pueden mostrar dos patrones histológicos definidos:

- hiperplasia linfoide benigna
- aspecto de seudolinfoma con presencia de células atípicas, plasmocitos, histiocitos y eosinófilos, con áreas de necrosis, edema y mitosis pero sin células de Reed-Sternberg o invasión capsular. Este último patrón puede simular un linfoma maligno.

A nivel hepático suele haber un infiltrado eosinófilo o granulomas, lo que se acompaña de necrosis de hepatocitos y colestasis.



Fig. 5 SH. Erupción maculosa y descamativa en paciente en tratamiento con dapsona por enfermedad de Hansen

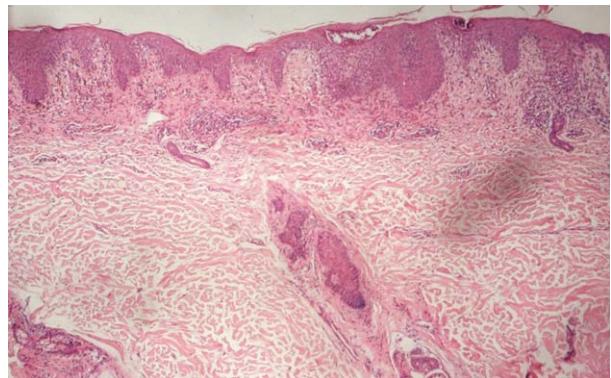


Fig. 6 SH. Histopatología. Dermis con infiltrado linfocitario, dilatación capilar e infiltrado perivascular con numerosos eosinófilos y melanófagos

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de SH es fácil de realizar cuando están presentes las anomalías clínicas y de laboratorio características. En ocasiones éstas son menos típicas, con síntomas incompletos (hepatitis sin erupción cutánea o infiltrado pulmonar aislado sin eosinofilia), que pueden hacer confundir el SH con otras enfermedades.

Los estudios de laboratorio son importantes para evaluar el grado de afectación sistémica. Se debe solicitar: hemograma completo, hepatograma, uremia, sedimento urinario y estudios de la función tiroidea, estos últimos al comienzo de la reacción y a los tres meses de suspendida la droga<sup>(38)</sup>. Si hubiera sintomatología respiratoria se deberá realizar el estudio radiológico. Las demás pruebas estarán en relación a la clínica y al examen físico. En caso de lesiones ampollares o pustulosas, puede ser de utilidad el estudio histopatológico.



Los criterios diagnósticos del DRESS, propuestos por Bocquet y col. son tres<sup>(4)</sup>:

- 1) Presencia de erupción cutánea.
- 2) Anormalidades hematológicas:
  - i) eosinofilia  $\geq 1.5 \times 10^9/L$
  - ii) presencia de linfocitosis atípica.
- 3) Compromiso sistémico:
  - i) adenopatías  $\geq 2\text{cm}$  de diámetro o hepatitis (transaminasas  $\geq 2N$ )
  - ii) nefritis intersticial
  - iii) neumonitis intersticial
  - iv) carditis.

Deben estar presentes los 3 criterios.

Existen pruebas confirmatorias útiles como el test de provocación oral, que no deja de tener un riesgo significativo, y las pruebas epicutáneas, mucho más seguras, que ponen de manifiesto el desarrollo de hipersensibilidad tipo IV a la sustancia que se prueba, mediante el uso de parches cutáneos. Para la carbamazepina la positividad varía del 24% al 100%<sup>(39)</sup>.

El diagnóstico diferencial incluye otras reacciones cutáneas a drogas (pustulosis eritematosa generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson, NET y pseudolinfoma), infecciones agudas (virus de Epstein Barr, virus de hepatitis B y C, virus influenza, citomegalovirus, HIV, estreptococo, etc.), linfoma o pseudolinfomas, síndrome hipereosinofílico, enfermedades del colágeno y reacción tipo enfermedad del suero.

## TRATAMIENTO

La suspensión de la droga en etapas tempranas es esencial para evitar la progresión de los síntomas y es la medida más importante para la curación. No se debe intentar reintroducirla, ni siquiera a dosis mínimas (Fig. 7).



Fig. 7 SH. Paciente de la figura 2, dos meses después de la supresión de la fenitoina y tratamiento con corticoesteroides

Los corticoesteroides son las drogas de primera línea para el tratamiento del SH, aunque su eficacia es discutida por algunos autores que no han observado respuesta favorable por su uso<sup>(20,24,38,40)</sup>.

En casos leves la terapéutica tópica mejora las manifestaciones cutáneas<sup>(39)</sup>. Si los síntomas son severos, sobre todo cuando hay compromiso de órganos internos, se recomienda utilizar prednisona en dosis de 1-2 mg/kg/día<sup>(3,20,38)</sup>. En casos graves, de evolución rápida hacia NET, se utilizan pulsos de metilprednisolona en dosis de 1g/día por tres días, los que ayudan a detener la progresión de los síntomas<sup>(24)</sup>. Con este régimen se produce mejoría, pudiendo haber rebotes al disminuirlos o suspenderlos. En otras ocasiones los pacientes pueden continuar deteriorándose o presentar recidivas por períodos prolongados, a pesar de la medicación<sup>(21)</sup>.

La segunda línea terapéutica es el interferón alfa y se utiliza en los casos de SH de larga evolución<sup>(38)</sup>.

Redondo y colaboradores comunicaron un caso de SH y NET tratado con N-acetilcisteína, compuesto similar al glutation, que interviene en la fase de conjugación y permite disminuir las uniones covalentes entre los metabolitos tóxicos y las células con contenido deficiente de glutation<sup>(24)</sup>.

## CURSO Y PRONÓSTICO

El curso es habitualmente benigno. La recuperación se produce luego de discontinuar la droga pudiendo persistir los síntomas por semanas. Puede presentarse un recrudescimiento, después de la mejoría, con erupción cutánea, fiebre e incluso compromiso de órganos internos. La hepatitis puede empeorar durante algún tiempo y tardar meses en resolver completamente.

Aproximadamente el 10% de los pacientes muere por compromiso visceral. La falla hepática es la principal causa, seguida por la insuficiencia renal. Otras causas de deceso son coagulopatía y re-exposición accidental a la droga.

Un grupo minoritario de pacientes continúa presentando erupciones inespecíficas y malestar general hasta un año después de la reacción inicial. Dichos pacientes tienen riesgo de desarrollar posteriormente enfermedades autoinmunes<sup>(5)</sup>.

La re-exposición a la droga es extremadamente peligrosa, ya que es seguida de una rápida y severa



reaparición de los síntomas. En el transcurso de horas puede aparecer eritrodermia, fallo hepático, cuadros más severos como el síndrome de Stevens-Johnson o el NET, etc.. Por este motivo, es de suma importancia advertir a los pacientes que no deben recibir la droga originalmente indicada ni medicamentos de la misma composición química. Por ejemplo, si tuvieron reacción con fenitoína, fenobarbital o carbamazepina, tienen un 75% de posibilidad de presentar una reacción cruzada entre ellas por lo que todas deben ser evitadas<sup>(41)</sup>. En el caso de las sulfas, se debe tener precaución respecto de otras sulfonamidas así como con dapsona, procainamida y otras drogas que posean un grupo amino aromático (Cuadro 1).

Los pacientes deben ser controlados periódicamente, prestando especial atención a la función tiroidea. Los casos más complejos y aquellos que fueron tratados con corticoides sistémicos deben ser controlados con mayor frecuencia.

## COMPLICACIONES

En algunos pacientes, debido al compromiso inflamatorio de la tiroides o de las glándulas salivales se observa hipotiroidismo o síndrome simil-Sjögren dos a tres meses después del cuadro inicial. Estas complicaciones suelen ser transitorias, desapareciendo entre los 12 y 18 meses<sup>(42)</sup>.

En un grupo reducido de pacientes, que presentaron una erupción persistente, se observó el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico<sup>(5)</sup>.

Salztein comunicó la ocurrencia de un linfoma en un paciente, cuatro años después del episodio de SH. Es aconsejable el seguimiento del paciente con la finalidad de detectar precozmente la presencia de fenómenos linfoproliferativos, si bien la relación entre la reacción aguda y el posterior desarrollo de linfoma es controversial<sup>(43)</sup>.

## CONCLUSIONES

El síndrome de hipersensibilidad a drogas es una reacción rara, que cobra importancia debido a su imprevisibilidad y potencial severidad. Los pacientes que reciben las drogas desencadenantes del mismo deben ser controlados de cerca en busca de las manifestaciones típicas. Se debe suspender el medicamento causante, medida que ha demostrado ser la más efectiva para el control de esta patología.

Está absolutamente contraindicada la re-exposición a la droga responsable del SH, aún a dosis mínimas. Hay casos de suministro accidental con desarrollo de reacciones de mayor gravedad como eritrodermia, síndrome de Stevens-Johnson, NET y desenlace fatal<sup>(24)</sup>.

Es importante destacar que los familiares en primer grado de pacientes que desarrollaron SH, tienen un riesgo cuatro veces mayor, a la población general, de susceptibilidad a estos fármacos. Por este motivo debe realizarse el correspondiente asesoramiento familiar.

Si bien existen pruebas confirmatorias útiles como el test de provocación oral y las pruebas epicutáneas, estas tienen la desventaja de que son poco accesibles y todavía no están establecidos los estándares respectivos. Es de esperar que, en un futuro no muy lejano, tales pruebas puedan ser utilizadas con anterioridad a la administración de los medicamentos capaces de producir el síndrome de hipersensibilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001; 137:357-64.
2. Salzstein SL, Jaudon JC, Luse SA et al. Lymphadenopathy induced by phenytoin: clinical and pathology mimicking of malignant lymphoma. *JAMA* 1958; 167: 1618-20
3. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82:1826-32.
4. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug induced pseudolinfoma and drug hypersensitivity (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Sem Cutan Med Surg* 1996; 15:250.
5. Shapiro L, Shear N. Mechanisms of drug reactions: the metabolic track. *Sem Cutan Surg* 1996; 15:217-27.
6. Rapp R, Newton J, Young B, et al. Cutaneous reactions in head injured patients receiving phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurosurgery* 1983; 13:272-5.
7. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997; 49:542-6.
8. Busso y col. Síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes. *Arch Argent Dermatol* 1994; 44:61-5.
9. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995; 155:2285-90.
10. Cabrera H y col. Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona. *Arch Argent Dermatol* 1997; 47:255-58.
11. Gleichmann H. Studies on the mechanism of drug sensitization: T-cell-dependent popliteal lymph node reaction to diphenylhydantoin. *Clin Immunol Immunopathol* 1981; 18:203-11.
12. Spielberg S, Gordon G, Blake D, et al. Anticonvulsant toxicity in vitro: possible role of arene oxides. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 217:386-9.
13. Yoo JH, Kang DS, Chun WH et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome with an epoxide hydrolase defect. *Br J Dermatol* 1999; 140:181-3.



14. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998; 139:1026-32.
15. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S. et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001; 144:1231-4.
16. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 137:605-8.
17. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134:1108-12.
18. Le Cleach L, Fillet AM, Agut H, Chosidow O. Human herpesviruses 6 and 7. New roles yet to be discovered? *Arch Dermatol* 1998; 134:1155-7.
19. Cabrera H y col. Síndrome de hipersensibilidad a la sulfasalazina. *Act Terap Dermatol* 2002; 25:250.
20. Knowels S, Shapiro L, Shear N. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1999; 21:498-501.
21. Handfield-Jones S, Jenkins R, Whittaker S, Besse C, et al. The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1991; 129:175-7.
22. Silverman A, Fairley J, Wong C. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 4:721-41.
23. Iemoli E, Vivirito M, Coen M, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome due to carbamazepine. *Immunology* 1999; 54:1329-30.
24. Redondo P, de Felipe I, de la Iña A, Aramendia JM, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis. Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol* 1997; 136:645-46.
25. De Vriese AS, Philippe J, Van Renterghem DM, et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1995; 74:144-51.
26. Casanova J, Rubio M, Papel actual de las sulfonas en dermatología. *Piel* 1987; 1: 68-72.
27. Cabrera H, Valente E, Gallegos M et al. Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona. *Arch Arg Dermatol* 1997; 47: 255-58.
28. Leta G, Dos Santos Simas M, Oliveira M et al. Síndrome de hipersensibilidade a dapsona: revisao sistemática dos criterios diagnósticos. *Hansen Int* 2003; 28:79-84.
29. Frey HM, Gershon AA, Borkowsky W, Bullock WE. Fatal reaction to dapsone during treatment of leprosy. *Ann Intern Med* 1981; 94:777-9.
30. Risse L, Bernard P, Brosset A et al. Syndrome d'hipersensibilite a la disulone. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121: 242-4.
31. Saito S, Ikezawa Z, Miyamoto H. A case of the "Dapsone syndrome". *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 152-6.
32. Prussick R, Shear NH. Dapsone hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(2 Pt 2):346-9.
33. Chang H, Lee K Tonsillar membrane in the DDS (dapsone) syndrome. *Int J Dermatol* 1991; 30:216-7.
34. Troub B, Stun R. Cutaneous drug reactions. In: Fauci, A.S. Harrison's principles of internal medicine. 13 ed. Madrid: Mc Graw-Hill 1998.p. 304-10.
35. Bocquet H, Bourgault-Villada I, Delfau-Larue M, et al. Syndrome d'hipersensibilite a la dapsona. Clon T circulante transitoire. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122: 514-6.
36. Bluluhn R. Development of dapsone toxicity in patient with inflammatory dermatoses. Activity of acetylation and hydroxylation of dapsone as risk factor. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:598-603.
37. Richardus J, Smith T. Increased incidence in leprosy of hypersensitivity reactions to dapsone after introduction of multidrug therapy. *Leprosy Rev* 1989; 60:267-273.
38. Roujeau JC et al. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol* 1999; 26: 718-722
39. Arranz F y col. Hipersensibilidad a la carbamazepina: El valor de la prueba epicutánea. *Med Cutan Iber Lat Am* 1999; 27:147-8
40. Chopra S, Levell NJ, Cowley G, Gilkes JJ. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 134:1109-12.
41. Reents SB, Luginbuhl WE, Davis SM. Phenytoin-carbamazepine cross-sensitivity. *DICP* 1989; 23:235-6.
42. Gupta A, Eggo MC, Uetrecht JP, et al. Drug-induced hypothyroidism: the thyroid as a target organ in hypersensitivity reactions to anticonvulsants and sulfonamides. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:56-67
42. Saltzstein S, Burrows R. Lymphadenopathy induced by pseudolymphoma anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cancer* 1959; 12:164-82

Prof Dra Ana Kaminsky  
 Ayacucho 1570  
 1112 Buenos Aires, Argentina  
 e mail: anakaminsky@fibertel.com.ar

# LINFOMA CUTÁNEO PRIMARIO DE CÉLULAS B

## PRIMARY CUTANEOUS B CELL LYMPHOMA

Patricia Chávez de Paz<sup>1</sup>, Zélika Kumakawa<sup>4</sup>, Carlos Galarza<sup>2</sup>, Dante Mendoza<sup>3</sup>.

### RESUMEN

El linfoma cutáneo primario es definido como una neoplasia linfocítica que se presenta clínicamente en la piel y que no demuestra manifestación extracutánea al momento del diagnóstico ni en un lapso de 6 meses después. Describimos a un paciente varón de 44 años con hallazgos clínicos e histopatológicos de Linfoma Cutáneo Primario de Células B. Se hace una breve revisión de esta entidad recalcando la importancia del diagnóstico precoz y la dificultad para su clasificación por los diversos esquemas.

**Palabras clave:** Linfoma No-Hodgkin cutáneo, Linfoma cutáneo de células B.

*Dermatol peru 2004;14:53-56*

### SUMMARY

Primary cutaneous lymphoma is defined as lymphocytic neoplasia presenting clinically in the skin and does not show extracutaneous disease at the time of diagnosis and 6 months thereafter. We describe a 44-year-old male patient with clinical and histopathologic features of Primary Cutaneous B Cell Lymphoma. A brief revision of this entity is made, stressing importance of early diagnostic and difficulties in classification.

**Key words:** Cutaneous Non-Hodgkin lymphoma, cutaneous B cell Lymphoma

### INTRODUCCIÓN

El linfoma cutáneo primario constituye un tipo de neoplasia que se manifiesta en la piel sin presentar compromiso sistémico durante el curso de la enfermedad en la mayoría de los casos, y que se caracteriza clínicamente por lesiones solitarias o agrupadas, en contraste con las lesiones diseminadas que indican compromiso sistémico<sup>(1-3)</sup>. Se ha estimado una incidencia anual de 1-1.5/100 000, incluyendo linfomas de células T y B; después de los linfomas gastrointestinales, los cutáneos primarios constituyen la localización más frecuente de linfomas extraganglionares<sup>(3)</sup>. Reportamos un caso de Linfoma Cutáneo Primario de Células B, por ser una neoplasia poco común en nuestro medio. Este tipo de linfomas

tiene menor frecuencia de presentación que los de células T, con marcada diferencia entre Europa y Estados Unidos en el que su prevalencia es menor<sup>(2,3)</sup>. Hay que destacar que para una adecuada tipificación la inmunohistoquímica es determinante, tanto para el diagnóstico como para su clasificación.

### CASO CLÍNICO

Paciente varón de 44 años, natural y procedente de Lima, chofer, casado. Con antecedentes de sinusitis en la niñez, cirugía del tendón de Aquiles hace 4 años, negaba otras enfermedades previas y alergias. Acude con tiempo de enfermedad de 4 meses, de inicio insidioso y curso progresivo. Inicia su enfermedad con lesiones tumorales pequeñas a nivel escapular izquierdo indoloras. Progresivamente las lesiones van aumentando de tamaño y número, presentando algunas de ellas secreción purulenta y a lo que se añade leve prurito. Además refiere discreta sensación de alza térmica no cuantificada negando otra sintomatología. Al examen físico: Paciente en buen estado general, buen estado de nutrición. Lesiones nódulo tumorales y placas eritematosas infiltradas en región escapular izquierda, de forma redondeada, bordes definidos, en número de 8, induradas e infiltradas, de 5 a 8 cm de tamaño cada una, levemente pruriginosas. Adenopatía axilar izquierda menor de 0.5 cm. de diámetro móvil, no adherida, indolora. No visceromegalia. Resto del examen físico sin alteraciones.

1. Médico Asistente de Dermatología-Hospital Nacional Dos de Mayo.  
2. Jefe del Servicio de Dermatología-Hospital Nacional Dos de Mayo.  
3. Presidente del Comité de Dermatología Unidad de Post Grado-UNMSM.  
4. Médico Residente de Dermatología-Hospital Nacional Dos de Mayo.





## EXÁMENES AUXILIARES

Hemograma: Anemia leve microcítica e hipocrómica. Velocidad de sedimentación: 20mm/h. Bioquímica de función renal y hepática normales; hiperuricemia ligera (437 mmol/L). Glicemia: 90 mg/dl. Perfil de Coagulación: Sin alteraciones. Rayos X de tórax: Sin alteraciones. Ecografía y TAC abdominal: Hígado, bazo, páncreas y riñones dentro de límites normales. Estudio de médula ósea normal.

BIOPSIA DE PIEL: Infiltrado linfocitario denso que muestra un patrón difuso. Citológicamente el infiltrado está constituido fundamentalmente por linfocitos atípicos INMUNOHISTOQUÍMICA: CD 45 ++, CD20 (marcador de Cel. B)++.

CONCLUSIÓN DIAGNÓSTICA: Linfoma Cutáneo Primario de Células B.



Figura 1. Lesiones tumorales y placas eritematosas infiltradas en región torácica posterior izquierda .

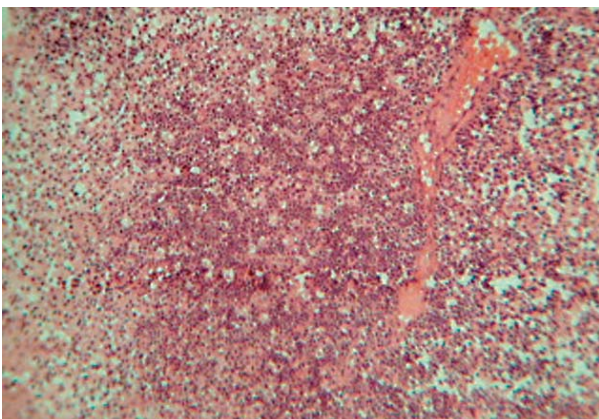


Figura 2. Infiltrado linfocitario difuso en toda la dermis.

## DISCUSIÓN

En Europa, por razones no precisadas, los Linfomas Cutáneos Primarios de Células B (LCPCB) constituyen el 20-25 % del total de linfomas No Hodgkin cutáneos

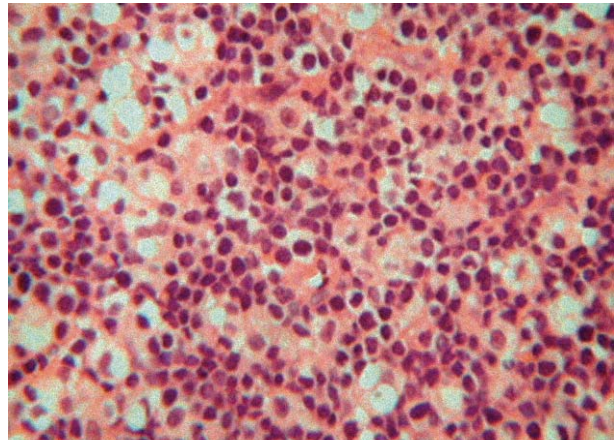


Figura 3. Linfocitos atípicos grandes que correspondieron a células de estirpe B.

primarios, a diferencia de EUA en que sólo constituyen el 4.5%<sup>(2,4)</sup>. Puede estar asociado a síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis)<sup>(5)</sup> y a inmunocitoma cutáneo múltiple asociado a anetodermia secundaria<sup>(6)</sup>.

Existen estudios que demuestran que *Borrelia burgdorferi* estaría implicada en la patogénesis del LCPCB como un agente que conduciría a hiperplasia linfoide reactiva en la piel<sup>(7)</sup>. En un estudio europeo se demostró una prevalencia de 18% de *B. burgdorferi* en la piel de pacientes con linfoma cutáneo de células B<sup>(8)</sup>, por lo que en lugares endémicos se recomienda tratamiento antibiótico<sup>(8,9)</sup>.

Mutaciones somáticas en genes de cadenas pesadas (IgVH) y en *bcl 16* están en relación a la heterogenicidad del LCPCB e implica la presencia de antígenos que podrían modular su crecimiento<sup>(10)</sup>. Además se sabe que este tipo de linfomas no tiene relación con la traslocación *t (14,18)*<sup>(11)</sup> y mas bien se postula una asociación con los virus de Hepatitis C y G en un tercio de pacientes con Linfoma No Hodgkin cutáneo de células B<sup>(12)</sup>.

El diagnóstico de linfomas cutáneos es, según los expertos, una de las áreas más difíciles de la dermatopatología. Existen varios sistemas de clasificación de linfomas y tumores linfoides cutáneos como la Clasificación Europea Americana Revisada de Neoplasias Linfoides (R.E.A.L. classification) que combina hallazgos clínicos, histológicos, biológicos, inmunohistoquímicos y citogenéticos<sup>(13)</sup>. La clasificación de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (E.O.R.T.C), incluye sólo linfomas primarios cutáneos y da énfasis a las características clínicas<sup>(14)</sup>. Según la R.E.A.L. el diagnóstico de nuestro paciente es el de Linfoma Difuso de células B grandes, y de acuerdo a la E.O.R.T.C presenta un Linfoma de



células B grandes que con frecuencia se localiza en las piernas, tronco y, en menor medida, en cabeza y cuello.

Clinicamente se presentan como placas o tumores solitarios o múltiples, localizados, con una tonalidad eritematoviolácea. Cuando se localiza en piernas y en mujeres mayores de 70 años se caracteriza por tener peor pronóstico, según la EORTC pronóstico "intermedio", con una tasa de supervivencia en 5 años del 52-58%<sup>(1,2,4,16)</sup>. Es importante realizar un estudio detallado para descartar compromiso sistémico, que fue negativo en nuestro caso.

Histológicamente, el Linfoma Difuso de Células B es de alto grado, pero el grado histológico no parece correlacionarse tan estrechamente con el pronóstico, en el caso de linfomas primarios a diferencia de los sistémicos. Lesiones cutáneas a nivel de cabeza y cuello son indistinguibles de los linfomas foliculares de alto grado y pueden ser manejados con similar éxito al ser de buen pronóstico, al igual que el Reticulohistocitoma del dorso de "Crosti", descrito en la literatura europea<sup>(1,2,13,14)</sup>.

Como hallazgos microscópicos se encuentra infiltrado difuso en dermis y tejido celular subcutáneo de células grandes de estirpe B (centroblastos, centrocitos grandes e inmunoblastos). Los linfocitos tienen grandes núcleos vesiculares con nucleolo prominente y abundante citoplasma basofílico, observándose con frecuencia figuras mitóticas<sup>(15-17)</sup>. Raramente se presenta epidermotropismo<sup>(15)</sup>. Esto se pudo comprobar mediante el estudio histopatológico del paciente.

En el linfoma difuso de células B se aprecia en el estudio inmunohistoquímico, inmunoglobulinas de superficie monotípicas y citoplasmáticas como CD 20, CD 19, CD 79a y bcl 2. Puede coexpresar CD 10 y/o bcl 6; pero CD 5 y ciclín-D1 son negativos<sup>(2,3,15,16)</sup>. La inmunohistoquímica de nuestro paciente fue positiva para CD 20 que es un marcador de células de estirpe B. No se le pudieron realizar otros marcadores por no contar con ellos.

Estas neoplasias tienen alta tasa de recurrencias pero con buen pronóstico a largo plazo. Diseminación extracutánea es raramente observada, pero si ocurre el pronóstico empeora. La primera línea de tratamiento en la mayoría de los casos es la radioterapia local<sup>(2,17)</sup>, la cual es efectiva en la reducción del tumor para una posterior escisión quirúrgica. La cirugía se realiza en los tumores solitarios y cuando exista contraindicaciones para el uso de radioterapia. La quimioterapia sistémica es reservada para los casos diseminados o cuando son recalcitrantes a terapias convencionales<sup>(2,4,15,16)</sup>. Se han realizado ensayos con gel intralesional de cisplatino como terapia en Linfomas cutáneos primarios de células

B foliculares o similares<sup>(18)</sup>. Un nuevo método usando Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD 20) ha sido reportado logrando remisión de las lesiones<sup>(19)</sup>.

Se presenta este caso por ser el Linfoma cutáneo primario de células B, una patología infrecuente pero que debe tenerse en cuenta para la realización de un diagnóstico precoz que lleve a una terapia oportuna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. LeBoit PE, McCalmont TH. Cutaneous lymphomas and leukemias. In: Elder D, editor. *Lever's Histopathology of the skin*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 805-46.
2. Fung M, Murphy M, Hoss D, Grant-Kels J. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:325-57
3. Piette W. Primary Cutaneous lymphoma. *Virtual Hospital University of Iowa*. September 2003, Volume 4, Number 3.
4. Cerroni L, El-Shabrawi-Caelen L, Fink-Puches R, LeBoit PE, Kerl H. Cutaneous spindle-cell B-cell lymphoma: a morphologic variant of cutaneous large B-cell lymphoma. *J Am Dermatopathol* 2000;22:299-304.
5. Child FJ, Woollons A, Price ML. B cell lymphoma in patient with WHIM syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:124-8
6. Child FJ, Woollons A, Price ML et al. Multiple cutaneous immunocytoma with secondary anetoderma: a report of two cases. *Child FJ, Woollons A. Br J Dermatol* 2000;143:165-70.
7. Goodlad J, Davison M, Hollowood K et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1279-85.
8. Cerroni L, Zochlerig N, Putz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 1997; 24:457-61.
9. Grange F, Weshler J, Guillaume JC. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:530-34.
10. Franco R, Camacho FI. IgV(H) and bcl6 somatic mutation analysis reveals the heterogeneity of cutaneous B-cell lymphoma, and indicates the presence of undisclosed local antigens. *Mod Pathol*. 2004; 17:623-30.
11. Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ. Absence of the t(14;18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001;44:735-44.
12. Michaelis S, Kazakov DV. Hepatitis C and G viruses in B-cell lymphomas of the skin. *Cutan Pathol* 2003; 30:369-72.
13. Fink-Puches R, Zenahli K P, Back B. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes. (European Organization for research and treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002; 99:800-5.
14. Williemyze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphoma: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European organization for Research and Treatment of cancer. *Blood* 1997; 90:354-71.
15. Wechsler J, Bagot M. Primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19:130-2
16. Vermeer MH, Geelen FA, Von Haselen CW, et al Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. *Arch Dermatol* 1996; 132:1304-8.
17. Glusac EJ, Kindel SE, Soslow RA, Smoller BR. Evaluation of classic architectural criteria in non-mycosis fungoides cutaneous lymphomas. *Am J Dermatopathol* 1997; 19:557-61.
18. Kempf W, Dummer R, Schmid MH, Fritz T, Wuthrich B, Burg G. Intralesional cisplatin for the treatment of cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1998;134:1343-5.
19. Sabroe RA, Child FJ, Woolford AJ, Spittle MF, Russell-Jones R. Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000;143:157-61.

# PILOMATRIXOMA : presentación inusual

## PILOMATRIXOMA: unusual presentation

Patricia Lanchipa Yokota\*, Eliana Saenz Anduaga\*\*, Robert Zegarra Del Carpio\*, Leonardo Sánchez Saldaña\*\*

### RESUMEN

*El Pilomatrixoma es un tumor cutáneo benigno derivado de la matriz del folículo piloso, frecuente en edad temprana que se presenta como un nódulo subcutáneo, único, duro y asintomático localizado de preferencia en cabeza o extremidades superiores, de crecimiento lento. El tratamiento es quirúrgico. Presentamos el caso de un adolescente con una presentación inusual de este tumor catalogado como variedad exofítica.*

**Palabras clave:** Pilomatrixoma, Pilomatricoma, Epitelioma calcificado de Malherb

*Dermatol peru 2004;14:57-59*

### SUMMARY

*Pilomatrixoma is a cutaneous benign tumor derived from the hair follicle, frequent in the early age that is presented as a subcutaneous nodule, firm and asymptomatic located frequently in the head or superior limbs, of slow growth. The treatment is surgical. We present the case of an adolescent with an unusual presentation of this tumor classified as an exophytic variety.*

**Key words:** Pilomatrixoma, Pilomatricoma, Malherbe's calcified epithelioma

### INTRODUCCIÓN

Desde épocas antiguas han sido descritas con mucho interés las lesiones calcificadas. Galeno en el año 200 d.c. usó el término de "piedras" en algunos tumores. En 1585 Ambroise Paré hace referencia a las mismas<sup>(1,2)</sup> y en 1856 Wilckens<sup>(1)</sup> los describe de manera más precisa. Luego en 1880 Malherbe y Chenantais hacen la descripción más completa, aunque consideraban erróneamente que estos tumores derivaban de las glándulas sebáceas<sup>(1-9)</sup>. Este punto de vista fue corregido por el mismo Malherbe en 1905<sup>(1)</sup> y desde entonces se conoce como epitelioma de Malherbe. Fue en 1942 que Turhan y Krainer reconocieron que las células del pilomatrixoma eran semejantes a las de

la corteza del pelo<sup>(1)</sup>. En 1954 Castigliano y Rominger describieron las características clínicas de 243 casos<sup>(2)</sup> y en 1961 Forbis y Helmig concluyen que el tumor deriva de la matriz del pelo, por lo que proponen la denominación de "pilomatrixoma"<sup>(1,7)</sup>.

Ha recibido los nombres de Epitelioma calcificado de Malherbe, Pilomatricoma y Tricomatricoma<sup>(2,7)</sup>. Es un tumor benigno, ocasionalmente maligno<sup>(8,10,11)</sup>, raro, frecuentemente localizado en cara, cuello y extremidades superiores, de tamaño que puede variar entre los 0.5 y 5 cm de diámetro, forma esférica, color de la piel, rosado o violáceo, presente en cualquier edad pero con más frecuencia en la infancia y adolescencia<sup>(1,3,7)</sup>. La inmunohistoquímica y los estudios ultraestructurales han demostrado que derivan de las células de la matriz del folículo piloso y su histología presenta células basofílicas y calcificadas en dermis profunda e hipodermis<sup>(2)</sup>.

### CASO CLÍNICO

Varón de 17 años de edad natural de Huacho y procedente de Lima. Desde hace 8 meses presenta lesión de aspecto tumoral en brazo izquierdo la cual aumenta de tamaño progresivamente adoptando una forma pediculada de base amplia, con escaso dolor. En la exploración física se observó la presencia de tumoración de 6 x 5 cm de diámetro localizada en el

Departamento de Dermatología del Hospital Militar Central

\* Médico Residente

\*\* Médico Asistente



tercio medio de la cara posterior del brazo izquierdo, de consistencia algo pétreo en el centro y fibrosa periféricamente, de superficie irregular y escaso dolor a la palpación (Fig.1). Resto del examen no contributorio. Los exámenes rutinarios de laboratorio no mostraron variación. El estudio histopatológico mostró islotes irregulares de células basofílicas y sombreadas inmersas en un estroma bastante celular. En los lóbulos de células sombreadas se identificaron áreas de calcificación (Fig.2). El paciente fue tratado quirúrgicamente con buen resultado.



Fig. 1

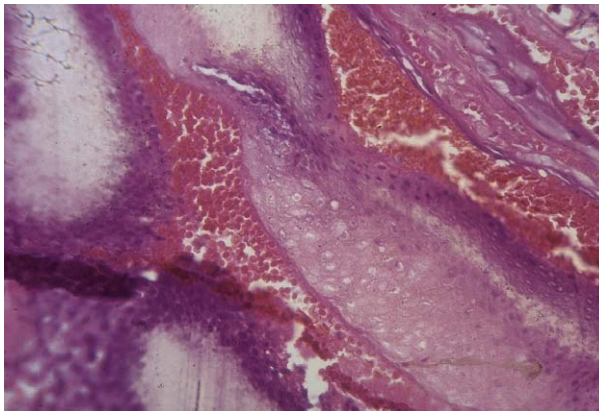


Fig. 2

## COMENTARIO

El Pilomatrixoma es un tumor cutáneo de origen ectodérmico<sup>(12)</sup> que se diferencia a partir de las células de la vaina radicular externa y matriz del folículo piloso<sup>(3,4,8,9,13)</sup>. Su incidencia es de 1/1000 de todos los tumores cutáneos<sup>(3,7)</sup>. Es benigno y puede aparecer a cualquier edad, aunque tiene un primer pico en la infancia y adolescencia (5 a 15 años) y un segundo pico entre los 50 y 65 años<sup>(1,14)</sup>, siendo ligeramente más frecuente en mujeres<sup>(12,15)</sup>. La mayoría de casos reportados han sido en personas de raza blanca<sup>(16)</sup>.

La localización más frecuente es cara, cuello y extremidades superiores<sup>(1-3,7,13)</sup>; pero se ha descrito otras localizaciones como cuero cabelludo, párpados, miembros inferiores, región auricular<sup>(12)</sup> y paratesticular<sup>(17)</sup>. Respeta mucosas, palmas y plantas<sup>(7)</sup>. Se presenta como un nódulo dérmico o subcutáneo, usualmente solitario, de consistencia dura o pétreo, móvil. La piel subyacente puede ser normal, rosada o azulada. El tumor suele medir entre 0.5 y 5 cm, aunque se han reportado tamaños mayores a 15 cm, como gigantes<sup>(11)</sup>. Se han descrito casos múltiples asociados a distrofia miotónica<sup>(9,18)</sup>, enfermedad celiaca, síndrome de Gardner, síndrome de Raynaud, síndrome de West, xeroderma pigmentoso, síndrome del nevo epidérmico, trisomía 9, síndrome de Rubinstein-Taybi y síndrome de Turner, pero su incidencia es menor al 3.5%<sup>(7)</sup>. Es una lesión indolora, excepto en grandes tumores que provocan compresión. Existen diferentes variedades reportadas: exoftálica<sup>(4,13)</sup>, anetodérmica<sup>(5)</sup>, linfangiectásica<sup>(6)</sup>, bulosa<sup>(19)</sup>, perforante<sup>(15)</sup>, etc.

En la formación de los pilomatrixomas jugarían un rol importante las beta-cateninas. Un estudio mostró que al menos 75% de las lesiones estudiadas tenían mutaciones en el gen CTNNB1, implicado directamente con la beta-catenin/LEF<sup>(20-22)</sup>. Hassanein y cols. en un estudio de 10 pilomatrixomas encontró todas las tinciones inmunológicas positivas para bcl-2, un proto-oncogen que ayuda a suprimir la apoptosis en tumores benignos y malignos, el cual estaría implicado en la patogénesis tumoral<sup>(23)</sup>. Recientemente, investigadores han demostrado que las células proliferativas de pilomatrixomas humanos, muestran tinciones prominentes con anticuerpos dirigidos contra LEF-1 (un marcador para las células de la matriz de pelo)<sup>(24,25)</sup>. Estos mismos investigadores mostraron que por lo menos 75% de pilomatrixomas examinados tenían mutaciones en el gen CTNNB1; estos datos implican directamente la desregulación de la beta-catenin/LEF como la causa mayor de los tumores de la matriz del pelo. Otros estudios concluyen que la proteína morfogénica del hueso tipo 2 (BMP-2) interviene en el proceso de calcificación de los pilomatrixomas<sup>(26)</sup>, así como también la osteopontina<sup>(27)</sup>.

El diagnóstico clínico se sospecha en base a la localización y consistencia del tumor, la piel que lo cubre se levanta en forma de carpa. El curso es crónico, el crecimiento lento y su degeneración maligna es muy rara. La mortalidad es infrecuente<sup>(8,10)</sup>, pero hay casos reportados localmente invasivos que pueden causar metástasis visceral y muerte<sup>(11)</sup>. No presenta regresión espontánea<sup>(7)</sup>. Los rayos X muestran a menudo



calcificaciones inespecíficas de la lesión<sup>(14)</sup>. La ultrasonografía muestra una masa localizada en la dermis reticular y/o TCSC, con una área periférica hipogénica y el centro ecogénico, así como también calcificaciones<sup>(28)</sup>. Histopatológicamente la lesión usualmente se encuentra en la dermis reticular y tejido celular subcutáneo, y está constituida por una cápsula de tejido conectivo que rodea islotes de células basofílicas con nucleolos prominentes y acúmulos de queratina, así como células sombra o fantasmas, las que son centrales y carecen de núcleo<sup>(1,23,29,30)</sup>. Se ven los depósitos del calcio en un 70% y osificación en un 20%<sup>(2)</sup>. El diagnóstico diferencial debe hacerse con quistes epidérmicos, lipomas calcificados, granuloma a cuerpo extraño, quistes dermoides, tumores de parótida, ateromas y osteoma cutáneo<sup>(3)</sup>. El tratamiento médico no es exitoso. La escisión quirúrgica es el de elección. La resección incompleta puede causar recurrencia, por ello se aconseja tener un margen de seguridad de 1-2cm. Se han reportado resecciones con láser Co2 en veterinaria con buenos resultados<sup>(31)</sup>.

Presentamos el caso por su forma clínica inusual, gran tamaño y morfología que hace que lo cataloguemos como una variedad exóptica de pilomatricoma.

## Referencias Bibliográficas

- Julian C, Bowers PW. A Clinical review of 209 pilomatricomas. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 191-5.
- De Peña J, Figueroa I. Pilomatricoma. Presentación de un caso clínico inusual. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2003; 12: 148-50.
- Alper S, Reha Y, Ipek I et al. Atypical presentation of pilomatricoma: A case report. *Dermatol Surg* 2002; 28: 603-5.
- Holme SA, Holt PJ. The first case of Exophytic Pilomatricoma in an asian male. *Ped Dermatol* 2001; 18: 498-500.
- Fernández-Flores A, González-Montero JM. Anetodermic variant of pilomatricoma. *Int J Dermatol* 1998; 12: 54-5
- DeL Pozo J, Martínez W, Yebra-Pimentel MT et al. Lymphangiectatic variant of pilomatricoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 8: 88-90
- Camiña I, Lapetra C, Rueda JA y cols. Múltiples pilomatricomas asociados a enfermedad celiaca. *Anales de Pediatría* 2004; 60: 381-3.
- Waxtein L, Vega E, Alvarez L et al. Malignant pilomatricoma: a case report. *Int J Dermatol* 1998; 37:538-40.
- Hubbard V, Whittaker S. Multiple familial pilomatricomas: an unusual case. *J Cut Pathol* 2004; 31: 281-3.
- Sassmannshausen J, Chaffins M. Pilomatric carcinoma: A report of a case arising from a previously excised pilomatricoma and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:358-61.
- Khammash M, Todd D, Abalkhail A. Concurrent pilomatric carcinoma and giant pilomatricoma. *Aust J Dermatol* 2001;42:120-3.
- Aparecida T, Franco E, Consolaro A et al. Pilomatricoma of the auricular region: case report. *Braz Dent J* 2003; 14: 126-30
- Yong-Kwang T. Exophytic pilomatricoma. *Ped Dermatol* 2003; 20: 373.
- Pilomatricoma. [www.Emedicine.com/derm/topic329.htm](http://www.Emedicine.com/derm/topic329.htm)
- Takamitsu O, Yuko N, Shinichi W. Perforating pilomatricoma in process of total elimination. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:146-7.
- Pilomatricoma en niños. Revisión de 107 casos. <http://conganat.Sld.Cu/GCVHAP/ autores/ trabajos/ t289> (Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica 1 – 31 de Marzo 2004)
- Diomedi F, Francalanci P, Boldrini R y cols. Paratesticular pilomatricoma: a new location. *Ped Surg Int* 2001; 17: 652-3.
- Karpuzoglu T, Elpek GÖ, Alpsoy E et al. Multiple familial pilomatricomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 538-539.
- Fetil E, Soyol C, Menderes A y cols. Bullous appearance of pilomatricoma. *Dermatol Surg* 2003; 29: 1066-1067.
- Chan E. Pilomatricomas contain activating mutations in B-catenin. *J Am Acad Dermatol* 2000;43: 701
- Park S, Wang H, Kin S et al. B-catenin expression in the transitional cell zone of pilomatricoma. *Brit J of Dermatol* 2001;145:624.
- Cribier B, Peltre B, Grosshans E et al. On the regulation of hair keratin expression: Lessons from studies in pilomatricomas. *J Invest Dermatol* 2004;122:1078-84.
- Hasannein A, Glanz S, Kessler H et al. Beta-Catenin is expressed aberrantly in tumors expressing shadow cells. Pilomatricoma, craniopharyngioma, and calcifying odontogenic cyst. *Am J Clin Pathol* 2003;120:732-6.
- Mieno H, Kuroda K, Shinkai H et al. Type II collagen accumulation in overlying dermo-epidermal junction of pilomatricoma is mediated by bone morphogenetic protein 2 and 4. *J Invest Dermatol* 2004;122:878-86.
- Cribier B, Asch B, Regnier L et al. Expression of human keratin basic 1 in pilomatricoma. A study of 128 cases. *Brit J Dermatol* 1999;140:600.
- Kurokawa I, Kusumoto K, Bessho K et al. Immunohistochemical expression of bone morphogenetic protein-2 in pilomatricoma. *Brit J Dermatol* 2000;143:754.
- Hirota S, Asada H, Kohri et al. Possible role of osteopontin in deposition of calcium phosphate in human pilomatricomas. *J Invest Dermatol* 1995;105:138.
- Whittle C, Martinez W, Baldassare G y cols. Pilomatricoma: Diagnóstico por ultrasonido. *Rev Med Chil* 2003;131:735-40.
- Wang J, Cobb CJ, Martin SE et al. Pilomatricoma: clinicopathologic study of 51 cases with emphasis on cytologic features. *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 167-72.
- Viero R, Tani E, Skoog L. Fine needle aspiration (FNA) cytology of pilomatricoma: report of 14 cases and review of the literature. *Cytopathol* 1999;10:263-9.
- Holt T, Mann F. Carbon dioxide laser resection of a distal carpal pilomatricoma and wound closure using swine intestinal submucosa in a dog. *J Am*

# PLACAS INFILTRADAS ERITEMATOSAS FACIALES RECURRENTE

## RECURRENT ERITEMATOUS INFILTRATED FACIAL PLAQUES

Eliana Sáenz Anduaga\*, Leonardo Sánchez Saldaña\*, Julia Pancorbo Mendoza\*

### RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA

#### Filiación

Paciente varón de 63 años de edad, natural de Huancayo y procedente de Lima, con antecedentes de rinitis alérgica, tendinitis crónica de bíceps y músculo supraespinoso, operado de ptosis palpebral izquierda, reporta alergia a sulfas y penicilinas.

#### Enfermedad Actual

El paciente refiere que inicia su cuadro hace aproximadamente 3 años presentando inicialmente una lesión roja elevada en párpado superior izquierdo, 3 a 4 meses después presenta lesión similar en región preauricular izquierda. Las lesiones son generalmente asintomáticas, ocasionalmente producen prurito, cursando con remisiones espontáneas y recurrencias, presentando aproximadamente 3 episodios por año. Inicia el último episodio un mes antes de la consulta con lesiones en párpado superior y región preauricular izquierdos de las mismas características.

#### Examen Clínico

Al examen clínico preferencial se encuentra la presencia de lesión en placa eritemato violácea infiltrada con superficie de apariencia nodular en región preauricular izquierda de aproximadamente 4 x 5 cm de diámetro (figura 1), una lesión de iguales características de 1 cm de diámetro se localiza en párpado superior izquierdo; no se encuentran linfadenopatías.



Fig. 1 Lesión en placa eritematoviólácea, superficie de aspecto nodular en región preauricular.

#### Exámenes Auxiliares

Los exámenes de laboratorio hematológicos, bioquímicos y perfil de coagulación se encontraron dentro de rangos normales. HIV no reactivo, VDRL no reactivo, HBsAg negativo, HVC negativo, ANA negativo, anti DNA negativo. El estudio de TAC de macizo facial fue normal.

#### Informe Anatomopatológico

Se realizaron 2 biopsias, una de piel de la lesión preauricular izquierda (B03 - 1849), y la otra de párpado superior izquierdo (B03 - 3592), los cortes histológicos coloreados con hematoxilina - eosina muestran: la primera, severo infiltrado inflamatorio crónico de tipo linfocitario con presencia de eosinófilos distribuidos en la dermis superficial y profunda con incontinencia pigmentaria (figura 2); la segunda presenta pseudo tumor inflamatorio, proceso inflamatorio crónico con formación de folículos

\* Hospital Militar Central - Lima, Perú



linfoides, granulomas, fibrosis y áreas con abundantes eosinófilos. El informe del servicio de patología del HGAI (004 - 00537) refiere estudio microscópico con infiltrado inflamatorio a predominio linfoide con presencia de células plasmáticas, histiocitos y algunos eosinófilos, el infiltrado tiene patrón nodular y afecta la dermis superior y media con arreglo perianaxial, afecta también tejido celular subcutáneo, donde se presenta formando folículos linfoides con compromiso septal y lobular.

El estudio inmunohistoquímico con inmunoperoxidasa mostró marcación para CD3 positivo con células linfoides a predominio periférico de nódulos (figura 3), la marcación para CD20 es positiva en áreas nodulares centrales.

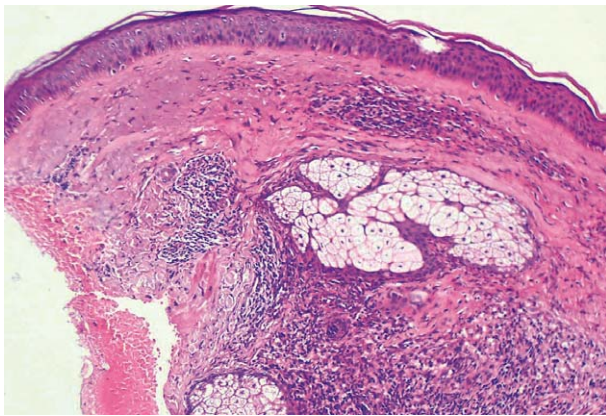


Fig. 2 Coloración hematoxilina-eosina (100x)

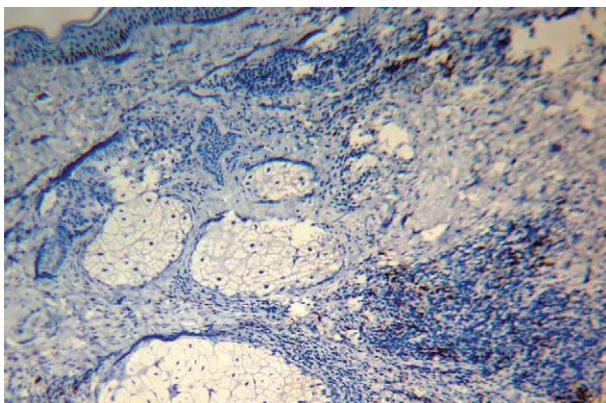


Fig.3 Inmunohistoquímica con inmunoperoxidasa

### Evolución

Luego del estudio histopatológico, en la primera consulta se inicia tratamiento con corticoides tópicos remitiendo las lesiones; 5 meses después vuelve a presentar el cuadro en párpado superior y región preauricular izquierdos, acude a consultorio de oftalmología donde le realizan

biopsia y cirugía de ptosis palpebral, es remitido días después a dermatología. Se reevalúa el caso y se solicita estudio de inmunohistoquímica en el servicio de patología del HGAI de muestras incluidas en parafina tomadas en región preauricular en la primera consulta en dermatología y en párpado en oftalmología, los resultados se indican en el párrafo anterior. Se inició tratamiento tópico con esteroides, remitiendo las lesiones.

### DISCUSIÓN CLÍNICA

La presencia de placas eritematosas infiltradas lleva a plantear múltiples diagnósticos diferenciales, pero el tiempo de evolución de las mismas y el curso episódico con remisiones espontáneas y recurrencias encaminan hacia un grupo de enfermedades más específicas; la localización de las lesiones en cara puede limitar aún más los diagnósticos diferenciales. Es así que las entidades planteadas por su evolución, recurrencia, topografía y características clínicas van desde los procesos inflamatorios de localización en cara como el lupus eritematoso tumidus, los procesos reactivos que se presentan en zonas expuestas al sol como las fotodermatosis y dentro de ellas la erupción polimorfa solar, las vasculitis cutáneas como el granuloma facial, hasta aquellas entidades que por sus características histopatológicas imitan condiciones malignas pero que tienen un comportamiento benigno, los pseudolinfomas, que discutiremos de acuerdo a sus características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas y clasificación. Dentro de los pseudolinfomas para algunos autores, pero con ciertas controversias en la literatura, se plantea como principal diagnóstico la Infiltración Linfocítica de Jessner.

**Lupus eritematoso tumidus (LET):** También llamado forma urticarial de lupus eritematoso, es una rara forma de lupus eritematoso cutáneo crónico o lupus eritematoso discoide que característicamente presenta placas eritematosas en áreas expuestas al sol, aunque puede presentarse en áreas cubiertas. El LET cumple criterios diagnósticos planteados por Kuhn y col.<sup>(1)</sup>: presencia clínica de placas eritematosas en áreas expuestas como en nuestro paciente, reproducción de la lesión con la exposición a la radiación ultravioleta (criterio también considerado en un estudio que evidencia un fototest provocativo para inducir lesiones en la infiltración linfocítica de Jessner)<sup>(2)</sup>, el criterio histopatológico que será discutido más adelante, la respuesta terapéutica a antimaláricos. El LET se presenta más frecuentemente en mujeres en 67% de los casos<sup>(3)</sup>, siendo el promedio de edad 42 años, nuestro paciente es varón y la edad está dentro del rango esperado en



esta enfermedad. Clínicamente se encuentran pápulas y placas sin descamación, que pueden tener configuración arciforme y anular con aclaramiento espontáneo, las lesiones cutáneas pueden desaparecer espontáneamente sin terapia en días o semanas, pero la enfermedad recurre crónicamente<sup>(1,4)</sup>. De acuerdo a lo descrito, existen algunos criterios clínicos para plantear este diagnóstico, sin embargo, la falta de otros criterios descartan esta posibilidad.

## Fotodermatosis

**Erupción polimórfica solar:** Es la más común de las fotodermatosis idiopáticas, es un desorden adquirido más prevalente en climas tropicales y subtropicales, se caracteriza por pápulas, placas o vesículas eritematosas pruriginosas en piel expuesta al sol, se desarrolla de 30 minutos a varias horas después de exposición al sol<sup>(5)</sup>. La resolución de las lesiones no dejan cicatriz. Se inicia en las 3 primeras décadas de la vida, es más frecuente en mujeres (2-3/1). Las lesiones tienden a ser simétricas y son más comunes las formas papulares, seguidas en frecuencia por tipos vesicopapulares, otras son vesicoampollares como picadura de insecto, eritema multiforme like, máculonodulares, prurigo, eritema edematoso, hidroa y urticarial<sup>(6)</sup>. La erupción puede persistir por pocas horas a 2 semanas. Se considera esta posibilidad por encontrarse la lesión en zona expuesta al sol y presentarse también en forma de placa como en nuestro caso, pero no hay una historia de aparición de la lesión con la exposición al sol y por otro lado su presentación es más frecuente en el sexo femenino, siendo poco el sustento clínico para esta patología

**Vasculitis cutánea:** Dentro de este grupo de enfermedades consideramos al granuloma facial, también llamado granuloma facial con eosinofilia. Es reconocida como una variedad histológica más que clínica de la vasculitis en la cual los eosinófilos son particularmente numerosos. No está asociado con lesiones sistémicas. Son benignas aunque la condición es crónica<sup>(7)</sup>. Las lesiones usualmente asintomáticas comprometen nariz, frente o mejillas, ocasionalmente la espalda está afectada, pueden ser únicas o múltiples. Se presentan como placas o nódulos, circunscritos, de color normal o púrpura, las aperturas foliculares son exageradas y pueden tener telangiectasias y descamación. Mencionamos esta patología en el diagnóstico diferencial por la localización de la lesión, su presentación en placa y evolución persistente aunque la involución espontánea es rara, lo que si ocurre en nuestro caso.

**Pseudolinfomas:** Son proliferaciones benignas de linfocitos. Dentro de este grupo heterogéneo de procesos proliferativos de células T o B (según el tipo celular predominante) y que simulan linfomas cutáneos clínica e histológicamente, se plantea como diagnóstico básicamente 4 posibilidades: **1) La erupción a drogas linfomatoide,** más frecuente dentro de los pseudolinfomas cutáneos a células T que a células B, también se conoce como pseudolinfoma cutáneo inducido por drogas o síndrome pseudolinfoma inducido por drogas<sup>(8)</sup>, generalmente producido por drogas anticonvulsivantes, aunque puede producirse por otras drogas; si bien en el paciente no existe una historia clara de ingesta de medicamentos, existe una historia de alergia medicamentosa, el cuadro puede ocurrir después de 5 días a 5 años de terapia con fenitoína, las lesiones en piel aparecen generalmente como lesiones únicas, pápulas, placas o nódulos, sin embargo esta entidad se acompaña con fiebre y linfadenopatía no presentes en nuestro caso; **2) Reticuloide actínico:** este tipo de pseudolinfoma cutáneo de células T es una dermatosis severa fotosensible, pruriginosa, persistente, crónica, que afecta casi exclusivamente a varones mayores, es causado por sensibilidad fotoalérgica persistente y se caracteriza por pápulas, placas y nódulos infiltrativos, rojo púrpura en áreas expuestas al sol<sup>(9)</sup>; si bien tenemos características clínicas que asemejan esta condición, existen datos concretos como el prurito severo e intratable de esta entidad, presencia común de linfadenopatía y falta de historia de fotosensibilidad que descartan esta posibilidad; **3) Eritema migrans arciforme y palpable:** considerado como un tipo de pseudolinfoma de tipo T, de curso crónico, raramente descrito en la literatura, clínicamente caracterizado por placas eritematosas infiltradas, circunscritas, que tienden a extenderse irregularmente, dando una característica morfológica arciforme<sup>(9)</sup>; este cuadro clínico es compatible con el cuadro descrito en el paciente y queda como posibilidad latente, si bien la morfología arciforme no está presente. Dentro de los pseudolinfomas cutáneos de células B, también llamado linfocitoma cutis, planteamos como diagnóstico diferencial el **4) Linfocitoma cutis idiopático:** conocido también como hiperplasia linfoide cutánea, pseudolinfoma de Spiegler y Fendt o linfadenosis benigna cutis<sup>(8,10)</sup>, compromete más frecuentemente la cara (mejilla, nariz y lóbulo de la oreja), es más frecuente en mujeres, generalmente en menores de 40 años, es más común la forma localizada, clínicamente se observa un nódulo o tumor único de más de 4 centímetros de diámetro, de color que varía del rojo al marrón y púrpura, sin embargo, nuestro paciente es varón con una lesión en placa y superficie nodular,





características que hacen poco probable esta condición; **5) Infiltración linfocítica de Jessner:** Es una condición poco frecuente caracterizada por pápulas y placas eritematosas asintomáticas, localizadas normalmente en la cara o el cuello, algunos autores lo estudian dentro de los pseudolinfomas cutáneos de células T y otros autores lo consideran como una entidad aparte<sup>(6)</sup>. El curso es benigno pero imprevisible, las lesiones se resuelven espontáneamente pero ocurren recidivas en las mismas áreas u otras. Las características clínicas de esta entidad encajan con el cuadro clínico de nuestro paciente, siendo ésta nuestra primera posibilidad diagnóstica.

## DISCUSIÓN HISTOPATOLÓGICA

El cuadro histopatológico del presente caso muestra un infiltrado predominantemente linfocítico perivascular y perianexial, con eosinófilos, presentando un patrón nodular con afectación de dermis superficial y media. Dentro de este contexto, los diagnósticos diferenciales están enmarcados dentro de aquellos cuadros que presentan infiltrados linfocíticos dérmicos, que pueden desarrollar dermatosis inflamatorias o simular condiciones malignas. Se discutirán los rasgos diferenciales que permitan llegar al diagnóstico definitivo.

**Lupus eritematoso tumidus (LET):** El cuadro histopatológico del LET muestra un infiltrado linfocitario perivascular superficial, profundo y perianexial con abundante depósito de mucina, sin edema dermal y sin mayores cambios en la unión dermoepidérmica y la epidermis (3,4), a diferencia de otras formas de Lupus Eritematoso cutáneo que si presenta cambios epidermales. La inmunofluorescencia directa usualmente es negativa, a diferencia del LED en el cual usualmente es positivo. El LET característicamente presenta depósito de mucina abundante en la dermis lo que constituye un rasgo diferencial importante con la infiltración linfocítica de Jessner (11) y lleva al descarte como diagnóstico de este caso.

**Erupción polimórfica solar:** La histopatología muestra infiltrado predominantemente perivascular superficial y profundo en dermis, edema subepidérmico y espongiosis leve. A veces existe un infiltrado intersticial intenso de linfocitos y eosinófilos en dermis superficial, en aquellas variantes caracterizadas por marcado edema subepidérmico. En el tipo pápulo vesicular se han visto algunos neutrófilos. A diferencia del LE no existen depósitos dérmicos de mucopolisacáridos. Los cambios epidérmicos varían según el tipo clínico, puede ser normal o mostrar ligeros cambios como espongiosis

leve, paraqueratosis focal, acantosis, cierta vacuolización basal pero no hay muerte celular<sup>(5,6)</sup>. Además del infiltrado linfocitario con eosinófilos, en el caso clínico en discusión, no se encuentra edema dermal papilar que es más característico de la erupción polimorfa solar y tampoco se encuentra compromiso anexial<sup>(11,12)</sup>. Las situaciones planteadas descartan esta posibilidad.

**Granuloma facial:** Esta entidad, histopatológicamente, se caracteriza por denso infiltrado polimorfo (eosinófilos y neutrófilos a menudo con leucocitoclasia junto con un número variable de histiocitos, linfocitos, células plasmáticas y mastocitos), localizado principalmente en dermis superior pero que puede extenderse profundamente, característicamente está separado de la epidermis y apéndices pilosebáceos por una banda de colágeno normal («zona de grenz»), también se encuentra glóbulos rojos extravasados, hemosiderina y células fantasmas. El cuadro combina infiltración granulomatosa con vasculitis leucocitoclástica los capilares están dilatados y muestran material fibrinoide eosinofílico alrededor<sup>(7)</sup>. En el caso clínico presentado, aparte del denso infiltrado perivascular superficial y profundo, no se encuentran el resto de caracteres mencionados en esta patología.

## Pseudolinfomas

Característicamente, estas proliferaciones benignas de linfocitos muestran dos patrones histopatológicos<sup>(8,10)</sup>, un infiltrado superficial en banda, en dermis superior (patrón de células T) y un infiltrado nodular o difuso a través de la dermis (patrón de células B). El estudio histopatológico de este grupo de enfermedades es importante y permite su diferenciación de los linfomas cutáneos. **Erupción a drogas linfomatoide:** Usualmente presenta un infiltrado en patrón en banda (Micosis Fungoide like). Algunos casos tienen el patrón nodular imitando linfoma no Hodgkin, los cambios en nódulos linfáticos incluyen necrosis focal, el infiltrado es histiocítico y eosinofílico destruyendo la arquitectura normal de nodos linfáticos, hay una hiperplasia linfoide atípica imitando linfomas, en general no compatibles con nuestro caso. **Reticuloide Actínico:** La epidermis revela acantosis psoriasiforme, espongiosis mínima con variable exocitosis de linfocitos y colecciones como microabscesos de Pautrier. Células mononucleares atípicas con núcleo hiper cromático, cerebriforme en algunos casos. Los cambios en la dermis papilar son similares a aquellos vistos en el liquen simple crónico y están caracterizados por una dermis engrosada conteniendo paquetes de colágeno orientados verticalmente en las papilas dérmicas, proliferación de vasos sanguíneos engrosados, hay fibroblatos



multinucleados. Los cambios epidermales no están presentes en el caso que se describe. **Eritema migrans arciforme y palpable:** caracterizado por un infiltrado inflamatorio linfocítico T perivascular y perianexial irregular a lo largo de la dermis, como rasgo diferencial no presenta depósito de mucina ni células plasmáticas, y el infiltrado en la inmunohistoquímica es predominantemente linfocitos T de origen policlonal, aunque pueden haber células B policlonales e histiocitos en pequeño número<sup>(9)</sup>, en nuestro caso la inmunohistoquímica muestra positividad de CD3 y CD 20 característico de los infiltrados de linfocitos T y B respectivamente, descartándose esta posibilidad en la correlación clínica patológica. **Linfocitoma cutis idiopático:** Revelan un infiltrado predominantemente nodular o difuso de linfocitos, con número variable de histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas. El infiltrado denso predomina en dermis papilar y en pocos casos se extiende al celular subcutáneo, a diferencia del presente caso que se encuentra en dermis superior y media con afectación perianexial. Este es un desorden linfoproliferativo predominantemente B<sup>(13)</sup>, que lo diferencia de la Infiltración linfocítica de Jessner, con lo cual descartamos esta posibilidad.

**Infiltración linfocítica de Jessner:** El infiltrado es perivascular moderadamente denso, que afecta a los plexos vasculares, superficial y profundo de la dermis, puede extenderse alrededor de los folículos pilosebáceos, ocasionalmente en el subcutáneo. Los linfocitos son pequeños y maduros, ocasionalmente se observan grandes células linfoides; entre las bandas de colágeno, que generalmente son más finas de lo normal, se puede encontrar un pequeño acúmulo de mucina, la epidermis generalmente normal. La inmunofluorescencia negativa lo distingue del lupus eritematoso discoide no así del LET<sup>(6)</sup>. El estudio inmunohistoquímico, confirma este diagnóstico, pues la presencia del anticuerpo monoclonal anti-CD3 positivo localizado en el área periférica de los nódulos indica predominancia de linfocitos T y el CD 20 positivo en el área central indica presencia de linfocitos B en nódulos centrales, señalando inmunofenotipos linfocíticos diversos compatible con un inmunofenotipo de Jessner de células B perivasculares rodeadas por células T, patrón descrito como linfocitoma perivascular<sup>(14)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de lesiones en placa eritematosa infiltrada con resolución espontánea y evolución recurrente en la misma localización, que muestra un infiltrado predominantemente linfocítico perivascular superficial y profundo y perianexial, con CD3 positivo en la periferia y CD20 positivo en el área central se

correlaciona con el diagnóstico de **Infiltración linfocítica de Jessner patrón linfocitoma perivascular.**

## COMENTARIO

La infiltración linfocítica de Jessner Kanof también conocida con el nombre de infiltración linfocítica de Jessner de la piel, linfocitosis de Jessner, infiltrado linfocítico benigno de la piel o desorden infiltrativo de células T crónico benigno<sup>(11)</sup>, es una rara enfermedad de la piel. Fue descrito por primera vez en 1953<sup>(15)</sup>. Algunos autores lo estudian en el grupo de los pseudolinfomas del tipo T pero existe controversias en la literatura respecto a su ubicación dentro de este grupo, pues carece de células blásticas y células con núcleos cerebriformes<sup>(6)</sup>; se discute su relación con dermatosis fotoexpuestas, así, se describe fuerte asociación con LE discoide y surge la teoría de que el infiltrado linfocítico de Jessner se encuentra en el mismo espectro de enfermedades que el lupus y probablemente que la erupción polimórfica a la luz<sup>(13)</sup>, aunque otros autores lo reconocen como una entidad distinta<sup>(16)</sup>, también se plantea su relación con la mucinosis eritematosa reticular<sup>(17)</sup>. Un reporte menciona la presencia de HLA A19 y B18 en dos hermanas, una que desarrolló infiltración linfocítica de Jessner y la otra lupus eritematoso discoide<sup>(13)</sup> estableciendo una relación entre ambas enfermedades, pues el haplotipo HLA B8 está presente en el lupus.

Clásicamente ocurre en hombres en edad media, pudiendo también presentarse en mujeres, la ocurrencia en niños es rara pero se han descrito casos en un niño de 11 años y en dos niñas<sup>(18,19)</sup>. Parece existir ocurrencia familiar en algunos casos<sup>(20,22)</sup>, sin embargo se requiere mayores estudios para establecer las condiciones genéticas que predisponen a la enfermedad.

El estudio histológico de esta enfermedad muestra un infiltrado moderadamente denso perivascular superficial, perivascular profundo, y perianexial, predominantemente linfocítico, pudiendo estar presente eosinófilos, células plasmáticas y otras células inflamatorias, la epidermis y dermis papilar son relativamente normales, pudiendo encontrarse mucina en pequeña cantidad entre las bandas de colágeno<sup>(6,10,11,12,23)</sup>. Los linfocitos son pequeños y maduros. El estudio inmunohistoquímico con técnicas de peroxidasa revela presencia de linfocitos T, en su mayoría con pocas células B<sup>(6,10,24)</sup>; se ha identificado linfocitos CD4-T "helper" y linfocitos T supresores<sup>(10,24)</sup>, pero también se han identificado linfocitos T



inmunoreguladores usando el anticuerpo Leu 8<sup>(10,11,25)</sup>, la presencia de este anticuerpo en la infiltración linfocítica de Jessner permitiría diferenciarlo del lupus eritematoso donde generalmente es negativo. La inmunofluorescencia directa es negativa.

Clínicamente, en esta entidad se encuentra pápulas, placas o nódulos eritematosos infiltrados, no descamativos, asintomáticos o en casos raros asociados a prurito o ardor. Su localización generalmente es en zonas expuestas al sol como cara o cuello pero pueden presentarse en otra áreas como parte superior del tronco y extremidades, está en discusión si es una dermatosis fotosensible y si puede reproducirse con fototest de provocación<sup>(2,11,16)</sup>, lo que estaría a favor de su inclusión en el espectro de enfermedades como el lupus y la erupción polimórfica a la luz. En su mayoría las lesiones son únicas aunque se describen casos de lesiones múltiples. El curso es benigno, tiende a involucionar espontáneamente sin dejar cicatrices, pero son persistentes y recurren en las mismas áreas<sup>(6,10,11)</sup>.

Debe establecerse el diagnóstico diferencial con los cuadros que presentan infiltrados linfocitos. Podría hacerse diagnósticos diferenciales con una amplia variedad de enfermedades como la erupción fija a drogas, el lupus eritematoso discoide variedad tumidus, la erupción polimórfica a la luz, el linfocitoma cutis y el linfoma cutáneo. La diferenciación clínica en sus mínimos detalles de presentación pueden ser útiles, el estudio anatomopatológico es mucho más útil pero el estudio inmunohistoquímico es indispensable ante la sospecha de este cuadro, pues nos abre luces respecto a la identificación de las células linfocíticas predominantes, pudiendo establecerse diferencias con otros cuadros como los pseudolinfomas del tipo B o el lupus eritematoso, aunque con este último aún no todo está claro<sup>(26)</sup>.

El tratamiento sigue siendo insatisfactorio, se menciona el uso de inyecciones de subsalicilato de bismuto, radioterapia, PUVA, nicotinamida, dapsona, vitamina E, ácido paraaminobenzoico, penicilina, tetraciclinas o sus derivados, corticoides tópicos o sistémicos, antimaláricos e isotretinoína, sin resultados definitivos. La auranofina ha sido utilizada a dosis de 3 mg bid con marcada mejoría en 3 semanas<sup>(27)</sup>, la cual podría ser una alternativa que promete en el tratamiento de la infiltración linfocítica de Jessner. También se ha usado talidomida en 28 pacientes en dosis de 100 mg/d por 2 meses<sup>(28)</sup>, con buenos resultados.

La infiltración linfocítica de Jessner es considerada como un desorden heterogéneo, por la identificación de varios inmunotipos de linfocitos<sup>(13)</sup>. Para

Ackerman<sup>(29)</sup> se la considera en forma errónea como una enfermedad inflamatoria y simula ésta. Esta entidad plantea muchas interrogantes que deben ser aclaradas en el futuro: ¿es o no es un tipo de pseudolinfoma cutáneo?, ¿debe ser incluido dentro del espectro de enfermedades del lupus eritematoso discoide y la erupción polimórfica a la luz?, ¿puede ser desencadenada por la exposición a la luz? y si es así ¿el tiempo en que se desarrolla las lesiones es inmediato o existe un intervalo largo latente entre la exposición al sol y la reacción cutánea como lo propone Weber y col.<sup>(2)?</sup>, ¿es una entidad aparte?, ¿existe una relación genética en su etiopatogenia?. La búsqueda de respuestas se impone en el campo de la investigación y la discusión de un caso clínico en nuestra práctica médica sólo es el punto de partida para iniciar trabajos prospectivos que aclaren su etiopatogenia y con ello la búsqueda de nuevos y exitosos tratamientos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kunh A, Richter-Hintz D, Oslislo C, et al. Lupus erythematosus tumidus, a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: report of 40 cases. *Arch Dermatol* 2000; 136:1033-41.
2. Weber F, Schmuth M, Fritsch P, et al. Lymphocytic infiltration of the skin is a photosensitive variant of lupus erythematosus: evidence by phototesting. *Bri J Dermatol* 2001; 144:292-6.
3. Deckle CI, Mannes KD, Davis LS, et al. Lupus Tumidus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:250-3.
4. Choonhakarn C, Poonsriaram A, Chaivoramukul J. Lupus erythematosus tumidus. *Int J Dermatol* In press.
5. Tutrone W, Thornton C, Scheinfeld N, et al. Polymorphic light eruption. *Dermatol Ther* 2003; 16:28-39.
6. Weedon D, Strutton G. *Piel Patología*. Madrid: Marbán. 2002: 510-11.
7. Ryan TJ. Cutaneous Vasculitis. Localized forms of cutaneous vasculitis. En Rook, Wilkinson, Ebling. *Textbook of Dermatology*. Sixth Edition Oxford: Blackwell Science, 1998: 2193-6.
8. Ploysangam T, Breneman D, Mutasim D. Cutaneous pseudolymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:877-905.
9. Abeck D, Ollert MW, Eckert F, et al. Palpable migratory arciform erythema. Clinical morphology, histopathology, immunohistochemistry, and response to treatment. *Arch Dermatol* 1997; 133:763-6.
10. MacKie R. Cutaneous Lymphomas and lymphocytic infiltrates. En Rook, Wilkinson, Ebling. *Textbook of Dermatology*. Sixth Edition. Oxford: Blackwell Science, 1998: 2373-402.
11. www.emedicine.com. Bassam Z. Jessner lymphocytic infiltration of the skin
12. Murphy G. *Dermatopathology a Practical Guide to Common Disorders*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 257-78.
13. Otoole E.A, Powell F, Barnes L. Jessner's lymphocytic infiltrate and probable discoid lupus erythematosus occurring separately in two sisters. *Clin Exper Dermatol* 1999; 24:90-3.
14. Cerio R, Oliver GF, Wikson-Jones E, et al. The heterogeneity of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:63-7.
15. Jessner M, Kanoff NB. Lymphocytic infiltration of the skin. *Arch Dermatol* 1951; 68:447-9.



- 16.- Toonstra J, Wildschut A, Boer J, et al. Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. A clinical study of 100 patients. *Arch Dermatol* 1989;125:1525-30
- 17.- Braddock SW, Kay HD, Maennle D, et al. Clinical and immunologic studies in reticular erythematous mucinosis and Jessner's lymphocytic infiltrate of skin. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:691-5
- 18.- Higgins CR, Wakeel RA, Cerio R. Childhood Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin. *Br J Dermatol* 1994;131:99-101.
- 19.- Mullen RH, Jacobs AH. Jessner's lymphocytic infiltrate in two girls. *Arch Dermatol* 1988; 124:1091-3
- 20.- Monk BE, Sparrow GP, du Vivier A. Familial Jessner's syndrome. *Br J Dermatol* 1983;109:77-8
- 21.- Toonstra J, van der Putte SCJ, de Baart la Faille, et al. Familial Jessner's lymphocytic infiltration of the skin, occurring in a father and a daughter. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18:142-5.
- 22.- Dippel E, Poenitz N, Klemke CD, et al. Familial lymphocytic infiltration of the skin: Histochemical and molecular analysis in three brothers. *Dermatol* 2002; 204:12-16
- 23.- Hood A, Kwan T, Mihm M, et al. *Primer of Dermatopathology*. Second Edition. Boston: Library of Congresses Cataloging-in-Publication Data, 1993: 234-5
- 24.- Konttynen YT, Bergroth V, Johansson E, et al. A long-term clinicopathologic survey of patients with Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *J Invest Dermatol* 1987; 89:205-8
- 25.- Ashworth J, Turbitt M, MacKie R. A comparison of the dermal lymphoid infiltrates in discoid lupus erythematosus and Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin using the monoclonal antibody Leu 8. *J Cutan Pathol* 1987;14:198-201
- 26.- Akasu R, Kahn HJ, From L. Lymphocyte markers on formalin-fixed tissue in Jessner's lymphocytic infiltrate and lupus erythematosus. *J Cutan Pathol* 1992; 19:59-65.
- 27.- Farrel, MacGregor, Staughton, et al. Jessner's lymphocytic infiltrate treated with auranofin. *Clin Exp Dermatol*, 1999;24(6): 500.
- 28.- Guillaume JC, Moulin G, Dieng MT, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. *Arch Dermatol* 1995;131:1032
- 29.- Ackerman AB. *Histology diagnosis of inflammatory skin diseases*. Second Edition. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins 1997: 925.



VISITA NUESTRA REVISTA

# DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

[www.dermatologiaperuana.pe](http://www.dermatologiaperuana.pe)

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA