

# DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA



#### ARTÍCULO ORIGINAL

- Infección cutánea por citomegalovirus y radicales libres en el mecanismo patogénico del vitiligo generalizado de inicio reciente

#### COMUNICACIONES BREVES

- Micosis fungoide hipopigmentada: reporte de un caso
- Penfigoide ampoloso
- Siringomas vulvar y palpebral en madre e hija

#### CORRELATO CLÍNICO PATOLÓGICO

- Lesiones purpúricas y necróticas extensas con compromiso multiorgánico
- Placa hiperpigmentada en la palma de mano de un anciano

#### INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

VOLUMEN 21 Nº 2  
ABRIL-JUNIO 2011

## El sistema inmunológico cutáneo

**Leonardo Sánchez-Saldaña**

La piel es el órgano más extenso del cuerpo, un órgano dinámico y complejo que realiza diversas funciones resultado de la interacción física y química; entre las que se encuentran de servir de barrera física entre el medio externo e interno para la protección contra agresiones físicas, químicas, microbiológicas, así como contra las radiaciones ultravioletas; como órgano de percepción, donde las fibras nerviosas liberan sustancias químicas o neuromediadores importantes en patología cutánea; blanco de señales neuroendocrinas, termorregulación, biosíntesis de la vitamina D, absorción de sustancias a través de la piel, secreción del sudor y ácidos grasos antibacterianos y representar un órgano inmunitario, el más periférico del organismo.

Para que el fenómeno defensivo se lleve a cabo, el organismo dispone de una serie de barreras naturales de aislamiento, como son la piel y las mucosas, y de un sistema especializado conocido como sistema inmune. Este tiene la capacidad de identificar y destruir todo lo extraño que invade a nuestro organismo; y pone en juego los mecanismos de resistencia innata y adaptativa, que se activan cuando existen agresiones al tejido. La inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa la realiza por las células de Langerhans ubicadas en la epidermis y encargadas de la captación, el procesamiento y la presentación del antígeno a los linfocitos de los ganglios linfáticos locales. Como consecuencia de este proceso, se sensibilizan los linfocitos T, los cuales expresan moléculas CLA, que les permite unirse a la selectina E de los endotelios, penetrar hasta la epidermis y resistir como linfocito T de memoria para desencadenar respuestas inflamatorias,

una vez que son activados por las células presentadoras de antígeno. La disregulación de estos mecanismos se asocia con enfermedades inflamatorias de la piel, infecciones y cáncer. El conocimiento de estos procesos inmunitarios que ocurren en la piel permite proponer estrategias terapéuticas para estos padecimientos.

Las barreras naturales las componen la piel, que aísla lo interior de lo exterior, así como de otra gran cantidad de elementos naturales. En cada organismo, los mecanismos de defensa son de tipo innato y de tipo adaptativo, que en general son muy diversos y heterogéneos aunque siempre existe una actuación integrada de todos los componentes de ambos mecanismos.

La inmunidad innata, también conocida como natural, es la protección con lo que nacemos, se considera la primera línea de defensa y se caracteriza por su capacidad de actuar de manera inmediata sin requerir de un aprendizaje previo, está compuesta por células que reaccionan inespecíficamente contra ciertos agresores. Este tipo de respuesta carece de memoria inmunológica. Intervienen diversas moléculas como el complemento y ciertas citocinas; así como un conjunto de células. En el estrato córneo existen otras funciones protectoras, como son la integridad de la barrera cutánea, la cohesión y la descamación, así como su pH ácido, el almacenamiento de la IL-1, las serinas proteasas y su capacidad de servir de barrera de hidratación por su característica de repelencia al agua. La caracterización de los receptores tipo toll (TLR) en estas células contribuyen al entendimiento de la respuesta inmunitaria innata, lo que permite comprender su base molecular.

Además de los mecanismos de defensa innatos, existe la respuesta inmune adaptativa, que corresponde con la siguiente línea de defensa del individuo y se caracteriza por

una serie de mecanismos antígeno-específicos realizados por varios componentes celulares de la epidermis y dermis. En esta respuesta participan prioritariamente linfocitos T, linfocitos B y las moléculas liberadas por estas células, productos de su activación, como son los anticuerpos y las citocinas.

A diferencia de la respuesta innata, cuyas células siempre poseen un número limitado de receptores preformados con una amplia capacidad de reconocimiento que permite que, con pocos receptores, se reconozcan prácticamente la gran mayoría de bacterias. En la respuesta adaptativa los linfocitos T y los linfocitos B en su conjunto poseen receptores para la mayoría de los patógenos existentes en la naturaleza. Por otra parte el sistema inmune adaptativo genera memoria de un estímulo antigénico de la misma índole, debido a la permanencia por tiempos indefinidos de poblaciones linfoides sensibilizadas tras un estímulo antigénico y a diversos mecanismos de control que permite que la intensidad de la respuesta inmune se automodule y regule.

El funcionamiento eficiente del sistema inmunitario cutáneo depende de la coordinación funcional de microambientes anatómicamente distintos por medio de un sistema de reclutamiento de linfocitos. Este proceso no es al azar sino que es función de que los tejidos se prevean selectivamente de linfocitos apropiados a estos microambientes específicos. En la piel existen componentes celulares que participan de manera diversa en la generación de la respuesta inmune en la piel.

Las células de Langerhans, perteneciente a la línea de células dendríticas, cumplen la función de centinela de la piel. Durante la respuesta inmunitaria, las células de Langerhans generan tres tipos de señales, asociadas con los siguientes factores:

- ▲ La captura, el procesamiento y la asociación con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II).
- ▲ La presentación antigénica: molécula de adhesión y coestimulación.
- ▲ La inmunidad local, como la migración y anidamiento, con la producción de citocinas, quimiocinas y receptores para componentes de la matriz extracelular.

Después de realizar estas funciones las células de Langerhans aumentan su expresión de moléculas de

histocompatibilidad clase II, y coestimuladoras, para migrar a las áreas de las células T en los nódulos linfáticos regionales, donde inician la respuesta sistémica con el proceso de presentación antigénica a los linfocitos T (CD4).

Los queratinocitos, células epiteliales especializadas de la piel que forman una barrera importante para evitar la entrada de muchos microorganismos patógenos; son los responsables de la respuesta inflamatoria que ocurre inmediatamente después de una agresión y, esto se efectúa porque son capaces de producir varias citocinas, como la IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF y el GM-CSF, todas las cuales en conjunto inducen la activación, proliferación y diferenciación de los diversos tipos celulares que intervienen en la respuesta inmune de la piel. Ellos inducen en las células endoteliales cutáneas las moléculas de adhesión selectina-E, VCAM-1, ICAM-1 y diferentes quimiocinas que facilitan el reclutamiento de leucocitos en la piel inflamada.

Los linfocitos T son una población celular muy heterogénea formada por diferentes tipos de células. Tienen una función reguladora de la respuesta inmunitaria específica. La posibilidad de diferenciar a los linfocitos cutáneos mediante un marcador facilita el reconocimiento de las células T implicadas en el sistema inmunitario cutáneo; este marcador es una molécula denominada CLA existente en las células T humanas con tropismo cutáneo. El ligando para los linfocitos T CLA+ es la selectina-E, también denominada ELAM-1, que se encuentra en las células endoteliales. Se ha propuesto que la interacción CLA/selectina-E facilita la entrada de los linfocitos T circulantes hacia la piel. Por tanto, el antígeno CLA es un receptor de asentamiento cutáneo para los linfocitos T de memoria circulante. Una vez que ha ocurrido el asentamiento cutáneo de linfocitos, estos atraviesan la dermis hasta llegar a la epidermis; y en su tránsito, son activados por las citocinas producidas por las diferentes poblaciones celulares residentes.

Solo los linfocitos T sensibilizados que han expresado antígeno cutáneo asociado (CLA+) con el linfocito en su superficie pueden unirse a la selectina-E de la célula endotelial y retornar a la piel, podrán residir como células memoria listas para reaccionar con el antígeno específico en la próxima entrada del mismo, y con ello desencadenar una respuesta inflamatoria inmune de tipo celular.

## Infección cutánea por citomegalovirus y radicales libres en el mecanismo patogénico del vitiligo generalizado de inicio reciente

Carlos Galarza,<sup>1,2</sup> Willy Ramos,<sup>1</sup> Gerardo Ronceros,<sup>1</sup> Raquel Oré,<sup>3</sup> Ericson Gutiérrez,<sup>1</sup> Jack Ávila,<sup>1</sup> Rosa Meléndez,<sup>4</sup> María Escalante,<sup>4</sup> Inés León,<sup>4</sup> Ernesto Ráez,<sup>4</sup> Humberto Chía,<sup>1</sup> Alex Ortega-Loayza<sup>5</sup>

*Cytomegalovirus skin infection and free radicals in the initial pathogenic mechanism of early onset generalized vitiligo*

### RESUMEN

**OBJETIVO.** Determinar el rol de la infección cutánea por citomegalovirus (CMV) y de los niveles elevados de peroxidación lipídica en piel y sangre, en el mecanismo patogénico del vitiligo generalizado de inicio reciente (VGIR).

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio analítico de casos y controles. Los pacientes fueron captados en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima, Perú) y seleccionados de acuerdo a criterios de inclusión/exclusión; luego, pasaron a formar parte de los grupos de investigación: Grupo de estudio: 30 pacientes con diagnóstico de VGIR (1 a 12 meses). Grupo control: 30 sujetos sin lesiones en la piel. Se obtuvo muestras de piel de las lesiones del grupo de estudio y piel sana del grupo control, a las que se les realizó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para CMV y estudio anatomopatológico con la tinción de hematoxilina-eosina (HE) e inmunoperoxidasa. Se obtuvo muestras de sangre y piel de ambos grupos a las que se les realizó la cuantificación de peroxidación lipídica, mediante el dosaje del malondialdehído (MDA).

**RESULTADOS.** El 76,6% de los pacientes con VGIR fueron positivos para genoma de CMV en comparación con el 23,3% del grupo control ( $p < 0,001$ ). En el examen anatomopatológico realizado con las tinciones HE e inmunohistoquímica no se encontraron casos positivos de infección por CMV en ambos grupos. Los niveles de MDA del grupo de estudio fueron significativamente mayores en los pacientes con VGIR en comparación con el grupo control, tanto en piel ( $p < 0,001$ ) como en sangre ( $p < 0,001$ ).

**CONCLUSIONES.** Existe asociación entre la infección cutánea por CMV y el daño mediado por radicales libres constituyen mecanismos importantes en el vitiligo generalizado de inicio reciente.

**PALABRAS CLAVE.** Vitiligo generalizado de inicio reciente, citomegalovirus, peroxidación lipídica, estrés oxidativo.

### ABSTRACT

**AIM.** To demonstrate skin infection by cytomegalovirus (CMV) and increased serum lipoperoxidation levels in patients with early onset generalized vitiligo.

**SUBJECTS AND METHODS.** Case-control study, implemented since march 2004 until December 2005. Patients were divided into two groups: group A, 30 patients with recent diagnostic of vitiligo; group B, 30 controls without skin lesions. Skin samples were ob-

tained from the patients of both groups; which were assessed by polymerase chain reaction (PCR) for CMV genome, histopathologic test with hematoxilin-eosin stain and immunoperoxidase. Likewise, blood samples were obtained to determinate radical free levels (lipoperoxidation).

**RESULTS.** Twenty three patients with vitiligo (76,6%) were positive for CMV genome by PCR test, while 7 controls (23,3%) were positive for CMV genome. Likewise a significant statistically difference for CMV infection in patients with vitiligo versus control group ( $p < 0,001$ ) was found. The histopathology evaluation was negative for both groups. A significant statistically difference between lipoperoxidation levels in patients with vitiligo and controls ( $p < 0,001$ ) was found in skin and blood.

**CONCLUSIONS.** There is an association between skin infection by CMV and vitiligo in a select group of patients, which have their systemic oxidant state increased in the first year of the disease.

**KEY WORDS.** Vitiligo, Cytomegalovirus, lipoperoxidation, free radicals.

1. Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima, Perú.
2. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Lima, Perú.
3. Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición Alberto Barrón. UNMSM. Lima, Perú.
4. Instituto de Patología. UNMSM. Lima, Perú.
5. Department of Dermatology, Virginia Commonwealth University, Richmond, EE. UU.

## INTRODUCCIÓN

El vitíligo es un desorden pigmentario cutáneo idiopático adquirido que puede presentarse a cualquier edad. Se manifiesta por la aparición progresiva de máculas acrómicas que indican destrucción y muerte de los melanocitos de la piel. Se asocia comúnmente a enfermedades autoinmunes (tiroiditis, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, etc.). Es por esta razón que anticuerpos organoespecíficos han sido encontrados con más frecuencia en pacientes con vitíligo que en la población general.<sup>(1-12)</sup>

Al principio las lesiones suelen ser focos circunscritos, pueden aumentar en número y confluir, asumiendo una distribución localizada o generalizada. El vitíligo localizado se restringe a un área corporal o segmento, también llamado cuasidermatoma; el vitíligo generalizado implica afectación de múltiples áreas. Las máculas acrómicas normalmente se encuentran distribuidas simétricamente.<sup>(3,4)</sup>

Los melanocitos foliculares y epidermales son células derivadas de la cresta neural que están en estrecho contacto con los queratinocitos. La absorción de fotones por el ADN de las células de la piel puede causarle daño incrementando riesgo para desarrollar cáncer, además los radicales de oxígeno generados por la radiación ultravioleta pueden alterar las propiedades de las proteínas que intervienen en la función de control del crecimiento y supervivencia celular. La protección de este daño es mediado por la melanina, que es capaz de absorber los rayos UV y funciona como un *scavenger* de radicales libres de oxígeno. El principal regulador de la síntesis de melanina in vivo es la radiación ultravioleta (UV) que puede estimular a los melanocitos directamente o por la vía de la inducción de secreción paracrina de varias sustancias.<sup>(13-17)</sup>

A pesar de que la patogenia del vitíligo es desconocida, en los últimos años se han realizado considerables avances. Algunas hipótesis propuestas son la autoinmune, citotóxica, neural y bioquímica.<sup>(17)</sup> Con relación al mecanismo autoinmune, anticuerpos dirigidos a antígenos melanocíticos han sido demostrados en el suero de pacientes con vitíligo. Algunos estudios han reportado que el principal antígeno reconocido por estos anticuerpos es la tirosinasa. Los primeros indicadores de un posible rol de las células T provienen de los casos reportados en el vitíligo inflamatorio donde la lesión macular acrómica está rodeada por un borde eritematoso. Estudios histopatológicos de la piel perilesional sugieren la implicancia de los linfocitos en el proceso de la despigmentación. Por inmunohistoquímica se ha demostrado la presencia de infiltrados de células T y su contacto perilesional con los melanocitos.<sup>(18-22)</sup>

Recientemente, la infección viral ha sido implicada en la patogénesis de una variedad de enfermedades autoinmunes por lo que se ha planteado la posibilidad de que esto también ocurra en el vitíligo. Se ha buscado determinar la presencia de genomas virales mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) de virus herpes simple, varicela-zóster, citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr y HTLV-1 en muestras de piel de estos pacientes. Los estudios han mostrado asociación únicamente con CMV.

En 1996, Grimes realizó un estudio en 29 pacientes con vitíligo y 22 controles. En el grupo de pacientes con vitíligo, 11 (38%) fueron positivos para genoma viral de CMV mientras que los controles resultaron negativos, concluyendo que la infección por CMV puede actuar como desencadenante de vitíligo.<sup>(23)</sup>

Sanad (2001) publica los resultados de su estudio 'Rol del citomegalovirus en el vitíligo: efectos sobre macrófagos, receptores de interleucina-2 (IL-2), interferón gamma y tenascina', en el que se incluyeron 18 pacientes con vitíligo, 11 de ellos con enfermedad activa de duración menor de un año y siete pacientes con enfermedad estable demostrándose la presencia de ADN de CMV en seis pacientes con enfermedad activa (54,5%). Ninguno de los casos de vitíligo estable ni controles fueron positivos para ADN viral.<sup>(24)</sup>

Akar (2002), por otro lado, luego de evaluar 34 pacientes no encuentra infección por CMV.<sup>(25)</sup> En un estudio preliminar y parcial, el autor de esta tesis reporta asociación entre infección por CMV y vitíligo en pacientes y controles.<sup>(26)</sup> Los resultados de estos estudios no son categóricos y sugieren que la infección viral por CMV podría actuar como factor desencadenante en un grupo selecto de pacientes.<sup>(23-25)</sup>

El estrés oxidativo podría ser también un importante fenómeno iniciador de la muerte del melanocito. La acumulación de peróxido de hidrógeno y bajos niveles de catalasa han sido encontrados en la epidermis de pacientes con vitíligo. Se ha descrito anomalías en los sistemas antioxidantes en piel y sangre de pacientes con vitíligo.<sup>(27-33)</sup> Observaciones ultraestructurales (microscopía electrónica) de la epidermis de pacientes con vitíligo han mostrado presencia de vacuolas de contenido lipídico en melanocitos y queratinocitos, lo cual sería un indicador de peroxidación lipídica.<sup>(34,35)</sup>

Muestras de piel sana y piel de lesiones acrómicas en el vitíligo han demostrado consistente reducción de los niveles de catalasa comparadas con muestras de sujetos clínicamente sanos. La disminución en la actividad de la catalasa está en relación directa con el incremento de la concentración de

peróxido de hidrógeno en la epidermis de estos pacientes. El peróxido de hidrógeno funciona como un inhibidor reversible de la tirosina humana *in vitro*. El peróxido de hidrógeno experimenta también reducción fotoquímica resultando radicales hidroxilo, los cuales son capaces de neutralizar la melanina constitucional y causar lisis de la membrana por peroxidación lipídica; se observó un incremento del pH de la epidermis de estos pacientes como consecuencia de la actividad de la glutatión reductasa.<sup>(27)</sup>

En otro estudio, Maresca estudió antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos en melanocitos cultivados de sujetos normales ( $n = 20$ ) y de melanocitos de piel aparentemente normal de pacientes ( $n = 10$ ). Las células fueron expuestas a varias concentraciones de agentes peroxidantes (hidroperóxido de cumeno  $0,6-20 \mu\text{mol}$ ) por 1 y 24 horas. Se encontró que los melanocitos de pacientes con vitíligo mostraron niveles normales de superóxido dismutasa y significativamente menor actividad de la catalasa, mayor nivel de vitamina E y menor nivel de ubiquinona en comparación con los melanocitos de controles sanos. El estudio sugiere que la alteración en los antioxidantes fue la base para la sensibilidad al estrés oxidativo. Se demostró también un desbalance del sistema antioxidante en los melanocitos de los pacientes con vitíligo, lo que sugiere que el daño mediado por radicales libres sería el evento patogénico inicial en la degeneración del melanocito.<sup>(32)</sup>

Otro estudio, que fue realizado en voluntarios negros con lesiones activas de vitíligo, mostró que las concentraciones séricas de diversos antioxidantes y niveles de selenio fueron significativamente elevadas en comparación con los controles. Los niveles sanguíneos de ferritina, transferrina, ceruloplasmina, retinol y tocoferol no se modificaron significativamente.<sup>(33)</sup>

El objetivo del presente estudio fue determinar el rol de la infección cutánea por CMV y de los niveles elevados de peroxidación lipídica en piel y sangre, en el mecanismo patogénico del vitíligo generalizado de inicio reciente (VGIR).

## METODOLOGÍA

Estudio de casos y controles realizado en el Instituto de Investigaciones Clínicas de la universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo, el Centro de Investigaciones de Bioquímica y Nutrición Alberto Barrón y el Laboratorio de Patología del Hospital Nacional Essalud Guillermo Almenara Irigoyen, durante marzo de 2004 y diciembre de 2005.

Los pacientes fueron captados en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima, Perú) y fueron seleccionados según criterios de selección y pasaron a formar parte de los siguientes grupos de investigación:

- ▲ Grupo de estudio: conformado por 30 pacientes con diagnóstico de VGIR (de uno a doce meses).
- ▲ Grupo control: constituido por 30 sujetos sin lesiones en la piel.

Los criterios de selección fueron los siguientes:

### Criterios de inclusión

- ▲ Grupo de estudio: paciente con diagnóstico clínico de vitíligo generalizado confirmado por estudio anatomopatológico, de cualquier género, con un tiempo de enfermedad menor de un año.
- ▲ Grupo control: sujeto sano de cualquier género sin lesiones en la piel, que clínicamente no presente otra enfermedad inmunológica, pareados por edad y género con los pacientes del grupo de estudio.

### Criterios de exclusión

- ▲ Grupo de estudio: pacientes que hayan recibido tratamiento previo, que presenten otras enfermedades autoinmunes y/o infección por VIH.
- ▲ Grupo control: sujetos con alguna enfermedad o lesión cutánea.

### Fases del estudio

El estudio se realizó en dos fases:

- ▲ Primera fase: determinación del genoma CMV en piel de los pacientes.
- ▲ Segunda fase: evaluación del estado oxidante en piel y sangre.

### Determinación de infección cutánea por CMV

Se obtuvo muestras de piel de los sujetos del grupo de estudio y control, a las que se les realizó RCP para detectar genoma de CMV y estudio anatomopatológico con la tinción de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica (técnica de inmunoperoxidasa) para detectar hallazgos citopáticos del virus.

Las muestras para RCP se procesaron en el Laboratorio de Patología del Hospital Nacional Essalud Guillermo Almenara Irigoyen (LP-HNGAI), mientras que el estudio anatomopatológico (hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica) se efectuó en el LP-HNGAI y el Instituto de Patología de la UNMSM.

## Evaluación del estado oxidante en piel y sangre

Se obtuvo muestras de piel mediante biopsia (con punch de 2 mm) de los sujetos de ambos grupos y se les realizó la prueba de cuantificación de peroxidación lipídica, mediante el dosaje del malonildialdehído (MDA). Asimismo, se tomó una muestra de sangre para determinar los niveles de peroxidación lipídica.

La determinación del MDA se realizó según la técnica de Buege y Aust, midiendo la producción de malondialdehído que al reaccionar con ácido tiobarbitúrico (ATB), forma un complejo coloreado que se lee a 535 nm. El procedimiento fue: 0,5 mL de homogenizado más 1,0 mL de ácido tricloroacético al 20%; se llevó a baño maría por 10 minutos, se enfrió y se agregó 1,5 mL de ATB al 0,67% HCl 0,25 N. Se llevó otra vez a baño maría por 30 minutos. Se enfrió en agua helada y se centrifugó a 4 000 rpm por 10 minutos, se extrajo el sobrenadante y se leyó. Para los cálculos se utilizó el coeficiente de extinción molar  $1,56 \times 10^5 \text{ mmol}^{-1} \text{ cm}$  del complejo coloreado formado por el MDA-ATB. Las muestras para peroxidación lipídica fueron procesadas en el Centro de Investigaciones de Bioquímica y Nutrición Alberto Barrón de la UNMSM.

## Instrumento de recolección de datos

Para el presente estudio se elaboró un instrumento de recolección de datos el cual incluyó datos de filiación, epidemiológicos, antecedentes de importancia, aspectos clínicos y del diagnóstico, datos concernientes a los resultados de exámenes auxiliares empleados para confirmar el diagnóstico. Se incluye una sección con los resultados de la PCR para CMV en piel y peroxidación lipídica en muestras de sangre y piel.

## Análisis de datos

Para el análisis de los resultados se empleó el programa estadístico SPSS ver 15.0. Se realizó estadística univariada obteniéndose frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis bivariado se empleó las pruebas estadísticas U de Mann-Withney y ji cuadrado de Pearson. Los cálculos se realizaron con un nivel de confianza de 95%.

## Aspectos éticos

En relación a los aspectos éticos, los pacientes aceptaron enrolarse voluntariamente en el estudio y firmaron un consentimiento informado respetándose sus derechos de acuerdo a lo estipulado en la Declaración de Helsinki. La información obtenida fue usada sólo con fines del estudio garantizándose la confidencialidad de los diagnósticos y resultados de los estudios.

## RESULTADOS

Los 30 pacientes con VGIR fueron pareados por edad y sexo con los controles. El 53,3% correspondió al sexo masculino y el 46,7%, al sexo femenino. La edad promedio de los pacientes de ambos grupos de investigación fue  $32,3 \pm 6,5$  años, 46,7% se encontraban en el grupo de edad de 30 a 39 años; la edad mínima fue 18 y la máxima, 51 años. La distribución por grupo de edad se aprecia en la Tabla 1.

Se encontró que el 76,6% de los pacientes con vitíligo fueron positivos para genoma de CMV mediante RCP en comparación con el 23,3% del grupo control. Existió diferencia estadística significativa para infección por CMV en los pacientes con vitíligo versus los controles ( $p < 0,001$ ).

Al evaluarse la peroxidación lipídica como expresión del daño mediado por radicales libres mediante la determinación sérica del MDA se encontró que la media en el grupo de pacientes con vitíligo fue de  $4,94 \pm 2,3 \times 10^6 \text{ mg/L}$ , mientras que en el grupo control fue de  $1,98 \pm 0,39 \times 10^6 \text{ mg/L}$  ( $p < 0,001$ ); los niveles séricos de MDA se pueden apreciar en la Figura 1.

Los niveles de MDA en piel del grupo de investigación fueron de  $29,29 \pm 15,52 \text{ } \mu\text{mol/L}$  mientras que para el grupo control fueron de  $5,42 \pm 2,32 \text{ } \mu\text{mol/L}$  existiendo diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de estudio ( $p < 0,001$ ). Esto se puede apreciar en la Figura 2.

La media de los valores séricos de MDA de los pacientes con vitíligo positivos para genoma de CMV fue de  $5,04 \pm 2,39 \times 10^6 \text{ mg/L}$ ; mientras que, en el grupo con vitíligo negativos para infección cutánea por CMV la media fue de  $4,60 \pm 2,25 \times 10^6 \text{ mg/L}$  ( $p = 0,713$ ). Los valores séricos de MDA se pueden apreciar en la Figura 3.

En el estudio histopatológico realizado con la tinción hematoxilina-eosina y la inmunohistoquímica con la técnica de inmunoperoxidasa, se encontró un caso en el grupo de

Tabla 1. Distribución por grupo de edad de pacientes con vitíligo y controles pareados por edad y sexo.

Grupo de edad	frecuencia*	%
▲ De 18 a 19 años	2	3,3
▲ De 20 a 29 años	20	33,3
▲ De 30 a 39 años	28	46,7
▲ De 40 a 49 años	8	13,3
▲ De 50 a 59 años	2	3,3
Total	60	100,0

\* Incluye pacientes y controles pareados por edad y sexo con casos

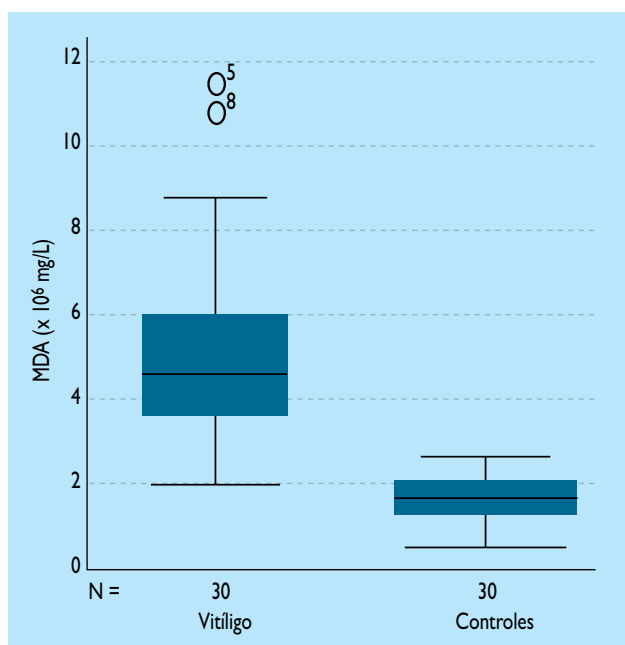


Figura 1. Niveles séricos de malonaldehído (MDA) en pacientes con vitiligo y controles.

pacientes con vitiligo que mostró cuerpos de inclusión a nivel del estrato córneo de la piel, constituyendo un caso dudoso; que al no reunir los criterios para la infección por CMV fue considerado negativo. No hubo casos positivos de infección por CMV para el grupo de pacientes con vitiligo y los controles.

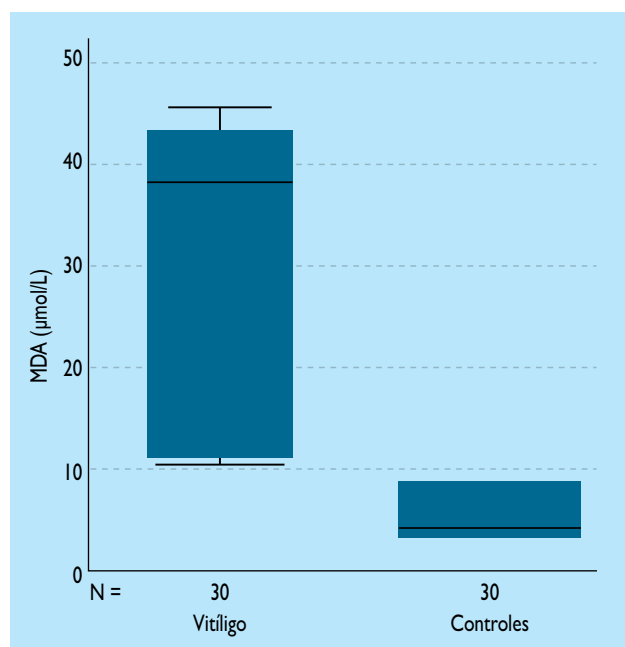


Figura 2. Niveles de malonaldehído (MDA) en piel de pacientes con vitiligo y controles.

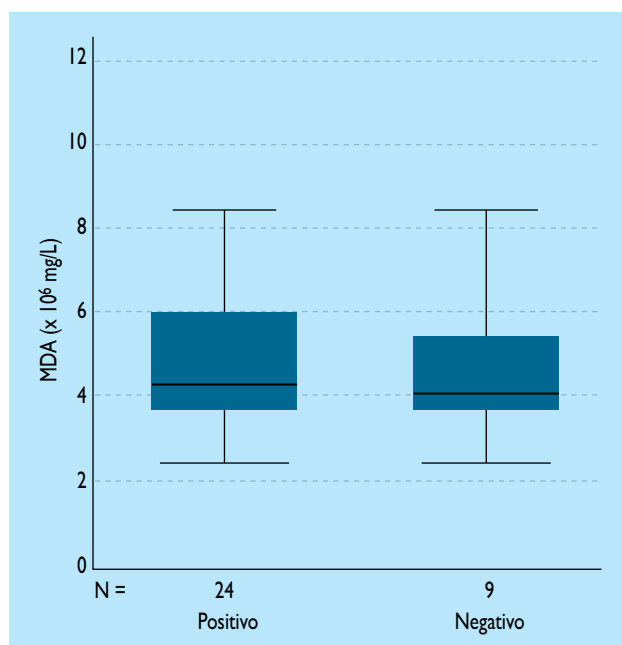


Figura 3. Niveles séricos de malonaldehído (MDA) en pacientes con vitiligo positivos y negativos para infección por citomegalovirus.

## DISCUSIÓN

Diversos trabajos de investigación han encontrado asociación entre la infección por CMV y enfermedades autoinmunes.<sup>(23,24)</sup> En nuestro medio, se han reportado dos estudios que documentan infección por este virus en pacientes con colitis ulcerosa del Hospital Nacional Essalud Edgardo Rebagliati Martins (Muro; 2006)<sup>(36)</sup> y del Hospital Nacional Dos de Mayo (Arévalo y col; 2007).<sup>(37)</sup> El presente constituye uno de los pocos trabajos de investigación publicados que evalúan la infección cutánea por CMV en piel en el mecanismo patogénico del vitiligo generalizado, con un tiempo de enfermedad menor o igual a un año (VGIR) y sin enfermedades autoinmunes concomitantes.

El CMV es un virus cosmopolita miembro de la familia herpesviridae cuya prevalencia de anticuerpos indica infección de 40% a 100% de adultos sanos a nivel mundial.<sup>(24,40-43)</sup> A menudo, la primoinfección por CMV en niños y adultos sanos se manifiesta mediante un síndrome de mononucleosis infecciosa, la infección en la mayoría de casos se mantiene subclínica, seguida por un largo período de latencia. Las manifestaciones cutáneas de la infección por CMV son poco comunes e inespecíficas.<sup>(25,38-41)</sup>

Esto es importante y muestra la razón por la cual estudios realizados con serología no alcanzan resultados consistentes. Un ejemplo de esto constituye el estudio realizado por Steiner y col. (2002) quienes analizaron la serología de 20



pacientes con vitíligo comparada con 20 controles sanos; la prevalencia de anticuerpos en el grupo con vitíligo fue de 90% comparada con los controles que tuvieron una prevalencia de 76,2% no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.<sup>(43)</sup> Para este caso, se considera que se realizó un sesgo en la elección de una prueba con alta sensibilidad pero baja especificidad (Elisa) comparada con la RCP en piel, lo que podría haber influenciado los resultados de esta investigación.

En la presente tesis se encontró asociación entre infección cutánea por CMV y vitíligo que fue confirmada mediante RCP para genoma de CMV en muestras obtenidas por biopsia de piel, comparado con el grupo control. Esto mostraría que es factible que sea la infección por CMV en la piel un mecanismo importante en el inicio del vitíligo. Asimismo, corrobora los resultados encontrados por Grimes<sup>(23)</sup> y Sanad,<sup>(24)</sup> y muestra que la infección cutánea por CMV puede actuar como factor desencadenante de vitíligo en individuos probablemente con predisposición genética.

Los resultados se apoyan en el reporte realizado por Shukla (1996), en el que se encontró evidencias de infección por CMV como causa del vitíligo. El análisis citológico e inmunofluorescencia directa realizados por el autor en seis pacientes con vitíligo e infección por CMV (rango de edad entre los 30 y 40 años y un tiempo de enfermedad mayor de cinco años) de los bordes de las lesiones y de la región sana perilesional mostró diversos grados de degeneración de los melanocitos y de células basales que alcanzaron hasta la fragmentación celular o necrosis. El autor concluye que la infección por CMV explicaría la presencia de historia familiar en 30% de casos y el fenómeno de Koebner como facilitador del ingreso del virus<sup>(42)</sup> de manera similar a lo que ocurre en las infecciones por papilomavirus.

La frecuencia de infección por CMV es alta en ambos grupos de investigación (76,6% en pacientes con vitíligo y 23,3% en los controles) y más alta que la reportada en países del primer mundo, como lo publicado por Sanad y col.<sup>(24)</sup> (54,5%), en pacientes con vitíligo activo, y por Grimes y col.,<sup>(23)</sup> con una frecuencia de 38% en pacientes con vitíligo y 0% en los controles y el reporte de Akar,<sup>(25)</sup> que no encuentra infección por CMV en 34 pacientes con vitíligo. Se atribuye esta diferencia a que la prevalencia de enfermedades infecciosas (incluyendo las virales) es mayor en países en vías de desarrollo, lo cual mostraría la importancia de estos resultados en este último grupo de países.

En Perú, en un estudio prospectivo y longitudinal realizado por Tagle,<sup>(44)</sup> de junio de 2003 a mayo de 2004, en el Hospital

Nacional Essalud Guillermo Almenara Irigoyen, se encontró que de una muestra de 81 pacientes con vitíligo, el 32% presentó serología IgG positiva para CMV. Los resultados obtenidos por Tagle difieren notablemente de los nuestros lo cual puede ser atribuido a varias razones. La primera es que, en este estudio la muestra está constituida por 81 pacientes con vitíligo, con solo 26% de la forma clínica generalizada; la segunda razón es la diferencia de los métodos utilizados para determinar la infección por CMV. Cabe resaltar que la serología es un indicador de infección sistémica por CMV, lo que no implica necesariamente infección cutánea en el momento de realizada la prueba, motivo por el cual se le considera como un marcador indirecto de infección por CMV. Por esta razón, en el presente estudio se utilizó RCP, por ser más sensible y específica que la serología para la determinación de la infección cutánea.

La presente investigación también muestra la importancia de la peroxidación lipídica como expresión del daño mediado por los radicales libres, la cual se presenta a nivel sistémico y no sólo a nivel de la piel. Los niveles de radicales libres determinados indirectamente a través de la peroxidación lipídica son significativamente elevados en el grupo de pacientes con vitíligo lo que muestra la importancia del mecanismo oxidativo en esta enfermedad, lo cual concuerda con los hallazgos de Maresca<sup>(32)</sup> y Boisseau-Garsaud.<sup>(33)</sup>

La existencia de evidencias del estrés oxidativo ha dado lugar a la investigación de terapias antioxidantes en el vitíligo. De acuerdo a lo anteriormente expuesto, es factible que la terapia antioxidante tópica disminuya el estrés oxidativo en las lesiones cutáneas de los pacientes con VGIR, mediante el aporte de sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos disminuyendo la muerte de melanocitos, con la repigmentación de las lesiones.<sup>(45,46)</sup> A pesar de esto, la evidencia actual de la eficacia de las terapias tópicas antioxidantes es contradictoria, por lo que se requiere mayores investigaciones acerca del mecanismo patogénico de la enfermedad que muestren el verdadero rol del estrés oxidativo en la enfermedad y cual vía metabólica debe bloquearse para detener o disminuir la progresión del daño mediado por radicales libres (peroxidación lipídica) y que se traduzca en un efecto clínico relevante.

Se han planteado múltiples teorías en el mecanismo patogénico que involucra la muerte del melanocito en el vitíligo, siendo la más aceptada la autoinmune, sin embargo nuestros resultados mostrarían que al menos en el VGIR es importante más de un mecanismo que al parecer una vez desencadenada la enfermedad actuarían de manera independiente en la perpetuación de este circuito, aunque no de manera sinérgica. La producción de radicales libres

no sería la causa de la enfermedad sino más bien una consecuencia de su actividad.

El estudio histopatológico con hematoxilina-eosina y la inmunohistoquímica (técnica de inmunoperoxidasa) no mostraron positividad para CMV en el grupo de pacientes con vitíligo ni en los controles. Solo se encontró en el grupo de pacientes con vitíligo un caso que mostró cuerpos de inclusión a nivel del estrato córneo constituyendo un caso dudoso, que al no reunir los criterios para la infección por CMV fue considerado negativo. En el caso de la inmunohistoquímica la técnica es dependiente de una reacción antígeno-anticuerpo (inmunolocalización) a las proteínas virales las cuales se marcan cuando se añade la enzima más un cromógeno. Si el virus no se encuentra en fase de replicación, la síntesis de proteínas virales será muy baja o nula, por lo que no se realiza la reacción antígeno anticuerpo de manera adecuada, razón a la cual atribuimos estos resultados.<sup>(40)</sup> La RCP en cambio, es una prueba de alta sensibilidad y especificidad capaz de detectar CMV aún cuando este no es detectado por otras técnicas.<sup>(47-51)</sup>

## CONCLUSIÓN

En conclusión, el presente estudio demuestra que la infección cutánea por CMV y el daño mediado por radicales libres constituyen mecanismos patogénicos importantes en el vitíligo generalizado de inicio reciente.

## Financiamiento

El estudio fue subvencionado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Concytec) y por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Margasin SM. Vitíligo. *Piel*. 2000;15:436-41.
- Seung-Kyung H. Vitíligo. *E-Medicine Journal* 2001;2: 1-10. Disponible en: <http://www.emedicine.com>. Acceso 20/06/06.
- Schwartz RA, Janninger Z. Vitíligo. *Pediatric Dermatol. Cutis* 1997;60:239-43.
- Hann SK, Lee HJ. Segmental vitíligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:6712-4.
- Valverde J, Grados MA. Vitíligo: Aspectos clínicos y epidemiológicos. *Folia Dermatol Peru*. 2006;17:21-4.
- Antón C. Vitíligo asociado a otras enfermedades autoinmunes en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo. Junio 2003-febrero 2004. Tesis Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2007.
- Kovacs SO. Vitíligo. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:647-66.
- Nordlund JJ, Majumder PP. Investigaciones recientes sobre vitíligo vulgar. *Clin Dermatol*. 1997;1:71-80.
- Buc M, Facekz Sova H, Zcecochova E, Heygi E, Kolibázsova K, Ferenczik S. Occurrence rates of HLA-DRB1, HLA-DQB1 and HLA-DPBI alleles in patients suffering from vitíligo. *Eur J Dermatol*. 1998;8:3-5.
- Hertz KC, Kirkpatrick CH, Katz SI. Autoimmune vitíligo: detection of antibodies to melanin-producing cells. *N Eng J Med*. 1977;297: 634-7.
- Burton JL, Champion RH, Breathnach SM, Burn DA. Vitíligo. In: *Textbook of Dermatology*. 6<sup>th</sup> Ed. Blackwell Science Inc; 1998:1802-5.
- Nordlund JJ, Ortonne JP. Vitíligo vulgaris. In: King R, Nordlund J, Boissy R, Hearing V, eds. *The pigmentary system: physiology & pathophysiology*. Oxford University Press Inc. 1998:513-40.
- Jimbow K, Quevedo WC, Fitzpatrick TB, Szabo G. Biology of melanocytes. In: *Dermatology in General Medicine*. 1993:261-89.
- Eller MS, Ostrom K, Gilchrist BA. DNA damage enclaves melanogenesis. *Proc Nat Acad*. 1996;93:1087-92.
- Romero-Graillet C, Aderdam E, Clemet M, Ortonne JP, Ballotti R. Nitric oxide produced by ultraviolet-irradiated keratinocytes stimulated melanogenesis. *J Clin Invest*. 1997;99:635-42.
- Romero-Graillet C, Aderdam E, Clemet M, Ortonne JP, Ballotti R. Ultraviolet B radiation acts through the Nitric Oxide and cGMP signal transduction path way to stimulate melanogenesis in human melanocytes. *J Biol Chem*. 1996;271:2852-6.
- Van den Wijngaard R, Wuankowicz-Kalinska A, Pals S, Weening H, Das P. Autoimmune melanocyte destruction in vitíligo. *Laboratory Investigation*. 2001;81:161-8.
- Das SK, Majumder PP, Majumdar TK, Halder B. Studies on vitíligo II. Familiar aggregation and genetics. *Genet Epidemiol*. 1985; 2:255-62.
- Park S, Albert DM, Bologna JL. Ocular manifestations of pigmentary disorders. *Dermatol Clin*. 1992;10:602-622.
- Fishman P, Merinski O, Bahrsav E, Shoenfeld. Antibodies to tirosinase: the bridge between melanoma and vitíligo. *Cancer*. 1997;79:1461-4.
- Buckley WR. Vitíligo with raised inflammatory border. *Arch Dermatol Syph*. 1953;67:316-20.
- Ghoniun M, Grines PE, Gil G, Kell P. Natural cell-mediated cytotoxicity in vitíligo. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17: 600-5.
- Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients of vitíligo. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:21-6.
- Sanad E, Mourab B, Nassar S, Talaat S, El Fanash M. Role of human Cytomegalovirus in vitíligo: Effects on macrophages, interleukin 2 (IL-2) receptors, interferon gamma and tenascin. *Pigment Cell Res*. 2001;14:385.
- Akar A, Yapar M, Aksakal A. Vitíligo: cytomegalovirus associated? *Pigment cell Res*. 2002;15:134.
- Galarza C, Ronceros G, Ramos W, Ortega A, Oré R, Ávila J, et al. Infección cutánea por citomegalovirus en relación con el mecanismo patogénico del vitíligo generalizado de inicio reciente. *Dermatol Peru*. 2004;14:180-3.
- Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitíligo. *J Invest Dermatol*. 1991;97:1081-5.
- Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, et al. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) accumulation in the epidermis of patients with vitíligo and its successful removal by UVB- activated pseudocatalase. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999;4:91-96.
- Koca R, Armutcu F, Altinyazar HC, Gurel A. Oxidant-antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitíligo. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:406-9.
- Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Can M. The role of the oxidants in generalized vitíligo. *J EADV* 2004; 18: 683-686.
- Briganti M, Picardo S. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J EADV* 2003;17: 663-9.
- Maresca V, Roccella M, Roccella L, Camera E, Del Porto G, Passi S, Grammatico P, Picardo M. Increased sensitivity to peroxidative agents and possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitíligo. *J Invest Dermatol*. 1997; 109:3103.
- Boisseau-Garsaud AM, Garsaud P, Lejoli-Boisseaut, Robert M, Quist D, Arbeiler B. Increase in total blood antioxidant status and selenium levels in black patients with active vitíligo. *Int J Dermatol*. 2002;41:640-2.
- Bhawan J, Bhutani LK. Keratinocyte damage in vitíligo. *J Cutan Pathol*. 1983; 10: 207-212.
- Moellmann G, Klein-Angerer S, Scollay DA, et al. Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitíligo. *J Invest Dermatol*. 1982;79:321-330.
- Muro RF. Infección gastrointestinal por citomegalovirus humano en biopsias de colon de pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. *Diagnóstico*. 2006;45:117-23.
- Arévalo F, Cerillo G, Sandoval J. Presencia de citomegalovirus en colitis ulcerativa en el Hospital Nacional 2 de Mayo. *Rev Gastroenterol Perú*. 2007; 27:150-4.
- Sterling JC, Kurtz JB. Viral infections. En: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJB, et al. eds. *Textbook of dermatology*. 6th ed. Edinburgh: Blackwell Scientific; 1998. p. 1022- 3.
- Lee JY. Cytomegalovirus involving the skin in immunocompromised hosts. *Am J Clin Pathol*. 1989;92:96-100.

40. Boers KE. Cytomegalovirus infection. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 5 th ed. New York: McGraw-Hill, 1999:2447-50.
41. Bhorade SA, Sandesara C, Garrity ER, Vigneswaran WT, Norwick L, alkan S, Husain AN, McCabe MA, Yeldandi V. Quantification of cytomegalovirus (CMV) viral load by the hybrid capture assay allows for early detection of CMV disease in lung transplant recipients. *J Heart and Lung Transplant*. 2001;20: 928-934.
42. Shukla RC. Evidence for cytomegalovirus infection as the cause of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1996;62:132-133.
43. Steiner D, Steiner T, Dias M. Análise de sorologia para citomegalovirus em pacientes com vitiligo / Analysis of CMV serology in patients with vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2002;77:411-415.
44. Tagle CC. Hallazgos serológicos de enfermedades autoinmunes y virales en pacientes con vitiligo. Tesis Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2006.
45. Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levening C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure. *Dermatology*. 1995;190:223-9.
46. Patel DC, Evans AV, Hawk JLM. Topical pseudocatalase mousse and narrowband UVB phototherapy is not effective for vitiligo: an open, single-centre study. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:641-644.
47. Toyoda M, Carlos JB, Galera OA, et al. Correlation of cytomegalovirus DNA levels with response to antiviral therapy in cardiac and renal allograft recipients. *Transplantation*. 1997;63:957-963.
48. Rabella N, Drew WL. Comparison of conventional and shell vial cultures for detecting cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol*. 1990;28: 806-807.
49. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, et al. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus diseases and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood*. 1995;8: 2815-20.
50. Van der Ploeg M, Van der Berg AP, et al. Direct detection of cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes: a review of the antigenemia assay and polymerase chain reaction. *Transplantation*. 1992;54:193.
51. Boeckh M, Woogard PM, Stevens-Ayers T, Ray CG, Bowden RA. Factors influencing detection of quantitative cytomegalovirus antigenemia. *J Clin Microbiol*. 1994;32:832.

Correspondencia:  
Dermatología Peruana  
dermatologiaperuana@dermatologia.pe

Fecha de recepción: 7-4-2011

Fecha de aceptación: 28-4-2011

## Micosis fungoide hipopigmentada: reporte de un caso

### *Hypopigmented mycosis fungoides: a case report*

**Claudia Ramos,<sup>1</sup> Eberth Quijano,<sup>2</sup> Héctor Jiménez,<sup>1</sup> Dina Carayhua<sup>3</sup>**

#### RESUMEN

La micosis fungoide es el linfoma cutáneo más frecuente. Tiene un curso usualmente crónico que pasa por estadios de macular, de placas y tumoral. También se han reportado muchas variantes poco frecuentes. La micosis fungoide hipopigmentada es una de ellas con solo un poco más de un centenar de casos reportados, la mayoría en personas de piel oscura y principalmente adolescentes y adultos jóvenes. Se presenta el caso de un paciente varón de mediana edad con largo tiempo de evolución.

**Palabras clave.** Micosis fungoide hipopigmentada, Parapsoriasis.

#### ABSTRACT

*Mycosis fungoides is the most frequent cutaneous lymphoma. Its course is usually chronic and go through patches, plaques and tumoral stadies. Many variants less frequents has been reported. Hypopigmented mycosis fungoides is one of them and it have just a little more than a hundred of cases reported, especially in people of dark skin, young adults and teenagers. This occasion we present a case of a man in the middle age with long evolution.*

**Key words.** *Hypopigmented mycosis fungoides, Parapsoriasis.*

#### INTRODUCCIÓN

La micosis fungoide (MF) es el tipo más frecuente de linfoma cutáneo caracterizado por células T epidermotrópicas. Esta neoplasia tiene un curso usualmente crónico que pasa por estadios de máculas, de placas y tumoral.

Además de las formas clásicas de MF, muchas variantes infrecuentes han sido reportadas, incluyendo la psoriasiforme, eritrodérmica, folicular, nódulo-ulcerativa, ictiosiforme, poiquilodermatosa, morfeiforme y purpúrica.

La variante hipopigmentada de MF ha sido reportada en la literatura en poco más de 115 casos.<sup>1</sup> Esta ha sido encontrada en personas de piel oscura y principalmente adolescentes y adultos jóvenes.<sup>2,3</sup>

Se describe un caso de MF en un paciente de mediana edad y fototipo intermedio que viró a partir de una parapsoriasis de grandes placas de larga evolución.

#### CASO CLÍNICO

Acude al servicio de Dermatología del Hospital Nacional Daniel A. Carrión un paciente varón de 46 años, de fototipo IV, soltero, diabético, hipertenso y obeso, con un tiempo de enfermedad de aproximadamente ocho años. Su enfermedad se inició con una mácula levemente eritematosa y descamativa, que se torna hipopigmentada, oval, de bordes mal definidos y que va creciendo en zona glútea. Esta lesión es tratada con antifúngicos tópicos, sin mostrar mejoría. Posteriormente, aparecen otras manchas hipopigmentadas descamativas en tronco y miembros superiores, que crecen adquiriendo formas ovales de diferentes tamaños, que al momento de la consulta han comprometido aproximadamente 40% de la superficie corporal.

El paciente refería prurito leve por episodios, aunque actualmente es asintomático. Además, refiere pérdida de peso involuntaria y niega fiebre y astenia. Al examen,

1 Médico residente de Dermatología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Hospital Nacional Daniel A. Carrión (HNDAC), Callao, Perú.

2 Médico dermatólogo. HNDAC, Callao, Perú.

3 Médico patólogo. HNDAC, Callao, Perú.



**Figura 1.** Mancha inicial en el glúteo izquierdo.



**Figura 2.** Otras manchas más pequeñas, en vista posterior del paciente.



**Figura 3.** Epidermotropismo, ascenso de linfocitos en fila india, y pleomorfismo linfocitario.

tampoco se hallaron adenopatías o compromiso de otros aparatos y sistemas.

Se hicieron dos biopsias previas. La histopatología resultó compatible con parapsoriasis de grandes placas, por lo que es controlado cada seis meses.

Dos años después de la primera consulta, se toma una nueva biopsia compatible con linfoma cutáneo y la inmunohistoquímica resultó CD3 y CD4 positivos y CD20 y CD8 negativos, con lo que se concluyó que se trataba de una MF hipopigmentada en estadio de placas.



**Figura 4.** inmunohistoquímica CD 4 positiva.

## DISCUSIÓN

La MF hipopigmentada es una variante rara de esta neoplasia cutánea, que tiene, sin embargo, características distintas a la forma clásica de MF.

Los pacientes afectados por esta variante de MF son generalmente adultos jóvenes o adolescentes, a diferencia de las otras MF, las que se dan en personas mayores de 45 años y de fototipos generalmente altos.<sup>4,5</sup>

Otra característica importante de la MF hipopigmentada es que retiene su fase macular, a pesar de una larga evolución de muchos años, por lo que son confundidas con lepra, pitiriasis alba, vitíligo o pitiriasis versicolor.<sup>6,7</sup>

Las lesiones en estadio de parche son hipopigmentadas o eritematosas e hipopigmentadas; sin embargo, esta presentación combinada ha tenido detractores.<sup>8</sup>

Los parches se asientan en las nalgas de manera inicial muy frecuentemente y su distribución en esta y otras áreas no fotoexpuestas es una clave diagnóstica que permite excluir algunos de sus diagnósticos diferenciales.<sup>9,10</sup>

La inmunohistoquímica de la MF hipopigmentada es similar a la de otras MF, pero se ha visto una mayor frecuencia de monoclonalidad a CD8<sup>11</sup>

En el tratamiento de la MF hipopigmentada, de manera similar a las formas clásicas de MF, se ha probado con UVB banda estrecha, PUVA<sup>12</sup> e, incluso, con puvasol (PUVA-psoraleno),<sup>13</sup> con los que se ha reportado mejoría.

Se presenta este caso de MF hipopigmentada por ser una patología infrecuente en un paciente de características poco usuales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Das J, Gangopadhyay A. Mycosis fungoides with unusual vitiligo-like presentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70:304-6.
2. Ardigó M, Borroni, Muscardin L, Kerl H. Hypopigmented mycosis fungoides in Caucasian patients: A clinicopathologic study of 7 cases. *JAAD.* 2003;(49): 264-270.
3. Wang T, Liu Y-H, Zheng H-Y, Sun Q-N, Jin H-Z, Li F, Fang K, Yan Y. Hypopigmented mycosis fungoides in children: a clinicopathological study of 6 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010;90(46):3287-90.
4. Zucker-Franklin D, Kosann MK, Pancake BA, Ramsay DL, Soter NA. Hypopigmented mycosis fungoides associated with human T cell lymphotropic virus type I tax in a pediatric patient. *Pediatrics.* 1999;103(5):1039-1045.
5. Khanna N, Dogra D, Manchanda Y, Singh MK. Hypopigmented mycosis fungoides treated successfully with puva. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1999;65(6):285-7.
6. Singh ZN, Tretiakova MS, Shea CR, Petronic-Rosic VM. Decreased CD117 expression in hypopigmented mycosis fungoides correlates with hypomelanosis: lessons learned from vitiligo. *Modern Pathol.* 2006;19:1255-126.
7. Capizzi R, Rotoli M, Cavalieri S, Amerio P. Hypopigmented mycosis fungoides in a 12-year-old Caucasian girl with solely hypopigmented lesions. *Dermatology.* 2003;207(2):201-202.
8. Werner B, Brown S, Ackerman AB. "Hypopigmented mycosis fungoides" is not always mycosis fungoides! *Am J Dermatopathol.* 2005;27(1):56-67.
9. Manzur A, Zaidi STH. Hypopigmented mycosis fungoides in a 10-year-old boy. *Dermatology Online J.* 12(6):21.
10. Pereira Duquial R, Martins Souza PR, Lopes Gervinilli R, Schwartz J, Prochnau A, Lorangeira de Almeida Jr H. Hypopigmented mycosis fungoides with 20 years evolution. *An Bras Dermatol.* 2005;80(2):189-91.
11. Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Medeiros LJ, McCalmont TH. Hypopigmented mycosis fungoides: frequent expression of a CD8+ T-cell phenotype. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:450-57.
12. Al-Ratrout JT, Al-Nazer M, Ansari NA. Hypopigmented mycosis fungoides in a twenty-year-old Saudi woman with fair skin. *Indian J Dermatol.* 2006;51:115-7.
13. Das JK, Gangopadhyay AK. Mycosis fungoides with unusual vitiligo-like presentation *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004; 70(5):304-306.

Correspondencia:

Dra. Claudia Ramos Rodríguez:  
Jr. Río Huaura 236. Lima 21. Perú.  
clacrr@hotmail.com

Fecha de recepción: 21-2-2011

Fecha de aceptación: 10-3-2011

## Penfigoide ampoloso

### *Bullous pemphigoid*

Jacqueline J. Cabanillas-Becerra<sup>1</sup>, Cecilia Guerra-Arias<sup>2</sup>

#### RESUMEN

El penfigoide ampoloso (PA) es una enfermedad cutánea ampollar subepidérmica autoinmunitaria que habitualmente se presenta en ancianos. Clásicamente el PA se caracteriza por presentar ampollas tensas, grandes en piel normal o eritematosa, con o sin prurito. Es difícil identificar al penfigoide ampollar prodrómico (PAP) o en estadio temprano. El PAP no se presenta con lesiones vesiculares o ampollares como el penfigoide clásico. Se han publicado reportes en los que la enfermedad se manifiesta como prurito generalizado sin lesiones visibles, placas urticarianas, placas eritematosas, parches de eccema y dishidrosis, lesiones tipo prúrigo nodular, eritrodermia y lesiones vegetantes. Se reporta el caso de un paciente en la octava década de su vida que acude a nuestro servicio por presentar cuadro clínico e histopatológico de PA; mediante la anamnesis encontramos que debutó con la forma no ampollar del penfigoide, siendo tratado por diferentes diagnósticos sin mejoría hasta que presentó la fase ampollar clásica siendo el diagnóstico evidente. Presentamos este caso para tener en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de aquellas lesiones inespecífica de curso tórpido, el estadio temprano del PA, pues un reconocimiento y tratamiento temprano puede prevenir la progresión a PA clásica cuyo curso es crónico, con fases de exacerbaciones y remisiones espontáneas, que puede resultar en morbilidad significativa.

**Palabras clave.** Penfigoide ampoloso, Penfigoide ampollar prodrómico, Ampolla subepidérmica.

#### ABSTRACT

Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune subepidermal blistering skin disease that typically occurs in the elderly. Classically (BP) is characterized by tense blisters, large normal or erythematous skin, with or without pruritus. It is difficult to identify the prodromal bullous pemphigoid (PBP) or early stage. The PBP is not presented with vesicular lesions or bullous pemphigoid such as classic. Reports have been published in which the disease manifests as generalized pruritus without visible lesions, urticarial plaques, erythematous plaques, patches of eczema and dyshidrosis, nodular prurigo-like lesions, erythrodermia and vegetative lesions. We report the case of a patient in the eighth decade of his life referred to our department to present clinical and histopathological picture bullous pemphigoid; through history we find that debuted with

the bullous pemphigoid is not being treated for different diagnoses did not improve until presented by the classic blister stage diagnosis being evident. We present this case to account for the differential diagnosis of those injuries nonspecific chronic course, the early stage of the BP, as an early recognition and treatment can prevent progression to classical PA whose course is chronic, with periods of exacerbations and spontaneous remissions, which can result in significant morbidity.

**Key words.** Bullous pemphigoid, Prodromal bullous pemphigoid, Subepidermal blistering.

#### INTRODUCCIÓN

En 1953, Lever describió el penfigoide ampoloso (PA) como una enfermedad clínica e histopatológica diferente al pénfigo vulgar. El PA se considera una enfermedad ampollosa autoinmune. La base de la autoinmunidad del PA fue sugerida por Jordon y col. (1967), con la identificación de los depósitos de IgG y componentes del complemento en la piel de los pacientes con PA.<sup>1</sup>

1 Médico Residente de Dermatología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú.

2 Médico Asistente de Dermatología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú.

El PA es la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente en el mundo occidental,<sup>2,3</sup> con una incidencia estimada de diez casos por millón y con una incidencia anual estimada de seis a siete casos por millón en poblaciones de Francia y Alemania.<sup>4</sup>

El PA afecta sobre todo a personas mayores de 60 años. Raramente se ha reportado en infantes y niños, con aproximadamente 50 casos reportados en el mundo.<sup>5,6</sup> Sin embargo, se han reportado casos de PA en pacientes de todas las edades. Afecta ambos sexos por igual y no existe una fuerte asociación con raza o localización geográfica.<sup>7</sup> El PA es un ejemplo de enfermedad inmunitaria asociada con una respuesta humoral y celular, dirigida contra autoantígenos bien diferenciados: el BP 180 (BP180, BPAG2 o colágeno de tipo XVII) y el BP230 (BP230 o BPAG1). El primero es una proteína transmembrana con gran dominio extracelular colagenoso, y el segundo es una proteína citoplásmica que pertenece a la familia de la plaquina. Estos antígenos son componentes de los hemidesmosomas, que son complejos que promueven la adherencia entre el epitelio y el estroma. En los epitelios complejos estratificados y en otros, como la piel y las membranas mucosas, se distingue por erupción ampollosa pruriginosa generalizada, pero es rara la alteración de las membranas mucosas. La erupción puede ser polimorfa, por lo que es difícil establecer el diagnóstico, sobre todo, en fases tempranas de la enfermedad o en las variantes atípicas, en las que no aparecen lesiones ampollosas completamente desarrolladas.<sup>8,9</sup>

Aún no se identifican los factores etiológicos del PA. En la mayoría de los casos, es probable la asociación con enfermedades malignas que se manifiestan conforme avanza la edad, contrario a la aparición durante la infancia, en la que, no existe relación. Otros factores son las enfermedades inflamatorias del intestino y las alteraciones inmunitarias, como artritis reumatoide, tiroiditis de Hashimoto, dermatomiositis y lupus eritematoso.<sup>10</sup> Se ha relacionado estas asociaciones con una susceptibilidad determinada genéticamente para desarrollar enfermedades autoinmunitarias. Además, se ha relacionado el PA con algunas dermatosis, como psoriasis y liquen plano, y con trastornos neurológicos, como esclerosis múltiple, síndrome de Shy-Drager y esclerosis lateral amiotrófica. Algunos pacientes pueden desarrollar un cuadro de PA con la administración de diuréticos, analgésicos, antibióticos, yoduro de potasio, sales de oro y antihipertensivos (captopril). Hasta el momento son poco claros el por qué estos fármacos provocan el PA. Es probable que actúen como desencadenantes en pacientes con susceptibilidad genética subyacente, ya sea modificando la respuesta

inmunitaria o alterando las propiedades antigénicas de la membrana basal epidérmica.<sup>11</sup> También se han descrito casos asociados con la vacunación DPT en niños.<sup>12</sup>

Las manifestaciones clínicas pueden ser polimorfas y se distinguen dos fases: fase no ampollosa y fase ampollosa.

En la fase no ampollosa, los signos y síntomas suelen ser inespecíficos, con prurito de leve a severo, solo o con máculas eritematosas, pápulas urticariformes o como placas de borde irregular similares a las del eritema multiforme, duran semanas o meses. Estos hallazgos no específicos pueden ser la única manifestación de la enfermedad.

La fase ampollosa se caracteriza por la formación de vesículas y ampollas en la piel, aparentemente sana o eritematosa, junto con pápulas o placas urticariformes e infiltradas. Las ampollas son tensas, miden entre 1 y 4 cm de diámetro, de contenido claro, o hemorrágico. Cuando las ampollas se rompen, dejan grandes erosiones que se cubren con costras melicéricas y sanguíneas. Una característica de estas lesiones es que se curan rápidamente y dejan una zona pigmentada residual, pero no cicatriz. Las lesiones suelen distribuirse de forma simétrica y predominan en las caras flexoras de las extremidades, la cara interna de los muslos y la parte inferior del tronco y el abdomen. Es menos común la afección en la cara y piel cabelluda. Entre 10% y 50% de los pacientes manifiestan lesiones en la cavidad oral y con menor frecuencia en las mucosas ocular, nasal, faríngea y anogenital.<sup>13,14</sup>

Se han descrito diferentes variantes clínicas, como: penfigoide pretibial, caracterizado por esta ubicación anatómica; penfigoide dishidrosiforme, de localización palmoplantar; penfigoide nodular, semejante al prurigo nodular; penfigoide eritrodérmico; penfigoide vesicular, semejante a la dermatitis herpetiforme; penfigoide gestacional, que se presenta en último trimestre de la gestación; penfigoide infantil, con una variante especial de localización vulvar.

Los hallazgos histopatológicos del PA dependerán del estadio evolutivo de las lesiones. En el estadio vesicular bien establecido, la ampolla es subepidérmica con infiltrado de eosinófilos en la dermis papilar. En el estadio ampollar tardío, puede haber ampolla subepidérmica con reepitelización en el lecho de la misma. En la inmunopatología con los estudios de inmunofluorescencia (IF) directa se demuestra que la inmunoglobulina implicada es la Ig G y además la fracción C3 del complemento y la precipitación de la fluorescencia tiene patrón lineal a lo largo de la unión dermoepidérmica. En ocasiones es difícil diferenciar al PA de la epidermolisis bulosa adquirida incluso por IF, por lo que se recurre a la prueba de solución



salina, en el caso del PA la fluoresceína se deposita en el techo de la ampolla y en el caso de la epidermólisis bulosa adquirida en la base de la misma.

Por técnicas de inmunoblot se identifican los antígenos conocidos como BP 230 Y BP180.

El diagnóstico de PA se realiza en base a la presentación clínica típica, a las características histológicas y, lo que es más decisivo, a los hallazgos positivos en los estudios de microscopía de IF directa e indirecta.

El tratamiento del PA se basa más en la experiencia clínica que en los estudios controlados. Los corticoides sistémicos representan el tratamiento mejor validado, en la enfermedad generalizada un régimen de prednisona oral, de 0,5 a 1 mg/kg/d, suele controlar la enfermedad en una a dos semanas; la dosis se disminuye progresivamente en un período de seis a nueve meses. El uso de otros inmunosupresores es controvertido, es preferible usarlos como tratamiento de segunda línea, los agentes más empleados son la azatioprina (0,5-2,5 mg/kg/d), micofenolato de mofetil (1,5-3 mg/d), ciclofosfamida (1-3 mg/kg/d), otros menos empleados son clorambucilo (0,1 mg/kg/d), ciclosporina (1-5 mg/kg/d) y leflonamida. Se han probado con algún éxito en series pequeñas, y pueden servir como alternativa terapéutica fármacos antiinflamatorios como metotrexato, sulfapiridina con dapsona; tetraciclinas c/s nicotinamida. La combinación de nicotinamida (500 a 2 000 mg/d) y minociclina o tetraciclina se ha probado con algún éxito en series pequeñas, y puede servir como alternativa terapéutica. En casos resistentes al tratamiento se describe el uso de inmunoglobulinas por vía endovenosa, plasmaféresis y fotoféresis extracorpórea, rituximab y daclizumab.<sup>15</sup>

El curso y el pronóstico del PA son variables, pues es una enfermedad crónica que se caracteriza por exacerbaciones y remisiones espontáneas. La mayoría de los pacientes tienen remisión posterior al tratamiento, usualmente se alivia cinco años después de establecer el diagnóstico. La mortalidad varía entre 0% y 40%, principalmente en los pacientes de mayor edad y con efectos adversos del tratamiento.<sup>16</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 85 años, procedente de Lima. Acude al servicio de dermatología con un tiempo de enfermedad de 6 meses de evolución caracterizado por prurito corporal, sin lesiones en piel, posteriormente se agregan episodios de pápulas y placas en extremidades superiores, tórax y abdomen que al resolverse dejaban hiperpigmentaciones postinflamatorias. Los episodios son recurrentes en el tiempo acudió con dermatólogos en varias oportunidades sin encontrar mejoría, siendo el prurito era lo que más



**Figura 1.** Lesiones ampollares sobre piel eritematosa en la cara anterointerna de los muslos.

aquejaba a la paciente finalmente acude a nuestro servicio con lesiones ampollares en extremidades.

Como antecedentes personales la paciente sufre de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia. Niega alergias cutáneas, asma y rinitis alérgica. No historia de atopía en familia.

Al examen clínico paciente en aparente regular estado general, en piel lesiones ampollares de tamaño variable entre



**Figura 2.** Lesiones vesicoampollares en la cara flexora del miembro superior izquierdo.

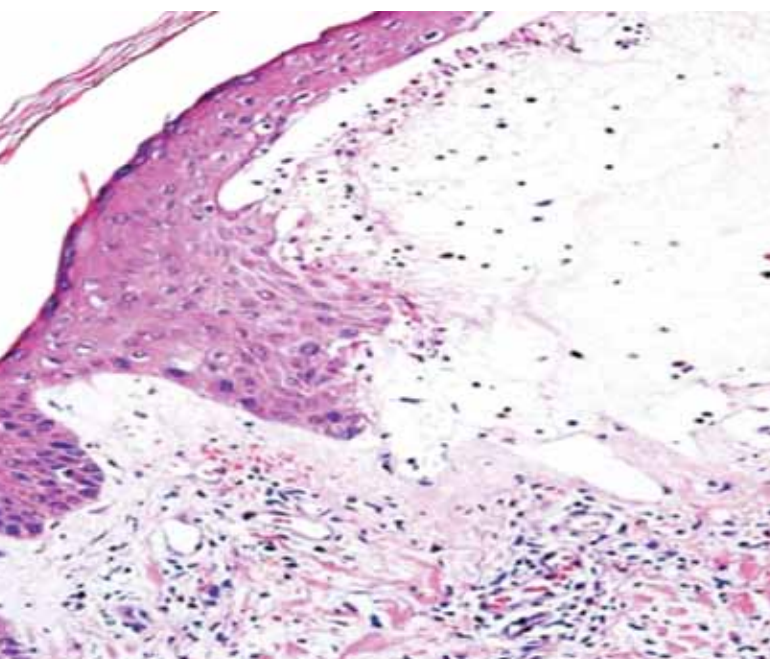


**Figura 3.** Ampollas de contenido seroso sobre una base eritematosa.

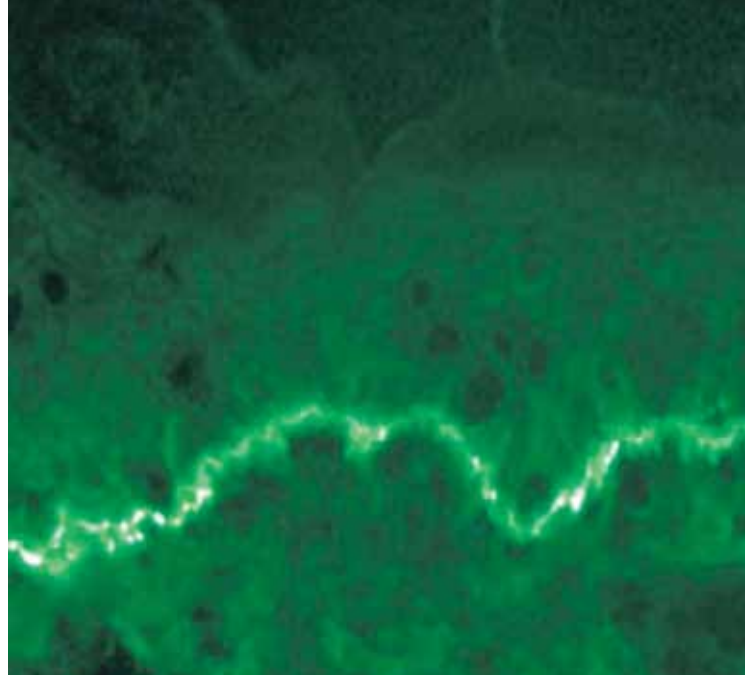
0,5 y 3 cm, tensas de contenido seroso, múltiples sobre base eritematosa en piel caras flexoras de extremidades superiores y cara anterointernas de muslos a predominio de estos (Figuras 1-3). No compromiso mucoso ni palmo-plantar. Nikolski negativo. Resto del examen clínico general sin alteraciones.

#### Exámenes auxiliares

Hemograma: leucocitos, 8 900/mm<sup>3</sup>; hematíes, 5 180 000/mm<sup>3</sup>; segmentados, 70%; eosinófilos, 8,5%; monocitos, 5%; linfocitos, 12%. Hemoglobina, 13 g/dL; hematocrito, 46%; plaquetas, 423 000/mm<sup>3</sup>.



**Figura 4.** Ampolla subepidérmica con infiltrado eosinofílico.



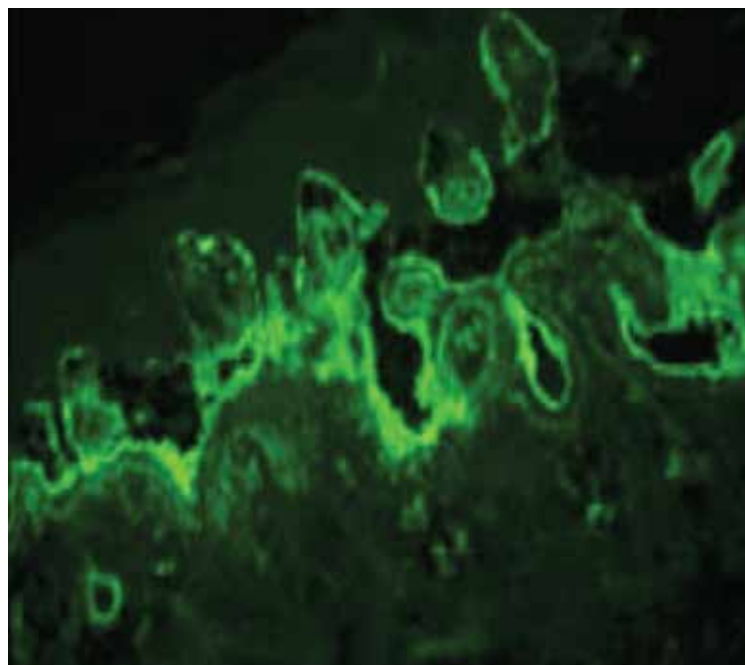
**Figura 5.** Inmunofluorescencia directa: Ig G patrón lineal.

Glucosa, 253 mg/dL; urea, 30 mg/dL; creatinina, 1 mg/dL. Electrolitos dentro de los límites normales.

Sedimento orina no patológico. Thevenon en heces no patológico.

Radiografía de tórax sin alteraciones. Tomografía toracoabdominopélvica sin alteraciones.

Las biopsias obtenidas, mostraron disrupción dermoepidérmica con infiltrado eosinofílico (Figura 4); el diagnóstico se confirma con la IF directa de la piel perilesional, al evidenciarse cúmulos de Ig G y C3 de patrón lineal (Figuras 5 y 6).



**Figura 6.** Inmunofluorescencia directa: C3 de patrón lineal.

## DISCUSIÓN

El estadio temprano del PA fue reportado, por primera vez, por Bean, en 1976, en siete pacientes, en los que se pensaba que presentaban una dermatitis herpetiforme atípica.<sup>17</sup> Es difícil identificar al PA prodrómico (PAP) o en estadio temprano. El PAP no se presenta con lesiones vesiculares o ampollares. Las formas clínicas de presentación son diversas: prurito generalizado sin lesiones visibles,<sup>18</sup> placas tipo urticaria, parches de eccema, lesiones símil dermatitis herpetiforme, parches y placas eritematosas, lesiones tipo eritema multiforme y lesiones vegetaciones. Hay estudios en los que las placas tipo urticaria eran la forma más frecuente de presentación de la enfermedad.<sup>19,20</sup>

Histológicamente, el PAP es diferente del PA. Se pueden encontrar dos patrones: 1) una dermatitis espongiforme eosinofílica sin despegamiento subepidérmico;<sup>21</sup> 2) un infiltrado eosinofílico en dermis sin cambios epidérmicos. Cuando se encuentra alguno de estos hay que realizar IFD confirmatoria que revelará depósito de Ig G y C3 en la zona de membrana basal.

La mayoría de los pacientes responde bien con bajas dosis de corticosteroides sistémicos, tetraciclina, y/o corticoides tópicos de alta potencia. Philina y col.<sup>19</sup> realizaron seguimiento a 48 pacientes por un periodo de uno a tres años. Cinco presentaron recaída de la enfermedad un año más tarde. Cuatro pacientes progresaron a PA. Un paciente falleció por causa desconocida. Debido a que esta enfermedad afecta a individuos de edad avanzada, las comorbilidades existentes en estos pacientes pueden complicar la enfermedad.

Los factores de riesgo de incremento de mortalidad y morbilidad ocasionada por el PA han sido atribuidas a el uso de corticoides orales, edad avanzada, demencia y sexo femenino.<sup>22</sup> Históricamente, el PA clásico fue tratado con corticoides o inmunosupresores. Es bien conocido los efectos adversos asociados a los corticoides. Joly y col. reportan que los pacientes con PA clásico podrían ser controlados con corticoides tópicos de alta potencia.<sup>23</sup> Sin embargo, Bystryn y col. sostienen que la aplicación diaria de estos puede tener efecto sistémico similar o mayor que los encontrados en pacientes tratados con corticoides sistémicos.<sup>24</sup> Algunas publicaciones han confirmado que los pacientes con PA localizado pueden manejarse con corticoides tópicos de alta potencia y/o una combinación de tetraciclina con niacinamida. Esta combinación podría considerarse una modalidad de tratamiento beneficiosa para pacientes con PA con compromiso limitado, y en los que existen contraindicaciones para el uso de inmunosupresores orales.

El tratamiento de primera línea en el PAP es corticoide tópicos de alta potencia y/o tetraciclinas. Cuando un paciente no responde a este tratamiento, se debe optar por uno de segunda línea como los corticoides sistémicos (1 mg/kg/d) o inmunosupresores ahorradores de corticoides.<sup>25</sup>

La forma de inicio de la enfermedad de la paciente presentada estaría en relación con la forma prodrómica del PA, recibiendo tratamientos diversos y evolucionando de manera tórpida, por lo que en estos casos debemos replantearnos el diagnóstico y tener al PA prodrómico dentro del diagnóstico diferencial. Debido a las diversas formas clínicas de presentación de PAP que pueden remedar eccemas, dermatitis herpetiforme, eritrodermia, etc es necesario realizar biopsias para anatomía patológica e IF para poder realizar el diagnóstico de esta entidad, pues un reconocimiento y tratamiento temprano de PAP puede prevenir la progresión a Penfigoide clásico y por tanto disminuir la morbilidad y mortalidad asociada al uso de medicaciones sistémicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US Medical Center. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1091-95.
- Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly. diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2003;20:664-78.
- Khumalo NP, Wojnarowska F, et al. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2002;138:385-89.
- Khumalo NP. Management of bullous pemphigoid. Recommendations for immunomodulatory treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:319-26.
- Martinez De-Pablo MI, Gonzalez-Ensenat MA, Vicente A, et al. Childhood bullous pemphigoid: clinical and immunological findings in a series of 4 cases. *Arch Dermatol.* 2007;143:215-20.
- Fisler RE, Saeb M, Liang MG, et al. Childhood bullous pemphigoid: a clinicopathologic study and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2003;25:183-9.
- Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly. diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2003;20:664-78.
- Freedberg I, Eisen ZA, Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General.* 5.ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 704-9.
- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini PR. *Dermatología.* Madrid: Mosby, 2004:463-9.
- Selby L, De Castro F, De Villiers WJS. The association of bullous pemphigoid and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2004;49(11-12):1768-70.
- Rook A, Wilkinson DS, Ebling ESG, Champion RH, Burton JC. *Tratado de Dermatología.* 4.a Ed. Barcelona: Doyma, 1986. p. 2472-83.
- Baykal C, Okan G, Sarica R. Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:348-50.
- Nemeth AJ, Klein AD, Gould EW, Schachner LA. Autoimmune blistering skin diseases. *Arch Dermatol.* 1991;127:378-86.
- Cotell S, Robinson ND, Chan LS. Autoimmune blistering skin diseases. *Am J Emerg Med.* 2000;18(3):288-99.
- Patton T, Korman NJ. Bullous pemphigoid treatment review. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(17):2403-11.
- Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: Low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol.* 2002;138:903-8.
- Bean SF, Micehl B, Furey N, et al. Vesicular pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1976;112:1402-1404.
- Alonso-Llamazares J, Rogers RS III, Oursler JR, et al. Bullous pemphigoid presenting as generalized pruritus: observations in six patients. *Int J Dermatol.* 1998;37:508-514.

19. Lamb PM, Abell E, Tharp M, Frye R, Deng J-S. Prodromal bullous pemphigoid. *Internat J Dermatol.* 2006;45:209-214.
20. Sun C, Chang B, Gu H. Non-bullous lesions as the first manifestation of bullous pemphigoid: A retrospective analysis of 24 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:233-237.
21. Ruiz E, Deng J-S, Abell EA. Eosinophilic spongiosis: a clinical, histologic, and immunopathologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:973-976.
22. Rzany B, Partscht K, Jung M, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2002;138:903-908.
23. Joly P, Roujeau J, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;346:321-327.
24. Bystryń J-C, Wainwright BD, Shupack JL. Oral and topical corticosteroids in bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;347:143-145.
25. Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, et al. A systemic review of treatments for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2002;138:385-389.

Correspondencia:  
Dra. Jacqueline J. Cabanillas-Becerra  
Correo electrónico: [jjcbmedic@hotmail.com](mailto:jjcbmedic@hotmail.com)

Fecha de recepción: 16-3-2011  
Fecha de aceptación: 31-3-2011

## Siringomas vulvar y palpebral en madre e hija

*Vulvar and papebral syringoma in mother and daughter*

**Claudia Ramos,<sup>1</sup> Eberth Quijano,<sup>2</sup> Dina Carayhua,<sup>3</sup> Héctor Jiménez,<sup>1</sup> Angélica Rivera<sup>1</sup>**

### RESUMEN

Los siringomas son tumores anexiales frecuentes y asintomáticos que se presentan en mujeres jóvenes principalmente en párpados. La localización genital es poco frecuente, pero usualmente muy pruriginosa. Se presenta el caso de una paciente adolescente puérpera con múltiples siringomas vulvares pruriginosos, lesiones que también se encontraron en su madre, que era asintomática.

**Palabras claves.** Siringoma, vulvar, familiar.

### ABSTRACT

Syringomas are usually asymptomatic anexial tumors presents in young women principally in palpebral area. Genital localization is rare, but usually very pruritic. We present a case of a teenager in a post delivery period with multiple pruritic vulvar syringomas but we discover the same in her asymptomatic mother.

**Key words.** Syringoma, vulvar, familiar.

### INTRODUCCIÓN

El siringoma es un tumor benigno que afecta mujeres adultas jóvenes y adolescentes, más frecuentemente en mujeres japonesas y en personas con síndrome de Down.<sup>1</sup> Se piensa que es de diferenciación ductal ecrina, aunque las localizaciones donde se presenta hacen sospechar que su origen sería mixto o apocrino.<sup>1</sup>

Clínicamente, son pápulas de 1 a 5 mm de color piel que aparecen en la cara, especialmente en párpados. Otras zonas menos frecuentemente afectadas son la frente, abdomen cuello y axilas. La región genital es muy raramente comprometida, solo se han reportado unos 30 casos.<sup>2,3</sup>

Friedman y Butler clasificaron los siringomas en cuatro variantes: la forma localizada, la familiar, la eruptiva y la asociada a síndrome de Down. Además, hay una variante de células claras asociada a diabetes mellitus.

En la histopatología, los siringomas son tumores dérmicos que no se conectan a la epidermis, están constituidos por múltiples ductos tapizados por doble capa de células cuboidales, con forma de coma u ocasionalmente dilatados, con contenido quístico eosinofílico, nidos sólidos basaloideos y estroma de aspecto escleroso. La degeneración maligna es excepcional.<sup>4</sup>

Se presenta el caso de una paciente puérpera con múltiples lesiones en área genital y antecedente familiar.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 17 años, puérpera, postoperada de cesaría hace 20 días, ama de casa. Acude a consultorio por presentar múltiples pápulas de 2 mm de consistencia blanda, de superficie lisa y color piel, ligeramente amarillentas algunas de las cuales se agrupaban formando placas en la circunferencia de los labios mayores (Figuras 1 y 2).

Refirió que causaban prurito en forma episódica en tres oportunidades, la primera vez hace ocho años.

Negó antecedentes personales patológicos de importancia y en la esfera sexual refirió inicio de actividades sexuales hace un año, la mayoría de veces sin protección, y solo una pareja sexual que no presenta lesiones genitales. Su madre presentaba algunas lesiones similares muy escasas.

1. Médico residente, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Servicio de Dermatología, Hospital Daniel A. Carrión.  
2. Médico asistente. Servicio de Dermatología, Hospital Daniel A. Carrión. Callao, Perú.  
3. Médico anatomopatólogo. Servicio de Patología, Hospital Nacional Daniel A. Carrión.

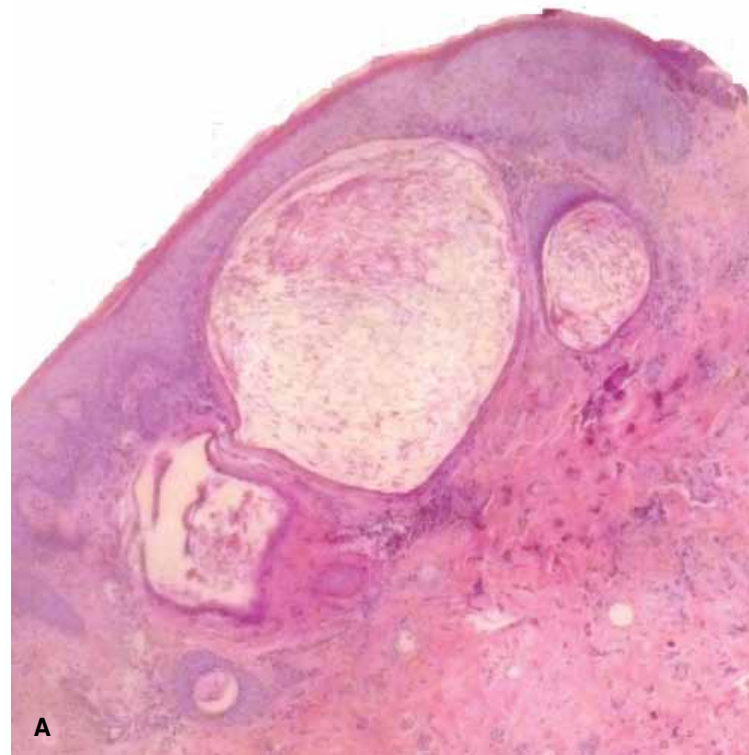


**Figura 1.** Siringomas múltiples en la vulva de la paciente índice.

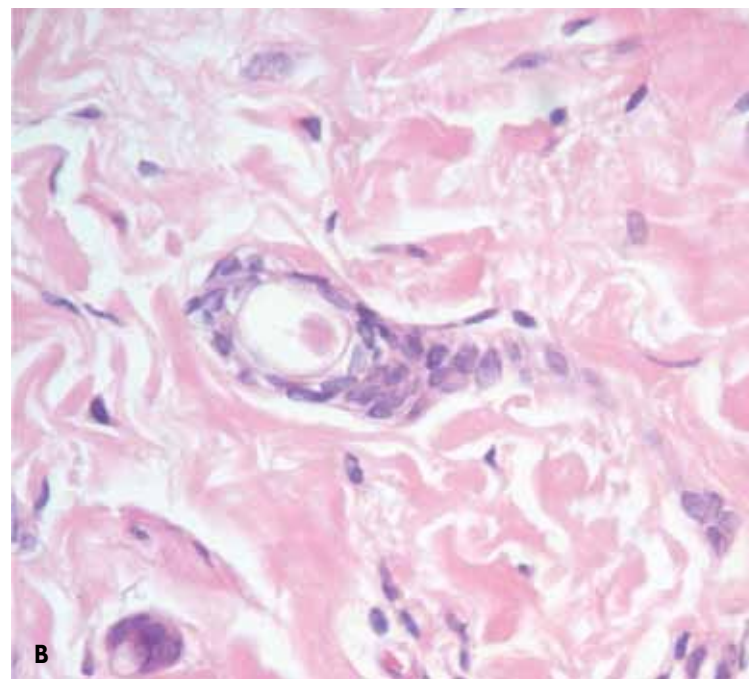


**Figura 2.** Siringoma vulvar de la madre.

Se hizo biopsia punch y estudio anatomopatológico, donde se observaban (Figura 3) múltiples estructuras con aspecto de renacuajo conformadas por células cuboidales de doble hilera, algunas de lumen dilatado y material eosinófilo en su interior, en una dermis más fibrosa.



**A**



**B**

**Figura 3.** A) Estroma fibroso e imágenes quísticas de contenido eosinofílico. B) A mayor aumento, estructuras en forma de renacuajo, conformadas por doble hilera de células cuboidales.

El diagnóstico fue siringoma vulvar, y ampliando el examen se encontraron también algunos siringomas palpebrales.

La madre de la paciente presentaba múltiples siringomas en párpados y, ante la sospecha, se tomó biopsia de sus lesiones genitales. Luego del estudio histopatológico, se confirmó que tanto madre como hija presentaban siringomas vulvares y palpebrales.

Se planteó tratamiento con radiofrecuencia, pero, luego de aproximadamente seis semanas posparto, el prurito se resolvió y la paciente declinó del tratamiento.

## DISCUSIÓN

Los siringomas palpebrales son tumores benignos frecuentes en la población de Lima. Estas lesiones en cara son generalmente asintomáticas, sin embargo en el caso de los siringomas vulvares, en una serie de 18 casos de Taiwan con pacientes entre 21 y 60 años se halló afectación bilateral de la vulva en la mitad de los casos y prurito vulvar en 72% de ellas.<sup>7</sup>

Se considera que el siringoma vulvar podría estar asociado a periodos de cambios hormonales, ya que se ha visto exacerbación de su sintomatología luego del embarazo y la menstruación.<sup>5</sup> Así, la serie de Taiwan<sup>6</sup> investigó los tejidos obtenidos de las biopsias de siringomas vulvares mediante inmunohistoquímica para receptores de estrógenos y progesterona, pero no los encontró. También se ha asociado las exacerbaciones en épocas de verano,<sup>7-9</sup> por lo que la respuesta apocrina a cambios de temperatura podría estar relacionada a esta sintomatología, ya que la atropina ha causado mejoría en algunas pacientes.<sup>10</sup>

Según consenso actual, los siringomas en cara son esporádicos, pero se han descrito casos familiares. En la serie de Taiwan, 33% de las pacientes con siringoma vulvar tenían siringoma palpebral y 25%, antecedentes familiares con siringoma palpebral. En el caso presentado, tanto madre como hija presentaban ambas localizaciones.

El diagnóstico diferencial clínico es hecho principalmente con verrugas genitales y enfermedad de Fox-Fordyce. En el caso de la paciente, era importante diferenciarlo en la gestación puesto que de ser lesiones condilomatosas, la indicación de cesárea se daría por esa causa.

El tratamiento de los siringomas vulvares es difícil. Por su naturaleza benigna, el tratamiento solo es necesario para los casos sintomáticos, aunque también podría tener una connotación estética para algunas pacientes.<sup>11</sup> Son diversas las opciones terapéuticas, la ablación con láser, la aplicación de ácido tricloroacético, la excisión quirúrgica de las lesiones, la electrodesecación y la crioterapia.<sup>12</sup> Sin embargo, estos procedimientos pueden dejar secuelas cicatriciales y las recidivas existen. Médicamente, se planteó usar atropina tópica, tranilast<sup>13</sup> y tretinoína, aunque la adherencia terapéutica a esta última puede ser baja por intolerancia.<sup>10</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belardi MG, Maglione MA, Vighi S, Di Paola GR. Siringoma of the vulva. A case report. *J Reprod Med.* 1994;39(12):957-9.
2. Young A, Herman E, Novell H. Siringoma of the vulva: Incidence, diagnosis, and cause of pruritus. *Obstet Gynecol.* 1980;55:515-8.
3. Carneiro, Gardner, Knox. Siringoma of the vulva. *Ach Dermatol.* 1971; 103:494-6.
4. Gemer O, Piura B, Segal S, Inbar IY. Adenocarcinoma arising in a chondroid siringoma of vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22(4):398-400.
5. Bal N, Aslan E, Kayaselcuk F, Tarim E, Tuncer I. Vulvar siringoma aggravated by pregnancy. *Pathol Oncol Res.* 2003;9(3):196-97.
6. Huang YH, Chuang YH, Kuo TT, Yang LC, Hong HS. Vulvar siringoma: a clinicopathologic and immunohistologic study of 18 patients and results of treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(5):735-739.
7. Gerdson R, Wenzel J, Uerlich M, Bieber T, Petrow W. Periodic genital pruritus caused by siringoma of the vulva. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(4): 369-370.
8. Tay YK, Tham SN, Teo R. Localized vulvar siringomas as unusual cause of pruritus vulvae. *Dermatology.* 1996;192(1):62-3.
9. Baquerizo K, Tolentino J, Arroyo P, Castro E, Muñoz S. Siringomas vulvares, patología frecuente en una localización infrecuente. *Folia Dermatol. Peru* 2006;17(2): 72-75.
10. Sanchez T, Dauden E, Casas A, Garcia-Diez A. Eruptive pruritic siringomas: treatment with topical atropine. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:148-9.
11. Agrawal S, Kulshrestha R, Rijal A. Localized vulvar siringoma causing vulval pruritus and venerophobia. *Austral J Dermatol.* 2004;45:236-7.
12. Bagatin E, Yoshiaki Enokiahara M, De Souza PK. Siringomas periorbitarios – excisao com tesoura De Castroviejo. Experiencia em 38 pacientes e revisao da literatura. *An Bras Dermatol.* 2006;81(4):341-6.
13. Iwao F, Onozuka T, Kawashima T. Vulvar siringoma successfully treated with tranilast. *Br J Dermatol.* 2005;153:1228-30.

### Correspondencia

Dra. Claudia Ramos Rodríguez:  
Jr. Río Huaura 236. Lima 21. Perú.  
clacrr@hotmail.com

Fecha de recepción: 21-3-2011

Fecha de aceptación: 31-3-2011

## Lesiones purpúricas y necróticas extensas con compromiso multiorgánico

Elena García-Cavero,<sup>1</sup>  
Jorge Barrantes-Vargas,<sup>2</sup>  
Francisco Bravo-Puccio<sup>3</sup>

### HISTORIA CLÍNICA

Paciente mujer de 24 años de edad, ama de casa, natural y procedente de Piura con antecedentes de aborto de hace dos años. Niega alergia a fármacos.

Ingresa por emergencia derivada de un Centro de Salud con diagnóstico de: gestante de 25 semanas complicada con eclampsia severa. Se realizó histerectomía abdominal: feto vivo Ápgar: 8.

Cinco días posteriores a su ingreso persiste con hipertensión arterial y se añade trastorno del sensorio, tos acompañada de esputo mucopurulento y fiebre; diagnosticándosele encefalopatía hipertensiva y neumonía por broncoaspiración.

Diez días después evoluciona tórpidamente con severa dificultad respiratoria, oliguria y anasarca, por lo que ingresa a unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de choque séptico de foco respiratorio y evoluciona a falla multisistémica con insuficiencia renal aguda, falla hepática y plaquetopenia severa, recibiendo antibioticoterapia de amplio espectro, ventilación mecánica y diálisis. Concomitantemente presenta lesiones máculo-purpúricas en áreas proximales y distales de las extremidades que se acompañan de ampollas serohemáticas, las que se ulceran dejando grandes áreas denudadas en su evolución. Figura 1.

Además, se evidencia necrosis digital de ambos pies. Figura 2.

**Figura 1.** A) Ampollas en las manos en una base eritematosa. B) Lesiones extensas en las piernas: ampollas, costras serosanguinolentas. C) Costras con secreción serohemática en la pierna. D) Afectación de la mucosa genital. E) Lesiones purpúricas en la extremidad superior.

1. Médico dermatólogo del Hospital Privado del Perú, Piura
2. Médico internista y Jefe de servicio de Medicina del Hospital Cayetano Heredia, Essalud, Piura.
3. Médico dermatólogo y dermatopatólogo. Universidad Peruana Cayetano Heredia.





### Exámenes auxiliares

Hemograma: leucocitosis, 40 440/mm<sup>3</sup>; abastionados, 77%; segmentados, 18%; hemoglobina, 6 g/dL; plaquetas, 13 000/mm<sup>3</sup>.

Perfil hepático: TGO, 135 U/L; TGP, 52 U/L; bilirrubina total, 6,62 mg/dL; proteínas totales, 5,1 g/dL; albúmina, 2,46 g/dL; globulina, 2,98 g/dL.

Urea, 251 mg/dL; creatinina, 5,42 mg/dL; glucosa, 103 mg/dL; proteína C reactiva (PCR), 11,31 mg/dL; LDH, 1 154 U/L.

Tiempo de protrombina: > 120 s; INR, 1,39.

Proteína C, 142,50%; proteína S, 98,90%.

Examen de orina completa: leucocitos, 20-40 células/campo; hematíes, 0-20 células/campo; bacterias, ++; cilindros granulosos, 2/campo.

Radiografía de tórax: signos compatibles con neumonía a foco múltiple.

Cultivo de secreción: más de 100 000 colonias fuga/mL de *Pseudomonas aeruginosa*.

Estudio anatomopatológico: dermis con infiltrado inflamatorio, pániculo adiposo infiltrado lobulillar con zonas de necrosis, depósitos fibrinoides en vasos intralobulillares. Figura 3.

### EVOLUCIÓN

La paciente evoluciona favorablemente. Remitieron el cuadro séptico y el compromiso multiorgánico, y solo quedaron las lesiones ulceronecroticas que fueron debridadas (Figura 4).

Se cita al paciente por consultorio externo para amputación de artejos de dedos comprometidos.

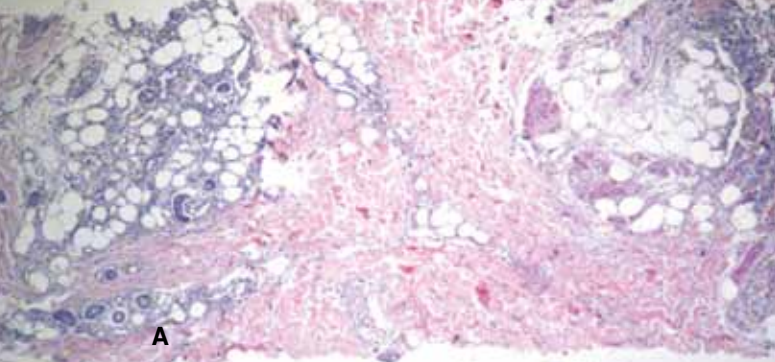
### DISCUSIÓN CLÍNICA

Por la presencia de lesiones purpúricas, ampollas serohemáticas y la progresión hacia úlceras necróticas se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales: púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), vasculitis necrotizante (VN), fascitis necrotizante (FN), piodermia gangrenoso y púrpura fulminans (PF).

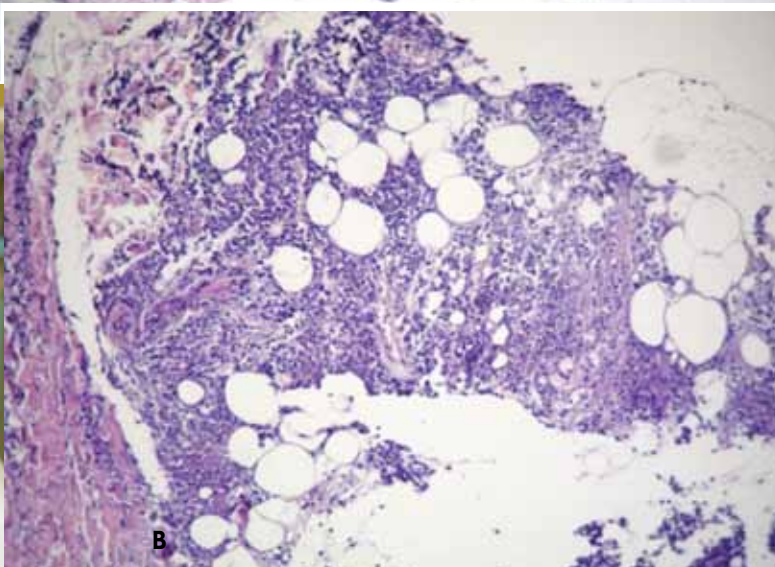
Sin embargo, por la historia clínica y la evolución del cuadro fueron planteados los siguientes diagnósticos: PTT, SSJ, NET, VN, FN y PF.

**Figura 2.** A) Úlceras necróticas en las piernas. B) Úlcera en el dorso del pie y signos de necrosis de los dedos del pie. C) Necrosis de los dedos de los pies. D) Necrosis de los dedos y área plantar.

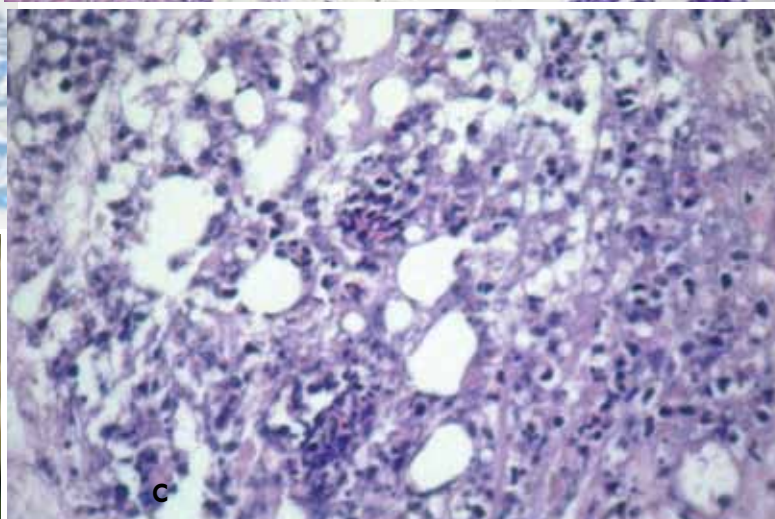




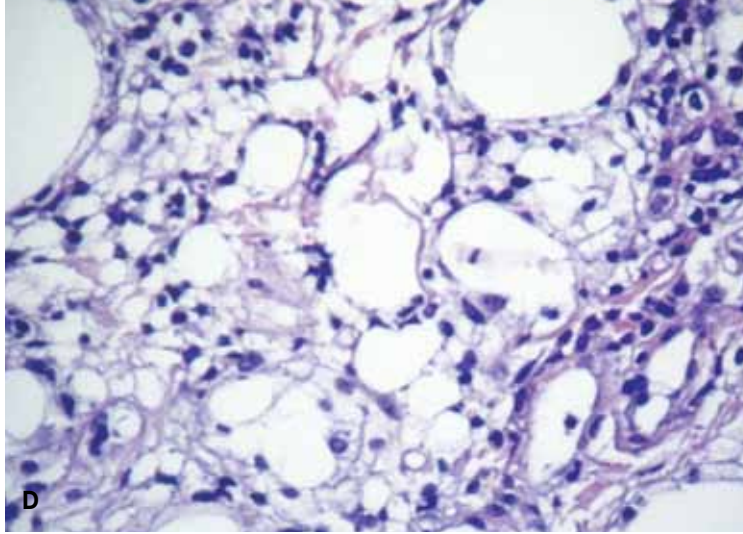
A



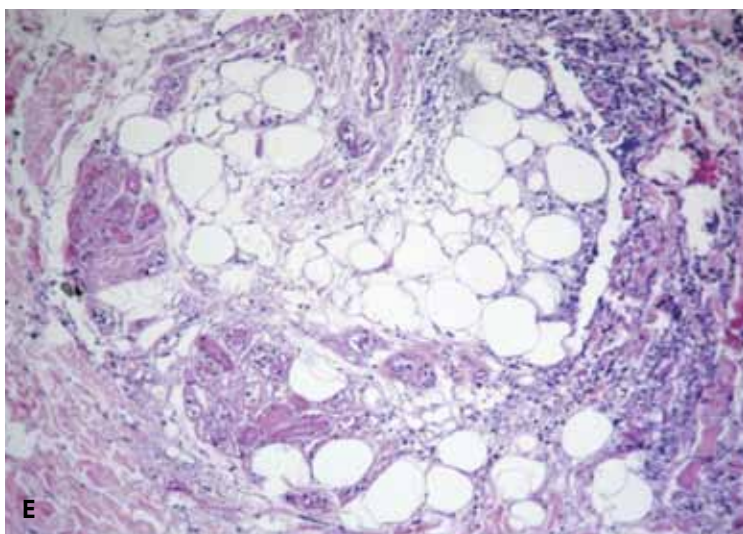
B



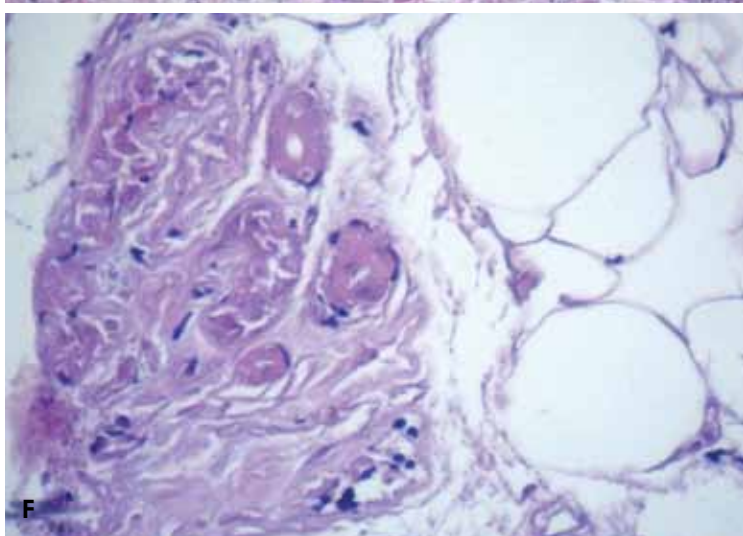
C



D



E



F

**Figura 3.** A) Infiltrado inflamatorio superficial y profundo, afectado el panículo adiposo. B) Infiltrado inflamatorio lobulillar. C) Infiltrado monocitario a nivel de los lobulillos. D) Linfocitos entre los lobulillos. E) Vasos sanguíneos con depósitos de fibrina. F) Depósitos de fibrina a nivel de los vasos intralobulillares en panículo adiposo.

### Púrpura trombótica trombocitopénica

Cuadro poco frecuente que se debe a un déficit de una metaloproteína ADAMTS 13, que corta multímeros grandes del factor de von Willebrand, estos multímeros favorecen la adhesión plaquetaria con formación de trombos intravasculares causando isquemia del sistema nervioso central (SNC), anemia hemolítica por lesión mecánica del glóbulo rojo y plaquetopenia de consumo. La clínica se caracteriza por trombocitopenia,

anemia hemolítica microangiopática, alteraciones renales, fiebre y afectación neurológica, parestias de extremidades, ictericia, púrpura con múltiples equimosis, palidez de piel y mucosas con hepatoesplenomegalia. El laboratorio revela anemia hemolítica y trombocitopenia.<sup>1</sup> Según lo descrito por los antecedentes, historia clínica con ausencia de signos neurológicos relacionados con el PTT y examen de las lesiones dérmicas con ausencia de necrosis se descarta este diagnóstico.

### Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)

Cuadro de hipersensibilidad desencadenado por infecciones y/o drogas que se acompaña de lesiones ampollares en la piel y mucosas. Generalmente, ocurre después de infecciones virales (especialmente virus del herpes simple) o infecciones bacterianas de vías respiratorias. Simultáneamente, se verifica la administración de medicamentos como sulfamidas, derivados de las pirazolonas, salicilatos, barbitúricos y penicilina.

La clínica es súbita y las lesiones eritematosas purpúricas y ampollares evolucionan dejando costras serohemáticas. Hay compromiso de la mucosa oral y ocular. Puede presentarse bronconeumonía, hematuria y necrosis tubular renal aguda.<sup>2</sup>

En gran número de pacientes con SSJ, se ve que la reacción de hipersensibilidad a medicamentos es preponderante y los antecedentes de alergia a medicamentos lo descartan. Además, las lesiones no evolucionan a necrosis dérmica profunda por lo que no es compatible con el caso presentado.

### Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Erupción cutánea exfoliativa ampollar generalizada aguda, grave con síntomas de toxemia causado por drogas y cuya evolución puede ser fatal. La característica de la NET, a diferencia del SSJ, es su evolución tórpida.

La erupción es precedida de síntomas generales y se inicia con eritema en los grandes pliegues cutáneos que se generalizan, apareciendo ampollas flácidas serohemorrágicas con desprendimiento de la epidermis en grandes áreas cutáneas (Nikolsky positivo) dando el aspecto de un gran quemado.

Existe compromiso de mucosas oral y genital, fiebre y toxemia. Puede cursar con BRN, hepatitis y glomerulonefritis.<sup>3</sup> La NET produce lesiones ampollares extensas que comprometen gran porcentaje del área corporal a diferencia de nuestro paciente quien presentó solo compromiso de miembros, incluyendo necrosis distal y escaso compromiso de mucosas, descartándose así la posibilidad de este diagnóstico.

### Vasculitis necrotizante

La clasificación de la VN se presenta en la Tabla 1..

Cualquiera que sea la causa, la VN presenta cuadros clínicos semejantes, que pueden ser exclusivamente cutáneos o cutáneo-sistémicos y relacionados con el órgano comprometido.

En la piel, las lesiones se caracterizan por aparición de petequias con componente papuloso (púrpura palpable)



**Figura 4.** A) Áreas necróticas posdebridación. B) Imagen después de la debridación de las lesiones en fase de granulación. C) Lesiones en fase de cicatrización del miembro inferior.

y, en función de la intensidad, se pueden formar placas papulosas, pustulosas y lesiones necróticas seguida de ulceraciones.<sup>4</sup>

Las lesiones en VN frecuentemente se ubican por debajo de la rodilla. Si bien las lesiones necróticas en la vasculitis nodular podían estar presentes, histológicamente se ve escaso compromiso lobulillar de la célula adiposa como lo encontrado en el presente caso clínico.

**Tabla I.** Clases de vasculitis necrotizante.

- I. Vasculitis por hipersensibilidad
  1. Coexistentes con enfermedades crónicas
    - Artritis reumatoide.
    - Síndrome de Sjögren
    - Lupus eritematoso sistémico.
    - Púrpura hipergammaglobulinemia.
    - Alteraciones linfoproliferativas.
    - Crioglobulinemias.
    - Fibrosis quística.
  2. Precipitadas por fenómenos agudos
    - Infecciones bacterianas y virales.
    - Reacciones inducidas por drogas.
  3. Idiopáticas
    - Púrpura de Henoch-Schönlein.
    - Vasculitis urticariforme idiopática.
    - Eritema elevatum ditinum.
    - Vasculitis nodular.
    - Vasculitis livenoide.
    - Deficiencia hereditaria de C2.
    - Pityriasis liquenoide.
- II. Poliarteritis nodosa
- III. Vasculitis granulomatosa
- IV. Enfermedad de Kawasaki
- V. Arteritis a células gigantes

### Fasceítis necrotizante

Es una rara, grave y fulminante infección caracterizada por necrosis extensa de la fascia, piel y tejido subcutáneo. La etiología es una infección por estreptococo del grupo A (gangrena estreptocócica) como agente más común, otros agentes implicados son el estafilococo, enterococo, pseudomonas, bacteroides y clostridios. Puede iniciarse como un trauma leve, herida quirúrgica y no siempre se encuentra la puerta de entrada. Al examen clínico, se evidencia una piel eritematosa, edematosa y dolorosa, que progresa rápidamente hacia lesiones eritematovioláceas con formación de ampollas serosanguinolentas; posteriormente se necrosa, pudiendo ocurrir toxemia con infección generalizada.<sup>(5)</sup>

Los antecedentes negativos de infección previa por estreptococo, la historia clínica, el desarrollo de las lesiones dérmicas que son localizadas, pero no relacionadas con la puerta de entrada al germen y el estudio histopatológico descartan esta posibilidad diagnóstica.

### Púrpura fulminans

Es un síndrome agudo de necrosis progresiva de la piel, causada por trombosis vascular dérmica en el contexto de una coagulación intravascular diseminada (CID). Existen tres formas clínicas:

1. Pacientes con alteraciones hereditarias o adquiridas de la vía anticoagulante de la proteína C y S, antitrombina III y/o resistencia a la proteína C activada por mutación del factor V de Leiden (PF iniciada por hemostasias).
2. Pacientes con infecciones agudas graves (PF infecciosa).
3. Pacientes sin infecciones agudas o deficiencias de proteína C y S (PF idiopática).

La clínica de las tres formas es similar, la diferencia es la enfermedad que la causa. En todas las formas clínicas en los exámenes de la piel se evidencia lesiones maculo-eritematosas o purpúricas que progresan rápidamente a necrosis cutánea y gangrena seca en 24 a 48 horas. Según lo descrito, cuadro clínico característico, lesiones observadas, los exámenes auxiliares y el estudio anatomopatológico nos llevan a esta posibilidad diagnóstica.

### DISCUSIÓN HISTOPATOLÓGICA

#### Púrpura trombótica trombocitopénica

El estudio histológico de una biopsia gingival puede ayudar, demuestra depósitos intraluminales e hialinos subendoteliales en capilares y arteriolas en ausencia de vasculitis. La necrosis dérmica profunda no se observa en estos casos.

#### Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson

En el SSSJ se evidencia áreas de necrosis con incontinencia melánica, y en estadios tempranos escaso infiltrado inflamatorio a predominio de neutrófilos con ampollas subepidérmicas, mientras que en el NET se encuentran queratinocitos apoptóticos diseminados en la capa basal, en estadios tardíos se evidencia ampollas subepidérmicas con necrosis epidérmica eosinofílica e infiltrado inflamatorio a predominio linfocitario.

#### Vasculitis necrotizante

En la VN existe infiltración inflamatoria de polimorfonucleares y neutrófilos con grados de leucocitoclasia que invaden los vasos dérmicos, los cuales presentan alteraciones endoteliales y depósitos de fibrina. Puede ocurrir necrosis de la pared vascular y extravasación de eritrocitos. Cuando se obturan los vasos puede haber necrosis de la epidermis y dermis y presentar clínicamente úlceras necróticas; sin embargo, no hay compromiso a nivel de tejido subcutáneo. La vasculitis leucocitoclástica no es un hallazgo de la PF.

### Fascitis necrotizante

Infiltrado inflamatorio difuso en dermis profunda, la cual se extiende a dermis media y superficial. Compromiso inflamatorio de dermis reticular y de tejido adiposo subcutáneo. Fibras colágenas fragmentadas y vasos trombosados ocluidos de fibrina. En lesiones avanzadas puede presentar ampollas subepidérmicas necróticas, la cual se extiende a todo el tejido afectado.

### Púrpura fulminans

Todos sus cuadros clínicos muestran un infiltrado monocitario perivascular discreto y lo característico es la trombosis en los vasos dérmicos y del tejido subcutáneo, con necrosis fibrinoide de la pared acompañado de extravasación de los glóbulos rojos.

## DIAGNÓSTICO

Púrpura fulminans séptica por deficiencia de las proteínas C y S.

## COMENTARIO

### Deficiencia hereditaria de la proteínas C y S

Desorden hereditario dominante con penetrancia variable ubicado en el cromosoma 2 (deficiencia de la proteína C) y en el cromosoma 3 (deficiencia de la proteína S).

Los pacientes homocigotos con niveles menores de 1% de proteína C y S pueden desarrollar PF en el periodo neonatal.<sup>(6)</sup> y los pacientes heterocigotos con valores de 50% del normal pueden desarrollar PF en la etapa adulta. La proteína C es una proteína vitamina K-dependiente sintetizada en el hígado. El gen de la proteína C se encuentra en el cromosoma 2 y parece estar estrechamente relacionado con el gen del factor IX.<sup>(7,8)</sup>

La proteína C circula como zimógeno y ejerce su función anticoagulante después de la activación de la proteasa serina, la proteína C activada (APC).<sup>(9)</sup> Este proceso puede ser mediado por la trombina, sino se produce de manera más eficiente cuando la trombina se une a la trombomodulina endotelial. El efecto primario de la APC es para desactivar los factores de coagulación Va y VIIIa, que son necesarios para la generación de trombina eficiente y activación del factor X. El efecto inhibitor de APC se encuentra notablemente reforzada por la proteína S, otra proteína vitamina K-dependientes. Sin embargo, APC tiene otra serie de funciones a un lado de la vía de la coagulación. En las reacciones mediadas por el receptor de la proteína C endotelial y el receptor efector, activados por proteasas

del receptor-1 (PAR-1), APC actúa directamente sobre las células que ejercen múltiples efectos cito protectores, incluidas las actividades antiinflamatoria y la protección de la función de barrera endotelial.<sup>(10,11)</sup> Los niveles de proteína C en recién nacidos prematuros ya término son aproximadamente de 7% a 18% y de 14% a 42% de los observados en adultos, respectivamente.<sup>(12)</sup>

### Deficiencia hereditaria de proteína C

La deficiencia heterocigoto se hereda de forma autonómica dominante. La frecuencia de esta anomalía varía de uno por 200 a uno por 500 en una población general sana.<sup>(13,14)</sup>

Dos subtipos principales de la deficiencia heterocigoto de proteína C se han delineado con pruebas funcionales e inmunológicas. Más de 160 anomalías genéticas diferentes se han asociado con los dos subtipos.<sup>(15,16)</sup>

- ▲ Deficiencia de tipo I. Es la deficiencia más común. La mayoría de los pacientes afectados son heterocigotos con la proteína C en la concentración plasmática de aproximadamente 50 por ciento de lo normal.<sup>(17)</sup>
- ▲ Deficiencia de tipo II. Los individuos con el estado de deficiencia de tipo II tienen proteínas plasmáticas normales de los niveles de antígeno C con disminución de la actividad funcional. Una variedad de mutaciones puntuales que afectan a diferente función de las proteínas han sido identificadas en esta enfermedad.<sup>(18,19)</sup>

### Deficiencia adquirida de proteína C

Se produce en una variedad de escenarios, incluyendo la enfermedad hepática, infección grave, choque séptico, coagulación intravascular diseminada, síndrome de distrés respiratorio agudo, el estado postoperatorio, pacientes con cáncer de mama tratados con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo, y en asociación con el tratamiento con L-asparaginasa.<sup>(20)</sup>

### Púrpura fulminans asociada a deficiencia de proteínas C y S

Se presenta en el contexto de un cuadro séptico, acompañado de CID. Se han descrito asociaciones a *Neisseriameningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*,<sup>(21)</sup> estreptococo del grupo A, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Salmonella paratyphi*, *Pasteurella multocida*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Vibrio sp.*, *Xantomonas maltophilia*, *Escherichia coli* y *Mycobacterium tuberculosis*. La PF infecciosa es una forma grave caracterizada por choque séptico, CID y falla orgánica multisistémica (FOMS), que en la mayoría ha requerido ingreso a unidades de cuidados

intensivos.<sup>(22, 23)</sup> La presentación clínica de parches purpúricos, bulas hemorrágicas que evolucionan a gangrena simétrica acral se observaron en la mayoría de casos.<sup>(24)</sup> Fisiopatológicamente se presenta una alteración en el balance de la actividad pro coagulante y anticoagulante en las células endoteliales, que se desencadena generalmente por la acción de endotoxinas (microorganismos gramnegativos) y exotoxinas (microorganismos grampositivos) mediados por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) e interleucina 1 (IL-1) principalmente, los cuales son liberados tanto por el endotelio vascular lesionado como por la activación de los neutrófilos, llevando al consumo y degradación de la proteína C y S coagulométricas y de la antitrombina III; por lo que en más de 90% de los casos se presenta CID.<sup>(25)</sup> La fisiopatología en infecciones por *S. aureus* es por elaboración de exotoxinas que se conocen comportan como superantígenos los cuales se unen al complejo mayor de histocompatibilidad clase II, esto despierta una liberación masiva de citocinas tanto por los macrófagos y por células T, manifestándose, así, el choque séptico.<sup>(21)</sup>

La mortalidad hospitalaria es alta especialmente en infecciones por *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *S. aureus*. Concentrado de proteína C ha sido beneficiosa en este contexto con respuestas efectivas;<sup>(26,27)</sup> sin embargo, estudios retrospectivos en Japón asociaron a la PF infecciosa a gangrena periférica simétrica severa que los llevo hacia la amputación de los miembros afectado.<sup>(28)</sup>

Algunos autores concluyen que el diagnóstico rápido, la atención de la sepsis en una unidad de cuidados intensivos y un rápido debridamiento quirúrgico podría disminuir la morbimortalidad y minimizar simultáneamente las amputaciones en estos paciente<sup>(29,30)</sup>

El presente caso corresponde a una púrpura fulminans séptica por deficiencia de proteína C y S, la cual se acompañó de CID y de FOMS. El factor desencadenante fue el foco neumónico complicado con choque séptico. Gracias a un tratamiento multidisciplinario se estabilizó el cuadro séptico y el desequilibrio hemodinámico recibiendo antibioticoterapia sistémica, plasma fresco y soporte hematológico. Así, las variables de laboratorio se normalizan reflejando una mejora del CID.

Después de su estabilización hemodinámica se le realizó la debridación del tejido necrótico de las piernas dejando la amputación de los artejos digitales al servicio de cirugía.

Finalmente el análisis clínico y el estudio histopatológico tuvieron una correlación con el dosaje de proteínas C y S y confirmaron nuestro diagnóstico.

## CONCLUSIONES

Es de suma importancia el manejo multidisciplinario del paciente crítico y en especial el rol del dermatólogo y del dermatopatólogo en la identificación de los problemas dérmicos que acompañan a las enfermedades multisistémicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Delgado C, Flores C, Silva C. Aspectos clínicos y neurológicos de la púrpura trombótica trombocitopénica: Presentación de un caso. Rev Med Chile. 2006; 134:348-52.
2. Harr T, French LE. Severe cutaneous adverse reactions: Acute generalized exanthematous pustulosis toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Med Clin N Am. 2010;94: 727-742.
3. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: results of international prospective study. Arch Dermatol. 2001;138:1019.
4. Soter NA. Cutaneous necrotizing vasculites. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg I, Austen K (editors). Dermatology in general medicine. 1993; p.4: 1501.
5. Dahl PR, Perniciaro C, Holmkvist H, et al. Fulminans group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical and pathological findings in 7 patients. J Am Acad Dermatol. 2002;47:489-492.
6. Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long WB 3rd. Modern concepts of the diagnosis and treatment of purpura fulminans. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2008;27(3):191-6.
7. Torres R, Ballona R. Púrpura fulminans asociada a deficiencia de proteínas C y S. Folia Dermatol Peru. 2005;16(1):33-37.
8. Plutzky J, Hoskins JA, Long GL, Crabtree GR. Evolution and organization of the human protein C gene. Proc Natl Acad Sci. 1986;83:546.
9. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system. N Engl J Med. 1986;314:1298.
10. Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. Blood. 2007;109:3161.
11. Danese S, Vetrano S, Zhang L, et al. The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications. Blood. 2010;115:1121.
12. Reverdiau Moalic P, Delahousse B, Body G, et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. Blood. 1996;88:900.
13. Mileteich J, Sherman L, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. N Engl J Med. 1987;317:991.
14. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. Thromb Haemost. 1995;73:87.
15. Reitsma PH. Protein C deficiency: from gene defects to disease. Thromb Haemost. 1997;78:344.
16. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, et al. Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. On behalf of the subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. Thromb Haemost. 1995;73:876.
17. Broekmans AW, Bertina RM. Protein C. In: Poller L (editor). Recent advances in blood coagulation. Volume four. New York Churchill: Livingstone;1985. p.117.
18. Romeo G, Hassan HJ, Staempfli S, et al. Hereditary thrombophilia: identification of nonsense and missense mutations in the protein C gene. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84:2829.
19. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest. 1981;68:1370.
20. Davis MD, Dy KM, Nelson S. Presentation and outcome of purpura fulminans associated with peripheral gangrene in 12 patients at Mayo Clinic. J Am Acad Dermatol. 2007;57(6):944.
21. González Ibarra F, Hernández C, Millán A, y col. Púrpura fulminante causada por *Staphylococcus aureus*: Presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Fac Med UNAM. 2009;52(4).

22. Rojas G, Natan S, Hernández F, y col. Púrpura fulminante pos quimioterapia. Rev. Mex Angiol. 2009;37(1): 23-27.
23. Childers BJ, Cobanov B. Acute infectious purpura fulminans: a 15 years retrospective review of 28 consecutive cases. Am Surg. 2003;69(1):86-90.
24. Kimberly M, Julide T, Robyn G, et al. Púrpura fulminans infecciosa aguda asociada con anesplenia o hipoesplenismo. J Am Acad Dermatol. 2003; 5(1):51-53.
25. Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom J. Modern concepts of the diagnosis and treatment of purpura fulminans. Environ Pathol Toxicol Oncol. 2008;27:191-6.
26. Betrosian A, Berlet T, Agarwal B. Purpura fulminans in sepsis. Am J Med Sci. 2006; 332(6):339-45.
27. Rintala E, Kauppila M, Seppala O, et al. Protein C substitution in sepsis associated purpura fulminans. Crit Care Med. 2000;28(7):2373-8.
28. Kubo K, Chishiro T, Okamoto H, Matsushima S. Purpura fulminans: 7 years consecutive case review in Japan. Kansenshogaku Zasshi. 2009;83(6):639-46.
29. Childers BJ, Cobanov B. Acute infectious purpura fulminans: a 15 years retrospective review of 28 consecutive cases. Am Surg. 2003;69(1):86-90.
30. Roughton M, Agarwal S, Gottlieb LJ. Surgical management of acute infectious purpura fulminans. Burn Care Res. 2011;32(2):231-6.

Correspondencia



Fecha de recepción: 29-3-2011

Fecha de aceptación: 15-4-2011

## Placa hiperpigmentada en la palma de mano de un anciano

### *Hyperpigmented patch in a old man's palm*

**Claudia Ramos,<sup>1</sup> Eberth Quijano,<sup>2</sup> María E. Sanz,<sup>3</sup> Carmen Fuertes,<sup>2</sup>  
Dina Carayhua,<sup>4</sup> Soledad De La Cruz,<sup>1</sup> Héctor Jiménez.<sup>1</sup>**

#### RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente anciano que acude por una placa marrón en la palma de una mano asintomática. Se comprometen posteriormente la otra palma y las plantas de ambos pies. Presenta serología treponémica positiva, dermatitis en banda con infiltrado inflamatorio a predominio de células plasmáticas, tinción argéntica sugerente y respuesta terapéutica por lo que se concluye que se trataba de un cuadro de sífilis secundaria simulando una tina negra.

**Palabras clave.** Sífilis, placa de palma.

#### ABSTRACT

We present the case of an old man who seeks medical care because a brown patch in a hand palm without symptoms. A couple of weeks after that both soles and the other hand has been compromised too. We get a positive luetic serology, band dermatitis with great amount of plasma cells, suggestive silver dye, and therapeutic response. We conclude that the case was a luetic secondarily mimic black tinea.

**Key words.** Syphilis, palm's patch.

#### INTRODUCCIÓN

La sífilis ha sido una de las grandes simuladoras de la dermatología. Se presenta el caso de un adulto mayor que acude por una placa marrón en la palma, que se presenta como una tiña negra, pero que se concluye como secundarismo luético.

#### PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trataba de un paciente anciano varón de 67 años, natural de Piura y procedente del Callao, con estado civil casado, y cesante.

Con antecedentes de neuralgia postherpética y hepatitis viral y de gastritis e hipertensión arterial sin tratamiento. Disfunción eréctil, en tratamiento actual con sildenafil. Como antecedentes quirúrgicos, amigdalectomía, exéresis de pólipos nasales y hemorroidectomía hace dos años. Consumo de alcohol esporádico, niega otros hábitos nocivos.

Acudió al servicio de dermatología por una lesión en piel de la palma de la mano derecha asintomática, que tenía una evolución de dos semanas.

Al examen físico general, se encontró un paciente atlético en buen estado general y con fototipo cutáneo IV. Su piel era en general tibia, elástica e hidratada. Su cabello y uñas estaban conservados.

En la piel de la palma derecha, presentaba una placa poco elevada de color marrón, levemente descamativa, liquenificada de bordes bien definidos, pero festoneados, de aproximadamente 4 centímetros de diámetro. No estaban afectadas otras zonas de la piel ni hubo otra alteración en el examen físico.

Ante esto, en el servicio se plantearon los siguientes diagnósticos clínicos diferenciales: tiña negra, eritema pigmentado fijo, melanosis postinflamatoria, liquen plano pigmentado y enfermedad de Bowen.

En el plan de estudio inicial, se solicitó examen directo de hongos y cultivo. El resultado señaló la presencia de hifas 2+ y, aunque contradictoriamente, el cultivo fue positivo a *Candida sp.* Por ese motivo, se le indicó itraconazol.

1. Médico residente de Dermatología del Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
2. Médico dermatólogo. Servicio de Dermatología, Hospital Daniel A. Carrión. Callao, Perú.
3. Médico dermatopatólogo. Instituto de Patología y Biología Molecular Arias-Stella.
4. Médico anatomopatólogo. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Daniel A. Carrión. Callao, Perú.





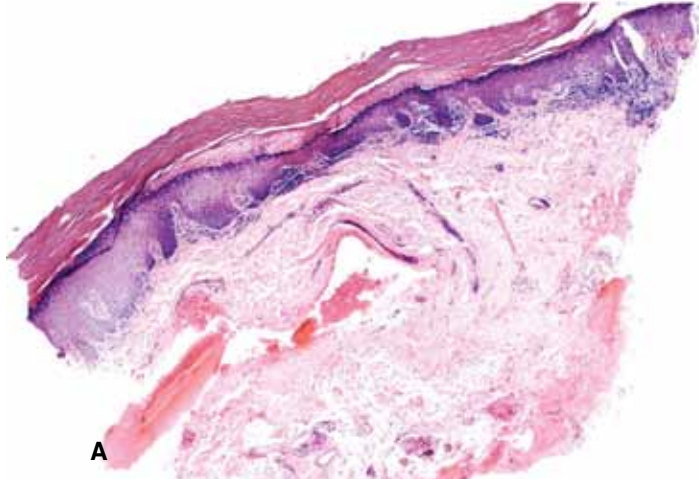
**Figura 1.** Placa descamativas marrón, liquenificada en la palma de la mano.



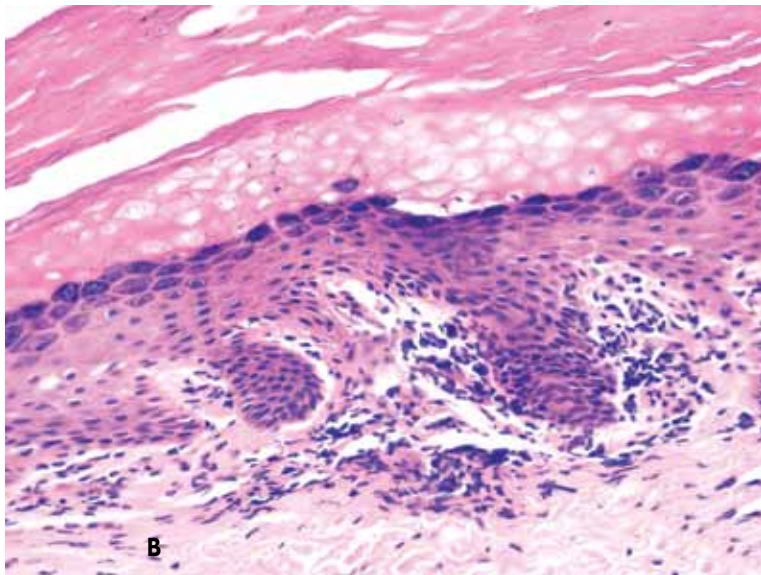
**Figura 2.** Luego de tres semanas de observación, aparece otra lesión similar en la otra mano.



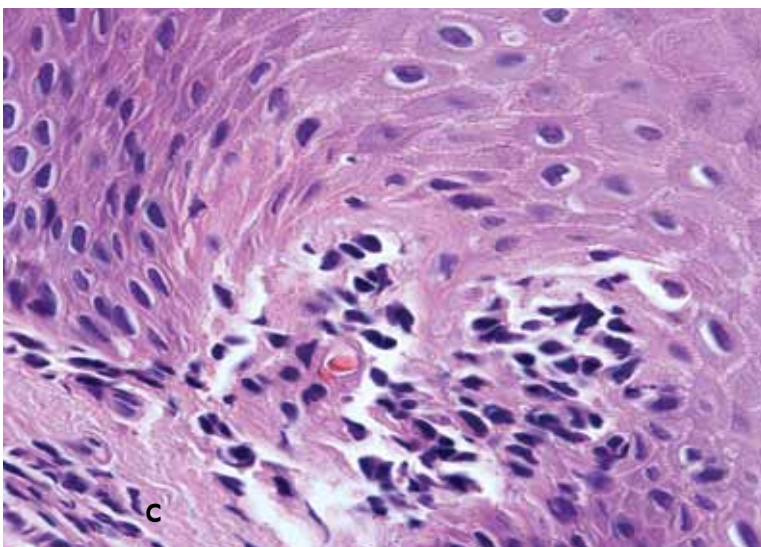
**Figura 3.** Mejoría parcial luego de una semana de recibir la primera dosis de penicilina G benzatínica.



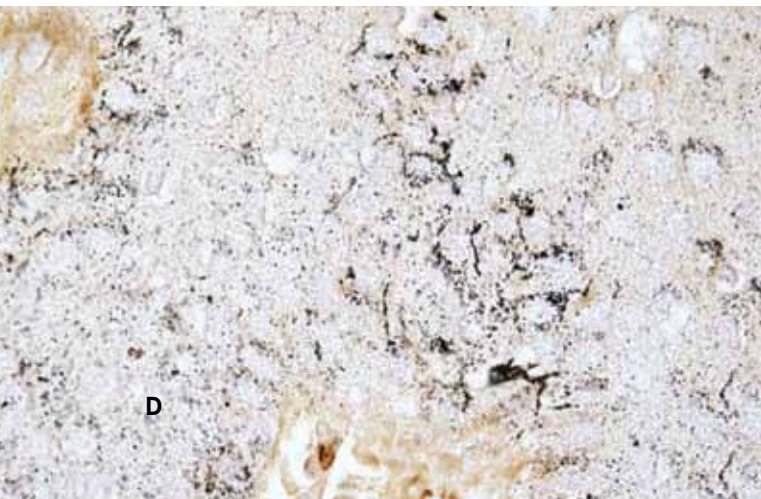
A



B



C



D

Tres semanas después, el paciente regresa a control con otra lesión similar en palma izquierda. Se repitió el examen general y se encontró lesiones similares en la planta de ambos pies, por lo que se tomó una biopsia de piel de la mano.

La histopatología reveló acantosis epidérmica irregular, un infiltrado inflamatorio en banda por zonas más denso, conformado principalmente de células plasmáticas, con exocitosis de las mismas y algo de espongiosis.

Por esto, se solicita: VDRL, que fue de 0 diluciones; MHTP-Abs, que resultó positivo; Elisa para VIH, que fue negativo; hemograma y recuento diferencial, que fueron normales.

Al tener aún una alta la sospecha de secundarismo luético, se le hizo coloración Whartin-Starry a la pieza biopsiada, la que presentó imágenes delgadas, espiraladas y otras puntiformes en zona cercana a la capa basal y que se disponía en la unión de los queratinocitos. Esto no es contundente, pero sí muy sugerente de presencia de treponemas.

Se decidió administrar penicilina G benzatínica, 2 400 000 unidades semanales, por tres semanas. A la semana de la primera dosis, ya se podía notar una mejoría de más de 50% de las lesiones recientes.

Con la sospecha clínica, la presunción histopatológica y la respuesta terapéutica se llegó a la conclusión de que se trataba de una sífilis que simulaba una tiña negra.

## DISCUSIÓN

La sífilis ha sido una de las más grandes imitadoras de la dermatología. Esta enfermedad de transmisión sexual, causada por el *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, invade casi todos los órganos del cuerpo, pero las manifestaciones cutáneas son las más fácilmente reconocibles.<sup>1</sup>

Su historia natural presenta varios estadios, que se denominan sífilis primaria, secundaria, latente y tardía.<sup>2</sup>

La sífilis secundaria es el estadio más florido clínicamente y se da por la amplia diseminación del treponema en todo el cuerpo del infectado.<sup>3</sup> Se produce en 85% de los casos, luego de tres a doce semanas del estadio primario, pero puede coexistir con el chancho duro.<sup>1</sup>

**Figura 4.** A y B) Vista panorámica, se aprecia infiltrado en banda (hematoxilina-eosina). C) Infiltrado inflamatorio a predominio de células plasmáticas, con exocitosis de las mismas (hematoxilina-eosina). D) Tinción de Whartin-Starry (1000x), nótese las estructuras filiformes tenidas, cercanas a la unión dermo-epidérmica en la zona intercelular.

De 85% a 90% de los pacientes en estadio de sífilis secundaria presentan lesiones cutáneas que son diagnósticas. Entre ellas, la más característica es la roséola sifilítica, que se caracteriza por máculas eritematosas no pruriginosas que comprometen el tronco y las extremidades, incluso en palmas y plantas. Otros cuadros de secundarismo son el condiloma lata, las sífilides elegantes, la sífilis nodular, la sífilis secundaria mucosa, la alopecia parchada sifilítica, la sífilis maligna. También se dan lesiones foliculares, liquenoides y pustulosas.<sup>5</sup>

El secundarismo sifilítico se acompaña de adenopatía generalizada no dolorosa, no adherida en 80% de los casos. Además, frecuentemente se presentan síntomas generales no característicos, como malestar general, astenia, anorexia, fiebre leve, cefalea, meningismo, artralgias, mialgias, faringitis y odinofagia.<sup>6</sup>

Otros órganos que se comprometen son los ojos (iritis, uveítis, coriorretinitis y trombosis de la vena central de la retina), los riñones (glomerulonefritis membranosa aguda y síndrome nefrótico reversible con penicilina), el hígado (hepatitis), el estómago (ulceraciones o pólipos), los oídos (hipoacusia sensorineural bilateral y progresiva) y la sangre (anemia, leucocitosis, linfopenia relativa).<sup>7</sup>

El secundarismo dura de dos a doce semanas, con o sin tratamiento antibiótico.<sup>8</sup>

Para el diagnóstico se requiere una clínica sospechosa y serología positiva, ya que tanto pruebas treponémicas y no treponémicas tienen cerca de 100% de sensibilidad en este estadio clínico. El VDRL usualmente es mayor de 1/32.<sup>9</sup> Debe tenerse en cuenta el fenómeno de zona que da falsos negativos, que se dan en menos de 1%, como fue el caso del paciente presentado, en el que la sospecha permite solicitar diluciones, para obtener resultados más fidedignos.<sup>1</sup>

La histopatología puede ayudar en casos de duda diagnóstica. Se basa en alteraciones típicas, coloración argéntica positiva (Whartin-Starry, con sensibilidad entre 31% y 70%) y de la inmunohistoquímica (sensibilidad cercana a 100%), que supera a la PCR (sensibilidad de 40% a 80% de los casos).<sup>10</sup>

Las alteraciones epidérmicas usuales que se halladas en la histopatología son: hiperplasia epidérmica psoriasiforme, espongirosis, degeneración vacuolar de la capa basal, exocitosis de linfocitos, paraqueratosis por parches o amplia, pueden haber abscesos neutrofílicos intracorneales, queratinocitos necróticos dispersos pueden verse.<sup>11</sup> Sin embargo en ocasiones la epidermis es normal.<sup>12</sup>

Las alteraciones dérmicas usuales son las más características, sobre todo el infiltrado inflamatorio perivascular-perianexial y frecuentemente liquenoide con celularidad linfocitaria y linfocitocitaria, rica en células plasmáticas (pueden estar ausentes en 28%) más denso en dermis superficial y la endarteritis obliterante (en 50% a 80% de veces).<sup>13</sup>

Por último hay que recordar que en la sífilis secundaria los treponemas muestran una distribución epiteliotropa, en la interfase entre epidermis y dermis, en la zona intercelular del epitelio, como se vio en la tinción de nuestro paciente.

Este caso es relevante porque nos enseña que se debe sospechar sífilis siempre ante lesiones sugestivas incluso en grupos etarios poco usuales y que la relación medico paciente es una valiosa arma durante la anamnesis durante la entrevista del paciente para poder llegar al diagnóstico correcto de manera oportuna.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaimes N, Gaviria M, Orozco B, Restrepo R. Sífilis atípica: presentación de un caso. *Univ Med Bogotá*. 2009;50(1):119-125.
2. Leão JC, Gueiros LA, Porter SR. Oral manifestations of syphilis. *Clinics*. 2006;61(2):161-6.
3. Díaz MG, Carbó E, Guardati MV, Reyes MA, Weidmann J, Eletti M, Iribas JL. Sífilis secundaria en cavidad oral. Reporte de dos casos. *Rev Argent Dermatol*. 2008;89:237-241.
4. Bell-Smythe A, Zerpa O, Ferreira M, Oliver M, Reyes O. Sífilis secundaria nodular. *Dermatol Venezol*. 2004;42(3):48-50.
5. Cancela R, Vargas S. "Rupia sifilítica" una manifestación poco frecuente de sífilis secundaria. Comunicación de un caso en un paciente con VIH. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2004;13(2):110-113.
6. Regazzi J, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamiento e controle. *An Bras Dermatol*. 2006;81(2):111-26.
7. Allevato M, Julián P, Cabrera H. Sífilis secundaria con compromiso ocular. *Folia Dermatol. Peru* 2007;18(1):37-41
8. Baniandrés O, Nieto O, Moya L, Carrillo R, Harto A. Sífilis secundaria nodular en paciente VIH positivo simulando linfoma cutáneo. *An Med Interna* 2004; 21(5):241-243.
9. Quattordio L, Milani P, Milani H. Diagnóstico serológico de sífilis. Correlación de resultados según técnicas disponibles en el laboratorio. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2004;38(3):301-6.
10. Perna C, Cuevas J. Inmunohistoquímica de *Treponema pallidum* en biopsias con diagnóstico de sífilis. 10.º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. Ponencia 2037.
11. Martín-Esquerra, Fernández-Casado, et al. *Treponema pallidum* distribution patterns in mucocutaneous lesions of primary and secondary syphilis and immunohistochemical and ultrastructural study. *Human Pathol*. 2009;40:624-630.
12. Elder, Elenitsas, Johnson, Ioffredas, Miller, Miller. *Lever's histopathology of the skin*. 2nd edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p.195-197.
13. Carrada-Bravo. Imágenes de patología clínica. El diagnóstico de laboratorio de la sífilis. *Rev Mex Patol Clin*. 2003;50(2):82-96.

Correspondencia:  
Claudia Ramos. Jr. Río Huaura 236-2do piso. Pueblo Libre.  
clacrr@hotmail.com

Fecha de recepción: 19-4-2011  
Fecha de aceptación: 28-4-2011

# TEST DE AUTOEVALUACIÓN 23

**Dr. Leonardo Sanchez-Saldaña**

Las respuestas del test de AUTOEVALUACIÓN 23 será publicada en Dermatol Peru 2011;21(3).

- 1. La piel es una estructura compleja y de múltiples funciones, es el órgano más grande del cuerpo, su superficie llega a:**
  - a. 0,5 m<sup>2</sup>.
  - b. 1 m<sup>2</sup>.
  - c. 2 m<sup>2</sup>.
  - d. 3 m<sup>2</sup>.
  - e. 5 m<sup>2</sup>.
- 2. El peso de la piel representa:**
  - a. 5% del peso total de un adulto.
  - b. 10% del peso total de un adulto.
  - c. 30% del peso total de un adulto.
  - d. 40% del total del peso de un adulto.
  - e. 60% del peso total de un adulto.
- 3. ¿Cuál afirmación no es cierta en relación a la piel como barrera cutánea?**
  - a. Mantiene el medio interno.
  - b. Se opone a las pérdidas hidropoteicas.
  - c. Protege de las agresiones físicas.
  - d. No protege de las agresiones microbio-lógicas.
  - e. Protege contra la radiación ultravioleta.
- 4. La piel en relación con la homeoterma corporal: ¿cuál enunciado no es cierto?**
  - a. Conserva el calor, por vasoconstricción.
  - b. Conserva el calor mediante su estructura anatómica aislante (hipodermis).
  - c. Enfía por vasodilatación.
  - d. Enfía el organismo por evaporación del sudor.
  - e. Regula la inmunovigilancia y síntesis de vitamina D.
- 5. ¿Cuál de las siguientes estructuras no deriva del ectodermo?**
  - a. Melanocitos.
  - b. Epidermis.
  - c. Unidades pilosebáceas apocrinas.
  - d. Glándulas sudoríparas ecrinas.
  - e. Uñas.
- 6. ¿Cuál de las siguientes estructuras se origina del neuroectodermo?**
  - a. Melanocitos.
  - b. Nervios.
  - c. Receptores sensoriales especializados.
  - d. Son ciertas b y c.
  - e. Son ciertas a, b y c.
- 7. ¿Cuál de las siguientes estructuras no se origina del mesodermo?**
  - a. Células de Langerhans.
  - b. Melanocitos.
  - c. Vasos sanguíneos.
  - d. Lipocitos.
  - e. Fibroblastos.
- 8. Los melanocitos aparecen en el feto a las:**
  - a. 7 semanas.
  - b. 11 semanas.
  - c. 14 semanas.
  - d. 16 semanas.
  - e. 18 semanas.
- 9. En el feto, la multiestratificación de la epidermis se desarrolla a la:**
  - a. Semana 7.
  - b. Semana 9.
  - c. Semana 11.
  - d. Semana 16.
  - e. Semana 18.
- 10. La epidermis está constituida por las siguientes células; excepto:**
  - a. Queratinocitos.
  - b. Melanocitos.
  - c. Células de Langerhans.
  - d. Fibroblastos.
  - e. Células de Merkel.
- 11. Los queratinocitos constituyen el:**
  - a. 90% de las células de la epidermis.
  - b. 60% de las células de la epidermis.
  - c. 30% de las células de la epidermis.
  - d. 5% de las células de la epidermis.
  - e. 0,1% de las células de la epidermis.
- 12. El origen embriológico de la dermis es:**
  - a. Cresta neural.
  - b. Ectodermo.
  - c. Mesodermo.
  - d. Germen epitelial primario.
  - e. Neuroectodermo.
- 13. La capa más externa del tegumento cutáneo es:**
  - a. Estrato espinoso.
  - b. Estrato generatriz o basal.
  - c. Estrato granuloso.
  - d. Estrato córneo.
  - e. Estrato lúcido.
- 14. ¿Cuál de los siguientes enunciados es falso?**
  - a. Los melanocitos constituyen 40% de las células de la epidermis.
  - b. La capa basal esta constituida por una sola hilera de células cilíndricas que asientan sobre la membrana basal o unión dermoepidérmica.
  - c. Las células basales son consideradas las células troncales de la epidermis.
  - d. Las células basales por división o mitosis da origen a las células de las capas suprayacentes.
  - e. Las tonofibrillas son las responsables de la eosinofilia de las capas suprabasales.
- 15. ¿Qué afirmación no es cierta en relación a la capa espinosa?**
  - a. Compuesta de 5 a 10 hileras de células poliédricas, según la región del cuerpo.
  - b. Representa un compartimiento de diferenciación preterminal.
  - c. Los puentes intercelulares confiere a su superficie aspecto espinoso.
  - d. El espacio intercelular esta ocupado por una sustancia cementante llamado glucocáliz.
  - e. El glucocáliz contiene glucoproteínas, y lipoproteínas que le dan cohesión intercelular.
- 16. La capa córnea debe asegurar la siguiente función:**
  - a. Ofrecer a la vez rigidez y suficiente flexibilidad para no fisurarse durante los movimientos.
  - b. Ser impermeable tanto para los fluidos internos como externos.
  - c. Oponerse a la penetración de moléculas exógenas.

- d. Todas las anteriores son correctas.  
e. Son correctas a y c.
- 17. En la placa desmosómica se identifica la proteína:**
- Desmoplaquina.
  - Actina.
  - Placaglobina.
  - Vinculina.
  - Son correctas a y c.
- 18. Las uniones de cohesión por excelencia en la epidermis son:**
- Las brechas o gaps.
  - Las adhesinas.
  - Los desmosomas.
  - Las conexinas.
  - Los tonofilamentos.
- 19. ¿Cuál de los siguientes enunciados es falso?**
- Los hemidesmosomas forman parte de la unión de los queratinocitos del estrato espinoso.
  - La desmogleína-3 es el antígeno del pénfigo vulgar.
  - La desmogleína-1 es el antígeno del pénfigo foliáceo y fogo selvagen.
  - La cohesión entre los queratinocitos está asegurada por las proteínas pertenecientes a la familia de las cadherinas.
  - Los hemidesmosomas forman parte integrante de la zona de la membrana basal.
- 20. La función primordial de los queratinocitos desde el punto de vista anatómico es:**
- Sintetizar queratinas.
  - Formar la capa córnea.
  - Formar el citoesqueleto.
  - Formar la matriz amorfa interfilamentosa.
  - Todas las anteriores.
- 21. Con respecto a la epidermis se puede afirmar:**
- Está ricamente vascularizada.
  - Carece de terminaciones nerviosas libres.
  - Se une a la dermis por la membrana basal.
  - Se encuentra abundantes macrófagos.
  - El tipo de células predominantes son los fibroblastos.
- 22. La proteína más abundante en la dermis es:**
- Colágeno.
  - Queratina.
  - Filagrina.
  - Cadherina.
  - Desmogleína.
- 23. El nombre de estrato espinoso de la epidermis se debe a:**
- La presencia de los cuerpos de Odland.
  - La presencia de los desmosomas, que se observan como puentes intercelulares.
  - La presencia de los gránulos de queratohialina.
  - La abundancia de proteínas.
  - Ninguna de las anteriores.
- 24. Las organelas distintivas del estrato granuloso son:**
- Los corneocitos.
  - Los queratinosomas.
  - Los gránulos de queratohialina.
  - Las ceramidas.
  - La tubulina.
- 25. ¿Cuál afirmación no es cierta?**
- Los queratinocitos constituyen la mayor parte de la epidermis.
  - Su función primordial es sintetizar eumelanina.
  - Forma la barrera epidérmica.
  - Sintetiza una serie de queratinas.
  - El producto final de la queratinización es la capa córnea.
- 26. ¿En cuál de las siguientes entidades la síntesis de involucrina está aumentada?**
- Psoriasis.
  - Dermatitis seborreica.
  - Eczema crónico alérgico.
  - Dishidrosis.
  - Liquen plano.
- 27. Se entiende por tránsito epidérmico:**
- El tiempo que tarda la queratosis actínica a convertirse en carcinoma epidermoide.
  - El ciclo piloso que pasa de la fase catágeno-telógeno-anágeno.
  - Tiempo que tarda en regenera la lámina ungueal.
  - El tiempo que tarda en migrar un queratinocito desde el estrato basal al estrato córneo.
  - El tiempo que tarda en absorberse un fármaco por la piel.
- 28. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierto respecto a la epidermopoyesis?**
- Las células basales, mitóticamente activas, tiene un ciclo que dura de 200 a 400 horas.
  - La proliferación de las células basales está regulada de acuerdo con el espesor de la epidermis.
  - La diferenciación hasta llegar a la capa granulosa abarca 14 días.
  - Las citocinas y los factores de crecimiento implicados en la epidermopoyesis no son producidos por los queratinocitos.
  - El control de toda la cinética celular depende de distintas moléculas, una estimuladoras y otras inhibitoras de la síntesis de ADN.
- 29. ¿Cuál afirmación no es cierta en relación a los melanocitos?**
- La función consiste en fabricar un pigmento de color castaño-negro.
  - Los melanocitos representan alrededor de 5% de las células epidérmicas.
  - El melanocito tiene un origen mesodérmico.
  - El melanocito se ubica generalmente a nivel de la capa basal epidérmica.
  - Los melanocitos se ubican en el folículo piloso.
- 30. La melanina tiene una acción:**
- Fotoprotectora.
  - Sintetizar vitamina D.
  - Dispersar y absorber las radiaciones ultravioleta.
  - Todos los anteriores.
  - Son ciertas a y c.
- 31. La melanogénesis tiene lugar en el:**
- Melanocito.
  - Queratinocito.
  - Melanosoma.
  - Melanoblasto.
  - Lisosoma.
- 32. Durante las etapas de la melanogénesis, dentro del queratinocito se produce:**
- Formación de melanosomas.
  - Mecanización de los melanocitos.
  - Transporte de los melanosomas.
  - Degradación de los melanosomas.
  - Transferencia de melanosomas.
- 33. La formación de melanosomas se produce dentro de los:**
- Melanocitos.
  - Queratinocitos.
  - Células dendríticas.
  - Melanoblastos.
  - Gránulos de queratohialina.

- 34. El principal estímulo de la melanogénesis es:**
- La ACTH.
  - Los queratinocitos.
  - Los rayos infrarrojos.
  - La radiación ultravioleta.
  - Las radiaciones visibles.
- 35. ¿Cuál de los siguientes enunciados es falso?**
- Las células de Langerhans representan entre 2% y 5% del total de la población de las células de la epidermis.
  - Las células de Langerhans derivan de células precursoras originadas en la médula ósea.
  - Las células de Langerhans es la célula neuroendocrina de la piel.
  - El fibroblasto representa la célula principal y característica de todos los tejidos conectivos.
  - En el vitíligo existe disminución adquirida y progresiva del número de melanocitos.
- 36. ¿Cuál de las siguientes células no se encuentra en la capa basal?**
- Queratinocito.
  - Melanocito.
  - Células de Merkel.
  - Células de Langerhans.
  - Ninguna de las anteriores.
- 37. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta?**
- La estructura estratificada de la epidermis corresponde a diferentes estadios de diferenciación.
  - La capa espinosa es la célula blástica de la epidermis.
  - Las células de Langerhans desempeñan un importante papel en el sistema inmunológico.
  - El melanocito es la única célula en la epidermis que tiene equipamiento enzimático para sintetizar melanina.
  - La capa córnea es la estructura protectora de la piel.
- 38. La función barrera de la piel reside fundamentalmente en:**
- El estrato basal.
  - En el estrato espinoso.
  - En la capa córnea.
  - En la unión dermoepidérmica.
  - En la dermis.
- 39. La membrana basal se encuentra:**
- En la unión de la capa córnea con el estrato granuloso.
  - En la unión entre el estrato espinoso con el estrato basal.
  - Entre la dermis papilar y dermis reticular.
  - Entre la dermis y el tejido celular subcutáneo.
  - En la unión dermoepidérmica.
- 40. La principal función de la membrana basal es:**
- Producción de vitamina D.
  - Andamiaje estructural.
  - Vigilancia inmunológica.
  - Formar la capa barrera de la piel.
  - Neuroendocrina.
- 41. La proteína que más abunda en la dermis es:**
- Colágeno.
  - Queratina.
  - Fibronectina.
  - Laminina
  - Selectina.
- 42. La parte más importante para llegar al diagnóstico de eczema alérgico de contacto es:**
- La anamnesis.
  - La exploración física.
  - La biopsia cutánea.
  - Las pruebas de parche.
  - Las pruebas de provocación.
- 43. Los gránulos de Birbeck se encuentra en:**
- Los queratinocitos.
  - Los melanocitos.
  - Las células de Merkel.
  - Los fibroblastos.
  - Las células de Langerhans.
- 44. ¿Cuál de los estratos de la epidermis se compone de una sola hilera de células?**
- Capa córnea.
  - Estrato basal.
  - Estrato espinoso.
  - Estrato granuloso.
  - Estrato lúcido.
- 45. Los melanosomas son:**
- Organelas citoplasmáticas de los queratinocitos.
  - Organelas nucleares de los melanocitos, que producen melanina.
  - Organelas citoplasmáticas de los me-
- lanocitos, que sintetizan melanina.
- d. Organelas citoplasmáticas de los melanocitos encargadas de la transferencia de melanina.
- e. Organelas citoplasmáticas de los queratinocitos encargadas de la destrucción de melanina.
- 46. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación con la dermis?**
- Representa un tejido conectivo diferenciado constituido por células, fibras y sustancia fundamental amorfa.
  - La dermis es una estructura avascular y celular.
  - La dermis como los cimientos de una casa, sostiene la piel y le da forma.
  - La dermis está constituido por dos tipos de fibras: colágenas y elásticas.
  - La sustancia fundamental amorfa es un material que llena los espacios entre los componentes fibrosos y celulares de la dermis.
- 47. ¿Cuál de las siguientes estructuras no deriva del ectodermo?**
- Epidermis.
  - Pelo.
  - Uña.
  - Células de Langerhans.
  - Folículo pilosebáceo.
- 48. La dermis representa un tejido conectivo diferenciado y está constituido por:**
- Células.
  - Fibras.
  - Sustancia fundamental.
  - Todas las anteriores.
  - Por a y b.
- 49. El elemento constitutivo básico de la hipodermis es:**
- Adipocito.
  - Colágeno.
  - Sustancia fundamental.
  - Tejido conectivo.
  - Lipoma.
- 50. La inflamación del tejido celular subcutáneo se presenta como:**
- Dermatitis espongíotica.
  - Vasculitis de medianos vasos.
  - Dermatitis de interfase.
  - Paniculitis.
  - Perianexitis.

# HOJA DE RESPUESTAS

## TEST DE AUTOEVALUACION 23

Dermatol Peru 2011; 21(2):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
a	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## RESPUESTAS

TEST DE AUTOEVALUACIÓN 22 Dermatol Peru 2011; 21(1)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25  
D C D A E C E E B C E E C E D C E C A E A D B C E

26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50  
D E E D A C E B A C E E C C E D E D E D A D D E E

## RESPUESTAS

LIQUEN PLANO Dermatol Peru 2011; 21(1)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30  
E D C E B B A C E B D E E E E B C A A E E E B B D A C A D A



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