

Medicina CUTÁNEA

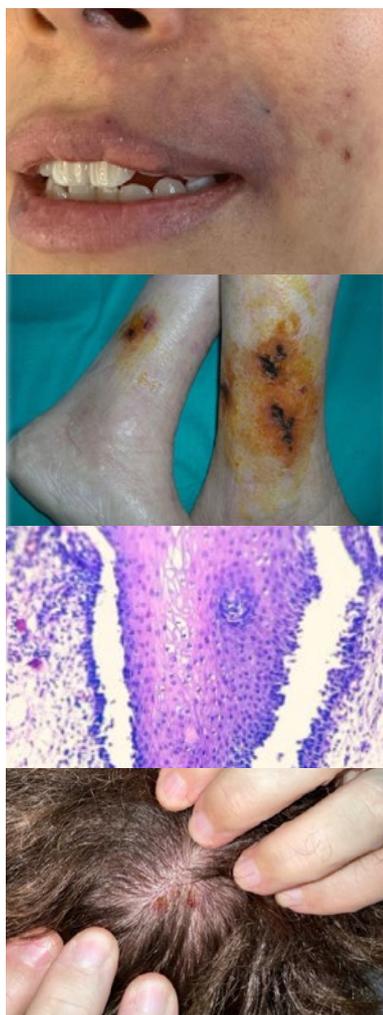
Ibero-Latino-Americana



ÓRGANO DE DIFUSIÓN DEL COLEGIO IBERO-LATINO-AMERICANO DE DERMATOLOGÍA

www.MedicinaCutanealA.com

Volumen 50, No. 3, Septiembre-Diciembre 2022



EDITORIAL

- 111 **Una exitosa gestión bajo el escenario de mayor incertidumbre en la historia del CILAD**

Horacio Cabo

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 114 **Tratamiento oportuno de las complicaciones vasculares por relleno de ácido hialurónico: ruta crítica y pronóstico**

Valeria Álvarez-Rivero y Daniel Alcalá-Pérez

- 121 **Linfomas cutáneos primarios: frecuencia relativa de 116 casos en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina**

Melisa Corball, Carla Romagnoli, Emilia Vilchez, Marta Villarreal, María Kurpis y Alejandro Ruiz-Lascano

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 129 **El papel de los inhibidores de JAK en la alopecia areata: revisión de la literatura**

Alba Cicero-Casarrubias y Óscar Muñoz-Moreno-Arrones

- 138 **Manifestaciones cutáneas en patologías endocrino-metabólicas**

Néstor Segurado-Tostón, Ana M. Moncada-Ventura, Leonor Revelles-Peñas, Marta González-de Arriba y Manuela Yuste-Chaves

CASOS CLÍNICOS

- 151 **Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea. Reporte de caso y revisión de la literatura**

Roberto Enriquez-Moo, Sagrario Hierro-Orozco, Valeria L. Díaz-Molina, Claudia L. Shoup-Fierro y Violeta Ordóñez-Espinosa

- 158 **Enfermedad del injerto contra el huésped aguda cutánea refractaria, luego de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas**

Carla Romagnoli, María P. Gaggino, María V. Díaz, Enrique Valente y María Kurpis

- 164 **Melanoma verrugoso con presentación clínica similar a queratosis seborreica: reporte de un caso**

Eliana G. Astronave, María P. Gaggino, Enrique Valente, María Kurpis y Alejandro Ruiz-Lascano

- 168 **Reporte de un caso de pénfigo vulgar gatillado por vacunación contra la COVID-19 y revisión de la literatura**

Karen Ginzburg, Olga Forero, María E. Candiz, Esteban Maronna y Viviana Leiro



PERMANYER

www.permanyer.com

Medicina CUTÁNEA

Ibero-Latino-Americana



ISSN: 0210-5187

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DEL COLEGIO IBERO-LATINO-AMERICANO DE DERMATOLOGÍA

www.MedicinaCutaneaLA.com

Volumen 50
Número 3
Septiembre-Diciembre 2022

Fundadores

Rubén David Azulay, Orlando Cañizares, Hernán Corrales Padilla, Francisco da Cruz Sobral, Luciano Domínguez Soto, José Gay Prieto, David Grinspan, Francisco Kerdel-Vegas, Antar Padilha Gonçalves, Joaquín Piñol Aguadé, Juan di Prisco, Augusto Salazar Leite

Comité Editorial

Editores

María Ivonne Arellano-Mendoza
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga,
Ciudad de México, México
Alba Cicero Casarrubias
Torre Médica Dalinde,
Ciudad de México, México
José L. López Esteban
Hospital Universitario Fundación Alcorcón,
Universidad Rey Juan Carlos, Madrid
Coordinadores
José L. López Esteban
Carlos F. Gatti
Francisco Camacho
Ana Kaminsky
Fernando Stengel
Martin Sanguenza
Luis Requena

Margarita Larralde
Eulalia Baselga
José Barba Gómez
Manuel Ángel Rodríguez
Horacio Cabo
Jorge Ocampo Candiani
Redactores Jefes
Antonio Rondón Lugo¹
Enrique Uraga
Ricardo Pérez Alfonso
Ayudantes de Redacción
Silvio Alencar Marqués
José Juan Pereyra
Mercedes Florez White
Comité editorial
Vicente García-Patos Briones
Hospital Universitario Vall d'Hebron,
Universidad Autónoma de Barcelona,
Barcelona

Jesús Gardeazábal García
Hospital Universitario Cruces,
Barakaldo, Bizkaia, España
Antonio Guillabert Vidal
Hospital de Granollers,
Granollers, España
Enrique Herrera Ceballos
Hospital Universitario Virgen de La Victoria,
Universidad de Málaga,
Málaga, España
Rosa M. Martí Laborda
Hospital Universitari Arnau de Vilanova
de Lleida, Universidad de Lleida,
Lleida, España
António A. Guerra Massa
Clinica dermatológica Dr. António Massa,
Porto, Portugal

J. Carlos Moreno Jiménez
Córdoba, España
Luis Puig Sanz
Hospital de La Santa Creu i Sant Pau,
Barcelona, España
Eduardo Silva-Lizama
Clinica Dermatológica, facultad de Medicina,
Universidad Mariano Gálvez,
Ciudad de Guatemala, Guatemala
María J. Tribó Boixareu
Hospital del Mar, Barcelona
Juan José Vilata Corell
Cliniderma S.L. Clínica de Dermatología
y Venereología, Valencia
Maria del C. Rodríguez -Cerdeira
Hospital Vithas Nuestra Sra. de Fátima,
Universidad de Vigo,
CHUVI, Vigo

Comité Asesor

Argentina

Emilia N. Cohen Sabban
Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari,
Universidad de Buenos Aires,
Buenos Aires
Javier E. Consigli
Universidad Nacional de Córdoba
Universidad Católica de Córdoba,
Córdoba
Carlos F. Gatti
Instituto de Medicina Cutánea, Buenos Aires
Patricia A. Troielli
Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires
Ana Kaminsky
Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires
Fernando M. Stengel
Buenos Aires Skin, Buenos Aires
Margarita Larralde
Hospital Alemán Hospital Ramos Mejía,
Buenos Aires
Horacio Antonio Cabo
Práctica privada, Buenos Aires
Bolivia
Jaime Soto
Derma Láser - FUNDERMA,
Santa Cruz de la Sierra
Brasil
Alice de Oliveira de Avelar Alchorne
Universidade Nove de Julho - UNINOVE,
São Paulo
Maurício Mota de Avelar Alchorne
Universidade Nove de Julho - UNINOVE,
São Paulo
Marcia Ramos E. Silva
Universidade Federal Do Rio de Janeiro,
Rio de Janeiro
Denise Steiner Reis Longhi
Universidade Mogi Das Cruzes, São Paulo
Silvio Alencar Marqués
Universidade Estadual Paulista, São Paulo
Chile
Iván Jara Padilla
Clinica Santa María, Santiago
Montserrat Molgó Novell
Departamento de Dermatología,
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad
Católica de Chile, Santiago

Colombia

Juan G. Chalela Mantilla
Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá
Evelyne Halpert
Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá
Alfredo Abreu Daniel
Hospital Docente Clínico Quilúrico
"Comandante Manuel Fajardo", La Habana
Ecuador
Oswaldo P. Freire Murgueyito
Hospital de Especialidades Carlos Andrade
Marín, Quito
Julio E. Baños Arévalo
Clinica Privada, San Salvador
España
Enrique Herrera Ceballos
Hospital Universitario Virgen de La Victoria,
Universidad de Málaga, Málaga, España
José C. Moreno Giménez
Córdoba, España
José L. López Esteban
Hospital Universitario Fundación Alcorcón,
Universidad Rey Juan Carlos, Madrid
Eulalia Baselga
Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona
Jesús Gardeazábal García
Hospital Universitario Cruces,
Barakaldo, Bizkaia
Maria del C. Rodríguez -Cerdeira
Hospital Vithas Nuestra Sra. de Fátima,
Universidad de Vigo, CHUVI, Vigo
Esteban Daudén
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid
Rafa Botella
Hospital Universitario de la Fe, Valencia
Yolanda Gilaberte
Hospital Miguel Servet, Zaragoza
Julián Conejo-Mir Sánchez
Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Universidad de Sevilla, Sevilla
Vicente García Patos Briones
Hospital Universitario Vall d'Hebron,
Universidad Autónoma de Barcelona
Estados Unidos
Mercedes Florez
"Herbert Wertheim" College of Medicine,
University Park, Florida

Guatemala

Patricia E. Chang Way
Paseo Plaza Clinic Center, Hospital General de
Enfermedades IGSS, Ciudad de Guatemala
Walter E. Morales
Clinica Privada, Ciudad de Guatemala
Eduardo Silva Lizama
Clinica Dermatológica, Facultad de Medicina,
Universidad Mariano Gálvez,
Ciudad de Guatemala
Honduras
Jorge A. López González
Hospital Leonardo Martínez Valenzuela,
Hospital Bendaña #222, San Pedro Sula
José Silverio Morales
Hospital Leonardo Martínez Valenzuela,
Hospital Bendaña #222 / Práctica privada,
San Pedro Sula
México
Minerva Gómez Flores
Hospital Universitario Universidad Autónoma de
Nuevo León, Nuevo León
Fernán Jurado Santa Cruz
Centro dermatológico "Dr. Ladislao de La
Pascua", Ciudad de México
Jorge Ocampo Candiani
Servicio de Dermatología, Hospital Universitario
Dr. José E. González, Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Nuevo León,
Nuevo León
Julio C. Salas-Alanis
Instituto Dermatológico de Jalisco, Jalisco
José F. Barba Gómez
Clinica Privada, Ciudad de México
María I. Arellano Mendoza
Hospital General de México "Dr. Eduardo
Liceaga", Ciudad de México
Alba Cicero Casarrubias
Torre Médica Dalinde, Ciudad de México
José Fernando Barba Gómez
Práctica privada, Ciudad de México
Nicaragua
Luz Salvadora Cantillo Olivarez
Instituto de Dermatología, Cosmología
y Alergia, Central Hospital Vivian Pellas,
Managua

Paraguay

Arnaldo Aldama Caballero
Hospital de Clínicas, Asunción
Lourdes Bolla
Universidad Nacional de Asunción,
San Lorenzo
Elisa Isabel Cubilla de Guzmán
Dermaclínica, Asunción Perú
Rosalía Angélica Ballona Chambergó
Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña,
Lima
Portugal
António Augusto Guerra Massa
Clinica dermatológica Dr. António Massa,
Porto, Portugal
República Dominicana
Edelmira Bonilla Rivas
Instituto dermatológico y Cirugía de Piel
"Dr. Huberto Bogaert", Santo Domingo
Uruguay
Liliana Calandria
Clinica Privada, Montevideo
Pera Piroto
Hospital Central de Las Fuerzas Armadas de
Uruguay - Clinica Privada, Montevideo
Venezuela
Jaime Piquero-Martín
Instituto de Biomedicina/ Clinica Sanatrix,
Caracas
Elda Giansante
Servicio de Dermatología,
Hospital Universitario de Caracas,
Universidad Central de Venezuela, Caracas
Raul Fachin Viso
Instituto Privado de Dermatología, Caracas
Ricardo Miguel Pérez Alfonso
Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit",
Hospital Vargas, Universidad Central de
Venezuela, Clínica El Ávila, Caracas

Una exitosa gestión bajo el escenario de mayor incertidumbre en la historia del CILAD

A successful management under the scenario of greatest uncertainty in the history of CILAD

Horacio Cabo

Presidente Pasado del Colegio Ibero-latinoamericano de Dermatología (CILAD) (Período 2018-2022), Buenos Aires, Argentina

El 18 de noviembre de 2018, durante la reunión de asamblea ordinaria que se realizó en el marco del XXII Congreso Ibero-Latinoamericano de Dermatología (CILAD), Sao Paulo 2018, tomé la responsabilidad de presidir la junta directiva del CILAD que se encargaría de dirigir la institución por los siguientes dos años. El Dr. Ricardo Pérez Alfonzo había hecho un notable trabajo en sus dos años de gestión. El colegio iba por un camino de sólido de crecimiento.

El grupo designado para acompañarme en esta tarea fue minuciosamente elegido con base en sus capacidades y su relación con la institución. Los objetivos que seguir estuvieron vinculados a la continuidad y consolidación en los proyectos que se venían realizando hasta ese momento, y la creación de nuevos espacios académicos que permitieran el desarrollo de la especialidad.

El 2019 fue nuestro primer año de trabajo y comenzó con la celebración del tradicional cóctel del CILAD, en el marco del congreso anual de la *American Academy of Dermatology* (AAD) (celebrado en marzo, en Washington DC). Posteriormente se relanzó el congreso CILAD de residentes denominado *Latinaderm Excellence* (junio, Lima) bajo la conducción de los doctores Jorge Ocampo Candiani y Mariel Isa Pimentel. Unos meses después, en septiembre, y bajo la conducción de los doctores Antonio Guzmán Fawcett, Emma Guzmán y Adriana González, se llevó a cabo la 6.ª edición del Programa de Asistencia Médica y

Educativa (PRAMED) del CILAD, en la ciudad de Encarnación, Paraguay, donde se vieron más de 800 pacientes en una zona carenciada. Ese mismo año se trabajó en dos eventos muy importantes: la 3.ª edición del Congreso Latinoamericano de Dermatoscopia, realizado en septiembre en Ciudad de México, y el Simposio Internacional de Dermatología, realizado en agosto en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

El evento más importante del año para el CILAD en 2019 fue la segunda edición del TeraCILAD, llevada a cabo entre el 31 de octubre y el 3 de noviembre. Esta actividad se desarrolló en la hermosa ciudad de Cartagena de Indias, Colombia, en conjunto con la Asociación Colombiana de Dermatología (ASOCOLDERMA), y congregó a más de 1,200 asistentes de 18 países distintos. Este joven congreso fue una gran forma de terminar un exitoso año 2019. A continuación comenzaríamos un 2020 con el claro objetivo de tener un exitoso Congreso Ibero-Latinoamericano de Dermatología en la maravillosa ciudad de Madrid. No imaginábamos lo que estaba por venir.

El año 2020 nos encontró con el escenario más inesperado posible. Una situación global que paralizó el mundo en general y el rubro de los congresos presenciales en particular. Comenzamos a experimentar la vida en pandemia.

En marzo de 2020 se confirmó que el Congreso Anual de la Academia Americana sería suspendido. Rápidamente comenzamos a ver como diferentes

***Correspondencia:**

Horacio Cabo
E-mail: cabohoracio@gmail.com

Fecha de recepción: 24-10-2022
Fecha de aceptación: 26-10-2022
DOI: 10.24875/MCUT.M22000006

Disponible en internet: 15-12-2022
Med Cutan Iber Lat Am. 2022;50(3):111-113
www.MedicinaCutaneaILA.com

0210-5187/© 2022 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

organizaciones médicas iban cancelando o posponiendo eventos. Sabíamos que finalmente nos tocaría ir por el mismo camino. En esos meses las reuniones del comité ejecutivo se acrecentaron. Los diferentes países de América Latina comenzaron a adoptar las medidas que Europa y Norteamérica ya estaban implementando. La gran mayoría de los colegas debió dejar sus consultorios para recluirse en sus casas.

Nuestra decisión fue clara: volcar la educación a la virtualidad, en parte para continuar con la educación médica continua, pero mayormente para acompañar a los dermatólogos en su conjunto, durante un momento de encierro que estaba provocando incertidumbre y soledad. Así fue como entre marzo y noviembre de 2020 se realizaron 42 «webinarios» de las más diversas temáticas dermatológicas, siendo la gran mayoría transmitidas en el primer semestre del año.

Con sesiones virtuales prácticamente diarias, el CILAD se constituyó en un apoyo para muchos miembros y no miembros de la organización. En abril el número de asistentes a las transmisiones llegó a superar el increíble número de 3,000 asistentes. Hoy todas estas transmisiones puedes ser vistas desde la videoteca del CILAD, que se encuentra en la Comunidad de miembros.

Entrado el año entendimos que esta realidad se prolongaría por tiempo indeterminado. Afortunadamente el CILAD venía trabajando en educación a distancia con las diplomaturas de Dermatología Clínica y Dermatoscopia, cuyas primeras ediciones habían salido en 2019. Por ello en el esfuerzo de seguir brindando opciones de capacitación se abrieron dos nuevas diplomaturas: Patología Ungueal, bajo la conducción de las doctoras Judith Domínguez y Patricia Chang, y Terapia Láser en Dermatología, bajo la conducción de los doctores Ricardo Galván y Kleber Ollague.

En noviembre de 2020, ya con el congreso de Madrid postergado, se decidió realizar el 1.º Congreso virtual del CILAD. Este evento se denominó CILAD V20. Con tres salas simultáneas, 30 simposios científicos, más de 150 conferencistas, 110 pósteres electrónicos y una gran cantidad de empresas patrocinadoras, este evento convocó a casi 3,000 dermatólogos del mundo entero. Fue el primer congreso virtual del CILAD y uno de los primeros congresos virtuales en el mundo de la educación dermatológica.

Sobre el final del año 2020 y con un escenario de permanente incertidumbre, la junta directiva del CILAD debió tomar una decisión trascendental, llamar a elecciones y cambiar las autoridades o solicitar una extensión en el periodo de permanencia, a la espera de una normalización a nivel global. La junta directiva decidió

por unanimidad consultar esta situación a la membresía del CILAD, mediante plebiscito. De los 706 miembros que votaron, el 94.33% decidió prolongar el mandato de la directiva hasta el congreso del CILAD en Madrid.

En 2021 se abrieron nuevas diplomaturas, consolidando el programa académico del CILAD. Se crearon las diplomaturas de Dermatología Pediátrica, bajo la conducción de las doctoras Andrea Santos Muñoz y Rosalía Ballona, y Tricología, dirigida por los doctores Sergio Vañó y Jorge Ocampo Candiani. Ese año el CILAD superó los 1,200 alumnos entre sus cinco diplomaturas.

Durante este año, el CILAD unió sus fuerzas con la *International Dermoscopy Society* (IDS) para desarrollar en junio el Congreso Mundial de Dermatoscopia. Este evento contó con los más destacados dermatoscopistas del mundo y generó importantes beneficios para la concurrencia de miembros del CILAD en Ibero-Latinoamérica.

En julio de 2021 se decidió retomar una actividad anual que debió ser postergada por pandemia en 2020, el evento de residentes *Latinaderm Excellence* en su 8.ª edición. Por primera y única vez, este evento se realizó de forma virtual y abierto a todos los residentes del último año en Dermatología. Contó con 285 residentes de 19 países y participaron 25 profesores internacionales.

En septiembre, buscando compensar la aún constante falta de presencialidad, el CILAD realizó el congreso TeraCILAD V21. Como Europa estaba comenzando a disminuir las restricciones por pandemia, el evento resultó ser la primera experiencia de congreso híbrido del colegio. El día inicial se realizó de forma presencial desde Madrid y se transmitió a los más de 2,000 inscritos. Los dos días siguientes se realizaron en formato virtual, donde hubo 12 sesiones científicas con más de 100 profesores invitados.

El año 2022 llegó con la nueva normalidad. La presencialidad comenzó a reestablecerse, aunque con nuevas reglas. Un mundo diferente estaba delante nuestro. Pero el CILAD no tendría problemas para adaptarse. La prueba de fuego ya había pasado y ahora el colegio era una organización más sólida económicamente, incrementada en sus servicios educativos, con una membresía en aumento y con una estructura administrativa profesional y eficiente.

En marzo, y después de dos años de ausencia, se realizó el tradicional cóctel del CILAD, en el marco del congreso de la AAD, en Boston. Se contó con importantes participaciones de líderes mundiales en la dermatología. Ese mismo mes, y en dentro del plan de ampliar los programas de educación médica, se

lanzaron tres nuevas diplomaturas: Micología, bajo la conducción de los doctores Roberto Arenas y Carmen Cerdeira; Dermatología Oncológica, bajo la dirección de los doctores Ivonne Arellano y Carlos García Rementería, y la diplomatura internacional en Dermatología Estética y Cosmética, bajo la conducción de los doctores Jorge Ocampo Candiani y José Luis López Estebanz. También se relanzó la primer experiencia de un «Curso intensivo CILAD de entrenamiento práctico» sobre implante capilar.

En junio de 2022 finalmente se logró concretar el tan ansiado XXIII CILAD Madrid, que venía posponiéndose desde el año 2020. Este evento llevó mucho trabajo para su realización, no solo por lo que demanda la realización de un congreso ibero-latinoamericano, sino también y principalmente por las dificultades que se atravesó con una pandemia de por medio.

El XXIII Congreso Ibero-Latinoamericano, celebrado en Madrid, fue un evento académicamente destacable, con una participación mayor a los 3,000 asistentes. Con una industria farmacéutica y tecnológica participativa, y con eventos sociales emblemáticos del viejo continente. El comité local, compuesto por los doctores José Luis López Estebanz, Diego del Ojo, Francisco Camacho, Rubén del Río, Pablo de la Cueva y Almudena Nuño, y los equipos que integraron cada comité, se destacaron en la realización de este evento.

Durante la asamblea del XXIII CILAD Madrid presentamos memoria y balance de los cuatro años que me tocó presidir el CILAD. Allí se dejó de manifiesto lo realizado por esta junta directiva. Se sumaron nuevos beneficio para los miembros. Se multiplicó por más de cuatro veces la disponibilidad económica financiera del CILAD. Se complejizó y se profesionalizó el plantel administrativo. Se demostró adaptabilidad y proactividad ante situaciones complejas e inesperadas. Se

generó un valor sin precedente al sello de esta organización. Nuestra conclusión como junta directiva fue que se cumplió de forma sobrada con los objetivos propuestos en 2018.

Durante este acto, el día 1 de julio de 2022, en el Auditorio del Palacio de Congresos de Madrid, entregué el mando de la presidencia del CILAD a la nueva junta directiva, encabezada por el Dr. José Luis López Estebanz.

Agradecimientos

Hemos conseguido una gestión sumamente exitosa, en un periodo sumamente complejo. Esto se logró por medio de un trabajo en equipo con una dirección clara y objetivos concretos. Es importante que agradezca a cada uno de los miembros de la junta directiva, delegados nacionales y al equipo administrativo del CILAD. Cada uno de ellos se comprometió con los objetivos planteados y cedió su tiempo desinteresadamente. También debo agradecer a los profesores que nos apoyaron con su amplio conocimiento en cada transmisión, y a cada dermatólogo, miembro y no miembro del CILAD, que confiaron en esta institución para acompañarlos durante los difíciles años pandémicos.

Financiamiento

El autor declara no haber recibido ninguna fuente de financiamiento.

Conflicto de intereses

El autor declara no presentar ningún conflicto de intereses.

Tratamiento oportuno de las complicaciones vasculares por relleno de ácido hialurónico: ruta crítica y pronóstico

Prompt treatment of vascular complications due to hyaluronic acid filler: critical path and prognosis

Valeria Álvarez-Rivero^{1*} y Daniel Alcalá-Pérez²

¹Servicio de Dermatología; ²Servicio de Dermato-oncología. Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua,” Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Identificar las topografías con mayor riesgo de presentar complicación vascular tras la aplicación de rellenos de ácido hialurónico, manifestaciones clínicas frecuentes y presentación de algoritmo terapéutico con el material necesario para una mejoría pronóstica. **Método:** Se realizó una revisión sistemática y se desarrolló un algoritmo terapéutico a partir de los hallazgos. La búsqueda de datos digitales se realizó de enero de 2011 a enero de 2022 en varias bases de información (PubMed, Scopus, SciELO, LILACS); los términos de búsqueda fueron “complicaciones vasculares” y “rellenos faciales”. Se incluyeron reportes y series de casos. Se excluyeron complicaciones por materiales de relleno distintos del ácido hialurónico, estudios enfocados en complicaciones distintas de las vasculares, estudios no enfocados en la terapéutica y estudios sin resultados disponibles. **Resultados:** En el análisis se incluyeron 39 pacientes reportados en 27 artículos. La rinomodelación fue el procedimiento más asociado a complicaciones vasculares (38.4%), con un inicio de los síntomas en segundos tras la aplicación (38.4%). Los cambios de coloración (89.7%) y dolor (64.1%) fueron síntomas pivote para el diagnóstico temprano de oclusión vascular. La hialuronidasa fue el pilar del tratamiento en el 64.1%, pero su dosis no se encuentra estandarizada. A pesar de no reportar secuelas en el 46.1% de los casos, la ceguera permanente fue la consecuencia de mayor gravedad (12.8%). **Conclusiones:** La aplicación de rellenos faciales de ácido hialurónico es uno de los procedimientos estéticos más populares, y con su incremento exponencial también han aumentado sus complicaciones. Es indispensable disponer de un plan estandarizado para el manejo adecuado de las complicaciones vasculares por este material.

Palabras clave: Complicaciones vasculares. Rellenos faciales. Ácido hialurónico. Algoritmo.

Abstract

Objective: To identify the topographies with the highest risk of presenting vascular complications after the application of hyaluronic acid dermal fillers, and their most frequent clinical manifestations, and to also introduce a therapeutic algorithm with the required materials for an improved prognosis. **Method:** A systematic review and the development of a therapeutic algorithm based on the findings. The digital data search was carried out in multiple databases (PubMed, Scopus, SciELO, LILACS) from January 2011 to January 2022. The search terms were “vascular complications” and “facial fillers”. Case series and case reports were included. Complications due to other than hyaluronic acid filler materials, studies focused on complications other than vascular, studies not focused on therapeutics, and studies with no available results were all excluded.

*Correspondencia:

Valeria Álvarez-Rivero
E-mail: valeria.alvarez.r@gmail.com

Fecha de recepción: 25-02-2022

Fecha de aceptación: 03-08-2022

DOI: 10.24875/MCUT.22000025

Disponible en internet: 15-12-2022

Med Cutan Iber Lat Am. 2022;50(3):114-120

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2022 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Results: *The analysis included 39 patients, reported in 27 articles. Rhinomodeling was the procedure most associated with vascular complications (38.4%) with onset of symptoms within seconds of application (38.4%). Skin tone changes (89.7%) and pain (64.1%) were pivotal symptoms for the early diagnosis of vascular occlusion. The mainstay of treatment in 64.1% was hyaluronidase; nonetheless, the dose is not yet standardized. Although no sequelae were reported in 46.1%, permanent blindness was the most serious consequence (12.8%).* **Conclusions:** *Hyaluronic acid facial fillers are one of the most popular aesthetic procedures worldwide; with their exponential increase, their complications have also increased. The need for a standardized strategy to appropriately manage vascular complications due to this material is crucial.*

Keywords: *Vascular complications. Facial fillers. Hyaluronic acid. Algorithm.*

Introducción

Con un total de 13.2 millones de procedimientos mínimamente invasivos reportados en el año 2020 por la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos y un 26.5% de estos correspondiendo a rellenos faciales, la gran mayoría de ellos de ácido hialurónico, el ser humano continúa en una búsqueda constante por cumplir con los estándares de belleza y juventud. La aplicación de rellenos faciales es el segundo procedimiento estético más realizado en todo el mundo, superado únicamente por la aplicación de toxina botulínica. Esta técnica mínimamente invasiva se utiliza para restaurar el volumen de tejidos, brindar contorno facial o bien como bioestimulante en la producción de colágeno, corrigiendo rítmicos. La historia de los rellenos faciales se remonta a 1893 con la aplicación de grasa autóloga, siendo este el primer relleno utilizado; sin embargo, sus resultados fueron inconsistentes y su duración impredecible. Posteriormente se implementarían parafina líquida, siliconas, politetrafluoroetileno y colágeno bovino (primer relleno aprobado por la Food and Drug Administration); todos estos con complicaciones como úlceras, fístulas, necrosis y migración del material, que causaron su salida del mercado. El ácido hialurónico, aprobado para su uso en el año 2003, es el relleno facial por excelencia gracias a su versatilidad, fácil almacenamiento, seguridad en la aplicación y reversibilidad. A la fecha se considera el compuesto más utilizado en la aplicación de rellenos faciales¹⁻³.

En la última década, el uso de ácido hialurónico se ha incrementado exponencialmente y, con ello, también el número de complicaciones. El compromiso vascular por el uso de este material de relleno es una complicación mayor e inmediata en la que el flujo sanguíneo se ve alterado por compresión extravascular o por embolización al depositarse material dentro del vaso sanguíneo. Este tipo de complicaciones son más frecuentes de lo que se reporta; la American Academy of Cosmetic Surgery menciona un incremento de ellas contrastando con la escasa evidencia formalmente

reportada de estas complicaciones, siendo las áreas con mayor riesgo la glabella (38.8%), la región nasal (uso no aprobado) (25.5%), el pliegue nasolabial (13.3%), la frente (12.2%) y los labios. El riesgo aumenta en caso de que el paciente cuente con procedimientos quirúrgicos y procedimientos no invasivos previos, debido a la modificación de la anatomía vascular y la producción de fibrosis⁴⁻⁸.

Sito et al.⁴, en su metaanálisis sobre complicaciones vasculares, resaltan que el compromiso vascular se presentó en un 43.5% de los casos por aplicaciones de ácido hialurónico, con un retraso en la aplicación de hialuronidasa mayor de 3 horas, y el 71% de los pacientes no contaron con mejoría a pesar de las diferentes y variadas medidas terapéuticas. Considerando el impacto que tiene el iniciar un tratamiento temprano para evitar secuelas permanentes, se hace inminente la necesidad de un plan estandarizado para el manejo adecuado de este tipo de complicaciones cuando se trabaja con la molécula mencionada.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de la literatura respecto a las complicaciones vasculares posterior a la aplicación de ácido hialurónico exclusivamente, incluyendo las topografías y las manifestaciones clínicas más frecuentes, así como presentar un algoritmo terapéutico y el material indispensable para una mejoría pronóstica.

Método

Se realizó una revisión sistemática mediante la búsqueda de datos digitales de enero de 2011 a enero de 2022. La fuente principal para la recolección de artículos fue PubMed, y como fuentes adicionales Scopus, SciELO y LILACS. Los términos de búsqueda fueron “complicaciones vasculares” y “rellenos faciales”. Las búsquedas en PubMed se limitaron a publicaciones en inglés. Las duplicaciones entre PubMed y Scopus fueron eliminadas manualmente. Se incluyeron reportes de casos y series de casos. Se excluyeron complicaciones por materiales de relleno distintos del ácido

hialurónico, estudios enfocados en complicaciones distintas de las vasculares, estudios no enfocados en la terapéutica y estudios sin resultados disponibles. La extracción de datos de cada caso incluyó las variables edad, sexo, sitio de aplicación, tipo de procedimiento, tiempo de inicio de síntomas, tipo de complicación vascular, tratamiento, resultados y secuelas. Otras características tomadas en cuenta fueron las aplicaciones previas de rellenos (cualquier tipo de material), el tipo de ácido hialurónico aplicado, la cantidad utilizada, el uso de aguja/cánulas y el calibre de estas.

Resultados

En la búsqueda realizada se encontraron 48 registros, de los cuales solo 27 cumplieron los criterios de inclusión, con un total de 39 pacientes. Predominaron los procedimientos en el sexo femenino, con 36 mujeres y solo 3 hombres. El rango de edad de los pacientes fue de 19-61 años, con un promedio de 37.4 años. La topografía más frecuente en la que se aplicó ácido hialurónico en las mujeres fue la rinodelación, mientras que en los hombres fue el área malar, con un inicio de los síntomas vasculares tan temprano como segundos tras su aplicación, hasta reacciones retardadas a los 7 días. La complicación vascular más reportada fue cambios de coloración y la secuela más frecuente fue la cicatriz. La mayoría de los protocolos de tratamiento incluyeron masaje, compresas calientes, nitroglicerina tópica, ácido acetilsalicílico, esteroide sistémico, antibióticos orales, hialuronidasa y oxígeno hiperbárico. Otros tratamientos menos frecuentes fueron timolol, antisépticos, mupirocina, dexpanthenol, gel de factores de crecimiento epidérmico, pentoxifilina, parecoxib, antivirales y láser (colorante pulsado, CO₂). Los medicamentos y procedimientos mencionados, así como sus dosis y temporalidad, varían dependiendo del autor.

De los 27 registros, el procedimiento más frecuente fue la rinodelación (tanto dorso como punta) en el 38.4%, seguida de los surcos nasolabiales en el 20.5% y la glabella en el 15.3%. En dos casos el sitio de aplicación no fue mencionado. Tomando en cuenta lo referido por los 39 pacientes, el inicio de los síntomas con mayor prevalencia fue a los segundos (15) después de la aplicación del relleno facial, seguido por un rango de 5-30 minutos con un promedio de 11.6 minutos (6), 24 horas (5), 48 horas (4), 12 horas (2), 72 horas (2), 17 horas (1), > 48 horas (1) y semanas (1). En uno de los casos no se especifica el número de horas y en otro no se menciona el tiempo transcurrido hasta el



Figura 1. Manifestación temprana de oclusión vascular por ácido hialurónico en vasos colaterales de la arteria facial: coloración violácea-marmórea.



Figura 2. Tipos de compromiso vascular: embolización (izquierda) y necrosis tisular por compresión (derecha).

inicio de la sintomatología. Los signos clínicos descritos en el contexto de las complicaciones vasculares incluyen cambios de coloración en el 89.7% de los casos (Fig. 1), con un amplio espectro desde eritema leve hasta tintes marmóreos con progresión a necrosis del tejido (Fig. 2), y dolor (64.1%), seguidos de edema/inflamación (10), disminución de la visión (9) y pérdida de visión (7). Como tratamientos más implementados destacan hialuronidasa (64.1%), antibiótico sistémico (53.8%), ácido acetilsalicílico (48.7%), esteroide sistémico (35.8%) y oxígeno hiperbárico (28.2%). En un caso se optó por observación y en cuatro se utilizaron

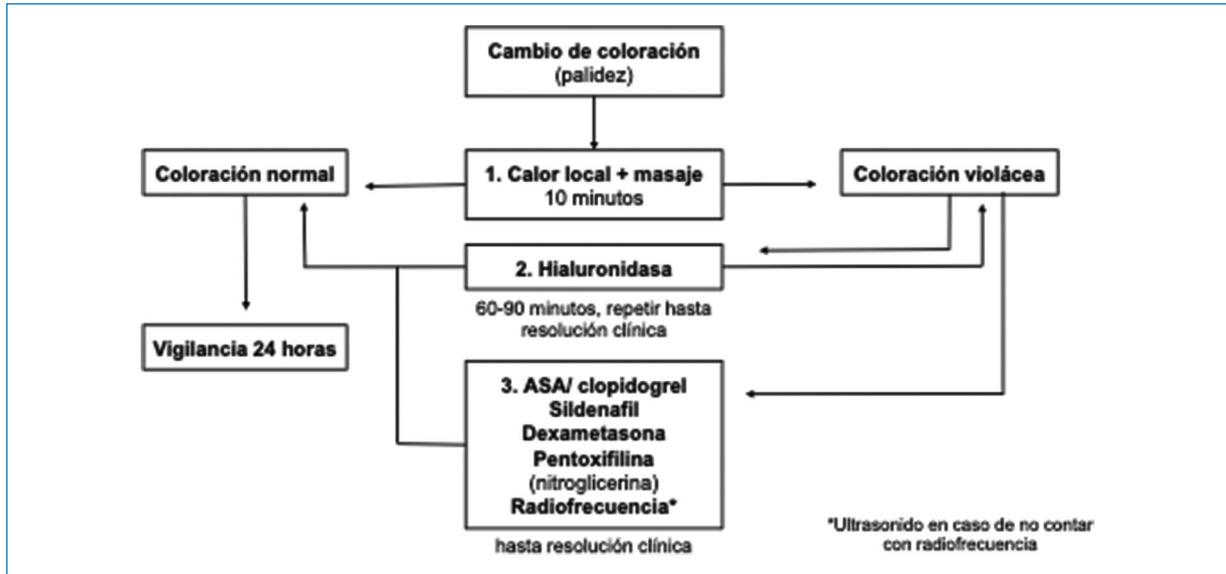


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de las complicaciones vasculares por aplicación de ácido hialurónico.

únicamente antibióticos tópicos, soluciones antisépticas, cremas no identificadas, fotoprotección o ácido acetilsalicílico. En la [tabla 1](#) se especifica el material indispensable con el que se debe contar en el consultorio para tratar complicaciones vasculares por ácido hialurónico, y en la [figura 3](#) se expone un algoritmo como propuesta de manejo implementado para la mejoría del pronóstico y, en la medida de lo posible, los efectos adversos vasculares a partir de la información recolectada. A pesar de que 18 pacientes se comentan sin secuelas, 7 presentaron cicatriz, 5 ceguera permanente, 5 manchas residuales, 2 atrofia y 1 ulceración. Uno de los pacientes se clasifica en un apartado distinto, ya que falleció como consecuencia de un infarto cerebral; la defunción no se considera como parte de las secuelas.

Discusión

Las complicaciones vasculares se clasifican según el tiempo de evolución, el vaso ocluido y el tipo de compromiso vascular. Los principales síntomas descritos en la oclusión vascular por ácido hialurónico incluyen dolor y cambios de coloración (incluso en áreas alejadas del punto de inyección). En caso de oclusión arterial, el dolor es inmediato, grave y desproporcionado, acompañado de manchas blancas, mientras que en la oclusión venosa el dolor es de menor intensidad, con manchas moteadas y tipo livedo⁵. Las estructuras vasculares faciales más

Tabla 1. Equipo de emergencia: complicaciones vasculares por ácido hialurónico

Medicamentos	Aplicación
Hialuronidasa	200-500 U cada 60-90 min hasta mejoría clínica
Solución NaCl 0.9%	Para realizar la dilución del frasco de hialuronidasa
Dexametasona inyectable	Aplicación intramuscular en región glútea, dosis única
Ácido acetilsalicílico	500 mg tabletas, 1 diaria durante 7 días
Clopidogrel*	75 mg diarios durante 7 días
Sildenafil	100 mg diarios hasta resolución
Pentoxifilina	400 mg cada 8 horas durante 7-10 días
Prednisona	0.5-1 mg/kg al día
Compresas calientes	5-10 min cada 30-60 min con masaje vigoroso
Esteroides tópicos	De alta potencia, por 10 días
Nitroglicerina tópica	Cada 8-12 horas hasta mejoría clínica, iniciar 48-72 horas posterior a aplicación de hialuronidasa

*Autores como De Boule y Heydenrych¹³ mencionan al clopidogrel como opción alterna al uso de ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario con el objetivo de aumentar el flujo sanguíneo en el área afectada.

¹De ser posible se recomienda una valoración ultrasonográfica vascular para determinar la profundidad, la cantidad y la extensión, así como delimitar el área a tratar (su obtención no debe retrasar el inicio del tratamiento), como mencionan Sito et al.⁴

representativas y su correspondencia con trayectos nerviosos ([Fig. 4](#)), su asociación anatómica ([Fig. 5](#)),

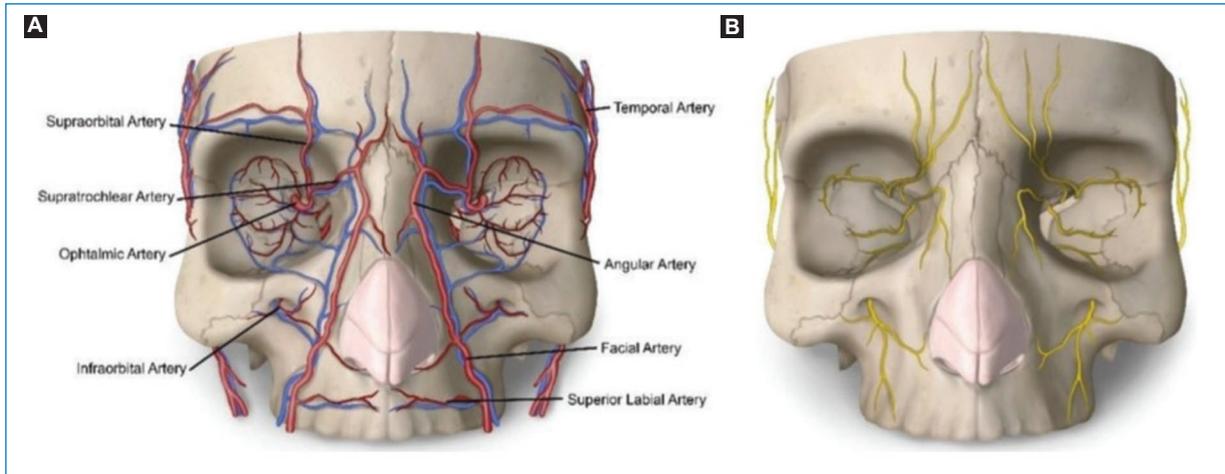


Figura 4. Representación de las principales estructuras vasculares de la cara y su correspondencia con los trayectos nerviosos (figura por cortesía del profesor Giuseppe Sito⁴).

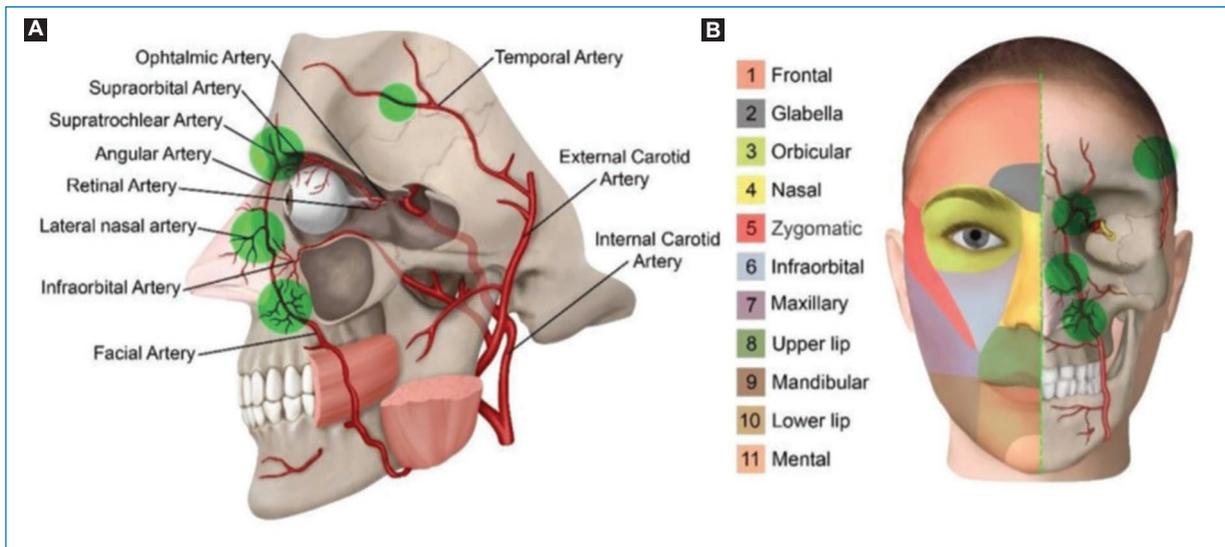


Figura 5. Zonas anatómicas de peligro y su asociación anatómica (figura por cortesía del profesor Giuseppe Sito⁴).

así como las zonas anatómicas de peligro (Tabla 2), se ilustran en las figuras y tablas correspondientes. A pesar de que la rinomodelación, los surcos nasolabiales y la glabella fueron los sitios más frecuentes de complicación tras la aplicación de ácido hialurónico en la serie presentada, coincidiendo con lo reportado en la literatura, también se observan complicaciones en la región malar y los labios. Otros factores de riesgo que favorecen la oclusión son volúmenes grandes (> 0.1 ml), agujas, planos profundos e inyecciones con alta presión. Existe controversia sobre cuál es la mejor técnica para la aplicación de rellenos de ácido

hialurónico; algunos inyectores refieren que al utilizar cánulas de punta roma el riesgo de lesión vascular es menor en comparación con el uso de agujas, pero ambas herramientas deben ser manejadas con extrema precaución. Como datos adicionales, los volúmenes utilizados en la comunicación de casos fueron > 0.1 ml por área (0.1-1 ml), algunos teniendo un total de hasta 2 ml; la mayoría se aplicaron con agujas de calibre 25-30 g. De los 39 pacientes, el 10.2% refirieron aplicaciones de rellenos (grasa autóloga, ácido hialurónico) y bioestimulantes (hidroxiapatita de calcio) previas. Un efecto adverso tardío de oclusión vascular

Tabla 2. Zonas de riesgo: anatomía vascular

Zona de riesgo	Anatomía vascular
Tercio superior	Arteria temporal superficial y sus ramas frontales (región temporal)
	Arteria supratroclear
	Arteria infraorbitaria
Tercio medio	Arteria nasal lateral
	Arterias columelares
	Arteria angular
Tercio inferior	Arteria labial superior
	Arteria labial inferior
	Arterial facial

es la progresión a necrosis del tejido, manifestándose inicialmente como una coloración violácea oscura. Este efecto adverso fue reportado en 10 de nuestros registros. La hialuronidasa fue la conducta terapéutica más popular dentro de los algoritmos implementados, pero su dosis aún no se encuentra estandarizada, variando desde 40 U cada 12 horas hasta 200 U en monodosis, o hasta 1500 U seriadas dependiendo de la respuesta clínica. Los pacientes con menor número de secuelas fueron aquellos con un esquema de hialuronidasa agresivo y constante al inicio de los síntomas. La posología de esteroide sistémico (prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona), antibiótico oral (acetazolamida, levofloxacino, cefuroxima, cefalexina, amoxicilina-clavulanato) y ácido acetilsalicílico (75-650 mg) varía según los autores. A pesar de que el 46.1% de los pacientes se refieren sin secuelas, la más frecuente fue la cicatriz (17.9%), seguida de ceguera permanente (12.8%), manchas residuales (12.8%), atrofia (5.1%) y ulceración (2.5%). Cabe destacar que algunos pacientes presentaron dos secuelas. Se reportó un caso de muerte a consecuencia de infarto cerebral posterior a una rinomodelación (2 ml) en el que se utilizó manitol y ventilación mecánica; esta paciente contaba con el antecedente de aplicación de grasa autóloga en la cara la semana previa al procedimiento, llegando en estado de coma a los autores. Este caso es catalogado aparte, ya que la defunción no se considera parte de las secuelas.

Las comunicaciones y revisiones consultadas coinciden en que un diagnóstico oportuno de una complicación vascular posterior a la aplicación de ácido hialurónico, así como contar con el material necesario para su resolución, tienen una implicación directa en el pronóstico del paciente, por lo que es fundamental un abordaje sistematizado. Además, se debe tener un número de contacto del paciente y especificar por escrito las indicaciones postratamiento y los datos de alarma^{8,9}.

En esta publicación se detalla sistemáticamente cada uno de los pasos a seguir para resolver las complicaciones vasculares secundarias a la molécula de ácido hialurónico dependiendo del estadio clínico en que se encuentren. Se propone un algoritmo paso a paso para la aplicación de medicamentos y procedimientos dependiendo de la respuesta y la mejoría. La importancia del flujograma presentado es facilitar un tratamiento metodológico y eficaz para evitar un daño irreversible.

Conclusiones

Las complicaciones vasculares y sus efectos secundarios se deben a la elección de un sitio de inyección incorrecto, volumen excesivo, indicaciones inapropiadas y técnicas de aplicación erróneas¹⁰⁻¹². Esta búsqueda sistemática proporciona una compilación de los sitios más propensos a presentar una complicación vascular tras la aplicación de ácido hialurónico, siendo la rinomodelación el procedimiento más frecuentemente asociado a estas, así como los datos clínicos que el médico debe identificar para reconocer que se encuentra ante una complicación vascular. Según los hallazgos, los cambios de coloración y el dolor son las manifestaciones pivote, con un 89.7% y un 64.1%, respectivamente. Por último, se propone un algoritmo terapéutico basado en la revaloración constante (cada hora) junto con la observación y las manifestaciones clínicas. A pesar de no contar con dosis estandarizadas de hialuronidasa, se observan mejores resultados si se inicia agresivamente de forma temprana. Como en toda complicación, prevenir debe ser el objetivo primario. La prevención y el tratamiento de una complicación vascular recaen en el conocimiento anatómico de las estructuras involucradas, las utilidades de técnicas de inyección adecuadas y contar con los medicamentos necesarios. El clínico debe reconocer los signos y síntomas tempranos de oclusión posterior a la aplicación de relleno; el tratamiento inmediato y agresivo es necesario para evitar complicaciones y secuelas permanentes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización del artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Woodward J, Khan T, Martin J. Facial filler complications. *Facial Plast Surg Clin N Am.* 2015;23:447-58.
2. Kontis TC, Rivkin A. The history of injectable facial fillers. *Facial Plast Surg.* 2009;25:67-72.
3. Kim JE, Sykes JM. Hyaluronic acid fillers: history and overview. *Facial Plast Surg.* 2011;27:523-8.
4. Sito G, Manzoni V, Sommariva R. Vascular complications after facial filler injection: a literature review and meta-analysis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12:E65-E72.
5. Fakih-Gomez N, Orte C, Poojna K, Khanna D. Hyaluronic acid filler emergency kit. *Am J Cosmetic Surg.* 2019;36:183-90.
6. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Moreno A, et al. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. *Aesthetic Plast Surg.* 2018;42:498-510.
7. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesth Plast Surg.* 2014;34:584-600.
8. Chiang YZ, Pierine G, Al-Niami F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:405-13.
9. Heydenrych I, Kapoor KM, De Boule K, Goodman G, Swift A, Kumar N, et al. A 10-point for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:603-11.
10. Signorini M, Liew S, Sundaram H, De Boule KL, Goodman GJ, Monheit G, et al. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers — evidence- and opinion-based review and consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137:961e-71e.
11. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, Vaienti L. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesth Plast Surg.* 2013;33:1167-74.
12. Cohen JL, Biesman BS, Dayan SH, DeLorenzi C, Lambros VS, Nestor MS, et al. Treatment of hyaluronic acid filler-induced impending necrosis with hyaluronidase: consensus recommendations. *Aesth Plast Surg.* 2015;35:844-9.
13. De Boule K, Heydenrych I. Patient factors influencing dermal filler complications: prevention, assessment, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:205-14.

Linfomas cutáneos primarios: frecuencia relativa de 116 casos en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

Primary cutaneous lymphoma: relative frequency of 116 cases at the Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

Melisa Corball^{1*}, Carla Romagnoli¹, Emilia Vilchez¹, Marta Villarreal¹, María Kurpis² y Alejandro Ruiz-Lascano³

¹Servicio de Dermatología; ²Servicio de Anatomía Patológica; ³Posgrado en Dermatología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina

Resumen

Introducción: Los linfomas cutáneos primarios (LCP) se definen como linfomas no Hodgkin que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea al momento del diagnóstico. Existen escasos estudios que describan la prevalencia en Argentina. **Objetivo:** Documentar y analizar la frecuencia relativa de LCP en el Hospital Privado Universitario de Córdoba desde 1995 hasta 2021, y compararla con los resultados publicados de otros países. **Método:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. **Resultados:** Se analizaron 116 pacientes con LCP. La edad media del diagnóstico fue de 58 años (4-87 años), y 75 fueron hombres (65%) y 41 mujeres (35%). El 91.4% (106) fueron diagnosticados con linfoma cutáneo de células T y solo el 8.6% (10) con linfoma cutáneo de células B (LCCB). La frecuencia relativa de los LCP fue: micosis fungoide 83 (71.5%), síndrome de Sézary 2 (1.7%) y desórdenes linfoproliferativos CD30+ 19 (16.3%), de los cuales papulosis linfomatoide 14 (12%), linfoma anaplásico de células grandes CD30+ 5 (4.3%), linfoma extranodal de células NK 2 (1.7%). Entre los LCCB se encontraron variante difusa de células grandes B tipo pierna 5 (4.3%), centrofolicular 4 (3.4%) y variante difusa de células grandes 1 (0.8%); de la zona marginal 1 (0.8%). **Discusión:** Comparamos los resultados con literatura de países europeos y americanos, encontrando diferencia en la frecuencia relativa de LCP, presentando nosotros una menor proporción de LCCB (10% vs. 23-29%), mientras que al comparar con otros estudios de Argentina los resultados fueron similares.

Palabras clave: Linfomas cutáneos primarios. Epidemiología. Frecuencia relativa.

Abstract

Introduction: Primary cutaneous lymphomas (PCL) are defined as non-Hodgkin's lymphomas that occur in the skin without evidence of extracutaneous disease at the moment of diagnosis. There are few studies that describe the prevalence in Argentina. **Objective:** To document and analyze the relative frequency of PCL in the Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina, from 1995 to 2021, and compare them with studies from other countries. **Method:** A retrospective, observational, descriptive study was performed. **Results:** A total of 116 patients with PCL were analyzed. The mean age at diagnosis was 58 years (4-87 years), and 75 were men (65%) and 41 women (35%). 91.4% (106) were diagnosed with cutaneous T-cell lymphoma, and only 10 patients (8.6%) with cutaneous B-cell lymphoma (CBCL). The relative frequency of PCL was: mycosis fungoides 83 (71.5%), Sézary syndrome 2 (1.7%), CD30+ lymphoproliferative disorders 19 (16.3%), of which lymphomatoid papulosis 14 (12%), CD30+ anaplastic large cell lymphoma 5 (4.3%), extranodal NK cell lymphoma 2 (1.7%), diffuse large cell

*Correspondencia:

Melisa Corball
E-mail: melisacorball@gmail.com

Fecha de recepción: 22-04-2022

Fecha de aceptación: 12-07-2022

DOI: 10.24875/MCUT.22000037

Disponible en internet: 15-12-2022

Med Cutan Iber Lat Am. 2022;50(3):121-128

www.MedicinaCutanealA.com

0210-5187/© 2022 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

variant leg type 5 (4,3%), follicular center 4 (3.4%), diffuse large cell variant 1 (0.8%); from the marginal zone 1 (0.8%).

Discussion: We compared the results with the literature from European or American countries, finding a difference in the relative frequency of PCL, with us presenting a lower proportion of CBCL (10% vs. 23-29%), while when compared with other studies from Argentina, the results were similar.

Keywords: Primary cutaneous lymphomas. Epidemiology. Relative frequency.

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) se definen como linfomas no Hodgkin que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea al momento del diagnóstico.

Representan un grupo heterogéneo de afecciones con pronóstico y características epidemiológicas, clínicas, histológicas y moleculares distintas. Son el segundo grupo en frecuencia de linfomas extranodales, después de los linfomas gastrointestinales primarios.

Este grupo está compuesto por neoplasias principalmente de linfocitos T y de linfocitos B, que tienen tropismo específico por la piel; con menos frecuencia son proliferaciones de células *natural killer* (NK) y dendríticas plasmocitoides.

Son enfermedades de baja incidencia y, a diferencia de lo que sucede con los linfomas sistémicos, las neoplasias de células T son las más frecuentes¹.

En cuanto a su epidemiología, son enfermedades de baja incidencia. En Europa, la incidencia es de 0.5/100,000 habitantes/año; en los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos del programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) del National Cancer Institute, es de aproximadamente 7.7 por millón de habitantes para todos los linfomas y de 4 por millón para la micosis fungoide (MF); en la Argentina, la incidencia se desconoce².

La clasificación de los linfomas cutáneos ha estado ligada a la de los linfomas sistémicos, hasta que la World Health Organization (WHO) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) los clasificaron en el año 2005 separándolos del resto de las entidades³. Esta separación es importante para definir los LCP, debido a que la mayoría de ellos tienen un curso menos agresivo y requieren tratamientos menos complejos, dirigidos muchas veces solo a la piel.

La clasificación de la WHO-EORTC ha llevado a la comparación de subtipos de LCP entre diferentes países. La frecuencia relativa de LCP varía según las áreas geográficas. Aunque hubo varios estudios sobre los patrones de incidencia o distribución de los LCP, la epidemiología general de los subtipos de LCP aún no está bien establecida⁴.

En 2018 apareció la nueva clasificación WHO-EORTC para los linfomas cutáneos. Es de notar que se incluyen enfermedades sistémicas con afectación cutánea frecuente, a diferencia de la clasificación de la EORTC, que solo incluye linfomas exclusivamente cutáneos. La clasificación WHO-EORTC los divide en tres grupos según la célula tumoral implicada (Tabla 1)⁵:

1) Linfomas cutáneos primarios de células T (LCCT):

– Micosis fungoide, con sus variantes o subtipos:

- MF foliculotropa.
- Reticulosis pagetoide.
- Cutis laxa granulomatosa.

– Síndrome de Sézary (SS).

– Trastornos linfoproliferativos CD30+ cutáneos primarios:

- Linfoma anaplásico de células grandes CD30+ cutáneo primario.
- Papulosis linfomatoide.

– Linfoma cutáneo de células T subcutáneo símil paniculitis.

– Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal.

– Linfomas T periféricos cutáneos primarios no especificados.

– Linfoma T epidermotropo agresivo CD8+ (provisional).

– Linfoma T gamma delta.

– Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células pequeñas/medianas CD4+ (provisional).

– Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ acral.

– Linfoma/leucemia de células T del adulto.

2) Linfomas cutáneos primarios de células B (LCCB):

– LCCB de la zona marginal.

– LCCB centrofolicular.

– LCCB difuso de células grandes, tipo pierna.

– LCCB de células grandes intravascular.

3) Neoplasia precursor hematológico:

– Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (linfoma NK blástico).

Nuestro objetivo fue documentar y analizar la frecuencia relativa de LCP en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina, en el periodo de enero de 1995 a noviembre de 2021, y compararla con los resultados publicados en otros países.

Método

Diseño

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

Lugar/marco de referencia

La investigación se realizó en el Servicio de Dermatología del Hospital Privado Universitario de Córdoba, una institución de salud privada de alta complejidad que cubre todas las especialidades médicas.

Población

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LCP que consultaron en forma espontánea o por derivación al servicio de dermatología del Hospital Privado Universitario de Córdoba en el periodo de enero de 1995 a noviembre de 2021.

Etapas de recolección de datos

Toda la información se obtuvo de las historias clínicas. Los datos se registraron en un formulario estandarizado de recolección de datos, que permitió valorar edad, sexo, tipo de lesión dermatológica inicial, tiempo de evolución entre manifestación dermatológica y diagnóstico, distribución y extensión de las lesiones, número de lesiones, síntomas iniciales, compromiso extracutáneo al momento del diagnóstico y durante el curso de la enfermedad, tipo de linfoma y sus respectivos subtipos (Fig. 1), además de la estadificación para MF y SS.

Métodos estadísticos

Con los datos recopilados se confeccionó una base de datos en el programa Microsoft Excel. El análisis estadístico se efectuó mediante el empleo del software estadístico SPSS. A los fines de describir variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes. Para describir variables cuantitativas, se realizó test de Shapiro-Wilk para evaluar la distribución normal.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Privado Universitario de Córdoba. Todos los datos del estudio fueron tratados

Tabla 1. Abreviaturas de linfomas usadas en el texto

LCP	Linfomas cutáneos primarios
LCCT	Linfoma cutáneo de células T
LCCB	Linfoma cutáneo de células B
MF	Micosis fungoide
SS	Síndrome de Sézary
PL	Papulosis linfomatoide
LACG CD30+	Linfoma anaplásico de células grandes CD30+

con la máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido solo para el personal autorizado a los fines del estudio. Se siguieron los lineamientos de la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial (1964), revisada y enmendada por la 64 Asamblea General de Fortaleza (2013), y las leyes regulatorias locales Disposición ANMAT N 5330/97.

Resultados

Se analizaron 116 pacientes con diagnóstico de LCP vistos entre enero de 1995 y noviembre de 2021. La edad media del diagnóstico fue de 58 años, con un rango que fue desde los 4 hasta los 87 años, y una mediana de 61 años. El predominio fue en el sexo masculino: 75 fueron hombres (65%) y 41 mujeres (35%).

De los 116 pacientes con LCP, 106 fueron diagnosticados con LCCT (91.4%) y solo 10 con LCCB (8.6%). La frecuencia relativa de los LCP (Tabla 2) fue:

- MF: 83 (71.5%).
- SS: 2 (1.7%).
- Desórdenes linfoproliferativos CD30+: 19 (16,3%); de los cuales papulosis linfomatoide (PL) 14 (12%) y LACG CD30+ 5 (4.3%).
- Linfoma extranodal de células NK: 2 (1.7%).
- Centrofolicular: 4 (3.4%).
- Variante difusa de células grandes B tipo pierna: 5 (4.3%).
- De la zona marginal: 1 (0.8%).

Entre los 116 casos de LCP, los LCCT representaron el 91.4%. El subtipo más frecuente de todos los LCP fue MF, que representa el 71.5% (n = 83), seguido de los desórdenes linfoproliferativos de células T CD30 + con el 16.3% (n = 19). De estos 19 casos, 14 fueron PL y 5 fueron LACG CD A30+. Estos tres tipos histológicos representaron el 87.8% de todos los casos de LCP. Otros LCCT incluyeron dos casos. Los LCCB

representaron el 8.6% (n = 10) de todos los LCP. Hubo cuatro casos de linfoma cutáneo de células B de la zona centrofolicular, cinco de linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes tipo pierna, y un caso de linfoma cutáneo de células de la zona marginal.

La frecuencia relativa de los LCCT se puede observar en la [tabla 3](#).

Analizamos la estadificación de los pacientes con MF, estando la mayoría (75 pacientes, 87%) en estadios iniciales (Ia, Ib o IIa).

Cuando se analiza el tiempo promedio entre el inicio de la enfermedad y su diagnóstico, se ve que es mucho más breve para los LCP que no corresponden a MF. Para MF, al analizar el tiempo promedio entre el inicio de la enfermedad y la confirmación de su diagnóstico predominó el subgrupo cuyo diagnóstico se efectuó pasados los 3 años del inicio de las lesiones. Sin embargo, la mayoría se encontraban en estadios tempranos de su enfermedad.

Los diagnósticos presuntivos previos planteados con más frecuencia fueron eccema crónico, micosis superficial y psoriasis.

Evaluamos los síntomas sistémicos (fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso), en su mayoría ausentes.

Discusión

Los LCP son enfermedades de baja incidencia, lo que dificulta su diagnóstico. Dado que el diagnóstico y la clasificación de los LCP requieren la integración de características clínicas, histológicas, inmunofenotípicas y moleculares, la atención de los pacientes con LCP a menudo se concentra en centros nacionales expertos.

Decidimos realizar este estudio con el objetivo de documentar y analizar la frecuencia relativa de los LCP vistos en el Hospital Privado Universitario de Córdoba en el periodo de enero de 1995 a noviembre de 2021, y compararla con las de otros países.

La literatura muestra que los LCCT son los LCP más frecuentes. Sin embargo, se han informado resultados de variaciones en la frecuencia relativa de los diferentes subtipos de LCP según la zona geográfica.

Existen dos estudios publicados con datos a gran escala: uno, el de los registros de LCP en Austria y Holanda, con 1905 casos³, y el otro, el del SEER en los Estados Unidos, con 3884 casos⁶. Sus resultados informaron una frecuencia de LCCT del 77% y el 71%, respectivamente, constituyendo los LCCB el 23% y el 29% restantes. Otros países europeos han reportado similares datos, como Francia, con una frecuencia relativa de LCCT del 76% y de LCCB del 24%, mientras

Tabla 2. Frecuencia relativa de linfomas cutáneos primarios

Tipo de LCP	n	%
LCCT	106	91.4
Micosis fungoide	83	71.5
Síndrome de Sézary	2	1.7
Papulosis linfomatoide	14	12
LACG CD30+	5	4.3
Linfoma NK tipo nasal	2	1.7
LCCB	10	8.6
De zona marginal	1	0.8
De zona centrofolicular	4	3.4
Difuso de células grandes tipo pierna	5	4.3
Total	116	100

Tabla 3. Frecuencia relativa de linfomas cutáneos de células T

LCCT/NK	n	%
Micosis fungoide	83	78.3
Síndrome de Sézary	2	1.9
Papulosis linfomatoide	14	13.2
LACG CD30+	5	4.7
Linfoma NK tipo nasal	2	1.9
Total	106	100

que en Suiza las frecuencias fueron del 72% y el 28%, respectivamente^{7,8}. Según un estudio publicado por Wilcox⁹, en los Estados Unidos los LCCT constituyen el 75%, mientras que los LCCB corresponden al 25% restante. En otro estudio realizado también en los Estados Unidos, en 2011, se encontró que los LCCT representaron el 71% y los LCCB el 29%¹⁰. En concordancia con estos trabajos, en un estudio epidemiológico de LCP realizado en los Países Bajos en 2021 se encuentra una proporción mayor (75%) de LCCT que de LCCB (25%)¹¹.

Estos resultados contrastan con los de nuestro estudio, ya que si bien coincidimos en el predominio de los LCCT, en nuestra población pudimos observar una frecuencia relativa mayor de LCCT y menor de LCCB, correspondientes al 91.4% y el 8.6%, respectivamente ([Tabla 4](#)).

Datos filiatorios
 Nombre y apellido:.....
 Genero:.....
 Fecha de nacimiento:.....Edad al momento del diagnóstico:.....
 DNI:.....
 N de Historia clínica:.....Medico de cabecera:.....Telefono de contacto:.....

Datos clínicos

- Manifestación dermatológica inicial:

Macula	Pápula	Placa	Nódulo	Tumor	Purpura	Otro
--------	--------	-------	--------	-------	---------	------
- Numero de lesiones:

1 lesión	Mas de 1 lesión
----------	-----------------
- Distribución y extensión de las lesiones: partes del cuerpo afectadas:

Cuero cabelludo	Cara	Tronco	Abdomen	Miembros sup.	Miembros inf.	Palmas y plantas	Glúteos
-----------------	------	--------	---------	---------------	---------------	------------------	---------
- Tiempo de evolución entre aparición de la lesión inicial y el diagnóstico:

0-3 años	4-6 años	7-10 años	Mas de 10 años
----------	----------	-----------	----------------
- Síntomas iniciales

prurito	dolor	fiebre	diaforesis nocturna	pérdida de peso	asintomático
---------	-------	--------	---------------------	-----------------	--------------
- Diagnostico presuntivo inicial:

eccema	psoriasis	pitiriasis alba	purpura	infección	otra
--------	-----------	-----------------	---------	-----------	------
- Compromiso extracutáneo al momento del diagnóstico:

Ganglio	Hígado	Bazo	Pulmones	Medula ósea	Sangre periférica	No
---------	--------	------	----------	-------------	-------------------	----
- Compromiso extracutáneo durante el curso de la enfermedad:

Ganglio	Hígado	Bazo	Pulmones	Medula ósea	Sangre periférica	No
---------	--------	------	----------	-------------	-------------------	----

Histología:

 Estadificación: TNM:..... Estadio:.....

Tratamiento:

- Tópico:.....
- Sistémico:.....
- Helioterapia: SI/NO
- PUVA: SI/NO
- UVB: SI/NO

Evolución

- Curso de la enfermedad

Enfermedad latente, sin progresión	Curación sin recurrencia	Una o dos recurrencias	3 recurrencias o mas	Rápidamente progresiva y mortal
------------------------------------	--------------------------	------------------------	----------------------	---------------------------------
- Periodo libre de enfermedad:

0-3 años	3-6 años	6-9 años	Mas de 10 años
----------	----------	----------	----------------
- Estado actual del paciente

Vivo	Muerto
------	--------
- Causa de muerte:

Causado por LCP	Enfermedad no relacionada	Causa desconocida
-----------------	---------------------------	-------------------

Figura 1. Formulario estandarizado de recolección de datos.

Tabla 4. Frecuencia relativa (%) de linfomas cutáneos primarios en este estudio y comparación con otros estudios internacionales

Clasificación LCP	Este estudio (n = 116)	Francia ¹³ (n = 203)	Suiza ⁸ (n = 263)	Holanda/Austria ⁶ (n = 1905)	SEER ⁷ (n = 3884)
LCCT	91.4	75.9	72	77	71.1
Micosis fungoide	71.5	43.3	43.3	47	38.3
Síndrome de Sézary	1.7	7.9	11	3	0.8
Desórdenes linfoproliferativos CD30+	16.3	10.9	13	20	10.2
Linfoma/leucemia de células T del adulto	0	0	0	0	0.1
Subcutáneo símil paniculitis	0	1	0	1	0.6
Linfoma NK tipo nasal	1.7	0	1	1	0.3
No especificados	0	1	2	2	20.8
Epidermotropo agresivo CD8+	0	0	0	0	0
De células pequeñas/medianas CD4+	0	0	0	0	0
LCCB	10	24.1	28	23	28.9
De zona marginal	1	4.9	14	7	7.4
De zona centrofolicular	4	17.7	8	11	8.7
Difuso de células grandes tipo pierna	5	1	4	4	3.9

Un estudio de 98 pacientes con LCP realizado en China, en el cual se analizó la frecuencia relativa de los subtipos de LCP, encontró una distribución similar a la nuestra, con un 94% de LCCT y un 6% de LCCB¹².

Dobos et al.¹³ presentaron en 2018 un estudio retrospectivo epidemiológico del registro francés de linfomas cutáneos. En 779 pacientes, los autores informaron una incidencia de LCP de 0.96 por 100.000 habitantes. Al comparar los pacientes incluidos en la base de datos desde 2005 hasta 2009 con los pacientes incluidos entre 2010 y 2014, y con los pacientes incluidos de 2014 a 2019, se encontraron varios cambios en la prevalencia de subtipos de LCP. El número de casos de algunos subtipos de LCP, como la MF clásica y la PL, se mantuvo relativamente estable a lo largo del tiempo. En cambio, se observó un gran aumento en otros subtipos de LCP. Por ejemplo, mayor número de pacientes con MF foliculotropa (10 en 2005-2009 y 325 en 2015-2019), pacientes con trastorno linfoproliferativo de células T pequeñas/medianas CD4+ cutáneas primarias (35 en 2005-2009 y 244 en 2015-2019) y LACG cutáneo primario (uno en 2005-2009 y 94 en 2015-2019). En el caso de los LCCB, se observó un aumento en los de la zona marginal (113 en 2005-2009 y 446 en

2015-2019) y en los grandes tipo pierna (2 en 2005-2009 y 111 en 2015-2019).

En el año 2005 se realizó en Argentina el estudio *Frecuencia relativa de varias formas de LCCT*, que incluyó pacientes vistos durante un periodo de 19 años, provenientes de seis instituciones, entre ellas la nuestra. Se analizaron un total de 91 pacientes. La edad media fue de 65 años. La frecuencia de distribución de los LCCT fue: MF 72.52%, desórdenes linfoproliferativos CD30+ 17.57% (de los cuales PL 10.98% y LACG CD30+ 6.59%) y SS 5.49%. La estadificación demostró que el 69.2% de los pacientes se encontraban en estadios Ia, Ib o IIa, demostrando una fuerte tendencia hacia el diagnóstico de LCCT primarios en estadios tempranos¹⁴.

En otro estudio realizado en Argentina en el año 2019, en el que se incluyeron 416 pacientes con diagnóstico de LCP provenientes de 21 instituciones, incluida la nuestra, se obtuvieron los siguientes resultados: predominio del sexo masculino (55.2%) en relación al femenino (44.8%), edad media al momento del diagnóstico de 57 años (rango: 0-90 años), la mayoría presentaba LCCT (93%, n = 387) y 28 pacientes (6.7%) fueron diagnosticados con LCCB. Dentro de los subtipos más frecuentes, en orden decreciente de

Tabla 5. Tabla comparativa de las frecuencias relativas de linfomas cutáneos primarios en distintos estudios realizados en Argentina

Clasificación LCP	Este estudio 2021 (n = 116)	Abeldaño et al. ¹⁵ , 2019 (n = 416)	Abeldaño et al. ¹⁴ , 2004 (n = 91)
LCCT	106	387	91
Micosis fungoide	83	316	67
Síndrome de Sézary	2	13	5
Desórdenes linfoproliferativos CD30+	19	30	16
Linfoma/leucemia de células T del adulto	5	2	0
No especificados	0	8	2
Subcutáneo símil paniculitis	0	5	0
Linfoma NK tipo nasal	2	7	1
Epidermotropo agresivo CD8+	0	5	0
De células pequeñas/medianas CD4+	0	1	0
LCCB	10	28	-
De zona marginal	1	9	-
De zona centrofolicular	4	12	-
Difuso de células grandes tipo pierna	5	2	-

prevalencia se encontraban MF (75.7%), desórdenes linfoproliferativos CD30+ (7.2%) y SS (3.1%). En el subgrupo de pacientes menores de 20 años, el subtipo de linfoma más frecuente fue MF (57%), seguido de linfoma extranodal NK-T tipo nasal (14%). Este estudio revela unas frecuencias relativas altas de MF y bajas de LCCB en pacientes de Argentina en comparación con las estadísticas de países norteamericanos y europeos¹⁵.

En la **tabla 5** se muestran las frecuencias relativas de los estudios realizados en Argentina sobre LCP.

Conclusiones

Analizamos la frecuencia relativa de los subtipos de LCP en nuestra institución y cabe destacar la diferencia con las de los países europeos o americanos, así como la similitud con otros estudios de Argentina.

Habiendo realizado este estudio, nuestro siguiente objetivo es observar cómo estos desarrollos epidemiológicos seguirán evolucionando en el futuro. También será de gran interés estudiar la descripción de los resultados del tratamiento y la supervivencia en esta serie de pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Bagot M, Stadler R. Cutaneous lymphoma. *Fitzpatrick's Dermatology*. 2019;9:2078-104.
2. Abeldaño A, Azcune R, Carvahlo A. Consenso linfomas cutáneos primarios. *Sociedad Argentina de Dermatología*. *Revista Argentina de Dermatología*. 2019.
3. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC Classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.
4. Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsay DL, LeBoit PE, Rothfleisch J, Kashani-Sabet M. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:793-6.
5. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703-14.
6. Bradford PT, Devesa DD, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113:5064-73.
7. Bouaziz JD, Batuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Wechsler J, Bagot M. Relative frequency and survival of patients with primary cutaneous lymphomas: data from a single-centre study of 203 patients. *Br J Dermatol*. 2006;154:1206-7.
8. Jenni D, Karpova MB, Seifert B, Golling P, Cozzio A, Kempf W, et al. Primary cutaneous lymphoma: two-decade comparison in a population of 263 cases from a Swiss tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2011;164:1071-7.

9. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92:1085-102.
10. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WT, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidente pateras in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood.* 2009; 113(21):5064-73.
11. Vermeer M. Epidemiology of cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol.* 2021;184:993.
12. Liu J, Yu X, Liu Y, Jin H, Ma D, Qu T, et al. Relative frequency and survival of primary cutaneous lymphomas: a retrospective analysis of 98 patients. *Chin Med J.* 2014;127:645-50.
13. Dobos G, de Masson A, Ram-Wolff C, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, Ortonne N, et al. Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry. *Br J Dermatol.* 2021;184:1059-67.
14. Abeldaño A, Blaustein A, Azcune R, Lascano AR, Ríos A. Frecuencia relativa de varias formas de linfomas cutáneos primarios de células T. Una serie retrospectiva de 91 pacientes. *Dermatología Argentina.* 2004;3:215-27.
15. Abeldaño A, Enz P, Maskin M, Cervini AB, Torres N, Acosta AC, et al. Primary cutaneous lymphoma in Argentina: a report of a nationwide study of 416 patients. *Int J Dermatol.* 2019;58:449-55.

El papel de los inhibidores de JAK en la alopecia areata: revisión de la literatura

The role of JAK inhibitors in alopecia areata: a literature review

Alba Cicero-Casarrubias¹ y Óscar Muñoz-Moreno-Arrones^{2,3*}

¹Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México;

²Servicio de Dermatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España; ³Clínica Grupo de Dermatología Pedro Jaén, Madrid, España

Resumen

La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune, crónica y recurrente, caracterizada por el desarrollo de placas alopécicas no cicatriciales. El entendimiento de los mecanismos asociados a su desarrollo ha llevado al estudio de terapias diana como los inhibidores de la vía de señalización cinasa de Janus y el transductor de señales y activador de la transcripción (JAK/STAT). El objetivo de este trabajo es resumir la información actual relacionada con el rol de esta vía de señalización en la patogénesis de la AA y comentar la evidencia de la eficacia de su bloqueo. Se revisaron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis relacionados, así como los ensayos clínicos registrados en *clinicaltrials.gov*. Se encontró evidencia que sugiere una eficacia moderada del uso de inhibidores de la vía JAK/STAT sistémicos, con poca frecuencia de eventos adversos, aunque con una alta tasa de recurrencia tras su suspensión. Los inhibidores de esta vía tópicos parecen tener poca eficacia en el tratamiento de la AA. Se requieren ensayos clínicos de alta calidad metodológica y con objetivos primarios más ambiciosos para confirmar la eficacia de la inhibición de la vía JAK/STAT en la AA. Además, es necesario realizar estudios a largo plazo para confirmar la seguridad de su uso crónico. La inhibición selectiva de la vía JAK/STAT (JAK1 y JAK3) es eficaz en la reversión de la AA y podría limitar los efectos adversos graves asociados a la inhibición no selectiva de esta vía.

Palabras clave: Alopecia areata. Inmunología. Tratamiento. JAK/STAT.

Abstract

Alopecia areata is a chronic recurring autoimmune disease that results in non-scarring alopecic patches. The understanding of the mechanisms leading to its development has led to the development of new target therapies, such as the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription signaling (JAK/STAT) pathway inhibition. The objective of this work was to summarize the current body of evidence related to the role of this pathway in the pathogenesis of AA and to discuss the data related to the efficacy of blocking this pathway. We reviewed the clinical trials, systematic reviews and metaanalyses regarding this topic, as well as the trial registries on *clinicaltrials.com*. The evidence suggests moderate efficacy of the use of systemic inhibitors of the JAK/STAT, with a low frequency of adverse events, although there is an elevated rate of recurrence after their discontinuation. Topical inhibitors of this pathway seem to have a low efficacy for the treatment of AA. Further studies with higher methodological quality and with more ambitious primary objectives are needed to confirm the efficacy of the inhibition of the JAK/STAT pathway in the treatment of AA; besides, long-term follow-up studies are required

*Correspondencia:

Óscar Muñoz-Moreno-Arrones
E-mail: drarrones@gmail.com

Fecha de recepción: 30-03-2022

Fecha de aceptación: 03-07-2022

DOI: 10.24875/MCUT.22000031

Disponible en internet: 15-12-2022

Med Cutan Iber Lat Am. 2022;50(3):129-137

www.MedicinaCutanealA.com

0210-5187/© 2022 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

to evaluate the safety of the chronic use of these medications. The selective inhibition of the JAK/STAT pathway (JAK1 and JAK3) is effective in the reversal of AA and may limit serious adverse effects associated to non-selective inhibition of this pathway.

Keywords: Alopecia areata. Immunology. Treatment. JAK/STAT.

Introducción

La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune, crónica y recurrente caracterizada por el desarrollo de placas alopécicas no cicatriciales (Fig. 1). Los folículos pilosos en fase anágena tienen inmunoprivilegio desde el promontorio hasta el bulbo¹. La función principal del inmunoprivilegio es secuestrar autoantígenos altamente inmunogénicos (péptidos relacionados con la melanogénesis y otros autoantígenos generados durante el anágeno) para evitar el reconocimiento y el ataque inmunitario².

Los principales mecanismos de inmunoprivilegio son la restricción del reclutamiento de células inmunitarias, la reducción de la presentación de antígenos y la inmunosupresión activa¹ (Tabla 1). La pérdida del inmunoprivilegio es fundamental para el desarrollo de la AA².

Cuando se pierde el inmunoprivilegio, los folículos en anágeno son reconocidos y atacados por células T CD8+ y células T NK, lo que lleva a una transición prematura a catágeno y telógeno, resultando en alopecia. Se han sugerido diferentes detonadores para el colapso del inmunoprivilegio, incluyendo infecciones, superantígenos bacterianos, microtraumas cutáneos, factores genéticos, embarazo, degeneración de mastocitos, hormonas y aumento de la secreción intra/perifolicular de interferón gamma (IFN- γ)^{3,4}.

El objetivo de este trabajo es resumir la evidencia actual sobre el papel de la vía de señalización cinasa de Janus y el transductor de señales y activador de la transcripción (JAK/STAT) en la patogénesis de la AA, y comentar la eficacia documentada en ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis de los inhibidores de esta vía en el tratamiento de esta afección.

Método

Se realizó una búsqueda en Pubmed.gov y Clinicaltrials.gov con los siguientes términos: "alopecia areata", "jak inhibitors", "jak/stat", "tofacitinib", "baricitinib" y "ruxolitinib". Se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas, y se realizó una revisión de la literatura.



Figura 1. Placas alopécicas circulares de inicio abrupto con prueba de tirón positiva, asintomáticas. **A:** occipital. **B:** vértex. **C:** barba; nótese los pelos blancos al repoblar. **D:** imagen dermoscópica en la que se observan puntos negros y pelos en exclamación.

Resultados

Rol de la vía JAK/STAT

En los mamíferos, la vía JAK/STAT es el principal mecanismo de señalización para una gran variedad de citocinas y factores de crecimiento. La activación de JAK estimula diferentes procesos celulares, como la proliferación, la diferenciación, la migración y la apoptosis⁵. Esta vía es crítica en la inmunidad innata y adaptativa al mediar el efecto de múltiples moléculas proinflamatorias, como interleucinas, interferones, factores estimulantes de colonias, citocinas tipo hormona y factores de crecimiento⁶.

La vía JAK/STAT tiene tres componentes principales: el receptor, la cinasa Janus (JAK) y el transductor y activador de señales (STAT). Las JAK son moléculas citoplásmicas que pertenecen a la familia de las tirosina cinasas, que está compuesta por cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina cinasa 2 (TYK2). Los STAT son una familia de factores de transcripción que actúan como señales regulatorias de la vía JAK, que está compuesta por siete miembros: STAT1, STAT2,

Tabla 1. Mecanismos de inmunoprivilegio¹

	Mecanismo
Restricción del reclutamiento de células inmunitarias	Ausencia de vasos linfáticos
	Expresión reducida de quimiocinas
	Barreras de matriz extracelular
Reducción de la presentación de antígenos	Regulación a la baja o ausencia de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) I
	Regulación a la baja o ausencia de la expresión del MHC II por las células de Langerhans
	Regulación a la baja o ausencia de la expresión de β 2-microglobulina
Inmunosupresión activa	Producción local de inmunosupresores potentes (factor de crecimiento transformante beta 1 y 2, interleucina 10 y hormona estimulante de melanocitos alfa)
	Expresión de moléculas inmunorreguladoras no clásicas del MHC, como el antígeno leucocitario humano G y E
	Regulación a la baja de agonistas endógenos (proteína A relacionada con el MHC I, proteína de unión a UL16-3) de receptores celulares activadores (ligando para NK grupo 2 miembro D)
	Expresión de receptores de muerte y ligandos (Fas-FasL, TNF α -TNFR1, PD1-PDL1)

STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B y STAT6. Al unirse los ligandos con el receptor extracelular, las proteínas JAK se activan autofosforilando su residuo de tirosina para activar la función de cinasa. Se fosforila el componente STAT, el cual se dimeriza y activa STAT que se translocan al núcleo para promover una regulación directa de la expresión génica por medio de transcripción^{6,7}.

Durante el ciclo del pelo, los genes clave de la vía JAK/STAT (Stat5 A/B, Stat3, Jak1, Jak3 y Socs2/3) tienen una elevada expresión en las fases de catágeno y telógeno, pero están suprimidos durante el anágeno temprano⁸. La interleucina (IL) 6 y la oncostatina M, que señalizan a través de la vía JAK/STAT, tienen roles en la regulación del crecimiento del pelo, y ambas pueden inhibir su crecimiento⁹.

En 2014, Xing et al.¹⁰ demostraron en un modelo murino que las células T CD8+NKG2D+ eran necesarias y suficientes para la inducción de la AA, siendo la diana de estas células los folículos que pierden el inmunoprivilegio durante el anágeno. En piel de ratón y humana demostraron firmas de expresión indicativas de infiltración de células T citotóxicas, una respuesta de IFN- γ y una regulación al alza de varias citocinas de cadena gamma (γ c) conocidas por promover la activación y la supervivencia de las células T efectoras CD8+NKG2D+ productoras de IFN- γ . Tras la administración sistémica de inhibidores de JAK (ruxolitinib y tofacitinib), se eliminó la firma de IFN- γ y se previno el desarrollo de AA en ratones, mientras que tras la administración tópica se logró el recrecimiento del pelo y la reversión de la

enfermedad establecida. Además, exploraron la utilidad clínica del ruxolitinib oral en tres pacientes con enfermedad moderada-grave, quienes tras 5 meses de tratamiento alcanzaron crecimiento de pelo casi completo¹⁰.

Las células T efectoras CD8+NKG2D+ producen IFN- γ , que se une a su receptor en el folículo piloso y activa la vía JAK1/2-STAT1. Lo anterior promueve la producción de IL-15, la cual interactúa con las células T y activa JAK1/3-STAT5, generando la producción de IFN- γ , lo que perpetúa la respuesta inflamatoria¹¹.

Se ha demostrado que al bloquear la vía JAK-STAT con un inhibidor JAK1/2 (ruxolitinib) en un modelo *in vitro* de células humanas de la papila dérmica se estimulaba la reentrada a anágeno al alterar la vía de la Wnt/ β -catenina y promoviendo varios factores de crecimiento. Además, el tratamiento con ruxolitinib previno el colapso del inmunoprivilegio inducido por IFN- γ ¹².

Dai et al.¹³ investigaron el rol de JAK individuales en un modelo murino de AA. Encontraron que había recrecimiento de pelo al bloquear simultáneamente la señalización de IFN- γ y citocinas γ c con el bloqueo de inhibidores selectivos de JAK1 (INCB039110), así como la inhibición de solo las citocinas γ c por un inhibidor selectivo irreversible de JAK3 (PF-06651600). Por otro lado, los inhibidores JAK2 no restauraron el crecimiento de pelo, indicando que la inhibición exclusiva de IFN- γ no era suficiente para tratar la AA en este modelo murino. Estos autores demostraron que el bloqueo de la señalización γ c es suficiente para revertir y prevenir la enfermedad, lo cual puede lograrse con el bloqueo exclusivo de JAK3¹³.

Tabla 2. Principales iJAK²⁵

Fármaco	Inhibe	Mecanismo de acción	Usos aprobados
Tofacitinib	JAK1-3 > JAK2 y TYK2	JAK1: ↓ IL-6, IFN tipo 1 e IFN- γ JAK3: ↓ IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21	Artritis psoriásica Artritis reumatoide Colitis ulcerativa
Baricitinib	JAK1-2 > TYK2 > JAK3	JAK1: ↓ IL-6, IFN tipo 1 e IFN- γ JAK2: ↓ eritropoyetina, trombopoyetina y factor estimulante de colonias granulocíticas	Artritis reumatoide Dermatitis atópica
Upadacitinib	JAK1	JAK1: ↓ IL-6 e IFN- γ Menor depleción de células NK en comparación con tofacitinib	Artritis reumatoide
Ruxolitinib	JAK1/2	JAK1: ↓ IL-6, IFN tipo 1 e IFN- γ JAK2: ↓ eritropoyetina, trombopoyetina y factor estimulante de colonias granulocíticas	Enfermedad del injerto contra el huésped aguda y crónica Mielofibrosis Policitemia vera

IFN: interferón; IL: interleucina.

Inhibidores de JAK

Los inhibidores de JAK (iJAK) son fármacos inmunomoduladores que se clasifican en primera y segunda generación. Los de primera generación son poco específicos y tienen actividad contra tres o cuatro de las JAK (inhibidores pan-JAK). La selectividad contra JAK específicas es una cualidad deseable en los nuevos iJAK, ya que disminuye los efectos adversos¹⁴ (Tabla 2).

En la AA, los iJAK pueden estimular y restaurar el crecimiento del pelo por varios mecanismos:

- Terminación de la respuesta inmunitaria mediada por células T al bloquear la de los mediadores inflamatorios IFN- γ y las citocinas γ c.
- Inhibición de la producción de células T cooperadoras inflamatorias (Th17, Th1 y Th2).
- Restauración de la fase de anágeno al promover la activación o la estimulación de las células madre foliculares⁶.

Evidencia de la eficacia de los iJAK sistémicos en la AA

Hasta el momento no se ha aprobado ningún iJAK para la AA, aunque se ha demostrado su eficacia clínica en varias series de casos y algunos ensayos clínicos. En la tabla 3 se resumen los ensayos clínicos publicados sobre el uso de iJAK en la AA.

El tofacitinib es el primer iJAK de primera generación. En 2016, Kennedy Crispin et al.¹⁵ realizaron un ensayo clínico abierto (n = 66) y demostraron respuesta en el 64% de los sujetos; el 32% presentaron más de un 50% de mejoría en el *Severity of Alopecia Tool* (SALT) tras

3 meses de tratamiento. Observaron mejor respuesta en la AA (70%) y la ofiasis (68%) en comparación con la alopecia total (11.8%) y la alopecia universal (10.5%) ($p = 0.0024$). Tras los 3 meses de tratamiento, siguieron por 3 meses a 20 pacientes y el 100% tuvo recaída en las primeras 8.5 semanas. Los eventos adversos se limitaron a infecciones de grado I y II¹⁵.

Jabbari et al.¹⁶ realizaron un ensayo clínico abierto investigando tofacitinib, 5 a 10 mg cada 12 horas según la respuesta clínica. Incluyeron 12 sujetos, de los cuales 8 alcanzaron el desenlace primario de SALT₅₀ al final del tratamiento de 6-18 meses. Cuatro de los 5 pacientes con alopecia total o alopecia universal alcanzaron el SALT₅₀. No hubo diferencia en el porcentaje de repoblación entre los diferentes subtipos de alopecia. El recrecimiento se observó desde la cuarta semana. Siete de 8 pacientes que se siguieron tras la suspensión del tratamiento presentaron recaída. Un paciente tuvo una urgencia hipertensiva que ameritó la suspensión del tratamiento. No se documentaron alteraciones significativas en laboratorios¹⁶.

El ruxolitinib es un iJAK también de primera generación. En 2016, Mackay-Wiggan et al.¹⁷ realizaron un ensayo clínico abierto con 12 sujetos que recibieron ruxolitinib por 3-6 meses. De ellos, 9 alcanzaron el SALT₅₀. El SALT promedio basal fue de 65.8% \pm 28% y disminuyó a 24.8% \pm 22.9% a los 3 meses y a 7.3% \pm 13.5% al finalizar los 6 meses de tratamiento ($p < 0.005$). Siete de los 9 respondedores alcanzaron más de un 95% de recrecimiento capilar al finalizar el tratamiento. Se observó recrecimiento desde las primeras 4 semanas de tratamiento. No se presentaron eventos adversos graves ni hubo necesidad de

Tabla 3. Ensayos clínicos publicados acerca del uso de iJAK sistémicos en la alopecia areata

iJAK	Año y autores	Diseño	Dosis	Muestra (n, edad promedio, H: M)	Indicación	Desenlace primario	Resultados	Recurrencia
T	2016, Kennedy Crispin et al.	1 grupo, abierto	5 mg b.i.d. 3 m	n = 66 37 a 31:35	AA ≥ 50%, AT o AU	Porcentaje de cambio en SALT	32% con SALT ₅₀	8.5 s en 20/20 sujetos
T	2018, Jabbari et al.	1 grupo, abierto	5-10 mg b.i.d. según respuesta 6-18 m	n = 12 34.6 a 4:8	AA moderada-grave, AT o AU	Porcentaje de sujetos con SALT ₅₀	67% con SALT ₅₀	6/7
Ru	2016, Mackay-Wiggan et al.	1 grupo, abierto	20 mg b.i.d. por 3-6 m	n = 12 43.67 a 5:7	AA moderada-grave	Porcentaje de sujetos con SALT ₅₀	75% con SALT ₅₀	3/9 respondedores a las 3 s
T vs. Ru	2018, Almutairi et al.	Comparativo, aleatorizado, abierto	Ru: 20 mg b.i.d. T: 5 mg b.i.d. 6 m	n = 75 32.1 a 43:32	AA ≥ 30%, AT o AU	Cambio en SALT	Ru: 93.8 ± 3.25 T: 95.2 ± 2.69 NS	R: 73.68% T: 70.27% NS
	2021, King et al.	Doble ciego, controlado con placebo	Ri: 200 mg q.d. 4 s, 50 mg q.d. 20 s B: 60 mg q.d. 4 s, 30 mg q.d. 20 s Placebo 24 s	n = 142 36 a 44:98	AA ≥ 50%, AT o AU	Porcentaje de cambio en SALT	Ri: 31.1 B: 49.2	-

a: años; AT: alopecia total; AU: alopecia universal; B: breprocitinib; H: hombre; m: meses; M: mujer; NS: no significativo; Ri: ritlecitinib; Ru: ruxolitinib; s: semanas; SALT: *Severity of Alopecia Tool*; T: tofacitinib.

descontinuar el tratamiento. Tres de los 9 respondedores presentaron recaída tras 3 semanas de suspensión del tratamiento¹⁷.

Almutairi et al.¹⁸ llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado para comparar ruxolitinib y tofacitinib. A los 6 meses de tratamiento, el tiempo promedio para la repoblación inicial fue significativamente menor en el grupo de ruxolitinib que en el de tofacitinib (4.15 ± 3.27 y 7.06 ± 2.47 semanas, respectivamente; $p = 0.003$). El porcentaje promedio de cambio en el SALT fue de 93.8 ± 3.25 en el grupo de ruxolitinib y de 95.2 ± 2.69 en el grupo de tofacitinib. No se encontró diferencia estadística entre grupos en relación con el grado de respuesta. La AA multifocal presentó mejor respuesta que la alopecia total y la alopecia universal, sin diferencia estadística entre ambos grupos de tratamiento. A los 3 meses de haber suspendido el tratamiento hubo recaída en el 73.68% de los sujetos del grupo de ruxolitinib y el 70.27% de los del grupo de tofacitinib, sin alcanzar la significancia estadística. No se registraron eventos adversos graves durante el estudio y no hubo necesidad de discontinuar el tratamiento en ninguno de los grupos¹⁸.

En 2018, Phan y Sebaratnam¹⁹ publicaron una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 30 estudios y 289 casos (cuatro cohortes con 221 pacientes y 26 series/reportes de caso con 92 pacientes). Cuarenta y cinco pacientes recibieron tofacitinib oral y 17 recibieron ruxolitinib oral. Encontraron que el 72.4% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 64.5-79.2%) de los casos tuvieron respuesta al tratamiento. El tiempo promedio para el crecimiento inicial de pelo fueron 2.2 ± 6.7 meses, y el tiempo para el recrecimiento completo fue de 6.7 ± 2.2 meses. Se documentaron 35 recurrencias tras suspender los iJAK sistémicos: 32/266 (12.03%) pacientes con tofacitinib oral y 3/17 (17.64%) pacientes con ruxolitinib oral. Las recurrencias ocurrieron en promedio tras 2.7 meses de la suspensión del iJAK¹⁹.

Se determinaron predictores para la respuesta a iJAK por medio de un análisis univariado. El tratamiento sistémico se asoció con respuesta al tratamiento, en comparación con el tratamiento tópico (77.8% vs. 46.6%; $p = 0.003$), con una razón de momios (RM) de 4.0 (IC95%: 1.56-10.45). No se encontró diferencia entre respondedores y no respondedores en términos de edad, sexo, duración de la AA, subtipo de AA, tipo de

iJAK ni duración del tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron infección de bajo grado. Se observaron alteraciones en los lípidos en el 11.8%, leucopenia en el 1% y transaminitis en el 1.6%. Ningún paciente requirió hospitalización relacionada con los eventos adversos por iJAK¹⁹.

Otra revisión sistemática y metaanálisis incluyó datos de 12 estudios con un total de 346 pacientes, de los cuales 288 recibieron tofacitinib oral y 58 ruxolitinib oral. Se evaluaron la frecuencia de alcanzar el desenlace de SALT₅₀, los eventos adversos y la recurrencia tras suspender el tratamiento. Se alcanzó SALT₅₀ en el 66% (IC95%: 54-76). El análisis de subgrupos reveló que la elección del fármaco, la edad promedio, el sexo y el subtipo de AA no afectaron significativamente la respuesta al tratamiento. Los eventos adversos más comunes fueron infecciones y alteraciones de laboratorio, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Se observaron infecciones en 98 casos y las más frecuentes fueron de tracto respiratorio superior, de vías urinarias, herpes zóster y herpes simple. Las alteraciones de laboratorio afectaron a los valores de hemoglobina, biometría hemática, transaminasas y lípidos. Tras la suspensión del tratamiento, se observó recurrencia de la AA a los 3 meses en el 74% de los casos y a los 6 meses en el 85.7%²⁰.

El ritlecitinib es un inhibidor JAK3 de la familia de cinasas TEC (tirosina cinasa expresada en carcinoma hepatocelular) que bloquea la señalización de citocinas γ c e inhibe la función de las células T CD8+ y NK. Inhibe varias cinasas de la familia TEC, incluyendo la tirosina cinasa de Bruton, la cinasa de células T inducible por IL-2, la tirosina cinasa de la médula ósea en el cromosoma X, la cinasa de linfocitos en reposo y TEC. El brepocitinib es un inhibidor TYK2/JAK1 que bloquea la transducción de señales de las citocinas IFN- γ , IFN- α , IL-12/23, IL-15, IL-4 e IL-13, entre otras. King et al.²¹ publicaron un ensayo clínico controlado con placebo en el que se incluyeron 142 sujetos y se aleatorizaron para recibir placebo (n = 47), ritlecitinib (n = 48) o brepocitinib (n = 47). A las 24 semanas, las diferencias promedio de los mínimos cuadrados del placebo para el SALT con respecto a la basal fueron las siguientes: grupo ritlecitinib 31.1 (IC95%: 18.8-43.5) y grupo brepocitinib 49.2 (IC95%: 36.6-61.7) (p < 0.001 para ambas). Se alcanzó SALT₉₀ en un 25% de los casos (IC90%: 15-37) en el grupo de ritlecitinib, un 34% (IC90%: 23-47%) en el grupo de brepocitinib y un 0% (IC90%: 0-6%) en el grupo de placebo. Se reportaron eventos adversos en el 74% del grupo de placebo, el 67% del grupo de ritlecitinib y el 77% del grupo de brepocitinib. Los eventos adversos más comunes fueron

infección de vía aérea superior, nasofaringitis, cefalea, acné y náusea. Dos sujetos en el grupo de brepocitinib presentaron el evento adverso serio de rhabdomiólisis, que se resolvió sin secuelas. No se documentaron cambios relevantes en los conteos celulares en los tres grupos. Tres pacientes en el grupo de brepocitinib presentaron valores bioquímicos que condicionaron la discontinuación del tratamiento²¹.

En la [tabla 4](#) se resume el estado actual de los ensayos con iJAK sistémicos registrados en [clinicaltrials.gov](#).

Evidencia de la eficacia de los iJAK tópicos

Bokhari y Sinclair²² realizaron un ensayo clínico, doble ciego y controlado con placebo, de 12 semanas de tratamiento en pacientes con alopecia universal, y compararon los siguientes tratamientos tópicos: ruxolitinib ungüento al 1%, tofacitinib ungüento al 2%, dipropionato de clobetasol ungüento al 0.05% y placebo en ungüento. Se incluyeron 16 sujetos que recibieron un tubo con uno de los cuatro tratamientos y la indicación del sitio de aplicación. Hubo recrecimiento parcial en los sitios de aplicación en 6/16 con tofacitinib, 5/16 con ruxolitinib, 10/16 con clobetasol y 2/16 con placebo. Hubo repoblación desde las primeras 4 semanas de tratamiento. El recrecimiento más significativo se observó en los sitios de aplicación de clobetasol, seguido de tofacitinib y por último ruxolitinib. No se reportaron eventos adversos significativos²².

Olsen et al.²³ realizaron un ensayo de dos partes para valorar la crema de ruxolitinib. En la parte A se incluyeron sujetos con SALT basal del 25-99% y se excluyeron aquellos con ofiasis, alopecia total y alopecia universal. Todos los sujetos recibieron crema de ruxolitinib al 1.5%, aplicada por las noches, por 24 semanas. En la parte B, hasta el 10% de los sujetos podían tener alopecia universal o alopecia total, y se aleatorizaron 1:1 para recibir ruxolitinib al 1.5% en crema o vehículo en crema. Algunos sujetos continuaron en el estudio de extensión abierto de ambas partes. El desenlace primario en ambas partes fue el porcentaje de sujetos que alcanzaron al menos SALT₅₀. En la parte A se incluyeron 12 sujetos y en la parte B 78 sujetos. En la parte A, 6/12 (50%) alcanzaron un SALT₅₀ en la semana 24, 2 alcanzaron SALT₉₀ y el porcentaje promedio de cambio con respecto al SALT basal fue del 26.7%. Nueve pacientes continuaron a la fase de extensión y a la semana 48 solo mantuvieron la respuesta 3/4 sujetos que habían alcanzado al menos SALT₅₀²³. En la parte B, a la semana 24, 5/39 (12.8%) de los sujetos tratados

Tabla 4. Estado actual de los ensayos clínicos de iJAK sistémicos registrados en clinicaltrials.gov

Título	Identificador	Molécula	Estado	Tipo de estudio
<i>Placebo-controlled safety study of ritlecitinib (pf-06651600) in adults with alopecia areata (allegro2a)</i>	NCT04517864	Ritlecitinib	Activo, no reclutando	Fase 2
<i>Long-Term PF-06651600 for the Treatment of Alopecia Areata (ALLEGRO-LT)</i>	NCT04006457	Ritlecitinib	Reclutando	Fase 3
<i>A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Severe or Very Severe Alopecia Areata (BRAVE-AA2)</i>	NCT03899259	Baricitinib	Activo, no reclutando	Fase 3
<i>A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Severe or Very Severe Alopecia Areata (BRAVE-AA1)</i>	NCT03570749	Baricitinib	Activo, no reclutando	Fase 2/3
<i>Study to Evaluate Safety and Efficacy of Jaktinib in Adults With Alopecia Areata (AA)</i>	NCT05051761	Jaktinib	Aún no reclutando	Fase 3
<i>Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Jaktinib Hydrochloride Tablets in Severe Alopecia Areata</i>	NCT04034134	Jaktinib	Reclutando	Fase 2
<i>European Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of CTP-543 in Adults With Alopecia Areata</i>	NCT05041803	CTP-543	Reclutando	Fase 3
<i>Extension Study to Evaluate Safety and Efficacy of CTP-543 in Adults With Alopecia Areata</i>	NCT03898479	CTP-543	Reclutando	Fase 2/3
<i>A Phase 2 Durability of Response Study of CTP-543 in Adult Patients With Moderate to Severe Alopecia Areata</i>	NCT04784533	CTP-543	Reclutando	Fase 2
<i>A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CTP-543 in Adult Patients With Moderate to Severe Alopecia Areata (THRIVE-AA2) (THRIVE-AA2)</i>	NCT04797650	CTP-543	Reclutando	Fase 3
<i>A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CTP-543 in Adult Patients With Moderate to Severe Alopecia Areata (THRIVE-AA1) (THRIVE-AA1)</i>	NCT04518995	CTP-543	Activo, no reclutando	Fase 3

con ruxolitinib en crema alcanzaron al menos SALT₅₀; en el grupo control, 5/39 (12.8%) alcanzaron SALT₅₀ ($p = 0.99$). De los 39 pacientes tratados con crema de ruxolitinib, 2 (5.1%) alcanzaron SALT₉₀. Continuaron a la fase de extensión 63 sujetos (31 con ruxolitinib y 32 con vehículo). Cuatro de los 31 sujetos del grupo de ruxolitinib habían alcanzado SALT₅₀ tras las 24 semanas iniciales del ensayo, y 2 de ellos alcanzaron SALT₉₀ durante la extensión. Del grupo control, 22/32 completaron el estudio y se cambió el tratamiento a ruxolitinib tópico. No se encontró diferencia estadística entre los grupos con respecto al SALT₅₀ ni el cambio de SALT basal, por lo que se concluye que el ruxolitinib en crema no es efectivo en la AA²³.

En un metaanálisis y revisión sistemática que incluyó 30 estudios y 289 casos, 25 pacientes recibieron tofacitinib tópico y 4 ruxolitinib tópico. Hubo recurrencia tras la suspensión en 2 pacientes (8%) tratados con tofacitinib tópico y no se documentaron recurrencias en los tratados con ruxolitinib tópico. Se determinaron predictores para la respuesta a iJAK por medio de un

análisis univariado. El tratamiento sistémico se asoció con respuesta al tratamiento en comparación con el tratamiento tópico (77.8% vs. 46.6%; $p = 0.003$), con una RM de 4.0 (IC95%: 1.56-10.45)¹⁹.

Steele et al.²⁴ realizaron una búsqueda de ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov e identificaron 26 que evaluaban iJAK en la AA. Diecisiete ensayos tenían un estado de completo/terminado, de los cuales cuatro tuvieron una terminación prematura por ineficacia/futilidad o decisión del patrocinador. De los ocho ensayos que evaluaban iJAK tópicos, cuatro tuvieron terminación prematura, encontrándose una relación de terminación del 50%, mientras que fue del 0% con iJAK sistémicos. Los autores concluyen que los iJAK tópicos podrían ser menos eficaces²⁴.

En la [tabla 5](#) se resume el estado actual de los ensayos de iJAK tópicos registrados en clinicaltrials.gov.

Discusión

La AA es una enfermedad autoinmune, crónica y recurrente, caracterizada por el desarrollo de placas alopécicas

Tabla 5. Estado actual de los ensayos clínicos de iJAK tópicos registrados en clinicaltrials.gov

Título	Identificador	Molécula	Estatus	Tipo de estudio
<i>A Study With Jaktinib Hydrochloride Cream Applied Topically to Subjects With Alopecia Areata (AA)</i>	NCT04445363	Jaktinib	Reclutando	Fase 1/2

no cicatriciales. En los últimos años se ha acumulado información que apoya el uso de los iJAK en la AA, que parece ser seguro, aunque en la mayoría de los sujetos se producen recaídas tras su suspensión. La evidencia sugiere que los iJAK sistémicos son muchos más eficaces que los tópicos, lo que podría explicar el mayor número de ensayos clínicos registrados relacionados con iJAK sistémicos. Por otro lado, los desenlaces primarios buscados en los ensayos clínicos publicados tienden a ser conservadores, y la eficacia que se ha encontrado ha sido moderada; por ejemplo, el porcentaje reportado de pacientes que alcanzan SALT₅₀ con iJAK sistémicos va del 32% al 75%. Se requieren ensayos clínicos de alta calidad metodológica y con objetivos primarios más ambiciosos (como SALT₉₀) para confirmar la eficacia de los iJAK en la AA, y además es necesario realizar estudios a largo plazo para confirmar la seguridad del uso crónico de iJAK en la AA.

Se ha demostrado que el uso de iJAK selectivos (JAK1 y JAK3) es suficiente para la reversión de la AA. Dai et al.¹³ demostraron que la inhibición selectiva de las cadenas γ c por medio de un anti-JAK3 era suficiente para revertir y prevenir la AA en un modelo murino.

El uso de iJAK selectivos y potentes podría evitar los efectos adversos hematológicos ocasionados por los iJAK no selectivos, como el tofacitinib.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ningún financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol.* 2020;29:703-25.
- Paus R, Slominski A, Czumak BM. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med.* 1993;66:541-54.
- Paus R, Ito N, Takigawa M, Ito T. The hair follicle and immune privilege. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2003;8:188-94.
- Anzai A, Wang EHC, Lee EY, Aoki V, Christiano AM. Pathomechanisms of immune-mediated alopecia. *Int Immunol.* 2019;31:439-47.
- Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci.* 2004;117:1281-3.
- Dillon KL. A comprehensive literature review of jak inhibitors in treatment of alopecia areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:691-714.
- García-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Janus kinase inhibitors in dermatology: part 1 — general considerations and applications in vitiligo and alopecia areata. *Act Dermosifiliograf.* 2021;112:503-15.
- Harel S, Higgins CA, Cerise JE, Dai Z, Chen JC, Clynes R, et al. Clinical medicine: pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth. *Sci Adv.* 2015;1:e1500973.
- Triyankulsri K, Suchonwanit P. Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2323-35.
- Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med.* 2014;20:1043-9.
- Divito SJ, Kupper TS. Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata. *Nat Med.* 2014;20:989-90.
- Kim JE, Lee YJ, Park HR, Lee DG, Jeong KH, Kang H. The effect of jak inhibitor on the survival, anagen re-entry, and hair follicle immune privilege restoration in human dermal papilla cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1-11.
- Dai Z, Chen J, Chang Y, Christiano AM. Selective inhibition of JAK3 signaling is sufficient to reverse alopecia areata. *JCI Insight.* 2021;6:e142205.
- Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (United Kingdom).* 2019;58:i43-54.
- Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight.* 2016;1:e89776.
- Jabbari A, Sansaricq F, Cerise J, Chen JC, Bitterman A, Ulerio G, et al. An open-label pilot study to evaluate the efficacy of tofacitinib in moderate to severe patch-type alopecia areata, totalis, and universalis. *J Invest Dermatol.* 2018;138:1539-45.
- Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight.* 2016;1:e89790.
- Almutairi N, Nour TM, Hussain NH. Janus kinase inhibitors for the treatment of severe alopecia areata: an open-label comparative study. *Dermatology.* 2019;235:130-6.
- Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:850-6.

20. Yu DA, Kim YE, Kwon O, Park H. Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021;87:621-7.
21. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, Banerjee A, Sinclair R, Pavel AB, et al. A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritilecitinib and breprocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:379-87.
22. Bokhari L, Sinclair R. Treatment of alopecia universalis with topical Janus kinase inhibitors – a double blind, placebo, and active controlled pilot study. *Int J Dermatol.* 2018;57:1464-70.
23. Olsen EA, Kornacki D, Sun K, Hordinsky MK. Ruxolitinib cream for the treatment of patients with alopecia areata: a 2-part, double-blind, randomized, vehicle-controlled phase 2 study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:412-9.
24. Steele L, Lee HL, Maruthappu T, O'Toole EA. The status and outcomes of registered clinical trials for Janus kinase inhibitors in alopecia areata: are unpublished trials being overlooked? *Clin Exper Dermatol.* 2021;46:1290-2.
25. Cohen S, Reddy V. Janus kinase inhibitors for rheumatologic and other inflammatory disorders: biology, principles of use, and adverse events. En: *UpToDate*; 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/janus-kinase-inhibitors-for-rheumatologic-and-other-inflammatory-disorders-biology-principles-of-use-and-adverse-effects>

Manifestaciones cutáneas en patologías endocrino-metabólicas

Cutaneous manifestations in endocrine-metabolic diseases

Néstor Segurado-Tostón^{1*}, Ana M. Moncada-Ventura², Leonor Revelles-Peñas¹, Marta González-de Arriba¹ y Manuela Yuste-Chaves¹

¹Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca; ²Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca. Salamanca, España

Resumen

El dermatólogo puede observar en ocasiones ciertos signos que pueden ser clave para el diagnóstico y la monitorización de determinadas enfermedades endocrinológicas. La piel y el sistema endocrino interactúan mediante múltiples mecanismos, generando diversas manifestaciones. Analizar y actualizar la evidencia existente en la literatura sobre las manifestaciones cutáneas en enfermedades endocrinológicas para realizar un diagnóstico precoz y, si se requiere, el tratamiento de estas enfermedades. Revisión de la literatura existente, un total de 22 artículos identificados mediante los motores de búsqueda PubMed, Science Direct y Springer. Se incluyen solo artículos de revisión o casos reportados publicados en los 6 años previos a junio de 2021. Hallamos evidencia de beneficios con el cribado de diabetes mellitus en pacientes con acantosis nigricans, acrocordones, ampollas del diabético, necrobiosis lipóidica, dermatosis ictiosiforme o prurito; así como del cribado de microangiopatía diabética en presencia de dermopatía diabética, ampollas del diabético, necrobiosis lipóidica, eritema facial, eritema palmar, dermatosis ictiosiforme, dermatosis perforante, telangiectasias periungueales o prurito. Varios de los artículos revisados coinciden acerca de la existencia de asociación significativa entre psoriasis, acné, hidradenitis supurativa y liquen y síndrome metabólico con el síndrome de ovario poliquístico, así como entre el vitíligo y las diversas patologías asociadas al síndrome poliglandular autoinmunitario. Únicamente cinco de los artículos revisados aportaron evidencia respecto al papel de la piel en patologías de tiroides y del eje hipotalámico-hipofisario.

Palabras clave: Piel. Patología endocrina. Manifestaciones cutáneas. Patología metabólica. Diabetes.

Abstract

Dermatologist can observe clinical signs which may be key for diagnosis and monitoring of certain endocrinological diseases. Skin and endocrine system interact with each other through multiple mechanisms generating various manifestations. To analyze and update the existing evidence in the literature on cutaneous manifestations in endocrinological diseases to make an early diagnosis and, if required, treatment of these diseases. Systematic review of the existing literature of a total of 22 articles identified through the PubMed, Science Direct and Springer search engines. Only review articles or case reports published in the last 6 years are included. We found evidence of benefits with screening for diabetes mellitus in patients with acanthosis nigricans, skin tags, bullosis diabeticorum, lipoid necrobiosis, ichthyosiform dermatosis or pruritus; as well as diabetic microangiopathy in the presence of diabetic dermopathy, bullosis diabeticorum, lipoid necrobiosis, facial erythema, palmar erythema, ichthyosiform dermatosis, perforating dermatosis, periungual telangiectasias or pruritus. Several of the articles reviewed agree on the existence of a significant association between psoriasis, acne, hidradenitis suppurativa, and lichen and metabolic syndrome with polycystic ovary syndrome, as well as

*Correspondencia:

Néstor Segurado-Tostón
E-mail: nestorst_zamora@hotmail.com

Fecha de recepción: 20-12-2021
Fecha de aceptación: 26-03-2022
DOI: 10.24875/MCUT.21000097

Disponible en internet: 15-12-2022
Med Cutan Iber Lat Am. 2022;50(2):138-150
www.MedicinaCutaneaILA.com

0210-5187/© 2022 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

between vitiligo and the various pathologies associated with autoimmune polyglandular syndrome. Only five of the articles reviewed provided evidence regarding the role of the skin in pathologies of the thyroid and the hypothalamic-pituitary axis.

Keywords: Skin. Endocrine disease. Skin manifestations. Metabolic disease. Diabetes.

Introducción

La piel es una ventana que permite observar signos indirectos para sospechar, diagnosticar y monitorizar patologías muy diversas, entre ellas las endocrino-metabólicas¹⁻³.

El sistema endocrino, la piel y sus anejos interactúan a través de una compleja cohorte de mecanismos, lo cual nos deja una enorme variedad de signos cutáneos asociados a las patologías endocrinológicas que no solo generan una importante morbilidad en sí mismos, sino que también pueden ser clave para facilitar una detección temprana de dichas enfermedades^{1,3}. Encontramos manifestaciones derivadas tanto del exceso como de la deficiencia de determinadas hormonas, y patologías dermatológicas cuya incidencia aumenta en determinados grupos de pacientes endocrinológicos⁴.

Destaca la acantosis *nigricans*, asociada entre otras a diabetes *mellitus* (DM), acromegalia^{1,4}, hiperprolactinemia⁴, síndrome de Cushing^{4,5}, síndrome metabólico (SMet)⁶⁻⁹ y síndrome de ovario poliquístico (SOP)^{1,4}. Otras manifestaciones son más específicas de una única enfermedad endocrina, como por ejemplo la dermopatía diabética o las ampollas del diabético en la DM, o las estrías rojo-vinosas en el síndrome de Cushing.

También es destacable la asociación entre vitiligo y síndrome poliglandular autoinmunitario¹⁰, así como entre psoriasis y SMet⁶⁻⁸.

En esta revisión describiremos y analizaremos las principales dermatosis relacionadas con la DM, el SMet, el SOP, la patología tiroidea y la patología del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, haciendo hincapié en aquellas que, por su frecuencia, especificidad o aparición temprana sirvan para adelantar el diagnóstico y el tratamiento de dichas enfermedades. Asimismo, recordaremos las manifestaciones cutáneas clásicas de estos procesos sin profundizar en su descripción, por ser dichas asociaciones bien conocidas y no haber sido analizadas durante los últimos años.

Por último, analizaremos aquellas manifestaciones que pueden constituir un signo de alarma por su relación con complicaciones graves, mal control metabólico o malignidad.

Método

Se realizó una revisión de la literatura publicada sobre el tema de estudio en las bases de datos especializadas PubMed, Science Direct y Springer (Fig. 1). Se incluyeron también otros artículos interesantes identificados mediante búsqueda manual, revisando citas bibliográficas y citas relacionadas de los artículos más relevantes.

En cuanto a la estrategia de búsqueda, se hicieron varias búsquedas en las distintas bases de datos consultadas mediante diversas combinaciones de las siguientes palabras clave: “Skin”, “Cutaneous manifestations”, “Endocrine disorders”, “Metabolic disorders”, “Diabetes”, “Thyroid” y “Adrenal glands”.

Para seleccionar los artículos se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos publicados durante los últimos 6 años (2015-2021).
- Tipo de artículo: revisión o reporte de caso.
- Artículos publicados en inglés, francés o español.

Así, se obtuvieron 843 resultados potencialmente relevantes que cumplían los criterios de inclusión aplicados. A continuación, se procedió a revisarlos leyendo sus títulos y resúmenes, y se excluyeron 818 artículos que no trataban de forma relevante el tema a estudio. Posteriormente se eliminaron ocho duplicidades y se incluyeron cinco artículos de interés identificados mediante revisión de citas bibliográficas de los artículos más relevantes, obteniéndose finalmente los 22 artículos incluidos en la revisión.

Se presentan imágenes procedentes del archivo del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Salamanca (España).

Resultados

Analizaremos aquellos signos cutáneos más relevantes para el diagnóstico. Los considerados como clásicos y ampliamente conocidos, se recogen únicamente en las tablas adjuntas.

Diabetes mellitus

La DM es una de las principales epidemias de nuestro siglo¹¹⁻¹³, que afecta aproximadamente a un 8.3%

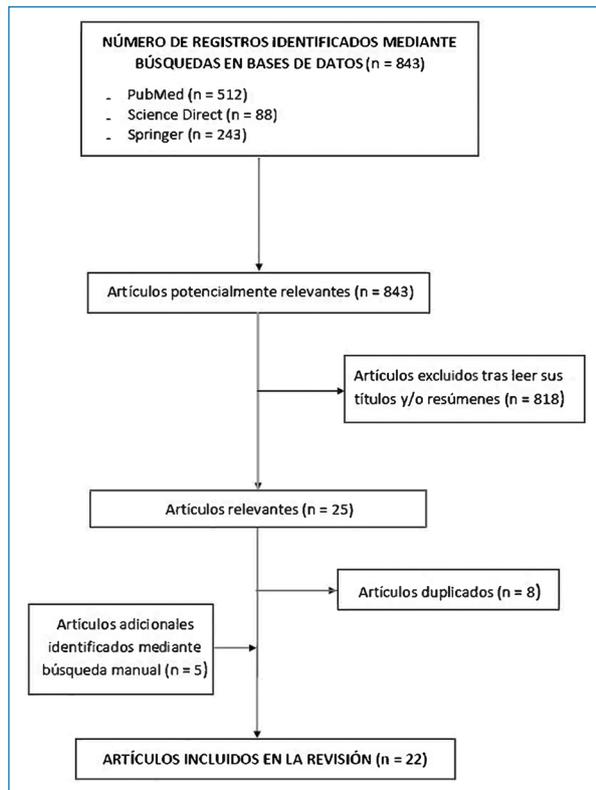


Figura 1. Algoritmo de selección de los artículos para la revisión bibliográfica.

de la población mundial y se estima que hasta un 46% de los casos no están diagnosticados¹².

Uno de cada tres de pacientes diabéticos desarrollará alguna manifestación dermatológica durante el curso de la enfermedad, y muchos de estos signos aparecen incluso antes de que se confirme el diagnóstico de DM^{11,13,14}. Los estudios estiman que un 91% de los diabéticos presentan al menos un síntoma cutáneo¹⁴.

Estos signos cutáneos pueden ser de gran ayuda para conseguir un diagnóstico precoz¹¹⁻¹⁵ y constituyen en ocasiones verdaderos indicadores de un posible deterioro sistémico o un mal control glucémico^{11,12,15,16}. Además, poseen ventajas como método diagnóstico por su rapidez en tiempo real, no invasividad y sin costes adicionales¹⁴.

Se han asociado con diversos mecanismos fisiopatológicos subyacentes, siendo distinta su frecuencia de aparición entre los dos tipos principales de DM. De todos ellos, la hiperglucemia crónica y todos los cambios bioquímicos y metabólicos que esta conlleva parecen ser la principal causa de los signos cutáneos descritos en ambos tipos de DM¹⁶. En la DM tipo 2 aparece también como elemento fundamental la resistencia a la insulina, y dos estudios describen algunas

manifestaciones cutáneas como asociadas de forma específica a la resistencia a la insulina^{2,14}.

Clasificaremos las manifestaciones dermatológicas en tres categorías, basándonos en el criterio utilizado por Rosen y Yosipovitch¹⁵.

SIGNOS CUTÁNEOS CON FUERTE ASOCIACIÓN CON DIABETES MELLITUS

Acantosis nigricans

Se ha sugerido la hiperinsulinemia, y el consecuente aumento del factor de crecimiento insulínico tipo 1, como su principal mecanismo fisiopatológico, y por ello puede considerarse como una manifestación del estado pre-diabético^{1,2,12,13,15}. Su relación se corrobora cuando, en ocasiones, la acantosis *nigricans* mejora al tratar la DM, ya sea con cambios en el estilo de vida o con fármacos^{2,11-15}. Es más frecuente en la DM tipo 2 (Fig. 2)^{1,11,15}.

Está relacionada con múltiples alteraciones endocrinológicas derivadas de la resistencia a la insulina^{1,2,11,13}. También se ha descrito en el SMet, el SOP, la acromegalia, el Cushing, las tiropatías¹⁵ y la hiperprolactinemia⁴.

La acantosis *nigricans* se puede clasificar en ocho tipos según su etiología: benigna, asociada a obesidad, sindrómica, maligna, acral, unilateral, inducida por fármacos y mixta; la asociada con obesidad es la más frecuente^{2,14}.

Dermopatía diabética

La dermatopatía diabética se considera un hallazgo específico de DM, para algunos incluso patognomónico, aunque otros autores sugieren haber encontrado estas lesiones en pacientes no diabéticos^{11,12,15,17,18}. Aparece en un 0.2-55% de los pacientes diabéticos, siendo el signo cutáneo más frecuente en la DM. Se ha relacionado con mayor tiempo de evolución de la enfermedad y con edad avanzada^{1,11-13,15,17,18}. También se ha relacionado con enfermedad arterial coronaria^{12,13,15}.

Ampollas del diabético

Aparecen únicamente en un 0.5% de los pacientes diabéticos^{1,12,13,15}, pero son relativamente específicas^{1,12,17,19}. Se han observado en ambos tipos de DM¹⁹, pero parece tener mayor incidencia en pacientes con DM tipo 1 de larga evolución^{11,15}. Se ha descrito de forma ocasional como signo de presentación de la enfermedad^{11-13,15,19}.

Necrobiosis lipoídica

Su incidencia en los diabéticos es baja, entre un 0.2% y un 1%; sin embargo, hasta un 60% de los



Figura 2. Acantosis nigricans. **A:** placas hiperpigmentadas engrosadas de tacto aterciopelado en el cuello. **B:** las axilas. **C:** las ingles. En una paciente con resistencia a la insulina en contexto de síndrome de Dunnigan.

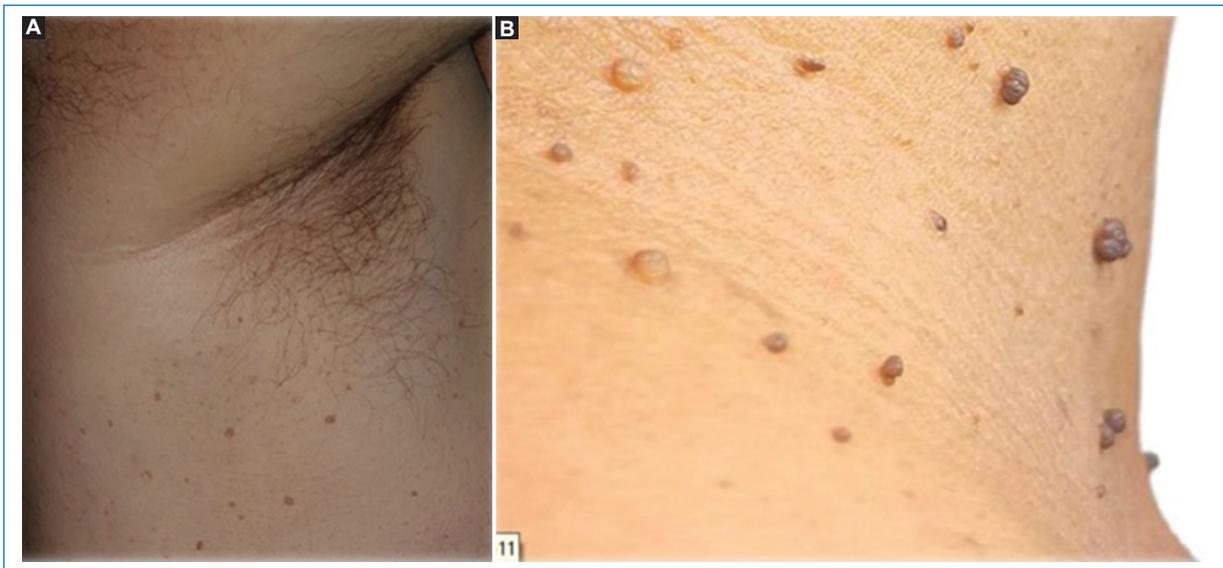


Figura 3. **A:** acrocordones en la zona axilar en un paciente con sobrepeso. **B:** también son frecuentes en el cuello, las ingles y la zona inframamaria.

pacientes con necrobiosis lipoídica son diabéticos diagnosticados y en el 14% al 24% la necrobiosis lipoídica precede al diagnóstico^{11-13,15}. Aun así, puede encontrarse en otras enfermedades sistémicas y en sujetos sanos¹³. Su aparición es más temprana en la DM tipo 1^{4,15}.

Se ha reportado un descenso en la incidencia de necrobiosis lipoídica con un control más estricto de la glucemia¹².

Escleredema del diabético

Aparece en un 2.5-14% de los diabéticos y aproximadamente un 50% de los pacientes con escleredema del

diabético tienen DM. Se ha relacionado sobre todo con DM de larga evolución y con pobre control glucémico^{1,4,11-13,15}. Parece que un mejor control de la glucemia es útil para prevenir la aparición del escleredema del diabético (Tabla 1), pero no frena la evolución en aquellos que ya lo presentan¹⁵.

SIGNOS CUTÁNEOS INESPECÍFICOS

Acrocordones

Son los tumores fibroepiteliales cutáneos más frecuentes y su prevalencia aumenta con la edad

Tabla 1. Signos cutáneos con fuerte asociación a diabetes *mellitus* (DM)

	Dermopatía diabética	Ampollas del diabético	Necrobiosis lipóidica	Escleredema del diabético	Acantosis nigricans
<i>Incidencia</i>	0.2-55% Alteración cutánea más frecuente en DM Mayor en > 50 años con DM de larga evolución	Infrecuente: 0.5% Mayor en DM tipo 1	0.2-1% Aparición más temprana en DM tipo 1	2.5-14%	2.1% según datos de Sampath et al. ²⁰ Mayor en DM tipo 2
<i>Especificidad</i>	Hallazgo muy específico, para algunos autores incluso patognomónico	Hallazgo específico	Fuerte asociación con DM, pero de especificidad controvertida	Más de un 50% de pacientes con escleredema del diabético padecen DM	Fuerte asociación con DM, pero muy poco específico
<i>Aparición prediabetes</i>	Infrecuente Más incidencia en pacientes mayores con DM de larga evolución	Posible signo de presentación de DM o prediabetes	Precede al diagnóstico de DM en un 14-24% de los casos	Infrecuente Más incidencia en DM de larga evolución	Muy frecuentemente aparece en estados prediabéticos

(Fig. 3)^{11,13-15}. Aparecen asociados con gran frecuencia a la acantosis *nigricans*^{1,2,12,13,15}, con la que comparten mecanismo fisiopatológico^{11,14}. Se han relacionado con intolerancia a la glucosa, DM y resistencia a la insulina o SMet^{2,11,13,14}. Se ha hallado correlación positiva entre el número de acrocordones y el riesgo de padecer DM, siendo este mayor cuando hay más de 30 y también si son inframamarios en las mujeres^{11,13,15}.

Eritema facial

Es una manifestación frecuente en los diabéticos que suele pasar inadvertida. Su incidencia es notablemente mayor en los pacientes hospitalizados. Puede constituir un signo de presentación de la DM y, además, no requiere ningún tratamiento específico, pues remite una vez normalizada la glucemia^{11-13,15}.

Xantomas eruptivos

Son un importante signo de hipertrigliceridemia. Su relación con la DM radica en el papel que se atribuye a la DM mal controlada como factor de riesgo para el desarrollo de hipertrigliceridemia. Así, se han descrito los xantomas eruptivos como un posible signo de presentación de la DM, en estos casos ante valores más bajos de triglicéridos^{12,13,15}.

Carotenodermia

Aparece sobre todo en pacientes de edad avanzada con DM tipo 2 con mal control glucémico, en los que se especula el depósito de carotenos y de proteínas

glucosiladas como su posible etiopatogenia, aunque esta no se ha demostrado^{12,15}.

PATOLOGÍAS DERMATOLÓGICAS RELACIONADAS CON LA DIABETES MELLITUS

Infecciones cutáneas

Son las manifestaciones más frecuentes en los diabéticos, independientemente del tipo de DM. Las infecciones fúngicas son con diferencia las más prevalentes en estos pacientes, apareciendo sobre todo en los pliegues, los genitales y los espacios interdigitales^{16,20}. Aparte de estas, se encuentran incrementados el riesgo y la gravedad de infecciones bacterianas potencialmente mortales.

Granuloma anular

Es una enfermedad cutánea granulomatosa cuya lesión elemental es similar a la de la necrobiosis lipóidica. La diferencia principal entre ambas es la ausencia de atrofia epidérmica en el granuloma anular^{11-13,15}. Aunque existen distintas formas de granuloma anular, solo la generalizada puede tener relación con la DM, si bien dicha asociación es controvertida^{4,11-13}. A pesar de ello, se recomienda el cribado de DM en todo paciente diagnosticado de granuloma anular generalizado^{11,13}.

Otros

Recientemente se ha hallado relación entre vitíligo, resistencia a la insulina/hiperinsulinemia² y DM tipo 1^{1,3,4,12,15}, pero parece que su asociación con la enfermedad tiroidea autoinmunitaria es aún mayor.

También se ha descrito asociación con psoriasis^{2,11,12,15}, hidrosadenitis supurativa¹⁵ y liquen plano^{4,15}.

Síndrome metabólico

El SMet, también conocido como síndrome X, es un conjunto de factores clínicos, bioquímicos, fisiológicos y metabólicos, de causa no bien conocida, que se asocian a un aumento de la mortalidad global, y en particular de causa cardiovascular.

La base de su fisiopatología es la resistencia a la insulina⁹, lo cual explica el hallazgo de varios signos cutáneos también descritos en los pacientes con DM tipo 2.

PSORIASIS

La psoriasis es una de las patologías cutáneas inflamatorias más frecuentes y al menos seis estudios han demostrado la relación existente entre ella y el SMet, observando una mayor prevalencia tanto de SMet como de sus componentes individuales. Su incidencia es más alta en los pacientes con formas más graves de psoriasis; a su vez, la presencia de SMet hace más difícil el control de esta dermatosis^{2,6-8,12,15}. En conjunto, encontramos fuertes evidencias a favor de una especial atención por parte de los médicos a la relación entre DM tipo 2, SMet y un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con psoriasis^{9,11,12,15}.

HIDROSADENITIS SUPURATIVA

En todas las revisiones incluidas en este trabajo se ha encontrado evidencia de la asociación entre hidrosadenitis supurativa y SMet, hallándose mayor prevalencia de este último en los pacientes con hidrosadenitis^{2,6-9,21}.

ALOPECIA ANDROGÉNICA

La alopecia androgénica es un tipo de alopecia progresiva no cicatrizante cuya prevalencia aumenta con la edad^{2,6}. Se ha encontrado relación entre la alopecia androgénica de inicio precoz y el SMet^{2,7,14}, y al igual que lo expuesto para la psoriasis, se ha descrito relación entre la gravedad de la alopecia y la prevalencia de SMet^{2,7}.

ACNÉ VULGAR

Dada la importante influencia que tienen las hormonas en la secreción de sebo por las glándulas

pilosebáceas, el acné puede constituir una manifestación importante en algunas patologías endocrinológicas, entre las que destacan el SOP y el SMet^{1,9,22}.

Ocasionalmente se ha descrito una relación entre el acné y una mayor incidencia de resistencia a la insulina, si bien parece que se requieren más evidencias para confirmarlo⁶⁻⁹.

DERMATITIS ATÓPICA

Se está investigando aún la fuerza de la asociación existente entre la dermatitis atópica y el SMet, siguiendo unas premisas similares a las de la asociación con la psoriasis⁹.

Dos estudios sugieren una correlación entre la dermatitis atópica y la obesidad central y la hipertrigliceridemia, siendo mucho más dudosa su asociación con el resto de los componentes del SMet^{6,7}.

ROSÁCEA

Se ha investigado la asociación entre la rosácea y el SMet. En los estudios de Misitzis et al.⁸ y Stefanadi et al.⁹ se ha demostrado su relación con una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular^{8,9}.

LIQUEN PLANO

Además de su relación con la DM^{4,15}, el liquen plano también se asocia con mayor incidencia de dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular²³.

HIRSUTISMO

Lo más frecuente es que sea idiopático, siendo su principal causa identificable el SOP². Además, las pacientes con hirsutismo presentan mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, sobre todo si son obesas⁸.

DERMATITIS SEBORREICA

Estudios recientes la señalan como un posible indicador de SMet⁹, aunque la mayor evidencia de asociación es con el SOP, ya que el hiperandrogenismo es clave en su patogenia²².

ACANTOSIS NIGRICANS

La acantosis *nigricans* también se ha asociado al SMet en numerosos estudios con sólidas evidencias⁶⁻⁸. Los pacientes con acantosis *nigricans* demostraron

tener un riesgo más alto de desarrollar SMet^{6,7}, con una correlación significativa entre la acantosis *nigricans* y todos los componentes individuales del SMet⁷. Además, esta relación se ha constatado desde edades tempranas, teniendo más predisposición al desarrollo de acantosis *nigricans* los niños con obesidad, hiperinsulinemia o DM⁶⁻⁸.

ACROCORDONES

Los acrocordones podrían ser un marcador de SMet. Distintos estudios han encontrado una mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, obesidad, hipertensión sistólica y diastólica, y valores de leptina elevados, en individuos con acrocordones⁸.

Síndrome del ovario poliquístico

Es la anomalía endocrina más frecuente en las mujeres en edad fértil²². Se caracteriza por evidencias de hiperandrogenismo junto con anovulación crónica en ausencia de patología adrenal o hipofisaria¹.

Está relacionado con el SMet, ya que se ha demostrado un aumento sustancial de la prevalencia de SMet en las mujeres que padecen SOP respecto a controles sanas de la misma edad. La resistencia a la insulina desempeña un papel esencial en su patogenia²¹. Por ello, todos los signos cutáneos descritos por los distintos autores revisados pueden asociarse también al SMet o a la DM tipo 2.

En conjunto, se ha descrito relación con las siguientes dermatosis: acné vulgar^{1,14,22}, dermatitis seborreica^{1,22}, hidrosadenitis supurativa²², acantosis *nigricans*¹, hirsutismo^{1,14}, alopecia androgénica¹ y psoriasis^{2,21}.

Cabe destacar que, tal como indican Misitzis et al.⁸, los signos cutáneos de hiperandrogenismo pueden estar presentes en ausencia de evidencias bioquímicas de este (Tabla 2)²¹.

Patología tiroidea

VITÍLIGO

Se trata de una enfermedad crónica autoinmunitaria caracterizada por una pérdida progresiva de melanocitos. Al menos cinco estudios han demostrado una mayor prevalencia de resistencia a la insulina o hiperinsulinemia² y DM tipo 1 en pacientes con vitíligo respecto a la población general^{1,3,4,12,15}. Esta asociación entre DM tipo 1 y vitíligo puede darse en el contexto de un síndrome poliglandular autoinmunitario (SPA), ya que se ha demostrado una fuerte relación con este. Así, el vitíligo puede coexistir también con

síndrome de Addison y enfermedad tiroidea autoinmunitaria^{10,12,15}, siendo esta última, según Baldini et al.¹⁰, la enfermedad autoinmunitaria con mayor asociación con el vitíligo. De este modo, al diagnosticar vitíligo se recomienda descartar la presencia de otras patologías endocrinológicas autoinmunitarias, sobre todo enfermedad tiroidea autoinmunitaria y DM tipo 1^{10,12}. Hay evidencia de que el riesgo de SPA (Tabla 2) en pacientes con vitíligo aumenta de forma paralela a la edad^{3,10}.

MIXEDEMA PRETIBIAL

Es una manifestación infrecuente de enfermedad tiroidea autoinmunitaria. En el 97% de los casos coexiste con signos de hipertiroidismo y oftalmopatía de Graves, siendo muy rara como manifestación inicial de hipertiroidismo^{1,4,23}.

Otras posibles asociaciones entre la piel y las alteraciones de la glándula tiroidea se resumen en la tabla 3 and Fig. 4).

Patología del eje hipotalámico-hipofisario

Hallamos pocos estudios acerca de las manifestaciones cutáneas asociadas al síndrome de Cushing. Estos pacientes pueden presentar hirsutismo, acantosis *nigricans*, acné esteroideo, hiperpigmentación y estrías rojo-vinosas^{1,5,21}. No se ha hallado correlación entre estas dermatosis y los niveles de corticoides, pero todas mejoran en gran medida tras su estabilización⁵.

Se encuentran también pocas revisiones sobre los posibles signos cutáneos en la enfermedad de Addison^{1,22} y la acromegalia¹.

En las tablas 4 y 5 se exponen las principales alteraciones dermatológicas en patología adrenal.

Alertas cutáneas específicas de gravedad

Muchas de las manifestaciones cutáneas descritas pueden constituir verdaderos marcadores de gravedad en las patologías endocrinológicas a las que se asocian, mientras que otras se han relacionado con diversas neoplasias malignas.

En la DM, la dermatopatía diabética presenta una fuerte asociación con las complicaciones microangiopáticas, apareciendo en muchos casos antes del diagnóstico de nefropatía, retinopatía o neuropatía^{11-13,15,17,18}. La presencia de ampollas del diabético, dermatosis ictiosiforme, eritema palmar, telangiectasias periungueales o necrobiosis lipoídica también se ha relacionado con una

Tabla 2. Clasificación del síndrome poliglandular autoinmunitario (SPA)

SPA 1	Al menos dos de los siguientes: candidiasis crónica, hipoparatiroidismo crónico, insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria
SPA 2	Insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria asociada con enfermedad tiroidea autoinmunitaria o diabetes mellitus tipo 1
SPA 3	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria asociada a otras enfermedades autoinmunitarias (excluyendo insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo y candidiasis crónica)
SPA 4	Insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria asociada a otras enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano (excluyendo tipo 1, 2 o 3)

Tabla 3. Manifestaciones dermatológicas de enfermedad tiroidea

	Hipertiroidismo	Hipotiroidismo
Cambios cutáneos	Piel fina, aterciopelada y suave Piel caliente y húmeda por aumento de la sudoración Hiperpigmentación (localizada o generalizada) Prurito	Piel seca, áspera y gruesa Piel fría y pálida Piel fina y edematosa (mixedema) Carotenodermia Equimosis
Manifestaciones cutáneas	Mixedema pretibial Acropaquia tiroidea Urticaria y dermatografismo Aumento de la incidencia de vitíligo	Ictiosis adquirida y queratodermia palmoplantar Xantomas eruptivos o tuberosos Aumento de la incidencia de vitíligo
Alteraciones pilosas	Pelo fino, tenue Alopecia leve, difusa Mayor incidencia de alopecia areata	Pelo opaco, grueso, frágil Crecimiento lento del pelo Signo de Hertoghe (alopecia del tercio lateral de las cejas) Mayor incidencia de alopecia areata
Cambios ungueales	Onicólisis Coiloniquia	Uñas finas, frágiles, estriadas y de crecimiento lento Onicólisis infrecuente

mayor incidencia de microangiopatía, principalmente en niños en el caso de esta última^{1,11,12,15,17,19}. La dermatosis perforante aparece clásicamente en pacientes con DM de larga evolución y nefropatía diabética



Figura 4. A: acropaquia. B: signo de Hertoghe (pérdida de pelo en la cola de ambas cejas). C: mixedema pretibial, edema y engrosamiento cutáneo con formación de nódulos. D: uñas de Plummer (onicólisis distal de color blanquecino). E: alopecia areata de cuero cabelludo asociada a enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

establecida^{4,15}, mientras que el prurito es un reconocido marcador de polineuropatía, al igual que el pie diabético, y puede ser un síntoma de presentación de la enfermedad^{11,15}. También se ha relacionado un mayor grado de eritema facial con una alta probabilidad de padecer DM y microangiopatía grave^{11-13,15}.

Los xantomas eruptivos están relacionados con hipertrigliceridemia grave, y deben considerarse como un marcador de potenciales complicaciones, principalmente de pancreatitis aguda^{12,13,15}. De un modo similar, se asocia la aparición de calcifilaxia con insuficiencia renal crónica terminal (Fig. 5)²⁵.

La acantosis *nigricans* es una dermatosis que se ha relacionado con multitud de patologías sistémicas y, a pesar de que no parece haber evidencia de relación con la gravedad asociada a la DM, el subtipo maligno sí está relacionado con neoplasias, sobre todo adenocarcinomas del tracto gastrointestinal^{13-15,24}.

Asimismo, también puede alertar acerca de una posible neoplasia maligna subyacente la presencia de hipertricosis, hirsutismo de aparición súbita o calcifilaxia^{4,25}. Respecto a la hipertricosis, se ha relacionado con hipotiroidismo pediátrico y acromegalia¹, pero su variante lanuginosa puede ser una dermatosis paraneoplásica de mal pronóstico asociada con mayor frecuencia a tumores gastrointestinales, pulmonares, hematológicos y mamarios (Fig. 6)^{24,26,27}.



Figura 5. Calcifilaxia, úlceras dolorosas con centro necrótico en un paciente con insuficiencia renal crónica terminal asociada a mal control diabético.

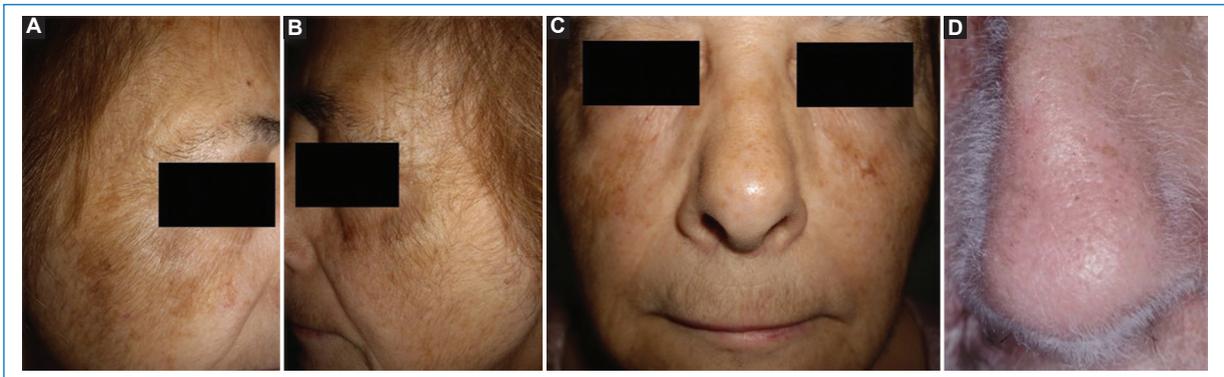


Figura 6. **A, B y C:** hipertricosis abrupta en una paciente con tumor ovárico. **D:** hipertricosis lanuginosa en una paciente con carcinoma epidermoide de cérvix localmente avanzado.

Discusión

Tanto el dermatólogo como el médico general se encuentran en una posición privilegiada para conseguir un diagnóstico de sospecha inmediato de un gran espectro de patologías endocrino-metabólicas únicamente mediante una correcta exploración de la piel y sus anejos. Al atender a estos pacientes, es esencial estar atentos a estos signos cutáneos, ya que nos pueden alertar sobre una alteración metabólica o patología grave.

Debemos realizar una exploración detallada de la piel y los anejos, y tener en cuenta que todos los signos cutáneos hallados deben valorarse en el contexto

de cada paciente, atendiendo a otros posibles marcadores de alteraciones metabólicas.

Por su constatada especificidad, si durante la exploración detectamos lesiones compatibles con ampollas del diabético, dermatopatía diabética, escleredema, eritema facial o más de 30 acrocordones, resulta preceptivo evaluar la glucemia basal. Si bien la relación entre DM y otros signos cutáneos, como el granuloma anular y la necrobiosis lipóidica, es más controvertida, esto no debe disuadir al médico de realizar el cribado de DM, pues el coste de la prueba es bajo y el beneficio potencial es muy alto.

Más allá de la DM, estrella indiscutible de la patología endocrinológica, ha crecido notablemente durante los últimos años el interés por la relación existente entre la

Tabla 4. Manifestaciones dermatológicas de los trastornos suprarrenales

Cushing	Addison
Alteración de la distribución de la grasa subcutánea: – Cara de «luna llena» – Depósito de grasa cervical dorsal («joroba de búfalo») – Depósito de grasa en la cintura pélvica – Bajo contenido de grasa en brazos y piernas Atrofia cutánea: – Estrias múltiples – Fragilidad de la piel – Cicatrización de heridas prolongada – Púrpura por traumatismos menores Infecciones cutáneas: – Pityriasis versicolor – Dermatitis y onicomicosis – Candidiasis Acné esteroideo Hirsutismo	Hiperpigmentación (efecto de la corticotropina similar al de la hormona estimulante de melanocitos): – Difusa con acentuación en la piel expuesta al sol – Prominente en sitios de traumatismo – Axilas, periné, pezones – Pliegues palmares – Mucosas – Pelo – Uñas (melanoniquia longitudinal) – Nevo y lentigos melanocíticos Pérdida de pelo (axilar, púbico) estimulado por andrógenos en mujeres pospúberes Fibrosis y calcificación del cartílago, incluido el oído (infrecuente) En pacientes con síndrome de endocrinopatía candidiásica, vitiligo y candidiasis mucocutánea crónica

Tabla 5. Relación de asociaciones dermatológicas en patología del sistema endocrino

Dermatosis	Descripción clínica	Endocrinopatías asociadas
Acné esteroideo	Lesiones pápulo-pustulosas de pequeño tamaño, eritematosas y monomorfas	Síndrome de Cushing
Acné vulgar	Comedones, pápulas, pústulas, nódulos o quistes tanto en el rostro como en la zona superior del tronco	Síndrome metabólico Síndrome de ovario poliquístico Diabetes <i>mellitus</i>
Acrocordones	Tumoraciones benignas, blandas y pediculadas de tamaño variable	Diabetes <i>mellitus</i> Síndrome metabólico
Acropaquia tiroidea	Dedos con aspecto de «palillo de tambor» asociados a inflamación y proliferación perióstica	Hipertiroidismo
Alopecia androgénica	Pérdida progresiva no cicatrizante de cabello en la región interparietal alta, respetando la línea capilar anterior	Síndrome metabólico Síndrome de ovario poliquístico Diabetes <i>mellitus</i>
Alopecia <i>areata</i>	Pérdida parcheada de cabello de rápida aparición	Hipotiroidismo Hipertiroidismo Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
Carotenodermia	Color de la piel naranja-amarillento difuso	Diabetes <i>mellitus</i> Hipotiroidismo
<i>Cutis verticis gyrata</i>	Aparición de pliegues y surcos en el cuero cabelludo, dando lugar a circunvoluciones que recuerdan a las cerebrales	Acromegalia
Dermatitis atópica	Lesiones eritemato-descamativas pruriginosas en las flexuras de los miembros y otras áreas	Síndrome metabólico
Dermatitis herpetiforme	Vesículas, pápulas y ampollas eritematosas y pruriginosas en superficies extensoras	Hipotiroidismo
Dermatitis seborreica	Placas eritematosas con escamas amarillentas en zonas oleosas	Síndrome metabólico Síndrome de ovario poliquístico
Dermopatía tiroidea (mixedema pretibial)	Pápulas o nódulos eritematosos o violáceos sobre una zona de piel sobreelevada e indurada con aspecto de piel de naranja	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria
Exoftalmos	Protrusión anormal del globo ocular	Hipertiroidismo (enfermedad de Graves) Hipotiroidismo (ocasionalmente)

(Continúa)

Tabla 5. Relación de asociaciones dermatológicas en patología del sistema endocrino (*continuación*)

Dermatosis	Descripción clínica	Endocrinopatías asociadas
Granuloma anular	Pápulas rojizas o del color de la piel cuyo centro involuciona, adquiriendo así una configuración anular	Diabetes <i>mellitus</i>
Hidrosadenitis supurativa	Nódulos y abscesos dolorosos en áreas intertriginosas con tendencia a la formación de fístulas y cicatrices	Síndrome metabólico Síndrome de ovario poliquístico Diabetes <i>mellitus</i>
Hiperpigmentación	Oscurecimiento difuso de la piel, la cual adquiere un aspecto «bronceado»	Síndrome de Cushing Acromegalia Enfermedad de Addison Hipertiroidismo Déficit de folato o cobalamina
Hirsutismo	Exceso de crecimiento de vello terminal en áreas dependientes de andrógenos	Síndrome metabólico Síndrome de ovario poliquístico Síndrome de Cushing Diabetes <i>mellitus</i> Neoplasias malignas
Infecciones cutáneas	La mayoría fúngicas, en pliegues, espacios interdigitales o genitales	Diabetes <i>mellitus</i>
Liquen plano	Pápulas poligonales, eritematosas y pruriginosas	Síndrome metabólico Diabetes <i>mellitus</i>
Melanoniquia longitudinal	Bandas ungueales longitudinales hiperpigmentadas	Enfermedad de Addison Déficit de folato o cobalamina
Onicólisis	Separación de la lámina ungueal asociada a opacidad blanquecina en la porción más distal de la uña	Hipertiroidismo
Pápulas de Huntley	Agrupación de micropápulas no eritematosas y asintomáticas en el dorso de los dedos de las manos	Diabetes <i>mellitus</i>
Psoriasis	Placas eritematodescamativas bien diferenciadas	Síndrome metabólico Síndrome de ovario poliquístico Diabetes <i>mellitus</i>
Queratosis <i>pilaris</i>	Pápulas queratósicas perifoliculares rodeadas de una zona eritematosa o hiperpigmentada	Diabetes <i>mellitus</i>
Rosácea	Dermatosis inflamatoria localizada en el área centrofacial que puede presentar eritema transitorio, telangiectasias, pápulas o pústulas	Síndrome metabólico
Escleredema diabético	Induración progresiva e irreversible de la piel de la parte superior de la espalda y la nuca; puede asociar eritema subyacente	Diabetes <i>mellitus</i>
Signo de Hertoghe	Pérdida de pelo en el tercio lateral de las cejas	Hipotiroidismo
Estrías rojas	Estrías gruesas (> 1 cm) claramente diferenciadas de las observadas en obesos por su coloración violácea	Síndrome de Cushing
Vitíligo	Máculas hipocrómicas o acrómicas bien delimitadas	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria Enfermedad de Addison Diabetes <i>mellitus</i> Síndrome poliglandular autoinmunitario

piel y el SMet. Así, se ha hallado evidencia de su asociación con algunas patologías cutáneas bien conocidas, como la psoriasis, el liquen plano, la hidrosadenitis supurativa, la rosácea y la dermatitis atópica^{1,12,14,22}, siendo estas en muchos casos una manifestación más

del síndrome. Atendiendo a la evidencia actual, resulta de gran interés investigar posibles factores de riesgo cardiovascular en todo paciente con alguna de estas dermatosis. En el caso del acné, parece que puede ser un marcador de SMet y DM tipo 2; sin embargo,

también se han hallado evidencias de que un exceso de masa corporal podría tener un efecto protector contra el acné⁶. Esta contradicción bien merece una investigación más exhaustiva para esclarecer el mecanismo fisiopatológico subyacente.

No menos interesante resulta la novedosa asociación descrita entre vitíligo y SPA, la cual amplía enormemente el abanico de posibilidades diagnósticas, ya que antes solo se asociaba esta dermatosis con enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Queda aún por esclarecer la asociación entre el vitíligo y el SMet o los factores de riesgo cardiovascular².

Más allá de su utilidad diagnóstica, muchas de estas dermatosis se previenen o incluso remiten con el control de la patología subyacente. El médico puede aprovecharlas como una herramienta para mejorar el grado de motivación del paciente en cuanto a la adherencia al tratamiento o la adopción de estilos de vida más saludables en el caso de la DM tipo 2 y el SMet.

En cuanto a la patología tiroidea e hipotálamo-hipofisaria, resulta sorprendente la escasez de evidencia hallada en nuestra búsqueda. Esta circunstancia puede deberse al acortamiento de la búsqueda bibliográfica a los últimos 6 años.

Centrándonos en aquellas manifestaciones cutáneas que pueden alertarnos acerca de posibles complicaciones graves, hay que descartar con prontitud retinopatía, nefropatía y neuropatía en todo paciente con dermatopatía diabética, ampollas del diabético, dermatosis ictiosiforme, dermatosis perforante, eritema palmar, telangiectasias periungueales, necrobiosis lipoídica, pie diabético o prurito; ello puede conducir a una importante mejoría del pronóstico y la calidad de vida del paciente.

Algunos de los signos cutáneos presentados en esta revisión no solo aparecen asociados a patologías endocrinológicas, sino que también pueden presentarse como síndromes paraneoplásicos. Estos signos son la acantosis *nigricans*, el hirsutismo de rápida evolución y la hipertrichosis. Conviene saber que la hipertrichosis relacionada con neoplasias es siempre de tipo lanuginoso con vello no pigmentado, largo y fino, mientras que la asociada a endocrinopatía suele presentar vello de tipo terminal^{22,24,27}. Asimismo, la acantosis *nigricans*, cuando es maligna, suele presentarse de forma más aguda, con extensa afectación cutánea, prurito intenso, compromiso de mucosas o hiperqueratosis palmoplantar^{24,26,28}. Estos datos, junto con otros posibles síntomas generales sospechosos de malignidad, como astenia, anorexia o caquexia, nos deben hacer

pensar en una neoplasia subyacente más que en una patología endocrino-metabólica. Respecto al hirsutismo, una aparición súbita, sobre todo si se asocia a signos de virilización, obliga siempre a descartar un tumor ovárico, adrenal o hipofisario subyacente.

En cuanto a la calcifilaxia, su presencia debe hacernos pensar principalmente en un posible hiperparatiroidismo secundario o una insuficiencia renal crónica avanzada. No obstante, se han descrito también formas no urémicas asociadas a diversas neoplasias, pero consideramos que esta asociación puede deberse a la hipercoagulabilidad subyacente propia del cáncer más que al propio tumor.

Por último, el reconocimiento de todos estos signos descritos puede ser en ocasiones difícil, en especial para el médico general, por lo que la recopilación iconográfica que aportamos puede resultar útil como guía de consulta.

Conclusiones

Respecto a los signos cutáneos de mayor relevancia por su posible aparición en momentos iniciales del curso de la enfermedad, la presencia de acantosis *nigricans*, ampollas del diabético, necrobiosis lipoídica, más de 30 acrocordones, dermatosis ictiosiforme o prurito es de gran utilidad para detectar estados pre-diabéticos, permitiendo una consecuente intervención precoz para frenar la evolución a DM.

Además, se ha descrito una mayor prevalencia SMet, SOP y DM tipo 2 en los pacientes con psoriasis, liquen, acné o hidrosadenitis supurativa; así, el conocimiento de esta asociación puede ayudar a conseguir un diagnóstico más precoz de dichas alteraciones metabólicas.

Hallamos también evidencia acerca de la rentabilidad del cribado de DM tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmunitaria y otras patologías endocrinas asociadas al síndrome poliglandular autoinmunitario en los pacientes con vitíligo, sobre todo en casos de inicio tardío.

En cuanto a las alertas cutáneas específicas de gravedad, atendiendo a la evidencia hallada en esta revisión se debería descartar la presencia de complicaciones microangiopáticas en los pacientes diabéticos con dermatopatía diabética, ampollas del diabético, necrobiosis lipoídica, eritema facial, eritema palmar, dermatosis ictiosiforme, telangiectasias periungueales, dermatosis perforante, pie diabético o prurito.

Se deben considerar los xantomas eruptivos como un marcador de hipertrigliceridemia con alto riesgo de

pancreatitis aguda fulminante; y la calcifilaxia, de insuficiencia renal crónica avanzada.

Conviene también conocer la relación existente entre acantosis *nigricans*, hirsutismo de rápida instauración e hipertricosis y diversas neoplasias, atendiendo a posibles signos diferenciales que permitan distinguir las variantes malignas de las asociadas a endocrinopatía.

La posibilidad de diagnosticar los diversos signos cutáneos descritos no está en absoluto fuera del alcance de los médicos ajenos al ámbito de la dermatología. Así, con la ayuda de recopilaciones iconográficas como la presentada en esta revisión, el médico general puede orientarse para identificar y clasificar numerosas alteraciones cutáneas con notoria implicación sistémica.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización de este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Lause M, Kamboj A, Faith EF. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. 2017;6:300-12.
2. Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:479354.
3. Sampath K, Haritha S, Mahesh B. Cutaneous manifestations of endocrine disorders. *Int J Res Dermatol*. 2018;13:234-9.
4. Demirkesen C. Skin manifestations of endocrine diseases. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31:145-54.
5. Stratakis CA. Skin manifestations of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17:283-6.
6. Hu Y, Zhu Y, Lian N, Chen M, Bartke A, Yuan R. Metabolic syndrome and skin diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:1-13.
7. Lian N, Chen M. Metabolic syndrome and skin disease: potential connection and risk. *Int J Dermatol Venereol*. 2019;2:89-93.
8. Mitsizis A, Cunha PR, Kroumpouzou G. Skin disease related to metabolic syndrome in women. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5:205-12.
9. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou CK, Challoumas D, Punjabi N, Dimitrakaki IA, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:9.
10. Baldini E, Odorisio T, Sorrenti S, Catania A, Tartaglia F, Carotta G, et al. Vitiligo and autoimmune thyroid disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:290.
11. Bustan RS, Wasim D, Yderstræde KB, Bygum A. Specific skin signs as a cutaneous marker of diabetes mellitus and the prediabetic state — a systematic review. *Dan Med J*. 2017;64:A5316.
12. Mendes AL. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras Dermatol*. 2017;13:8-20.
13. Sanches MM, Roda A, Pimenta R, Filipe PL, Freitas JP. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus and prediabetes. *Revista Científica da Ordem dos Médicos*. 2019;32:459-65.
14. González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Ocampo-Candiani J, González-González JG, Gómez-Flores M. Skin manifestations of insulin resistance: from a biochemical stance to a clinical diagnosis and management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:37-51.
15. Rosen J, Yosipovitch G. Skin manifestations of diabetes mellitus. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. (Última actualización: 04-01-2018; consultado el 30-12-2020.) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481900/?report=printable>
16. De Macedo GMC, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:63.
17. Brzezinski P, Chiriac AE, Pinteala T, Foia L, Chiriac A. Diabetic dermopathy ("shin spots") and diabetic bullae ("bullous diabeticorum") at the same patient. *Pakistan J Med Sci*. 2015;31:1275-6.
18. Naik PP, Farrukh SN. Clinical significance of diabetic dermatopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2020;13:4823-7.
19. Chouk C, Litaïem N. Bullous diabeticorum. *StatPearls Publ*. 2020. (Consultado el 30-12-2020.) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539872/?report=classic>
20. Sampath K, Haritha S, Mahesh B. Cutaneous manifestations of endocrine disorders. *Int J Res Dermatol*. 2018;13:234-9.
21. Rodríguez-García S, Jorge-Finnigan C, Cancelo Suárez P. Longitudinal melanonychia as a clinical manifestation of Addison's disease. *Aten Primaria*. 2019;51:193-4.
22. Sekhon AK, Zergham AS, Tserenpil G, Mubasher A, Malik BH. The association between polycystic ovary syndrome and its dermatological manifestations. *Cureus*. 2020;12:e6855.
23. Dhali TK, Chahar M. Thyroid dermopathy — a diagnostic clue of hidden hyperthyroidism. *Dermatoendocrinol*. 2015;6:e981078.
24. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatología*. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019. p. 827-30.
25. Jiménez Gallo D, Ossorio García L, Linares Barrios M. Calcinosis cutis y calcifilaxia. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:785-94.
26. Sánchez-Estrella J, Yuste M, Santos JC, Alonso MT. Hipertricosis lanuginosa adquirida paraneoplásica. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:459-61.
27. Oteo P, Ena J, Pascual F, Algado JT, Gil MA, Esquerdo GR. Hipertricosis lanuginosa adquirida: inusual manifestación cutánea paraneoplásica. *Revista Internacional de Grupos de Investigación en Oncología*. 2012;1:66-8.
28. Piscoya Rivera A, de los Ríos Senmache R, Valdivia Retamozo J, Cedrón Cheng H, Huerta-Mercado Tenorio J, Bussalleu Rivera A. Acantosis nigricans maligna: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Peru*. 2005;25:101-5.
29. Muñoz Díaz F, García Carrasco C, Monge Romero MI, Arrebola García JDD, Soría Monge A. Acantosis nigricans como manifestación inicial paraneoplásica de adenocarcinoma gástrico. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:15-8.

Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea. Reporte de caso y revisión de la literatura

Cutaneous Rosai-Dorfman disease. Case report and literature review

Roberto Enriquez-Moo^{1*}, Sagrario Hierro-Orozco¹, Valeria L. Díaz-Molina¹, Claudia L. Shoup-Fierro² y Violeta Ordóñez-Espinosa²

¹Departamento de Dermatología; ²Departamento de Patología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea es una condición rara, caracterizada por una proliferación histiocítica en la piel con diferentes perfiles clínicos, y un reto diagnóstico clínico e histológico. La enfermedad de Rosai-Dorfman es un trastorno proliferativo benigno de histiocitos descrito por primera vez en 1965 por Destombes en una biopsia de ganglio, y subsecuentemente reconocido por Rosai y Dorfman como una enfermedad diferente. Rara vez se han notificado casos de enfermedad de Rosai-Dorfman localizados únicamente en la piel. Reportamos un caso de enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea en el párpado, el pecho y la región escapular en una paciente de 17 años.

Palabras clave: Enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea. Proliferación histiocítica. Benigna.

Abstract

Cutaneous Rosai-Dorfman disease is a rare entity characterized by histiocytic proliferation in the skin with different clinical profiles and a clinical and histological diagnosis challenge. Rosai-Dorfman disease is a benign proliferative disorder of histiocytes first described in 1965 by Destombes on a nodal biopsy, subsequently recognized by Rosai and Dorfman like a different entity. Cases of Rosai-Dorfman disease located solely on the skin have rarely been reported. We report a case of cutaneous Rosai-Dorfman disease on eyelid, breast and scapular area in a 17 years old female patient.

Keywords: Cutaneous Rosai-Dorfman disease. Histiocytic proliferation. Benign.

Introducción

La enfermedad de Rosai-Dorfman sistémica fue descrita por primera vez en 1965 por Destombes en pacientes con afección de ganglios linfáticos, y en 1969

se acuñó su nombre por los doctores Rosai y Dorfman, como histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, enfatizando las características clínicas clásicas en el contexto de adenopatía cervical, fiebre, leucocitosis,

*Correspondencia:

Roberto Enriquez-Moo
E-mail: robertoenriqz@hotmail.com

Fecha de recepción: 05-01-2022

Fecha de aceptación: 02-05-2022

DOI: 10.24875/MCUT.22000002

Disponible en internet: 15-12-2022
Med Cutan Iber Lat Am. 2022;50(3):151-157

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2022 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

velocidad de sedimentación globular elevada, anemia e hipergammaglobulinemia¹⁻⁴.

Las manifestaciones extranodales son comunes, principalmente en piel y tejidos blandos. Mientras el curso clínico de la enfermedad presenta buen pronóstico, las lesiones cutáneas de novo son raras^{1,5}.

La incidencia de enfermedad de Rosai-Dorfman es de 1:200,000, y la variante sistémica generalmente afecta a hombres, con frecuencia jóvenes y de ascendencia africana, mientras que la variante cutánea se ha identificado con mayor prevalencia en el sexo femenino (relación de 2:1) y en adultos de ascendencia asiática, con una edad media de 45 años^{2,5,6}.

La etiología y la patogénesis se encuentran en estudio, pero se sugiere que los histiocitos en la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea derivan de monocitos circulantes que son estimulados por el factor estimulante de colonias de macrófagos. Se ha reportado su asociación con enfermedades infecciosas, como las producidas por los virus de la inmunodeficiencia humana, Epstein-Barr, herpes tipo 6 y herpes simple, y con anomalías del sistema inmunitario, como uveítis, enfermedad de Crohn, síndrome de Sjögren, deficiencia de factor XII, artritis idiopática juvenil, anemia hemolítica autoinmune y lupus eritematoso sistémico^{1,7}.

Histopatológicamente se identifica una expansión de histiocitos de gran tamaño, los cuales se caracterizan por poseer amplio citoplasma pálido, núcleo hipocromático y nucléolo prominente, y como dato característico se puede identificar emperipolesis, que consiste en un proceso biológico poco común en el cual una célula penetra en otra célula viva. A diferencia de la fagocitosis, en la que las enzimas lisosomales del macrófago destruyen la célula fagocitada, en la emperipolesis la célula existe como una célula viable dentro de otra, y esta puede salir en cualquier momento sin anomalías estructurales o funcionales en ninguna de ellas. Este proceso puede ser fisiológico o patológico, y puede ser una característica patognomónica de ciertas enfermedades. Los histiocitos y los megacariocitos están involucrados normalmente en la emperipolesis, pero las células gigantes tumorales en la enfermedad de Hodgkin y en la enfermedad de Rosai-Dorfman representan condiciones patológicas en las que también se observa este proceso^{1,2,8}.

El perfil inmunohistoquímico es patognomónico para esta condición, mostrando inmunorreactividad histiocítica para CD68, S100 y fascin, variable inmunorreactividad a CD163 y CD14, y negativa para CD1a y CD207^{1-3,5,6,8-10}.

El abordaje de los pacientes en quienes se sospeche esta condición debe ser extendido, descartando las múltiples asociaciones que se han referido¹⁻⁶.

Las opciones terapéuticas principales incluyen cirugía escisional, esteroides tópicos, sistémicos e intralesionales, interferón alfa y una gran variedad de terapias que han sido reportadas en la literatura, las cuales incluyen antibióticos, crioterapia, inhibidores de la dihidrofolato reductasa, inmunomoduladores, radioterapia y terapia diana¹⁻⁶.

Caso clínico

Paciente latina de 17 años con antecedente de parálisis cerebral secundaria a hipoxia neonatal, luxación congénita de la cadera y síndrome de ovario poliquístico de 2 años de diagnóstico en tratamiento con metformina a dosis de 850 mg/12 h por vía oral.

Inicia el padecimiento actual con la presencia de dermatosis de 2 semanas de evolución diseminada en el párpado inferior izquierdo, el tórax anterior a nivel de la línea media clavicular izquierda y el tórax posterior a nivel escapular izquierdo, caracterizada por la presencia de múltiples nódulos semiesféricos de 0.2 a 0.7 cm, de color rojo violáceo, superficie lisa y bordes bien definidos, los cuales eran asintomáticos. Se cuestionaron intencionadamente síntomas constitucionales o síntomas de afección sistémica, en particular a nivel de cabeza (ojos, nariz, orejas, boca), cuello, cardíacos, pulmonares, gastrointestinales, renales, genitales, musculoesqueléticos, endocrinos y neurológicos, los cuales fueron negativos. A nivel musculoesquelético refirió limitación de la movilidad por antecedentes personales de parálisis (Fig. 1).

Historia familiar de padres no consanguíneos, sin antecedentes de enfermedades crónicas degenerativas, autoinmunes, cáncer de piel ni de otro sitio diferente de la piel, y tampoco de alteraciones hematológicas.

En el examen clínico presentaba fototipo 3 con la dermatosis previamente descrita, adecuado estado general, sobrepeso, sin dismorfias faciales, lesiones de la mucosa oral ni macroglosia, tampoco linfadenopatía ni signos de afección sistémica específicamente de cabeza (ojos, orejas, nariz y boca), cardíacos, pulmonares, abdominales, genitales y neurológicos.

Los resultados de laboratorio solicitados (biometría hemática, conteo de reticulocitos, inmunoglobulinas séricas, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular, glucosa, creatinina, urea, reticulocitos, prueba de Coombs y pruebas de coagulación) reportan parámetros normales.

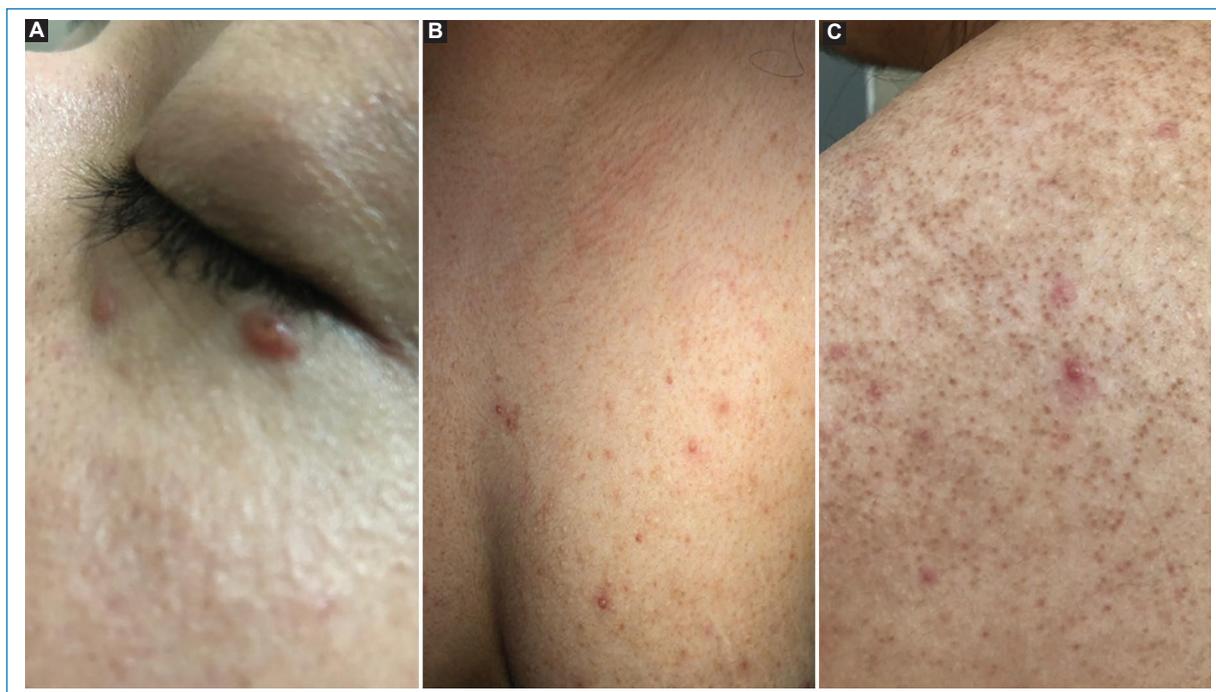


Figura 1. **A:** dermatosis localizada en la región del párpado inferior izquierdo. **B:** tórax anterior a nivel de la línea media clavicular izquierda. **C:** tórax posterior en la región escapular izquierda.

La radiografía simple de tórax no muestra alteraciones.

La tomografía computarizada (TC) de tórax no contrastada se encuentra dentro de parámetros normales; se descartaron adenopatías.

La tomografía por emisión de positrones (PET) no identifica alteraciones; negativa para metabolismo aumentado.

La biopsia y aspirado de médula ósea se reportan normales, sin datos de infiltración por células neoplásicas.

El estudio histopatológico informa:

- Biopsia de piel por sacabocados realizada en la lesión localizada en el párpado inferior izquierdo.
- Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina a 10x y 40x con presencia de abundantes histiocitos con citoplasma claro y núcleos vesiculares, acompañados por un infiltrado linfoplasmocitario, algunos de ellos con emperipolesis (Fig. 2).
- Inmunorreacción para proteína S100+ difusa e inmunorreacción CD1a negativa (Fig. 3).

Se decidió iniciar manejo con prednisona a dosis de 1 mg/kg al día por 6 semanas, y al identificar una adecuada respuesta se modificó la dosis en esquema de reducción hasta completar 3 meses de tratamiento, observando una evolución favorable y la resolución de

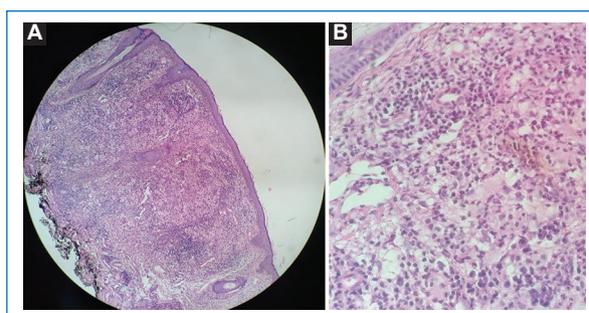


Figura 2. **A:** biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina (10x). **B:** presencia de abundantes histiocitos con citoplasma claro y núcleos vesiculares, acompañados por un infiltrado linfoplasmocitario, algunos de ellos con emperipolesis (40x).

la dermatosis. Se realizó una PET como protocolo de seguimiento al terminar el tratamiento, no se identificaron alteraciones y fue negativa para metabolismo aumentado, con laboratorios de control en rangos normales. Actualmente la paciente se encuentra asintomática y en vigilancia.

Discusión

La enfermedad de Rosai-Dorfman es una histiocitosis de células no Langerhans. Existen tres formas de

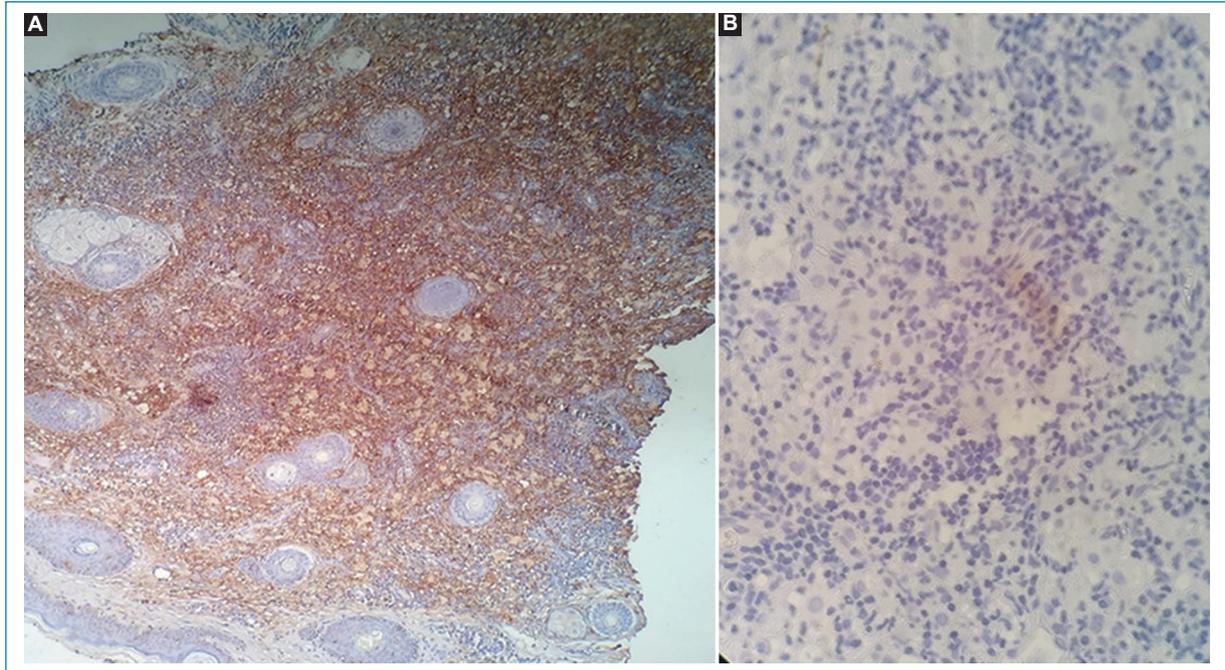


Figura 3. A: inmunorreacción para proteína S100+ difusa. **B:** inmunorreacción para CD1a negativa.

manifestaciones: una que afecta los ganglios linfáticos, otra que afecta órganos extranodales y una presentación mixta^{1-3,5,10}.

La enfermedad cutánea puede ser la forma inicial y solo presentar características con morfología variada (máculas de color café o rojizo firmes, placas o nódulos)^{1-3,5,9,10}.

La forma extranodal ocurre en el 43% de los casos de enfermedad Rosai-Dorfman, siendo la piel el sitio más afectado (10%); otros sitios extranodales incluyen los tejidos blandos, el sistema respiratorio alto y bajo, los huesos, el aparato genitourinario, la cavidad oral, el aparato gastrointestinal y las órbitas oculares^{1-3,5,7}.

La variante cutánea representa el 3% de los casos y su etiología es desconocida, pero se han postulado causas virales e inmunitarias. La presentación cutánea se manifiesta como pápulas, nódulos o placas, múltiples o solitarios, así como neoformaciones en la variante tumoral, cuyo color puede variar de amarillo a café claro, café oscuro o rojo violáceo, con tamaños de 1 a 30 cm, típicamente de crecimiento lento, indolores y no pruriginosos. De forma excepcional, las lesiones pueden presentarse como pústulas, lesiones acneiformes, mimetismos de vasculitis y paniculitis, eritema macular, lesiones anulares similares a granuloma anular o incluso como tumores de mama^{1-3,5,9,10}.

La topografía más frecuente en la presentación cutánea es ser la cara (párpados y región malar), seguida de la espalda, el pecho, la región inguinal, los flancos y los hombros⁵.

En la histopatología, la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea manifiesta hallazgos clásicos de grupos o láminas de histiocitos pleomórficos, grandes y espumosos, con emperipolesis, que se encuentran en un fondo de infiltrado inflamatorio mixto. Sin embargo, la emperipolesis discreta, el aumento de la vascularización, las células endoteliales agrandadas y la fibrosis, junto con un infiltrado linfocítico nodular denso y oscuro, pueden resultar un reto diagnóstico con una imagen desafiante en la que inicialmente el diagnóstico de enfermedad de Rosai-Dorfman puede no ser aparente. Los histiocitos identificados en la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea son macrófagos de tejido, los cuales representan células gigantes mononucleadas o multinucleadas con inmunoreactividad a S100, CD68 y CD163, pero negativa para CD1a. Los progenitores de histiocitos se derivan de las células madre de la médula ósea (CD34 positivas), que se diferencian en células CD14 positivas o negativas, dependiendo del medio ambiente celular y de la presencia de varias citocinas. Las células negativas CD14 adquieren positividad CD1a y se desarrollan en las células de Langerhans, mientras que las células positivas CD14

son negativas para CD1a y se diferencian en dendrocitos dérmicos (factor XIIIa+, CD68+, CD163+, S-100-) o en monocitos/macrófagos de tejido (CD68+, CD163+, S100+, factor XIIIa-). Con cualquier síndrome de histiocitopatía derivado de células terminales, como en la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea, la transdiferenciación a otras células histiocíticas no es infrecuente, lo que resulta en histiocitopatías que exhiben una morfología y un fenotipo mixto superpuesto. Se han descrito varios casos de enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea positivos para el factor XIIIa^{1,2,7,11}.

Las lesiones pueden ser indistinguibles de otras proliferaciones tumorales, histiocíticas o inflamatorias. También se han reportado casos de enfermedad de Rosai-Dorfman que manifiestan un reticulohistiocitoma superpuesto y linfomas^{1,2}.

Los grupos subyacentes de células espumosas grandes e histiocitos multinucleados que causan el borramiento de la epidermis dan un tono amarillento que sugiere una lesión xantomatosa, mientras que la vascularidad aumentada puede confundirse con un hemangioma, una vasculitis o un granuloma piógeno. El aumento de la reacción estromal puede dar la apariencia de un tumor de tejido fibroso, y raramente la inflamación incrementada puede generar ulceración; necesitaríamos un diagnóstico histológico para descartar un proceso maligno^{1,2,7,11}.

La infección de la piel por *Mycobacterium kansasii* puede manifestar una morfología muy similar a la de la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea, incluida la emperipolesis y un perfil fenotípico similar con positividad para S100 y CD68, y falta de tinción para CD1a^{1,2}.

Desde el reconocimiento de la enfermedad de Rosai-Dorfman hace casi 60 años, aún no se ha aclarado su patogénesis. Se cree que la presencia de histiocitos activados funcionalmente es una respuesta desencadenada por la asociación frecuente de enfermedad de Rosai-Dorfman y trastornos autoinmunes, linfomas y desencadenantes infecciosos. Sin embargo, no existe evidencia de un enlace directo. Tres estudios diferentes han mostrado mutaciones mutuamente excluyentes de ARAF, NRAS, KRAS y MAP2K1 en una proporción de casos de Rosai-Dorfman por secuenciación de segunda generación. Estos genes están involucrados en la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno/cinasa regulada por señal extracelular (MAPK/ERK), que es una de las vías reguladoras clave necesarias para la supervivencia y la proliferación celulares. Los casos con mutaciones MAP2K1 también mostraron una sobreexpresión de p-ERK por inmunohistoquímica, lo

que respalda aún más la activación de la ruta MAPK/ERK. Se ha identificado una respuesta sustancial al tratamiento con fármacos inhibidores de MAPK, como el cobimetinib. Aunque se necesitan más estudios, estas alteraciones genómicas que conducen a la producción de moléculas inflamatorias, como el factor estimulante de colonias de macrófagos, la interleucina 1 beta, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa, se ha propuesto que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de esta enfermedad a través de señales de transducción. La disminución de la activación de las células T mediante la producción de proteínas y citocinas, como la lipocortina, el inhibidor de la interleucina 1, el factor de crecimiento transformante beta y la interleucina 10 (teoría *in vitro*), la disminución de la presentación de antígenos debido a la regulación negativa del complejo principal de histocompatibilidad de clase II en macrófagos y la fagocitosis de linfocitos competentes producen macrófagos disfuncionales y generan un ambiente intralesional inmunosuprimido, perpetuando el proceso inflamatorio. Esta propuesta fue respaldada por la evaluación de los casos de enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea encontrados en conjunto con enfermedad de Crohn, ya que ambas comparten la disfunción y la inmunosupresión de macrófagos debido al elevado factor estimulante de colonias de macrófagos circulante^{1-3,7}.

En aquellos pacientes en que se sospeche esta enfermedad se debe realizar un abordaje extendido, comenzando desde la evaluación inicial, incluyendo un historial médico completo, una exploración física dirigida, estudios de imagen y laboratorios, con el objetivo principal de descartar condiciones asociadas, en particular trastornos autoinmunes o un cuadro secundario a neoplasia maligna^{1,2}.

Durante la elaboración del historial médico se deben descartar antecedentes de diferentes sistemas^{1,2}:

- Síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, fatiga).
- Alteraciones en cabeza, ojos, orejas, nariz y boca, incluyendo visión doble, inflamación cervical, dolor retroorbitario, inflamación palpebral o lagrimal, obstrucción nasal, epistaxis, hiposmia y lesiones orales.
- Cardiovascular: disnea, ortopnea.
- Pulmonar: disnea, tos.
- Gastrointestinal: dolor abdominal, hematoquecia, constipación.
- Renal: hematuria, dolor en los flancos.
- Musculoesquelético: dolor óseo.
- Endocrino: Poliuria, polidipsia.

- Neurológico: cefalea, convulsiones, ataxia, debilidad de miembros o debilidad facial, cambios sensoriales, deficiencia auditiva, dolor de espalda de inicio reciente o localizado.
 - Historia personal de enfermedades autoinmunes, cáncer, histiocitosis de células de Langerhans, síndrome linfoproliferativo autoinmune u otro trastorno histiocítico.
 - Historia familiar (en pacientes pediátricos): padres consanguíneos, enfermedades autoinmunes, ascendencia turco/paquistaní o del Medio Oriente.
- La exploración física debe buscar intencionalmente las siguientes alteraciones por sistemas^{1,2}:
- Cabeza, ojos, orejas, nariz y boca: dismorfia facial o anomalías auditivas, adenomegalias cervicales, proptosis, lesiones de la mucosa oral, macroglosia o crecimiento de las amígdalas.
 - Cardíaco: hipertensión, pulso irregular, cardiomegalia, murmullos cardíacos.
 - Pulmonar: ruidos ventilatorios disminuidos, estertores, crecimiento de ganglios axilares, tumores mamarios.
 - Piel: nódulos, pápulas o placas.
 - Abdomen: tumor en el flanco, hepatoesplenomegalia, crecimiento de ganglios inguinales.
 - Genital: tumor o aumento de tamaño testicular.
 - Musculoesquelético: tumor óseo.
 - Neurológico: parálisis de la mirada, parálisis de nervios craneales, disartria, marcha atáxica, hemiparesia, hiperreflexia.

En cuanto a estudios de imagen en los pacientes pediátricos, inicialmente se realizan sistemáticamente una radiografía de tórax y ecografías de cuello y abdomen. Para pacientes adultos se recomienda una TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis. Se sabe que las lesiones de la enfermedad de Rosai-Dorfman son ávidas de fluorodesoxiglucosa (FDG), incluidas las áreas extracraniales, por lo que algunos investigadores utilizan FDG-PET para la estadificación inicial cuando es posible^{1,2}.

Se debe realizar una PET de cuerpo completo, incluyendo las extremidades distales, para una evaluación ósea total. Sin embargo, no existe consenso entre los autores sobre los beneficios de la PET en pacientes con enfermedad de Rosai-Dorfman en comparación con otros estudios de imagen. En los pacientes pediátricos se deben hacer esfuerzos para minimizar la exposición a la radiación y la necesidad de anestesia; por lo general, se recomienda la resonancia magnética de cuerpo entero en lugar de la TC, y en caso de realizar PET debe hacerse con prudencia. Los pacientes con síntomas orbitarios o neurológicos deben someterse

a una resonancia magnética (RM) realizada con gadolinio que incluya el cerebro, las órbitas oculares o la totalidad de la columna vertebral, dependiendo de si existen síntomas localizados. La RM con medio de contraste del cerebro y la columna vertebral puede ser apropiada para identificar compromiso neurológico asintomático. Es posible que se necesiten estudios de imagen específicos de diferentes órganos para evaluar lesiones estructurales identificadas, pero pobremente caracterizadas por la TC o la PET^{1,2}.

Los laboratorios durante el abordaje deben incluir^{1,2}:

- Hemograma completo con diferencial.
- Inmunoglobulinas séricas.
- Panel para síndrome proliferativo autoinmune, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y HLA-B27; si se sospecha enfermedad autoinmune, velocidad de sedimentación globular.
- Panel metabólico completo, incluyendo parámetros de coagulación, ácido úrico y deshidrogenasa láctica.
- En pacientes con anemia: solicitar prueba de Coombs, haptoglobina, recuento de reticulocitos y frotis de sangre.
- Se puede realizar una captura dirigida, con secuenciación de segunda generación del tejido lesionado para mutaciones en la vía RAF-RAS-MEK-ERK, en casos graves o refractarios al tratamiento.
- Aspirado/biopsia de médula ósea si hay citopenias o anomalías en frotis de sangre periférica.
- Punción lumbar (para lesiones cerebrales inaccesibles a la biopsia); la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo con emperipolesis visible en el examen citológico es indicativa de enfermedad de Rosai-Dorfman.
- Checar alteraciones del tejido afectado para PDGFR-a/b y c-kit.
- Mutaciones de línea germinal en SLC29A3 si se sospecha enfermedad de Rosai-Dorfman familiar.

El tejido afectado obtenido tendrá un papel crucial para establecer el diagnóstico, considerando que las revisiones patológicas deben ser realizadas por profesionales familiarizados con la enfermedad de Rosai-Dorfman. Es posible que se requieran citometría de flujo y pruebas citogenéticas para descartar un trastorno linfoproliferativo. La inmunohistoquímica también será un apoyo diagnóstico. En caso de enfermedad grave o refractaria se debe analizar el tejido afectado para identificar mutaciones de ganancia o función en los genes de la vía MAPK, ya que son susceptibles de terapias diana (incluyendo al menos KRAS, NRAS, HRAS, ARAF, BRAF y MAP2K1)^{1,2}.

Puesto que la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea se caracteriza por ser una condición benigna

autolimitada, con algunos casos de resolución espontánea posterior a varios meses o años, las terapias recomendadas se encuentran dirigidas para ser menos agresivas. Si bien no se ha determinado un tratamiento uniforme para la enfermedad de Rosai-Dorfman, se ha decidido adaptarlo a las circunstancias clínicas individuales. La escisión quirúrgica se recomienda si las lesiones se encuentran localizadas. Aunque la crioterapia, la radioterapia, el uso de esteroides tópicos, sistémicos e intralesionales, la dapsona y la talidomida se han reportado como efectivos, también se ha identificado una adecuada respuesta en pacientes tratados con antibióticos (macrólidos y tetraciclinas), agentes alquilantes, retinoides e inhibidores de la dihidrofolato reductasa. Llama la atención el uso de tratamiento diana con imatinib, rituximab o interferón alfa¹⁻³.

En los pacientes con enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea se han considerado varias opciones terapéuticas. En los pacientes asintomáticos se puede elegir dejarlos en observación, ya que hay estudios que reportan una resolución espontánea de las lesiones hasta en un 50% de los casos, especialmente en pacientes con lesión unifocal y enfermedad residual posterior a resección casi completa durante la biopsia. Los esteroides sistémicos, incluyendo prednisona a dosis de 40-70 mg o 1 mg/kg por día, así como dexametasona a dosis de 8-20 mg por día, ambas seguidas de reducción de la dosis, también se consideran como opciones terapéuticas en pacientes con enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea; sin embargo, no se ha establecido una duración específica del tratamiento, ya que puede ocurrir una respuesta temprana favorable con una durabilidad impredecible, motivo por el que se recomienda tratar con dosis plenas hasta tener una respuesta óptima y posteriormente reducir la dosis tratando de mantener la respuesta obtenida. Si bien la resección quirúrgica está indicada en caso de tener alguna variante de enfermedad de Rosai-Dorfman extranodal unifocal, como en la presentación cutánea, se ha identificado recurrencia local, motivo por el que el tratamiento sistémico debe ser considerado¹⁻³.

La respuesta que tuvo nuestra paciente al manejo con esteroides sistémicos fue óptima, tolerando adecuadamente el tratamiento en dosis plenas de prednisona, con posterior reducción de la dosis y manteniendo la buena respuesta.

Actualmente, los hallazgos del análisis genómico están tomando un papel importante mientras se abren puertas para terapias dirigidas, que resultarían en particular útiles en casos de manifestaciones clínicas diseminadas y refractarias al tratamiento inicial. En general,

la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea es indolente y benigna, y tiene un resultado favorable incluso en aquellos pacientes no tratados¹⁻³.

Financiamiento

El presente trabajo de investigación no recibió financiamiento de parte de ninguna institución o persona.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Ahmed A, Crowson N, Magro C. A comprehensive assessment of cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Ann Diagn Pathol.* 2019;10:166-73.
2. Abila O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z, Jaffe R, Emile JF, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-DeStombes disease. *Blood.* 2018;131:2877-90.
3. Nadal M, Kervarrec T, Machet MC, Petrella T, Machet L. Cutaneous Rosai-Dorfman disease located on the breast: rapid effectiveness of methotrexate after failure of topical corticosteroids, acitretin and thalidomide. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:758-9.
4. Tanaka N, Asao T. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai and Dorfman) and significant skin involvement. *Acta Pathol Jpn.* 1978;28:175-84.
5. Gaul M, Chang T. Cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Cutis.* 2019;103:171-3.
6. Pappo E, Schupbach A, Worobec SM. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: a case report. *Dermatol Online J.* 2012;18:6.
7. Cai Y, Shi Z, Bai Y. Review of Rosai-Dorfman disease: new insights into the pathogenesis of this rare disorder. *Acta Haematol.* 2017;138:14-23.
8. Rastogi V, Sharma R, Misra SR, Yadav L, Sharma V. Emperipolesis — a review. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:ZM01-2.
9. Zhang Y, Chen H. Image gallery. Generalized cutaneous Rosai-Dorfman disease presenting as acneiform lesions. *Br J Dermatol.* 2019;180:36.
10. Gupta GK, Pittaluga S, Cowen EW. Image gallery. Primary cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Br J Dermatol.* 2019;181:e34.
11. Thawerani H, Sanchez RL, Rosai J, Dorfmann RF. The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Dermatol.* 1978;114:191-7.

Enfermedad del injerto contra el huésped aguda cutánea refractaria, luego de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

Acute skin refractory graft-versus-host disease, after allogeneic hematopoietic stem cell transplant

Carla Romagnoli^{1*}, María P. Gaggino¹, María V. Díaz², Enrique Valente¹ y María Kurpis³

¹Servicio de Dermatología; ²Servicio de Oncología y Hematología; ³Servicio de Patología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina

Resumen

Presentamos el caso de una mujer de 23 años, con leucemia linfocítica aguda B, sometida a un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas de un donante HLA idéntico no relacionado, complicada con enfermedad del injerto contra el huésped aguda cutánea, sin afección de otros órganos, refractaria a corticoides. Se utilizó tacrolimus como inmunosupresor crónico, el cual rotó a sirolimus. Se utilizaron dosis elevadas de esteroides. Se utilizaron sin respuesta micofenolato de mofetilo y gammaglobulinas. Se agregó ruxolitinib y luego infliximab, lográndose una mejoría de manera paulatina. Actualmente la paciente se encuentra sin signos de enfermedad del injerto contra el huésped activa.

Palabras clave: Enfermedad del injerto contra el huésped aguda. Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. Refractaria a corticoides. Piel. Ruxolitinib. Infliximab.

Abstract

This is the case of a 23-year-old woman with B-cell acute lymphocytic leukemia, who underwent an allogeneic transplant of hematopoietic stem cells from an unrelated HLA-identical donor, complicated by cutaneous acute graft-versus-host disease, without involvement of other organs, refractory to corticosteroids. In the first instance tacrolimus was used as a chronic immunosuppressant, which was later replaced with sirolimus. High doses of steroids were also used. Mycophenolate mofetil and gamma globulins were used without response. With the use of ruxolitinib and infliximab gradual improvement was achieved. Currently the patient is without signs of active graft-versus-host disease.

Keywords: Acute graft-versus-host disease. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Refractory to corticosteroids. Cutaneous. Ruxolitinib. Infliximab.

*Correspondencia:

Carla Romagnoli
E-mail: romagnolicar@gmail.com

Fecha de recepción: 11-01-2022

Fecha de aceptación: 12-05-2022

DOI: 10.24875/MCUT.22000003

Disponible en internet: 15-12-2022

Med Cutan Iber Lat Am. 2022;50(3):158-163

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2022 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) es un fenómeno inmunitario que se presenta generalmente como complicación del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas¹⁻⁴. La incidencia estimada es del 40-60% y la mortalidad del 15%^{3,4}. Representa la segunda causa de muerte en estos pacientes luego de la recaída de su enfermedad de base⁵⁻⁷.

Como factores de riesgo para la ocurrencia de EICH destaca la incompatibilidad del antígeno leucocitario mayor (HLA) entre donante y receptor. También son factores de riesgo el uso de sangre periférica como fuente, la edad avanzada del receptor, los regímenes de acondicionamiento mieloablativos y la profilaxis inmunosupresora inadecuada, entre otros^{1-3,5}. Sin embargo, la enfermedad puede presentarse a pesar de tratarse de donantes completamente compatibles (HLA idénticos) y del uso de profilaxis inmunosupresora agresiva⁶.

En cuanto a la fisiopatogenia, se presentan tres fases. En primer lugar, el daño de los tejidos del receptor causado por la terapia de acondicionamiento activa a las células presentadoras de antígenos; luego los linfocitos T donantes en contacto con las células presentadoras de antígenos activan una cascada inflamatoria; y por último, esta cascada inflamatoria destruye los tejidos diana del receptor^{1,2}.

La EICH se clasifica en aguda (EICHa) o crónica según el tiempo de evolución de la enfermedad y las manifestaciones clínicas presentes¹⁻⁴. La EICHa aparece típicamente entre las 2 y 24 semanas posteriores al trasplante, y afecta principalmente a la piel, los intestinos y el hígado⁵. El grado de afección de estos órganos se utiliza para clasificar a la EICHa en cuatro estadios de gravedad (Tabla 1)³⁻⁶.

La EICHa cutánea se presenta clásicamente como una erupción máculo-papular morbiliforme con predilección por zonas acrales (orejas, palmas y plantas) y la parte superior del tronco. Esta erupción puede extenderse rápidamente, dando eritrodermia y, en los casos más graves, formación de ampollas con desprendimiento de la piel simulando una necrólisis epidérmica tóxica. Los síntomas más comunes son prurito y disestesia, de intensidad variable¹⁻³.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y el tratamiento de primera línea consiste en corticoides tópicos o sistémicos, según la gravedad de su presentación^{1,2,7}. Sin embargo, la tasa de respuesta al uso de corticoides sistémicos en la EICHa se limita al 30-40%^{3,6,7}. Los pacientes con EICHa refractaria a corticoides (EICHa-RC) representan un grupo de alto

Tabla 1. Estadios de gravedad clínica según el grado de afección cutánea en la enfermedad del injerto contra el huésped aguda

Estadio	Grado de afección cutánea
1	Exantema que compromete menos del 25% de la superficie corporal
2	Exantema que compromete el 25-50% de la superficie corporal
3	Exantema que compromete más del 50% de la superficie corporal
4	Eritrodermia con formación de ampollas o descamación

riesgo, con una mortalidad cercana al 70%⁷. Estos pacientes requerirán un tratamiento inmunosupresor combinado. Se han propuesto muchos fármacos como segunda línea, pero no existe un consenso actual sobre qué esquema utilizar en cada paciente.

Caso clínico

Mujer de 23 años, con leucemia linfocítica aguda B, sometida a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas de donante HLA idéntico no relacionado. Recibió terapia de acondicionamiento con irradiación corporal total (12 Gy), ciclofosfamida (120 mg/kg) y timoglobulina (5 mg/kg). Como profilaxis para la EICH recibió timoglobulina a dosis de 5 mg/kg (dosis total de 260 mg) y tacrolimus a dosis de 4 mg (dosajes en rango entre 5 y 10 ng/ml).

A los 20 días de la infusión, la paciente presentó una erupción cutánea máculo-papular eritematosa morbiliforme pruriginosa en el tronco y los miembros, interpretada como EICHa cutánea en estadio 1. Se indicó tratamiento ambulatorio local con emolientes y corticoides. Por pobre respuesta, se agregó meprednisona por vía oral a dosis de 1.5 mg/kg al día.

A los 41 días, por persistencia del exantema (Fig. 1) y por carga viral de citomegalovirus de 73,623 UI/ml, se decidió internar a la paciente. Se indicaron metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg al día y ganciclovir. Se realizó una biopsia de piel y en el estudio histopatológico se objetivó una dermatitis de interfase compatible con EICHa cutánea (Fig. 2).

El esquema terapéutico se mantuvo durante 1 semana sin respuesta, extendiéndose la erupción al rostro, las orejas, las palmas y las plantas, con prurito muy intenso e hipersensibilidad cutánea. Se adicionó

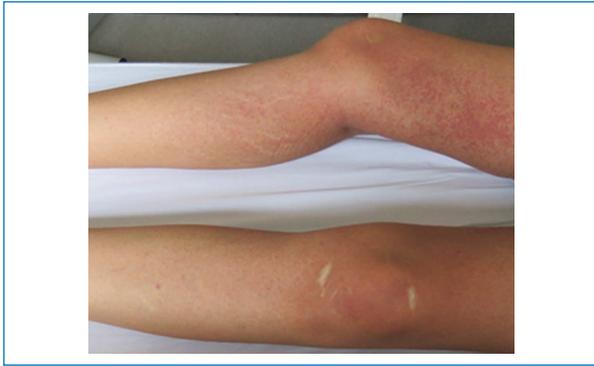


Figura 1. Erupción cutánea máculo-papular eritematosa morbiliforme correspondiente a una EICHa cutánea en estadio 2.



Figura 3. Eritrodermia con descamación fina generalizada.

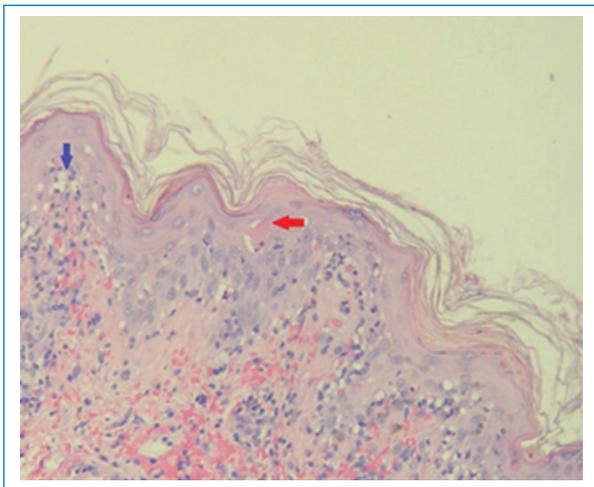


Figura 2. Histopatología de la piel. H/E 40x. Epidermis con hiperqueratosis, degeneración vacuolar de la capa basal (flecha azul), cuerpos apoptóticos (flecha roja) e infiltrado inflamatorio mononuclear con abundantes eritrocitos.

micofenolato de mofetilo a dosis de 1500 mg al día y se aumentó la dosis de meprednisona hasta un máximo de 2 mg/kg al día. Por leucocitosis y fiebre persistente, se agregó además tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam durante 5 días, hasta obtener los cultivos de sangre y de orina negativos.

A los 65 días, la erupción cutánea progresó a eritrodermia, tratándose de una EICHa en estadio 4 (Figs. 3 y 4), por lo cual se decidió suspender el micofenolato de mofetilo e iniciar tratamiento con ruxolitinib a dosis de 10 mg al día. Se mantuvo esta dosis por 1 semana y se aumentó a 20 mg al día.

A los 75 días, a pesar del tratamiento con ruxolitinib y con altas dosis de corticoides, la paciente continuaba empeorando. El dolor cutáneo era muy intenso, con

necesidad de infusión continua de morfina. Además, presentaba mal manejo de la temperatura y la volemia, con anasarca y pobre respuesta a los diuréticos (Fig. 5). El laboratorio mostraba hipoalbuminemia. Las mucosas edematosas limitaban la deglución, con necesidad de alimentación por sonda nasogástrica para evitar la desnutrición. Los cultivos de sangre evidenciaban bacteriemia asociada a catéter por microorganismo multiresistente, por lo cual también se inició tratamiento antibiótico dirigido con meropenem y vancomicina durante 7 días. En este contexto se realizaron tres pulsos de esteroides (metilprednisolona 500 mg al día) y dos dosis de gammaglobulina de 1 g/kg al día.

A los 85 días, la paciente presentó estatus epiléptico por microangiopatía trombótica secundaria a tacrolimus, con necesidad de asistencia ventilatoria mecánica. Por dicho motivo se reemplazó el anticalcineurínico por sirolimus a dosis de 2 mg al día y se realizó tratamiento con anticonvulsivantes. Los valores de sirolimus eran medidos dos veces por semana para controlar que estuvieran en rango. La paciente empeoraba de manera progresiva, con inestabilidad hemodinámica y necesidad de vasopresores. Se inició tratamiento con infliximab, 400 mg semanales, se subió la dosis de ruxolitinib a 25 mg al día (por interacción con los anticonvulsivantes) y se descendió de manera escalonada la dosis de corticoides hasta 0.5 mg/kg al día. La paciente presentó una respuesta favorable y a los 10 días fue extubada exitosamente.

Durante los días siguientes, la paciente intercurrió con infección asociada a catéter por microorganismo multiresistente, por lo cual recibió tratamiento dirigido con colistina y tigeciclina durante 7 días. Además, presentó evidencia clínica y radiográfica de neumonía intrahospitalaria, por lo que recibió tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam



Figura 4. Eritrodermia con descamación fina generalizada.



Figura 5. Eritrodermia con descamación gruesa generalizada.

durante 10 días. Posteriormente, a pesar de la profilaxis con antimicóticos (caspofungina), por imagen tomográfica se sospechó infección fúngica invasiva y se pautó tratamiento con voriconazol durante 24 días.

A los 140 días, luego de 3 meses de internación, la paciente logró lentamente la estabilidad clínica y de laboratorio. Los síntomas estaban controlados y la piel logró reepitelizarse por completo (Fig. 6). Los valores de bilirrubinemia se mantuvieron sin alteraciones durante toda la internación y la paciente no presentó síntomas sugestivos de compromiso gastrointestinal por EICH. En total recibió tres dosis de infliximab, logrando descender las dosis de esteroides paulatinamente. Se otorgó el alta hospitalaria con meprednisona 10 mg al día (en dosis decreciente semanal), ruxolitinib 15 mg al día y sirolimus 0,5 mg al día, además de la profilaxis antibiótica y antimicótica.

Actualmente, a los 300 días del trasplante, la paciente se encuentra sin signos de EICH activa y realiza controles ambulatorios periódicos. Los corticoides y el

ruxolitinib fueron suspendidos, y el sirolimus se encuentra en planes de suspenderse al año del trasplante.

Discusión

Históricamente se clasificaba a la EICH en aguda o crónica teniendo en cuenta el tiempo transcurrido entre el trasplante y la aparición de los síntomas. Las manifestaciones clínicas que aparecían dentro de los 100 días de realizado el trasplante se consideraban EICHa, mientras que las que ocurrieran después de los 100 días eran consideradas como EICH crónica¹⁻⁴.

Los avances en el campo de los trasplantes, el uso de terapia de acondicionamiento no mieloablativo de baja intensidad, así como la infusión de linfocitos T de donante, han hecho que esta delimitación temporal no sea tan clara y muchas veces las manifestaciones de la EICHa aparecen más allá de los 100 días³⁻⁵.

Desde el año 2014 se utiliza otra clasificación que tiene en cuenta no solo el tiempo de evolución, sino

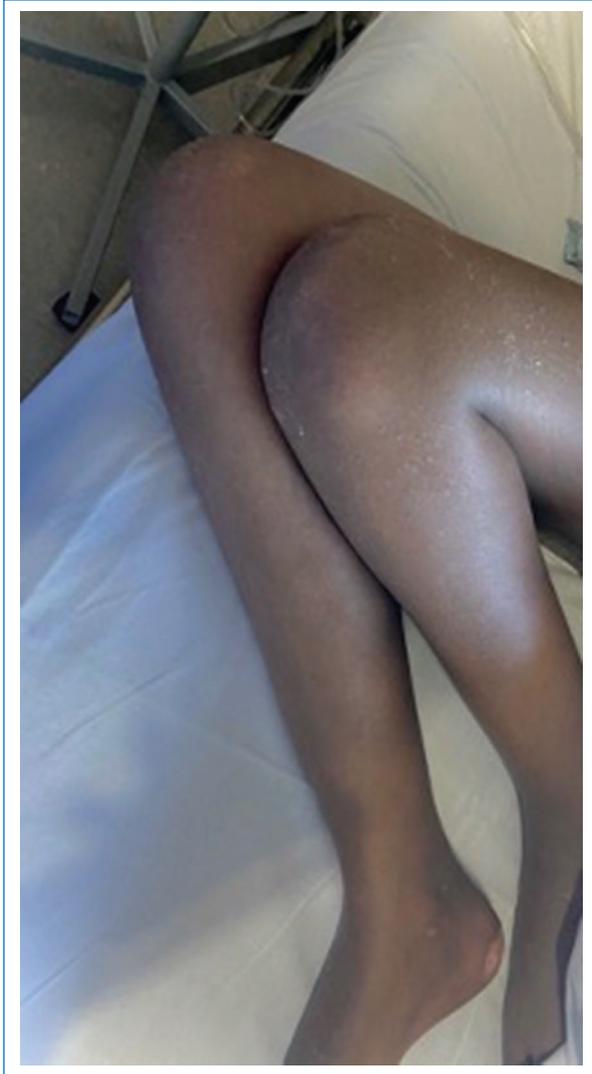


Figura 6. Hiperpigmentación post inflamatoria, a los 140 días del trasplante.

también las manifestaciones clínicas e histopatológicas presentes. La EICHa que aparece dentro de los 100 días de realizado el trasplante se denomina clásica, mientras que si aparece más allá de este tiempo puede ser persistente, recurrente o tardía¹⁻⁵.

Algunos autores hablan de EICH hiperaguda cuando se manifiesta dentro de las 2 semanas posteriores al trasplante. Esta forma de presentación es menos común y en general se acompaña de una afección cutánea más significativa y extensa, con pobre respuesta al tratamiento y elevada mortalidad^{3,5}.

En nuestra paciente, las manifestaciones cutáneas comenzaron a los 20 días del trasplante y se extendieron más allá de los 100 días; por lo tanto, se trató de una EICHa persistente. Sin embargo, el comienzo

temprano, las manifestaciones cutáneas extensas y la pobre respuesta al tratamiento podrían interpretarse como una EICH hiperaguda.

La EICHa afecta principalmente a la piel, el hígado y los intestinos (tríada de exantema, bilirrubinemia elevada y diarrea)³. El grado de afección de dichos órganos se utiliza para dividir la EICHa en cuatro estadios clínicos de gravedad (Tabla 1). Las manifestaciones dermatológicas varían desde una leve erupción morbiliforme (estadio 1) hasta la pérdida de todo el espesor de la piel (estadio 4)¹. La afectación cutánea grave es menos frecuente, pero tiene una mortalidad elevada y generalmente se acompaña de afectación hepática y gastrointestinal^{3,4}. El compromiso mucoso es infrecuente y podría relacionarse con un peor pronóstico³.

En el caso presentado, la enfermedad progresó rápidamente de un estadio 1 a un estadio 4. Las mucosas también se encontraban afectadas. Es llamativo que, a pesar de la gravedad de las manifestaciones clínicas y la persistencia del cuadro más allá de los 100 días, no se evidenció afectación hepática ni gastrointestinal.

El diagnóstico de EICH es principalmente clínico. Cuando solo hay afectación de la piel, ciertas localizaciones, como la cara, las palmas y las plantas, pueden orientar a favor de esta patología. Las biopsias de piel deben solicitarse siempre que sea posible, pero sin retrasar el tratamiento, ya que un tratamiento precoz se ha asociado a un mejor pronóstico³.

El estudio anatomopatológico revelará una dermatitis de interfase, degeneración vacuolar de la capa basal, disqueratosis e infiltrados superficiales. Todos estos hallazgos son característicos, pero inespecíficos. A pesar de esto, el estudio histopatológico puede orientar el diagnóstico y ayudar a descartar otras causas de erupción cutánea, como reacciones de hipersensibilidad a fármacos o exantemas virales^{3,6}.

Lerner et al., en 1974, describieron una clasificación de cuatro grados histológicos que siguen vigentes en la actualidad (Tabla 2)¹⁻³. En nuestra paciente, la muestra de piel fue tomada en un momento temprano de la enfermedad, dando como resultado hallazgos histológicos compatibles con EICHa de grado 1. Sin embargo, muchos autores sostienen que no existe relación directa entre los estadios clínicos y los grados histológicos (excepto en un estadio avanzado cuando hay desprendimiento epidérmico)³.

Una vez confirmado el diagnóstico de EICHa cutánea, se deberá prestar especial atención a los valores de bilirrubina y al volumen de diarrea para definir el estadio clínico, y así tener una guía para el tratamiento y el pronóstico. En este caso, la bilirrubinemia no presentó

Tabla 2. Grados histológicos de la enfermedad del injerto contra el huésped aguda

Grado histológico	Definición
1	Degeneración vacuolar focal o difusa de la capa basal
2	Espongiosis y disqueratosis de queratinocitos
3	Formación de ampollas subepidérmicas
4	Pérdida total de la epidermis

alteraciones y la paciente solo tuvo episodios de diarrea aislados y autolimitados que fueron interpretados como intolerancia gastrointestinal al tratamiento antibiótico que estaba recibiendo en ese momento. Por lo tanto, se interpretó el cuadro clínico como EICHa cutánea sin compromiso de otros órganos.

El tratamiento debe ser siempre adecuado a la gravedad del cuadro clínico, los órganos involucrados y los síntomas asociados. Para la EICHa en estadios 1 y 2 se recomienda tratamiento local con emolientes y corticoides. Para la EICHa en estadio 2 y en adelante se recomiendan corticoides sistémicos^{3,6,7}. Para la EICHa-RC se han propuesto numerosos fármacos inmunosupresores de segunda línea, como ruxolitinib, micofenolato de mofetilo o infliximab, entre otros⁶⁻¹⁰. Algunos estudios recomiendan el uso de micofenolato de mofetilo para el compromiso cutáneo exclusivo¹⁰. Sin embargo, la mayoría de los estudios son retrospectivos y con escasos pacientes. Existen estudios clínicos de fase 3 que demuestran la eficacia y la seguridad del uso de ruxolitinib como fármaco de segunda línea. No obstante, hacen falta más estudios para realizar una recomendación clara.

Conclusiones

La EICHa es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. El órgano afectado con mayor frecuencia es la piel, por lo cual el dermatólogo desempeña un papel importante en el diagnóstico y el manejo de esta afección.

El tratamiento de primera línea es el uso de corticoides, pero muchos pacientes presentan EICHa-RC, que representa un gran desafío debido a su importante morbimortalidad y a la escasez de estudios aleatorizados que comparen los tratamientos disponibles.

El manejo de estos pacientes deberá ser interdisciplinario y ajustado a cada caso en particular.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para el artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Martires KJ, Cowen EW. Graft-versus-host disease. En: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Maegolis DJ, McMichael AJ, et al., editores. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 2320-41.
- Cowen EW. Enfermedad del injerto contra el huésped. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editores. *Dermatología*. 4.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 810-8.
- Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous graft-versus-host disease: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:33-50.
- Ramachandran V, Kollu SS, Stroed LC. Review of graft-versus-host disease. *Dermatol Clin*. 2019;37:569-82.
- Nasserddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute graft versus host disease: a comprehensive review. *Anticancer Res*. 2017;37:1547-55.
- Malard F, Huang XJ, Sim JP. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia*. 2020;34:1229-40.
- Kasikis S, Etra A, Levine JE. Current and emerging targeted therapies for acute graft-versus-host disease. *BioDrugs*. 2021;35:19-33.
- Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1800-10.
- Nygaard M, Andersen NS, Moser CE, Olesen G, Schjodt IM, Heilmann C, et al. Evaluation of infliximab as second-line treatment of acute versus host disease — validating response on day 7 and 28 as predictors of survival. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:844-51.
- Hattori K, Doki N, Kurosawa S, Hino Y, Yamamoto K, Sakaguchi M, et al. Mycophenolate mofetil effective only for involved skin in the treatment for steroid refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2016;96:319-21.

Melanoma verrugoso con presentación clínica similar a queratosis seborreica: reporte de un caso

Verrucous melanoma with a seborrheic keratosis-like clinical presentation: a case report

Eliana G. Astronave^{1*}, María P. Gaggino¹, Enrique Valente¹, María Kurpis² y Alejandro Ruiz-Lascano¹

¹Servicio de Dermatología; ²Servicio de Patología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Ciudad de Córdoba, Córdoba, Argentina

Resumen

El melanoma verrugoso es una variante infrecuente de melanoma que se presenta clínicamente con una superficie verrugosa, pigmentación relativamente uniforme y márgenes irregulares bien definidos. Dado que estas características suelen estar presentes en lesiones benignas, como queratosis seborreicas o nevos de superficie papilomatosa, el diagnóstico de melanoma verrugoso puede retrasarse, condicionando el pronóstico y la supervivencia del paciente. Destacamos la utilidad de la dermatoscopia para la identificación de criterios que permiten el reconocimiento de melanomas con presentación clínica similar a la de las queratosis seborreicas.

Palabras clave: Melanoma verrugoso. Queratosis seborreica. Melanoma símil queratosis seborreica. Dermatoscopia.

Abstract

Verrucous melanoma is an infrequent variant of melanoma that presents clinically with a warty surface, relatively uniform pigmentation and well-defined irregular margins. Given that these features are usually present in benign lesions such as seborrheic keratoses or papillomatous surface nevi, the diagnosis of warty melanoma may be delayed, conditioning the prognosis and patient survival. We highlight the usefulness of dermoscopy for the identification of criteria that allow the recognition of melanomas with a clinical presentation similar to seborrheic keratoses.

Keywords: Verrucous melanoma. Seborrheic keratosis. Melanoma similar to seborrheic keratosis. Dermatoscopy.

Introducción

El melanoma verrugoso (MV) es una variante poco frecuente de melanoma descrito por primera vez en la literatura en 1967. Su verdadera incidencia es desconocida, ya que puede ser subdiagnosticado por presentar

características clínicas e histopatológicas comunes con afecciones benignas como las queratosis seborreicas y los nevos papilomatosos.

La dermatoscopia incrementa la certeza diagnóstica del melanoma en relación a la evaluación a simple vista, y constituye un método complementario importante en

*Correspondencia:

Eliana G. Astronave
E-mail: astronave.gisel@gmail.com

Fecha de recepción: 27-03-2022
Fecha de aceptación: 03-07-2022
DOI: 10.24875/MCUT.22000030

Disponible en internet: 15-12-2022
Med Cutan Iber Lat Am. 2022;50(3):164-167
www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2022 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permalyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

la detección de melanomas que pueden semejar otras afecciones.

Caso clínico

Varón de 28 años que consultó al servicio de dermatología en abril de 2021 por presentar una lesión pigmentada en la región dorsolumbar paravertebral derecha de varios años de evolución, que en los 4 meses previos a la consulta experimentó aumento de tamaño y sobre elevación.

En la exploración física se objetivó una lesión tumoral única de 22 × 19 mm, redondeada, de coloración negra uniforme, con límites bien definidos, pero irregulares, y superficie rugosa, firme al tacto, localizada en la región dorsolumbar derecha (Fig. 1).

El examen dermatoscópico reveló una pigmentación negra homogénea en la superficie con áreas azul-blanquecinas. En el sector superior izquierdo se esbozaba una red de pigmento amarronado atípica y en la periferia había estructuras que impresionaban extensiones radiadas y pseudópodos. Se procedió a su extirpación quirúrgica con márgenes de 2 mm (Fig. 2).

El estudio histopatológico fue compatible con melanoma extensivo superficial (MES), con un espesor de Breslow de 1.2 mm, sin ulceración y nivel de Clark II (Figs. 3 y 4).

Se realizó tinción inmunohistoquímica, siendo negativo el marcador p16 y positivo en un 20% el KI67.

Se solicitaron laboratorio, ecografía axilar e inguino-crural y tomografía computada de tórax y abdomen, sin hallazgos de relevancia. Posteriormente se efectuaron una ampliación quirúrgica de los márgenes y una biopsia de ganglio centinela, que resultaron negativos para malignidad. El estadio fue definido como IB (T2a N0 M0) de acuerdo con el sistema TNM propuesto por el American Joint Committee on Cancer.

Discusión

El primer reporte de MV en la literatura fue realizado por Clark en 1967 al describir cuatro formas clínicas de melanoma: melanoma lentigo maligno, MES, melanoma nodular y MV. En 1969, el mismo autor postuló que cualquier variante de melanoma, a excepción de la forma nodular, podía presentar sectores verrugosos con hiperplasia epidérmica, por lo que eliminó el MV de la clasificación inicial e incluyó el melanoma acrolentiginoso^{1,2}.



Figura 1. Imagen clínica: lesión tumoral única de 22 × 19 mm, redondeada, de coloración negra uniforme, con límites bien definidos, pero irregulares, y superficie rugosa, firme al tacto, localizada en la región dorsolumbar derecha.

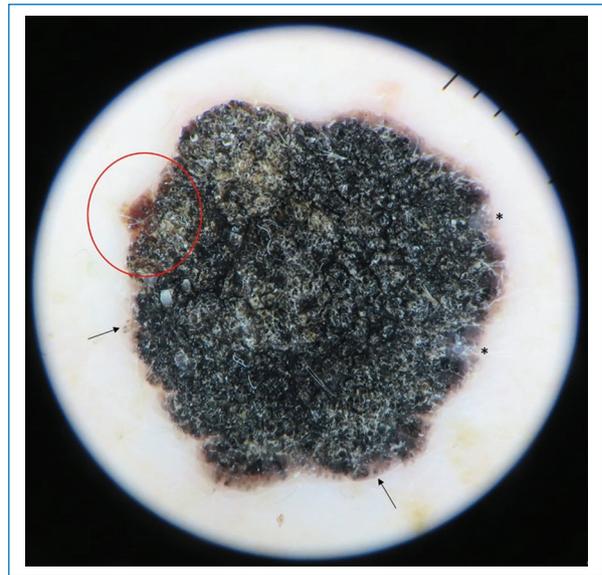


Figura 2. Imagen dermatoscópica: superficie queratósica. Círculo rojo: red pigmentaria amarronada atípica. Flecha: pseudópodos. Asterisco: velo blanco-azulado.

En 1980, Schwartz et al.³ publicaron dos casos de MES con sectores verrugosos e insistieron en darle entidad a esta variante clínica. En 1982, Kuehnl-Petzoldt et al. diferenciaron por primera vez las variantes clásicas de melanoma sobre las que se desarrollan sectores verrugosos (MV secundario) del melanoma verrugoso *de novo* o primario, al que llamaron MV *in sensu strictu*^{4,5}. Se ha postulado que la forma

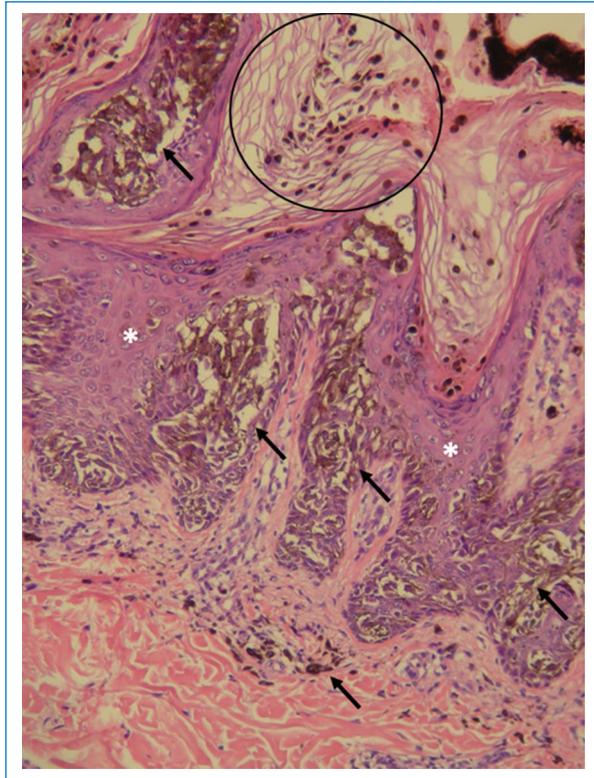


Figura 3. Imagen microscópica (H-E 20×). Asterisco: hiperplasia epidérmica con elongación de crestas y papilas. Círculo: fragmento de melanocitos y restos de pigmento melánico en la capa córnea. Flecha: infiltración de melanocitos atípicos con distribución pagetoide en todo el espesor de la epidermis y la dermis superficial.

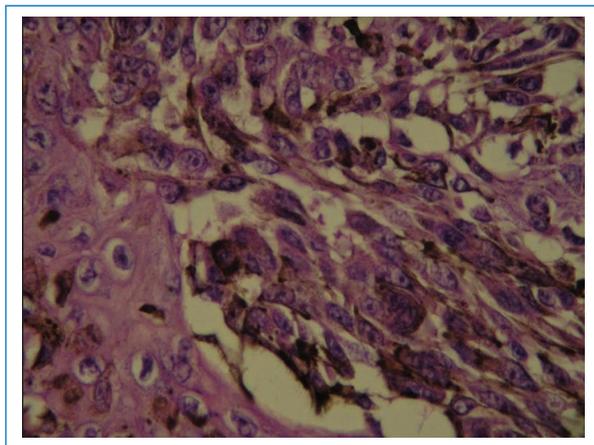


Figura 4. Imagen microscópica (H-E 40×): melanocitos atípicos con núcleos vesiculosos y nucleolos prominentes, con moderada cantidad de pigmento.

secundaria se desarrolla con mayor frecuencia sobre la variante MES¹.

La verdadera incidencia de los MV es desconocida, ya que la gran mayoría de las lesiones que clínicamente semejan afecciones benignas no son extirpadas quirúrgicamente o son tratadas por métodos destructivos. Un estudio retrospectivo del año 2002 demostró que el 0.7% de las lesiones enviadas a histopatología con diagnóstico presuntivo de queratosis seborreicas resultaron ser melanomas^{6,7}.

El MV se observa con mayor frecuencia en las mujeres, en las extremidades inferiores, pero puede desarrollarse en cualquier sitio anatómico^{8,9}.

Clínicamente, el MV suele tener una superficie verrugosa hiperqueratósica, de aspecto y pigmentación relativamente uniforme, de color marrón oscuro, grisáceo o negro, con contornos bien definidos levemente irregulares, con ligera sobreelevación, sin áreas de regresión^{2,5,9}. Comparte con las queratosis seborreicas la presencia de pigmentación uniforme, la superficie verrugosa y los contornos irregulares, pero mientras la queratosis seborreica tiene una consistencia friable, la del MV suele ser firme^{2,9}.

La dermatoscopia incrementa la certeza diagnóstica del melanoma en relación a la evaluación a simple vista, y constituye un método complementario importante en la evaluación de melanomas que pueden semejar otras afecciones^{6,10}.

Los patrones dermatoscópicos sugestivos de melanoma en lesiones que simulan queratosis seborreicas incluyen la presencia de una red pigmentaria, un velo azul-blancuecino, glóbulos o puntos de pigmento, pseudópodos o extensiones radiadas, y signo azul-negro (presencia de color azul o negro en al menos un 10% de la lesión)¹¹.

En nuestro paciente, el hallazgo dermatoscópico de red pigmentaria, pseudópodos, velo azul-blancuecino y pigmentación negra en toda la superficie de la lesión nos hizo sospechar la presencia de un melanoma.

Los hallazgos histopatológicos en el MV incluyen hiperplasia epidérmica con elongación de crestas y papilas dérmicas, ortoqueratosis compacta alternando con áreas de paraqueratosis irregular e hipergranulosis focal, abundante pigmento melánico y fragmentos de melanocitos esparcidos por la capa córnea. Además, es característico observar una proliferación de melanocitos atípicos en todas las capas de la epidermis en patrón pagetoide e infiltrado inflamatorio denso con disposición en banda con numerosos melanófagos. La marcada hiperplasia epidérmica y la hiperqueratosis plantean una discrepancia entre el espesor de Breslow y el nivel de Clark, lo que hace que tumores de aspecto clínico avanzado presenten un espesor moderado²⁻⁴.

No es del todo conocido el mecanismo por el que algunas lesiones melanocíticas sufren estos cambios epidérmicos. Se cree que existe un aumento en la liberación de factor de crecimiento epidérmico (FCE) por parte de los melanocitos atípicos del melanoma y una sobreexpresión del receptor de FCE por los queratinocitos suprayacentes, lo que induciría las modificaciones epidérmicas. También se ha observado un aumento en la expresión de FCE y del receptor de FCE en los queratinocitos inducido por heridas crónicas e irritación mecánica, lo que sugeriría que la irritación mecánica repetida podría explicar la mayor incidencia de MV en los miembros inferiores¹².

El interés de este reporte radica en presentar una variante poco común y subdiagnosticada de melanoma, así como en resaltar los criterios dermatoscópicos que permiten diferenciarla de otras afecciones benignas con el fin de efectuar un diagnóstico y un tratamiento oportuno.

Financiamiento

No se ha recibido financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Clark WH Jr. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. En: Montagna W, editor. *Advances in biology of the skin*. Vol. 8: The pigmentary system. Elmsford, NY: Pergamon Press; 1967. p. 621-47.
2. Steiner A, Konrad K, Pehamberger H, Wolff K. Verrucous malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1988;124:1534-7.
3. Schwartz RA, Hill WE, Hansen RC, Fleishman JS. Verrucous malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1980;6:719-24.
4. Feinsilber D, Kogan N, Rosati OM, Corbella C, Schröh R, Calb I. Melanoma verrugoso: diferencias y semejanzas entre la variedad primaria y secundaria. *Dermatol Argent*. 2009;15:106-10.
5. Kuehnl-Petzoldt C, Berger H, Wiebelt H. Verrucous-keratotic variations of malignant melanoma. *Am J Dermatopathol*. 1982;4:403-10.
6. Carrera C, Segura S, Aguilera P, Takigami CM, Gomes A, Barreiro A, et al. Dermoscopy improves the diagnostic accuracy of melanomas clinically resembling seborrheic keratosis: cross-sectional study of the ability to detect seborrheic keratosis-like melanomas by a group of dermatologists with varying degrees of experience. *Dermatology*. 2017;233:471-9.
7. Izikson L, Sober AJ, Mihm MC Jr, Zembowicz A. Prevalence of melanoma clinically resembling seborrheic keratosis: analysis of 9204 cases. *Arch Dermatol*. 2002;138:1562-6.
8. Damianov N, Tronnier M, Koleva N, Wollina U, Gianfaldoni S, Lotti T, et al. Verrucous-keratotic malignant melanoma (VKMM). *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5:547-8.
9. Tran PT, Truong AK, Munday W, Alexanian S, Levins P. Verrucous melanoma masquerading as a seborrheic keratosis. *Dermatol Online J*. 2019;25:13030.
10. Blessing K, Evans AT, al-Nafussi A. Verrucous naevoid and keratotic malignant melanoma: a clinico-pathological study of 20 cases. *Histopathology*. 1993;23:453-8.
11. Carrera C, Segura S, Aguilera P, Scalvenzi M, Longo C, Barreiro A, et al. Dermoscopic clues for diagnosing melanomas that resemble seborrheic keratosis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:544-51.
12. Nakamura Y, Inoue S, Maruyama H, Matsumura Y, Tanaka R, Ishitsuka Y, Watanabe R, et al. Verrucous melanoma of the ankle with pseudoepitheliomatous hyperplasia on the skin graft. *J Dermatol*. 2020;47:e300-2.

Reporte de un caso de pénfigo vulgar gatillado por vacunación contra la COVID-19 y revisión de la literatura

A case report of pemphigus vulgaris triggered by vaccination against COVID-19 and literature review

Karen Ginzburg*, Olga Forero, María E. Candiz, Esteban Maronna y Viviana Leiro

Unidad de Dermatología, Hospital Francisco J. Muñiz, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Pemphigus vulgaris is an autoimmune mucocutaneous blistering disease that may be triggered by different factors, such as drugs or vaccines. There are few cases recently published on the association between pemphigus vulgaris and vaccination against COVID-19. We report a case of pemphigus vulgaris probably triggered by vaccination against COVID-19 and a review of the cases reported in medical publications with this relationship is performed.

Palabras clave: Pénfigo vulgar. Enfermedad ampollar autoinmunitaria. COVID-19. SARS-CoV-2. Vacuna. Pfizer.

Abstract

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollar mucocutánea autoinmunitaria que puede ser gatillada por distintos factores, como fármacos o vacunas. Hay pocos casos publicados recientemente sobre la asociación entre pénfigo vulgar y vacunación contra la COVID-19. Se presenta un caso de pénfigo vulgar probablemente gatillado por la vacunación contra la COVID-19 y se realiza una revisión de los casos de esta relación notificados en las publicaciones médicas.

Keywords: Pemphigus vulgaris. Autoimmune blistering disease. COVID-19. SARS-CoV-2. Vaccine. Pfizer.

Introducción

A raíz de la pandemia de COVID-19 se desarrollaron numerosas vacunas para combatirla. Esto generó una marcada disminución de las complicaciones y de las defunciones causadas por dicha enfermedad en todo el mundo. Sin embargo, también se comunicaron numerosos efectos adversos, los cuales en su mayoría fueron de escasa gravedad¹.

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad ampollar mucocutánea autoinmunitaria que se caracteriza por la

aparición de autoanticuerpos (Acs) de tipo IgG dirigidos principalmente a las desmogleínas 1 y 3, que son moléculas de adhesión transmembrana que forman parte de los desmosomas en la piel y las mucosas².

Algunos factores, como fármacos y vacunas, pueden gatillar o exacerbar un PV. Dentro de las vacunas, hay publicadas asociaciones con las vacunas contra la influenza, la hepatitis B, la rabia y el tétanos. Recientemente se han publicado casos de PV gatillados o exacerbados por la vacunación contra la COVID-19^{3,4}.

*Correspondencia:

Karen Ginzburg
E-mail: karenginzburg@gmail.com

Fecha de recepción: 30-06-2022

Fecha de aceptación: 12-09-2022

DOI: 10.24875/MCUT.22000053

Disponible en internet: 15-12-2022

Med Cutan Iber Lat Am. 2022;50(3):168-171

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2022 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Se presenta el caso de un paciente con PV probablemente gatillado por la vacunación contra la COVID-19 diagnosticado en el Hospital F. J. Muñiz.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 59 años, sin antecedentes de relevancia, que consultó por dermatosis en la piel cabelluda y estomatosis de 2 meses de evolución. Refería haber iniciado el cuadro a los 15 días de recibir la vacuna Pfizer-BioNTech contra la COVID-19. Previamente había recibido dos dosis de vacuna SPUTNIK V.

Exploración física: en la cavidad oral, en el paladar blando y el borde lateral y el vientre de la lengua, presencia de erosiones, algunas de fondo rojizo, y úlceras cubiertas por fibrina, intensamente dolorosas, que dificultaban la alimentación (Figs. 1 y 2). En la piel cabelluda, erosiones cubiertas por costras (Fig. 3).

Exámenes complementarios: a) laboratorio completo sin particularidades; b) serologías para virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis B y C negativas; c) citodiagnóstico de Tzanck: células acantolíticas; d) histopatología: despegamiento ampollar suprabasal, asociado a fenómenos acantolíticos (Fig. 4); e) inmunofluorescencia directa: depósitos de IgG y C3 interqueratinocitos; f) serologías por estudio de inmovinabsorción ligado a

enzima (ELISA): positividad para Acs frente a desmogleínas 1 y 3.

Con los estudios obtenidos se arribó al diagnóstico de PV, probablemente gatillado por la vacunación contra la COVID-19.

Discusión

Las vacunas pueden generar efectos adversos dermatológicos *de novo* o exacerbar dermatosis previas^{4,5}.

Si bien la patogenia mediante la cual la vacunación contra la COVID-19 desencadena una dermatosis ampollar autoinmunitaria no es bien conocida, hay ciertas teorías que se postulan. La primera es que se generaría una reacción cruzada entre antígenos de la vacuna y antígenos del huésped. La segunda es que ciertos individuos que presentan enfermedades autoinmunitarias están genéticamente predispuestos a reacciones hiperinmunitarias y la administración de una vacuna podría exacerbar esta respuesta. Se postula que la vacuna de Moderna generaría hiperreactividad de células T productoras de interleucina (IL) 17, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa. La vacuna de Oxford-AstraZeneca activaría receptores



Figura 1. Erosiones y eritema en el paladar blando.

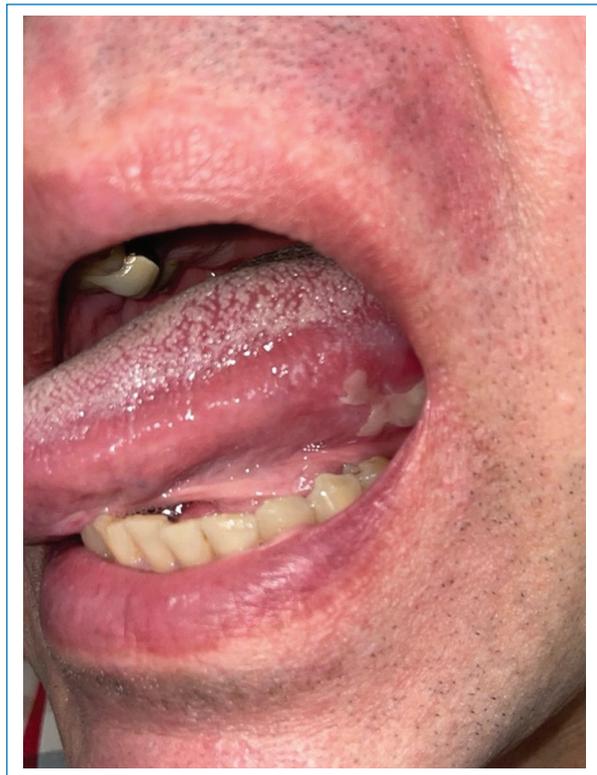


Figura 2. Erosiones y úlceras cubiertas por fibrina en el borde lateral y el vientre de la lengua.

tipo *toll*, aumentando la producción de interferón. Por último, la vacuna de Pfizer-BioNTech generaría un aumento en la producción de IL-4, IL-17 e IL-21. Todas estas alteraciones estarían implicadas en los trastornos autoinmunitarios, incluido el PV^{1,4,6}.



Figura 3. En el cuero cabelludo, erosiones cubiertas por costras.

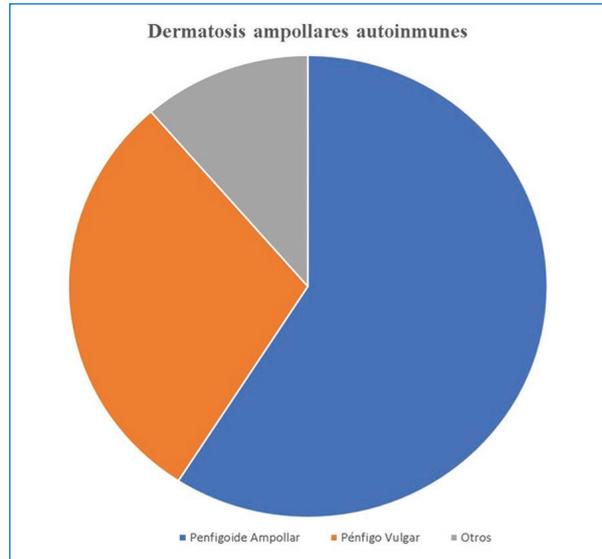


Figura 5. Casos de dermatosis ampollares autoinmunitarias probablemente gatilladas por la vacunación contra la COVID-19.

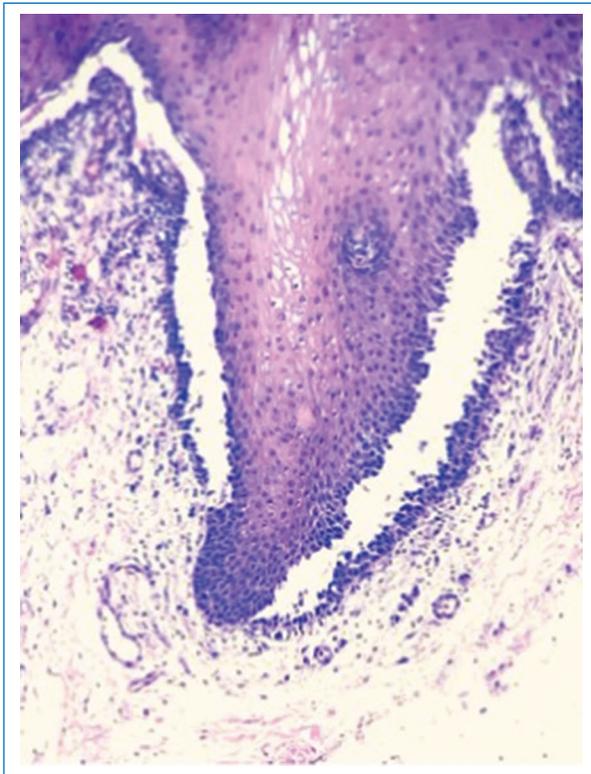


Figura 4. Despegamiento ampollar a nivel suprabasal (HE 100x).

En la literatura revisada, a la fecha de redacción de este artículo se encuentran 44 casos publicados de dermatosis ampollar autoinmunitaria probablemente gatillada por la

vacunación contra la COVID-19 (Fig. 5)⁷. Dentro de estas, la más frecuentemente asociada es el penfigoide ampollar. Con respecto al grupo de los pénfigos, el PV es el que más se ha asociado con la vacunación contra la COVID-19 (13 casos publicados). La mayor cantidad de casos fueron *de novo*, como en este paciente, y en un menor porcentaje fueron exacerbación de la enfermedad de base⁷. Las diferentes características de los casos publicados en la literatura se resumen en la tabla 1⁴⁻¹³.

Las lesiones suelen aparecer principalmente en las primeras 3 semanas posvacunación y se pueden desarrollar luego de la primera, segunda o tercera dosis. En algunos casos, las lesiones empeoraban luego de la segunda dosis⁷.

De las vacunas que se han asociado al desarrollo de enfermedades ampollares, la que se publica con mayor frecuencia es la de Pfizer-BioNTech, la misma que recibió nuestro paciente, seguida por la de Moderna, luego la de Oxford-AstraZeneca y por último CoronaVac. Esto podría deberse a que la vacuna de Pfizer ha sido la más utilizada en todo el mundo⁷.

Si bien no hay una relación definida entre la vacunación contra la COVID-19 y las dermatosis ampollares autoinmunitarias, la asociación temporal de estos eventos podría sugerir una relación causal⁵.

Conclusiones

El fin de este artículo no es cuestionar la seguridad y la eficacia de las nuevas vacunas, sino informar de

Tabla 1. Casos de pénfigo vulgar gatillado por la vacunación contra la COVID-19

Autores	Pacientes publicados	Vacuna	Dosis	Tiempo hasta aparición de síntomas (días)	Exacerbación	De novo
Knechtl et al. ¹	1	Pfizer	2 ^a	30	No	Sí
Ong et al. ⁴	1	Moderna	1 ^a	7	Sí	No
Saffarian et al. ⁶	1	Sinopharm	2 ^a	7	No	Sí
Calabria et al. ⁷	1	Pfizer	2 ^a	7	No	Sí
Thongprasom et al. ⁸	1	AstraZeneca	1 ^a	7	No	Sí
Solimani et al. ⁹	1	Pfizer	1 ^a	5	No	Sí
Koutlas et al. ¹⁰	1	Moderna	2 ^a	7	No	Sí
Damiani et al. ¹¹	2	Moderna Pfizer	1 ^a 1 ^a	3 3	Sí Sí	NO NO
Akoglu ¹²	3	CoronaVac CoronaVac Pfizer	2 ^a 1 ^a 1 ^a	7 30 7	No Sí Sí	Sí NO NO
Singh et al. ¹³	1	ChAdOx1 nCoV-19	2 ^a	7	No	Sí
Caso presentado	1	Pfizer	3 ^a	15	No	Sí

los posibles efectos adversos con el objetivo de poder determinar si se trata de una relación causal o si realmente es un gatillador de estas afecciones.

Dado que la vacunación es una medida crítica de salud pública para superar la pandemia de COVID-19, y considerando la baja frecuencia de aparición de estas dermatosis, no se debe desalentar la vacunación de pacientes con enfermedades autoinmunitarias.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Knechtl GV, Seyed Jafari SM, Berger T, Rammlmair A, Feldmeyer L, Borradori L. Development of pemphigus vulgaris following mRNA SARS-CoV-19 BNT162b2 vaccination in an 89-year-old patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:251-3.
- Yang M, Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. The pathogenesis of bullous skin diseases. *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100014.
- Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res.* 2018;310:95-106.
- Ong SK, Darji K, Chaudhry SB. Severe flare of pemphigus vulgaris after first dose of COVID-19 vaccine. *JAAD Case Rep.* 2022;22:50-2.
- Saffarian Z, Samii R, Ghanadan A, Vahidnezhad H. De novo severe pemphigus vulgaris following SARS-CoV-2 vaccination with BBIBP-CoV. *Dermatol Ther.* 2022;35(6):e15448.
- Zou H, Daveluy S. Pemphigus vulgaris after COVID-19 infection and vaccination. *J Am Acad Dermatol.* 2022 May 13:S0190-9622(22)00803-9.
- Calabria E, Canfora F, Mascolo M, Varricchio S, Mignogna MD, Adamo D. Autoimmune mucocutaneous blistering diseases after SARS-CoV-2 vaccination: a case report of pemphigus vulgaris and a literature review. *Pathol Res Pract.* 2022;232:153834.
- Thongprasom K, Pengpis N, Phattarataratip E, Samaranyake L. Oral pemphigus after COVID-19 vaccination. *Oral Dis.* 2021 Sep 28;10.1111/odi.14034. doi: 10.1111/odi.14034. Online ahead of print.
- Solimani F, Mansour Y, Didona D, Dilling A, Ghoreschi K, Meier K. Development of severe pemphigus vulgaris following SARS-CoV-2 vaccination with BNT162b2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:e649-51.
- Koutlas IG, Camara R, Argyris PP, Davis MDP, Miller DD. Development of pemphigus vulgaris after the second dose of the mRNA-1273 SARS-Cov-2 vaccine. *Oral Dis.* 2021 Nov 26. doi: 10.1111/odi.14089. Online ahead of print.
- Damiani G, Pacifico A, Pelloni F, Iorizzo M. The first dose of COVID-19 vaccine may trigger pemphigus and bullous pemphigoid flares: is the second dose therefore contraindicated? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:e645-7.
- Akoglu G. Pemphigus vulgaris after SARS-CoV-2 vaccination: a case with new-onset and two cases with severe aggravation. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15396.
- Singh A, Bharadwaj SJ, Chirayath AG, Ganguly S. Development of severe pemphigus vulgaris following ChAdOx1 nCoV-19 vaccination and review of literature. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21:2311-4.