

EDUCANDO NOS

Programa de Educación Médica Continua
de Archivos Argentinos de Dermatología

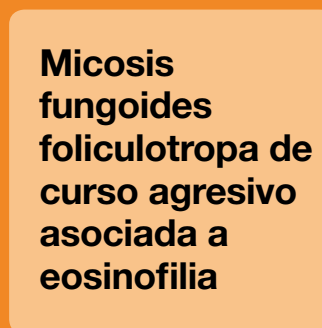
Número #6 | Julio · Agosto · Septiembre 2018 | Precio: \$120



Foliculitis decalvante, un diagnóstico a tener en cuenta



Papilomatosis reticular y confluyente – Síndrome de Gougerot Carteaud



Micosis fungoides foliculotropa de curso agresivo asociada a eosinofilia



LA NUEVA ERA EN MEDICINA

- El sistema “CRISPR/Cas9” en la edición del genoma

IVERCREM

Ivermectina 1%

EVOLUCION EN EL TRATAMIENTO
DE LA ROSACEA

VEHICULO CON EXCELENTE COSMETICA

EFICACIA CON UNA APLICACION DIARIA

pH EQUILIBRADO


Cassará

Educando Nos

Programa de Educación Médica Continua de Archivos Argentinos de Dermatología

Sumario

Número #6

Julio · Agosto · Septiembre 2018

- | | |
|---|--|
| 3 Editorial
<i>Glorio, Roberto</i> | 24 Micosis fungoides foliculotropa de curso agresivo asociada a eosinofilia
<i>Fernandez Tapia, María Jimena; Cippitelli, María José; Valdemoros, Paula; Innocenti, Carolina; Vidal, Jorgelina; Parra, Viviana</i> |
| 4 Reglamento de publicaciones | 32 El rol del MICROBIOMA en la Dermatitis Atópica
<i>Luna, Paula; Farinati, Alicia</i> |
| 6 Foliculitis decalvante, un diagnóstico a tener en cuenta
<i>Abed Dickson, Marina; Bollea Garlatti, María Luz; Martín, Mariana; Navarro Tuculet, Cecilia; Mazzuocolo, Luis</i> | 36 Jornadas de Educación Médica Continua |
| 12 Papilomatosis reticular y confluyente – Síndrome de Gougerot Carteaud
<i>Distel, Cheryl; Lanteri, Ana; Bollea Garlatti, María Luz; Estofan, Agustín; Angles, María; Mazzuocolo, Luis</i> | 38 Sebocistomatosis de cuero cabelludo: una rara entidad, diferenciable de los quistes triquilemales
<i>Cabrera, Hugo N.; Carriquiri, Fernanda; Griffa, Elba M.; Hermida, Daniela; Casas, José G.</i> |
| 18 Lengua geográfica
<i>Bastard, Dolores Pilar; Crivaro, Paula; Roberts, Michelle; Bollea Garlatti, María Luz; Torre, Ana Clara; Mazzuocolo, Luis Daniel</i> | La nueva era en medicina
44 El sistema “CRISPR/Cas9” en la edición del genoma
<i>Glorio, Roberto</i> |

Consejo Editorial

Directores:

Ricardo Galimberti, Roberto Glorio

Comite de redacción:

Olga Forero, Sergio Carbia, Leisa Molinari, Gabriela Perez, María Antonia Barquin, Gaston Galimberti


ARCHIVOS
Argentinos de Dermatología

Producción editorial, comercial y gráfica:

Arte & Letras

Av. Bartolomé Mitre 3027, 1er piso
B1605BTK - Munro - Buenos Aires
www.arteyletras.com.ar

DELTACORT

MEPREDNISONA

RAPIDEZ DE ACCION EN CORTICOTERAPIA ORAL

EN PROCESOS INFLAMATORIOS Y ALERGICOS ASOCIADOS A:



8MG



40MG




Cassará

* EDITORIAL

El modelo pedagógico constructivista

La mirada que asume “Educandonos” a la hora de presentar la información académica no se limita a una mera presentación de casos clínicos; sino que se define como una revista inserta en el ambiente sociocultural propio de la profesión médica, con sus problemas y sus vicisitudes. De tal modo que no pretende mantenerse al margen de la realidad, y mucho menos asumir una postura técnica o erudita frente a la misma. Es decir, que parte desde una concepción amplia, para reflejar todo aquello que interesa a los profesionales de la medicina. Al respecto cabe recordar la frase del médico español José de Letamendi, eminente patólogo y profesor titular de la Universidad de Barcelona quien dijo: “Quien sólo sabe de medicina, ni de medicina sabe”.

En igual sentido y teniendo claro que la formación del médico y la atención del paciente se deben centrar en la relación del médico-paciente es crucial tener presente que dicha conexión se produce en un ámbito sociocultural que lo caracteriza. El modelo pedagógico

que se pretende tiene un enfoque constructivista, lo que implica que la educación consiste en transformar la constitución psicobiológica del individuo en función del conjunto de aquellas realidades colectivas a las que la conciencia común atribuye cierto valor.

En otras palabras, se intenta romper con la lógica de la trasmisión pura y simple de conocimientos, en contraste con la adquisición de un nuevo saber a partir de la práctica en un contexto dado. Se pretende que la concepción del conocimiento sea interdisciplinaria y práctica así como también que el aprendizaje sea por descubrimiento. En definitiva, “detrás de toda enfermedad hay un rostro”, “detrás de toda enfermedad hay una comunidad”, “detrás de toda enfermedad, hay una cultura”. Es decir que se pretende evitar la formación de “técnicos en medicina” y lograr que el profesional tenga una participación activa basada en su autonomía que le permita adaptarse al mundo social del que forma parte.

Roberto Glorio

Doctor de la Universidad de Buenos Aires
Profesor Regular Adjunto de la Universidad de Buenos Aires
Magister en Docencia Universitaria Universidad de Buenos Aires

* Reglamento de publicaciones

CASOS CLÍNICOS A PRESENTAR

- Condición o enfermedad nueva.
- Condición rara o infrecuente.
- Presentación inusual de una enfermedad común.
- Asociación inesperada entre síntomas o signos infrecuentes.
- Impacto de una enfermedad en la evolución de otra.
- Evolución inusual o evento inesperado en el curso clínico o terapéutico.
- Impacto del tratamiento de una condición en otra.
- Complicaciones inesperadas de procedimientos o tratamientos.
- Tratamientos o procedimientos diagnósticos nuevos y únicos.

CONSIDERACIONES GENERALES:

- **Título:** Claro y atractivo, que incluya palabras claves.
- **Resumen:** Breve descripción de la situación. Explicar por qué el caso es destacable y especificar el mensaje educativo que motiva la comunicación.
- **Introducción:** Situar el caso clínico en contexto en términos de frecuencia y gravedad clínica y su relevancia para los lectores a los que está destinado.
- **Caso clínico:** Su descripción debe fundamentarse de manera explícita. Describir el proceso de evaluación del caso para sustentar que el diagnóstico es el correcto y en el aspecto terapéutico considerar las alternativas justificando la elegida.
- **Comentarios:** Enfatizar por qué el caso es destacable y explicar o clarificar los aspectos discutibles. Considerar las lecciones que pueden aprenderse del caso que se comenta, precisando el mensaje educativo.
- **Referencias:** Limitar las referencias bibliográficas a las pertinentes.
- **Destacar un concepto clínico, recordar lo infrecuente o importante de una condición, o apoyar la necesidad de cambiar determinadas prácticas clínicas.**

Los manuscritos deberán ajustarse al siguiente formato:

- Los artículos deben ser editados en fuente "Times New Roman", tamaño 12, procesado en Microsoft Word, a doble espacio.
- Las páginas del texto del artículo deberán numerarse en forma correlativa en el ángulo superior derecho de cada una. La primera página no se numera.

Primera página:

- **Título** en español (máximo de 15 palabras).
- **Nombre y apellido completo de los autores** (hasta 6 por artículo). Con un asterisco identificar los datos académicos de cada uno. Institución de pertenencia.
- **Correo electrónico** del autor que recibirá las notificaciones.
- **Resumen:** en español. Extensión máxima 150 palabras. Evitar siglas o abreviaturas.
- **Palabras clave:** 3 como máximo.

Texto del artículo:

- **Extensión:** mínimo de 4 páginas y máximo de 6 páginas.
- **Estructura:** a) Introducción b) Caso/s clínico/s (hasta 3 casos) o Serie de casos. b) Comentarios
- Las abreviaturas deben estar precedidas de lo que significa la primera vez que se citan. Los fármacos deben denominarse por su nombre genérico. Los nombres de microorganismos se citan en cursiva (itálica) y con mayúscula.

Referencias:

Se aceptan hasta 20 como máximo. Se deben citar en el orden en que se las menciona en el texto, mediante números arábigos, al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias consecutivas separadas por un guión: Ej. (2-6), y las no correlativas por comas: Ej. (2, 8, 10). La forma de cita es la siguiente según el caso:

- **Artículos en revistas:**
 - Apellido e inicial del nombre de los autores. Si son más de cuatro autores, colocar los cuatro primeros y agregar "et al" o "y colab", según corresponda.
 - Título completo del artículo, en su idioma original.
 - Nombre de la revista abreviado de acuerdo con el Index Medicus, en cursiva (itálica): Ej. International Journal of Dermatology = *Int J Dermatol*
 - Año de publicación, volumen de la revista, página inicial y final del artículo. Ej.: 2014; 10: 146-153.
 - **Capítulos en libros:**
 - Apellido e inicial del nombre de los autores del capítulo.
 - Título del capítulo.
 - Apellido e inicial del nombre de los autores del libro.
 - Título del libro en cursiva (itálica). Editorial, lugar y año. Páginas.
- Ej: Cohen P, Honigsmann H, Kurzrock R. Dermatitis

neutrófila febril aguda (syndrome de Sweet) En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, et al. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 8° edición. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2014: 362-370.

- **Textos electrónicos:** Se debe agregar lo siguiente: "Disponible en" y "Fecha de consulta".

Figuras:

Se consideran como tales las "fotografías", "dibujos", "gráficos" y "esquemas".

Se deben identificar cada una de ellas en forma progresiva en números arábigos, de acuerdo con el orden de aparición en el texto.

En el caso de las "fotografías" se aceptarán hasta 8 como máximo. Serán de excelente calidad, en color. Pueden ser fotos clínicas, histopatológicas, de estudios complementarios. En el caso de las fotos clínicas, si las mismas son identificables deberán acompañarse del consentimiento escrito del paciente. Las fotografías histopatológicas deben tener el número de ampliación efectuada y la técnica utilizada. Las imágenes deberán estar en formato de almacenamiento JPG (JPEG), sin compresión. La resolución de la imagen no será menor a 10 megapíxeles, preferentemente con cámara fotográfica (evitar los celulares) para que permita una resolución de impresora de 300 dpi (dots per inch, puntos por pulgada). El tamaño como mínimo debe ser de tamaño postal (12,5 x 8,5 cm.)

Cuadros (tablas):

- La información que contengan no debe repetirse en el texto.
- En hoja aparte del texto, encabezados por el título y ordenados con números arábigos.

SECCIÓN "LA NUEVA ERA EN MEDICINA"

- La estructura tiene una organización libre.
- Se pueden utilizar subtítulos.
- Tendrá una extensión máxima de 6 páginas (de texto).
- Bibliografía: Se aceptan hasta 20 como máximo.
- Requiere resumen y palabras claves.
- Puede incluir hasta 2 figuras.

Envío de casos: educandonos@outlook.com.ar

Foliculitis decalvante, un diagnóstico a tener en cuenta

Autores

/ Abed Dickson, Marina¹
/ Bollea Garlatti, María Luz²
/ Martín, Mariana³
/ Navarro Tuculet, Cecilia⁴
/ Mazzuocolo, Luis⁵

Palabras claves

*Foliculitis decalvante,
alopecia cicatrizal*

RESUMEN

La foliculitis decalvante es una infrecuente forma de alopecia neutrofilica crónica y recurrente, considerada, por su carácter cicatrizal, una emergencia capilar. Su etiología es aún motivo de discusión. Predomina en hombres de edad media y cursa con zonas de alopecia cicatrizal y folículos en penacho, con predominio de afección del vertex. Suele acompañarse de costras y lesiones inflamatorias, que pueden causar prurito y dolor. Es una entidad que produce un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, ya que actualmente no existe un tratamiento efectivo.

Educandonos. 2018; 6: 6-11.

Correspondencia

Marina Abed Dickson
E-mail: abed.marina@gmail.com
Perón 4230, CABA
Buenos Aires, Argentina
Teléfono: (+54 11) 49590200 int 9331

¹ Médico Residente

² Jefe de Residentes

³ Médica Asociada, Servicio tricología

⁴ Médica de Planta, Servicio tricología

⁵ Jefe de Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina

INTRODUCCIÓN

La foliculitis decalvante es un tipo infrecuente de alopecia cicatrizal neutrofilica, de curso crónico y recurrente. Se presenta como una foliculitis dolorosa circunscripta del cuero cabelludo, con pústulas y pelos en penacho, que puede evolucionar a necrosis y posterior atrofia del folículo piloso y alopecia cicatrizal progresiva. Su etiología es aún poco clara. Debido a que la etiología es desconocida, en la actualidad no existen tratamientos de primera línea que hayan demostrado ser efectivos.

A continuación presentamos un paciente con dicha patología tratada en nuestro servicio.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de sexo femenino, de 54 años de edad, con antecedentes de hipotiroidismo, que consultó por presentar una dermatosis pruriginosa del cuero cabelludo de 9 años de evolución. Al examen físico presentaba a nivel de vertex y línea interparietal, una placa alopécica, de 10 x 15 cm de diámetro, de aspecto cicatrizal, con superficie cubiertas de costras amarillentas, pelos en penacho (salida de múltiples tallos pilosos de un mismo orificio folicular) y eritema del cuero cabelludo (Figura 1). A la dermatoscopia presentaba, eritema, áreas hiperqueratósicas y aislados tapones foliculares (Figura 2).

Se planteó como diagnóstico presuntivo una alopecia cicatrizal considerándose en primera instancia una foliculitis decalvante o, más alejado, liquen plano pilar y lupus eritematoso discoide. Como abordaje diagnóstico, y por tratarse de una alopecia cicatrizal, se decide tomar muestra por punch para histopatología y cultivo. En la histopatología se observaron, folículos pilosos rodeados de intensos infiltrados inflamatorios mixtos con presencia de linfocitos, plasmocitos y frecuentes polimorfonucleares. En dermis se observó fibrosis concéntrica perifolicular (Figura 3). En el cultivo se rescató en *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. El antibiograma demostraba sensibilidad a clindamicina, eritromicina, oxacilina, rifampicina, TMS y vancomicina.

Por tratarse de un cuadro crónico reagudizado, se inició tratamiento con deltisona 60 mg/d y loción de clobetasol y minociclina 100 mg/ 12hs. Por buena evolución, se inicio descenso corticoideo, realizando tratamiento de

mantenimiento con minociclina 200mg/d. Actualmente la paciente se encuentra estable, con minociclina 100mg/d, sulfato de zinc 100 mg/12 hs vía oral, sin nuevos rebrotes pero con persistencia de area cicatrizal.

COMENTARIOS

La foliculitis decalvante es una infrecuente forma de alopecia en parches, neutrofilica y cicatrizal de evolución crónica y recurrente. Predomina en el sexo masculino y la edad media de inicio es a los 35 años.

La sintomatología es variada, desde prurito leve hasta tricodinia severa, y es importante interrogar sobre la misma ya que su presencia es marcadora de enfermedad activa. Suele localizarse con mayor frecuencia en el vertex, seguido por la región parietooccipital. No presenta afectación de vello corporal ni de pestañas.

Hasta la fecha, se desconoce la causa de la foliculitis decalvante. Existen varias teorías que intentan explicar su etiopatogenia, la más destacada es aquella que describe una inadecuada interacción entre huésped y las toxinas del *Staphylococcus Aureus* con una respuesta inmune inapropiada. Otros autores plantean que es una pustulosis inflamatoria de etiología desconocida en la que el *Staphylococcus* es un contaminante, debido a que la mayoría de los pacientes son portadores nasales de estafilococos. La última teoría publicada discute el rol del *Propionibacterium acnes* en el biofilm folicular.

El diagnóstico se basa en cuatro pilares: clínica, tricoscopia, histopatología y cultivo de piel.

La clínica está caracterizada por parches alopécicos con eritema perifolicular, pústulas foliculares con crecimiento centrífugo y cicatrización central. Se destaca asimismo la presencia de erosiones e hiperqueratosis folicular con costras hemorrágicas y melicéricas. En una gran cantidad de pacientes se observan pelos en penacho en los bordes que presentan inflamación activa, o dispersos en los parches alopécicos.

En la tricoscopia podemos observar eritema, pelos en penacho, costras melicéricas, areas blancas cicatrizales e hiperqueratosis perifolicular. La tricoscopia contribuye en el diagnóstico diferencial con otras alopecias cicatrizales, sobre todo con el liquen plano pilaris y lupus discoide.



Figura 1. Placa alopecica de aspecto cicatrizal, escamas gruesas, costras amarillentas, pelos en penacho y eritema del cuero cabelludo



Figura 2. Tricoscopia: eritema, costras, pústulas, áreas blanquecinas cicatrizales, pelos en penacho y escamas perifoliculares

Para muchos profesionales, con la clínica y la tricoscopia ya se puede arribar al diagnóstico, por lo que no realizan **histopatología**. De realizarla, en las fases iniciales, se aprecia dilatación infundibular acneiforme y un infiltrado neutrofilico intrafolicular y perifolicular que afecta la parte superior y media del folículo. En lesiones más evolucionadas el infiltrado es mixto, con neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas, y se extiende más profundamente hacia la dermis adventicia, sin formar abscesos tan prominentes ni fistulas como en la foliculitis disecante (Figura 3).

Con respecto al cultivo y antibiograma, este es importante a fin de determinar el tratamiento antibiótico correspondiente.

No existe tratamiento efectivo y perdurable ya que, al desconocerse la fisiopatogenia, no se puede realizar un tratamiento apropiado. El objetivo es detener la inflamación y erradicar el *S. aureus*. Es importante comunicar al paciente que resultados aceptables son difíciles de obtener y que una terapéutica a largo plazo puede ser necesaria.

Entre los tratamientos descritos se destacan antibioticoterapia sistémica (tetraciclinas, clindamicina, rifampicina, entre otros), antifúngicos, dapsona, terapia fotodinámica, retinoides y tacrolimus. En aquellos pacientes no respondedores, con enfermedad recalcitrante, se ha descrito el uso de terapia fotodinámica y, recientemente, adalimumab, infliximab y Nd-YAG láser (Tabla 1). Por lo general se inicia tratamiento con tetraciclinas, o antibióticos ajustados a la sensibilidad de los gérmenes rescatados en los cultivos, reservándose la rifampicina para aquellos pacientes no respondedores. La duración del tratamiento en promedio es de 3 a 6 meses.

Algunos de estos tratamientos lograron mejoras transitorias pero, en la mayoría de los casos, no existe respuesta definitiva y la enfermedad recurre al suspender el esquema o incluso antes. El objetivo del mismo es frenar la inflamación y detener la caída del cabello.

Se han evidenciado remisiones más prolongadas frente a reiterados esquemas terapéuticos combinados a base de rifampicina por su excelente acción bactericida y mejor penetración intracelular. Con rifampicina también se consigue la eliminación del estado de portador nasal de *S. aureus*.

Con respecto al tratamiento de mantenimiento, se deben implementar esquemas personalizados, ya que la respuesta a los esquemas descritos es variable en cada paciente. Se utilizan esquemas antibióticos simples o combinados por meses o años. Se puede optar por administrar el esquema frente al cual el paciente logró control de la enfermedad y realizar descenso progresivo de dosis, manteniendo finalmente un esquema tópico con corticoides y ácido fusídico al 2%. También se ha descrito el tratamiento de mantenimiento con tacrolimus al 0.1%.

El interés del caso es presentar una enfermedad huérfana, poco frecuente, pero con gran sufrimiento por parte de los pacientes por su carácter recurrente y el carácter definitivo de la alopecia.

Referencias

1. Miguel-Gómez L, Vañó-Galván S, Pérez-García B. Reply: Treatment of folliculitis decalvans with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74 (4): e71. doi: 10.1016
2. Tietze JK, Heppt MV, von Preußen A, Wolf U, et al. Oral isotretinoin as the most effective treatment in folliculitis decalvans: a retrospective comparison of different treatment regimens in 28 patients. *JEADV.* 2015; 29: 1816–1821.
3. Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Fernández-Crehuet P, Rodrigues-Barata AR, et al. Folliculitis decalvans: a multicentre review of 82 patients. *JEADV.* 2015; 29: 1750–1757.
4. Jahns AC, Lundskog B, Nosek D, Killasli H, et al. Microbiology of folliculitis decalvans: a histological study of 37 patients. *JEADV.* 2015; 29: 1025–1026.
5. Bunagan MJK, Banka N, Shapiro J. Retrospective Review of Folliculitis Decalvans in 23 Patients with Course and Treatment Analysis of Long-standing Cases. *J Cutan Med Surg.* 2015; 19: 45–49.
6. Matard, B., T. Meylheuc, R. Briandet, I. Casin, et al. First Evidence of Bacterial Biofilms in the Anaerobe Part of Scalp Hair Follicles: A Pilot Comparative Study in Folliculitis Decalvans. *JEADV.* 2013; 27 (7): 853–860.
7. Kreutzer K, Effendy I. Therapy-resistant folliculitis decalvans and lichen planopilaris successfully treated with adalimumab. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014; 12: 74–76.

La foliculitis decalvante es una infrecuente forma de alopecia neutrofilica crónica y recurrente.

RECUPEL

Comprimidos Recubiertos

RECUPERAR LA VITALIDAD DEL PELO
Y LA **FIRMEZA DE LA PIEL DESPUÉS**
DEL VERANO **ES POSIBLE**

Cassará

Vocación científica. Compromiso social.

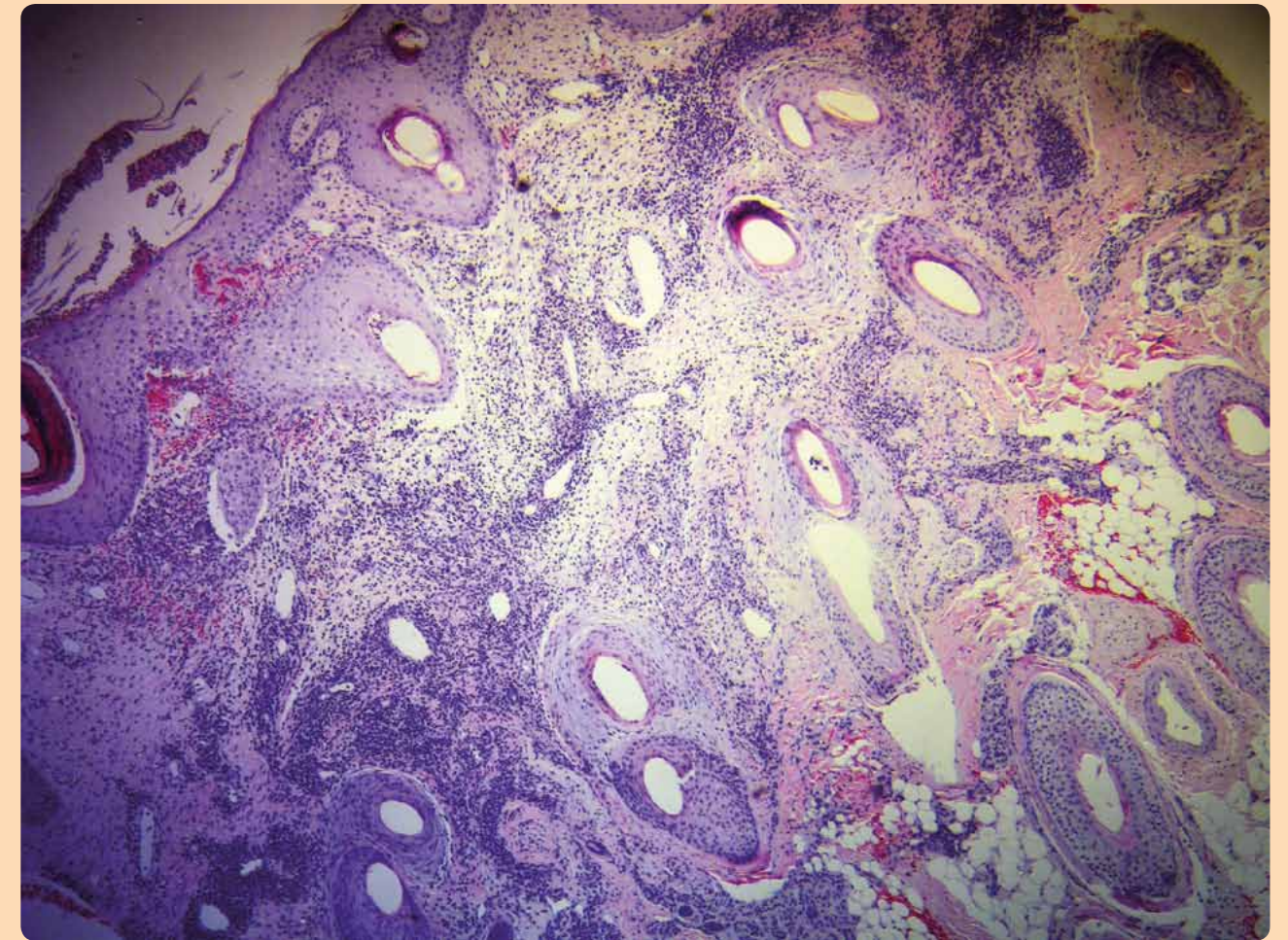


Figura 3. Vista panorámica (5x) con coloración de H-E. Densos infiltrados mixtos inflamatorios nodulares perifoliculares y fibrosis concéntrica perifolicular

Tabla 1. Esquemas terapéuticos propuestos

VÍA ORAL

- Rifampicina + clindamicina 300 mg/12 hs
- Doxiciclina 100 mg/d
- Minociclina 100-200 mg/d
- Azitromicina 500mg/ trisemanal
Claritromicina 250mg/12 hs
- Isotretinoína 0.2-0.5 mg/kg/d
- Dapsona 50-100 mg/d
- Corticoides
- Finasteride
- Hidroxicloroquina

COMPLEMENTARIOS

- Ácido fusídico
- Sulfato de zinc
- Ciclopiroxolamina
- Shampoo queratolítico

OTROS

- Inhibidores TNF alfa (adalimumab)
- Corticoides intralesionales
- Terapia fotodinámica y láser de ND YAG



Papilomatosis reticular y confluyente – Síndrome de Gougerot Carteaud

Autores

/ Distel, Cheryl¹
 / Lanteri, Ana²
 / Bollea Garlatti, María Luz³
 / Estofan, Agustín⁴
 / Angles, María⁵
 / Mazzuocolo, Luis⁶

Palabras claves

Papilomatosis reticular y confluyente, Síndrome de Gougerot Carteaud

RESUMEN

La papilomatosis reticular y confluyente es una dermatosis infrecuente, benigna, de curso crónico y etiología desconocida que ocurre con mayor frecuencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Las lesiones cutáneas se caracterizan por máculas y pápulas hiperpigmentadas que coalescen en el centro y adoptan un patrón reticular en la periferia y se localizan inicialmente en la región centrotorácica. Se comunican los casos de dos pacientes adolescentes con diagnóstico de papilomatosis reticular y confluyente. Se describen sus características clínicas, hallazgos histopatológicos y los tratamientos instaurados.

Educandonos. 2018; 6: 12-17.

Correspondencia

Cheryl Distel
 E-mail: cheryl.distel@hospitalitaliano.org.ar
 Perón 4190. CP 1414. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
 Teléfono: (+54 11) 3816 1072

¹ Médica Residente

² Médica Asociada

³ Jefe de Residentes

⁴ Médico Residente

⁵ Médica de Planta

⁶ Jefe de Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina

INTRODUCCIÓN

La papilomatosis reticular y confluyente, también denominada Síndrome de Gougerot Carteaud, es una dermatosis infrecuente, benigna, de curso crónico y etiología desconocida que ocurre con mayor frecuencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

Las lesiones cutáneas se caracterizan por máculas y pápulas hiperpigmentadas que coalescen en el centro y adoptan un patrón reticular en la periferia y se localizan inicialmente en la región centrotorácica. Se presentan dos pacientes adolescentes con este diagnóstico y se efectúa una revisión del tema.

CASO CLÍNICO

Caso 1: Paciente de sexo femenino de 12 años de edad, con antecedente de obesidad y vitiligo acrofacial, que consultó por lesiones en piel de un mes de evolución, asintomáticas. Las mismas eran máculas parduzcas queratósicas y confluentes con una disposición reticular localizadas en región intermamaria, submamaria y en cara anterior y lateral de cuello. Además, presentaba placas hiperpigmentadas aterciopeladas en axilas e ingles compatibles con acantosis nigricans. Con sospecha diagnóstica de dermatosis reticulada y confluyente de Gougerot Carteaud, se realizó una biopsia de piel de la región intermamaria, que evidenció una epidermis con hiperqueratosis focal, leve papilomatosis e infiltrado inflamatorio perivascular linfocitario compatible con Síndrome de Gougerot Carteaud. Se indicó tratamiento inicialmente con tacrolimus, que ya venía utilizando por el vitiligo, dos veces por día durante dos meses con leve mejoría luego de lo cual se rotó el tratamiento a minociclina oral 50 mg cada 12 horas. Además, por la obesidad y la acantosis nigricans, con sospecha de insulinoresistencia, se derivó a la paciente a endocrinología y nutrición.

Caso 2: Paciente de sexo femenino de 13 años de edad que consultó por lesiones en piel de 2 años de evolución. Presentaba máculas y pápulas parduzcas confluentes, levemente pruriginosas, localizadas en región intermamaria, submamaria y axilas. Refería como antecedente tratamiento con antifúngicos tópicos y orales sin respuesta terapéutica. Con impresión diagnóstica de papilomatosis reticular y confluyente se realizó biopsia que informó epidermis con papilomatosis, hiperqueratosis, leve pigmentación de la capa basal,



Figura 1. máculas parduzcas queratósicas y confluentes intermamarias (Caso 1).



Figura 2. máculas parduzcas queratósicas y confluentes submamarias (Caso 1).

“ Este Universo no sería mucho si no albergara a las personas que amamos. ”

Stephen Hawking



Figura 3: máculas parduzcas queratósicas y confluentes en cuello (Caso 1).

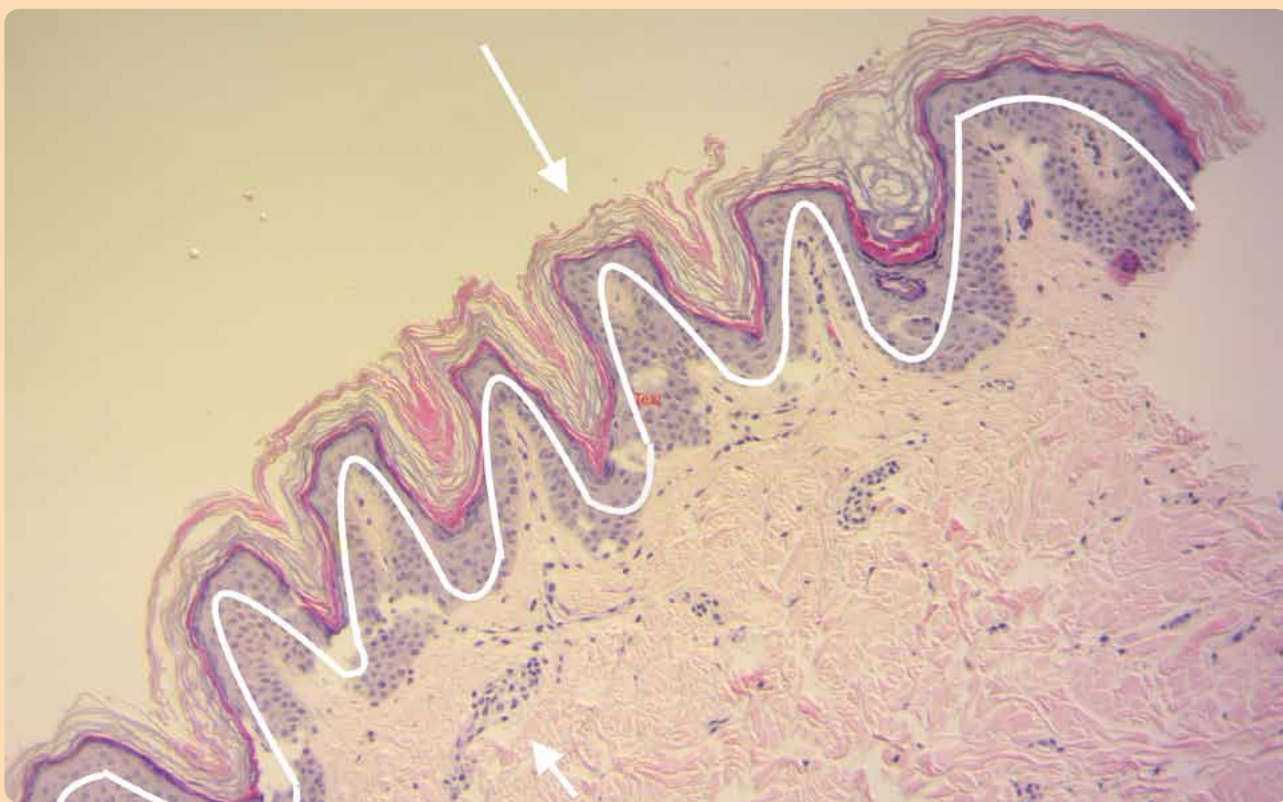


Figura 4: (H-E, 10x) (Caso 1) Histopatología: Línea ondulada: papilomatosis. Flecha: hiperqueratosis. Cabeza de flecha: infiltrado inflamatorio perivascular superficial.

ausencia de elementos micóticos con técnica de PAS, compatible con Síndrome de Gougerot Carteaud. Se indicó tratamiento con calcipotriol dos veces por día.

Cabe destacar, que en ambos casos presentados, no se determinó como evolucionaron ya que no concurren a los controles posteriores aún.

COMENTARIOS

La papilomatosis reticular y confluyente (PRC) ocurre con mayor frecuencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes entre los 8-32 años de edad (1), con ligera predominancia femenina en una relación 1.4:1. (2)

La presentación clínica consiste en máculas y pápulas papilomatosas hiperpigmentadas que coalescen en el centro formando placas y adoptan un patrón reticular en la periferia. (2) Suele comenzar en la región intermamaria e interescapular y luego puede comprometer cuello y axilas. Por lo general es asintomática, aunque puede asociar prurito. No presenta compromiso mucoso ni anaxial y, a pesar de que se han descrito casos de resolución espontánea, suele persistir en ausencia de tratamiento. (2)

Si bien la etiología es desconocida, se han propuesto varias teorías:

- Hiperproliferación cutánea secundaria a desorden en la queratinización: Es la teoría más aceptada y existen hallazgos histopatológicos que la respaldan: incremento de gránulos lamelares, aumento de la expresión de involucrina y engrosamiento de una capa de transición entre la capa granulosa y la córnea. El incremento en el número de melanosomas y melanocitos serían responsable de los cambios pigmentarios. Además, también apoya esta teoría la respuesta favorable a la terapéutica con queratolíticos como los retinoides y derivados de la vitamina D.
- Infección por *Pityrosporum*: Esta teoría tiene menor validez en la actualidad. Se cree que esa relación se estableció en pacientes diagnosticados por PRC que en realidad presentaban tinea versicolor, enfermedad que se encuentra entre los diagnósticos diferenciales. (2)

- Asociación a enfermedades endocrinológicas como hipotiroidismo y diabetes mellitus: No está claro si la inmunosupresión que resulta de la anomalía endocrinológica o la anomalía endocrinológica en sí misma sería la responsable del aumento de la incidencia de PRC en estos pacientes.(2)
- Infección bacteriana del folículo piloso por gérmenes pertenecientes al género *Dietzia* sensibles a minociclina: Esta teoría se fundamenta en la buena respuesta a la terapéutica antibiótica.(3) Sin embargo, se debe estudiar esta asociación con mayor profundidad porque únicamente hay un solo artículo que la postula.
- Asociación familiar: Existen numerosas comunicaciones de casos de más de un miembro familiar con PRC lo cual daría cuenta de una predisposición genética.(2)

El diagnóstico es clínico siendo los criterios diagnósticos propuestos: (a) máculas, pápulas papilomatosas que coalescen en el centro formando placas y patrón reticular en la periferia. (b) compromiso del tronco y el cuello (c) micológico directo de las lesiones negativo (d) falta de respuesta a antimicóticos (e) respuesta favorable con minociclina oral. (1)

La papilomatosis reticular y confluyente es una dermatosis infrecuente, benigna, de curso crónico y etiología desconocida.



Figura 5: máculas y pápulas parduzcas confluentes lesiones submamarías. (Caso 2)



Figura 6: máculas y pápulas parduzcas confluentes axilares (Caso 2).

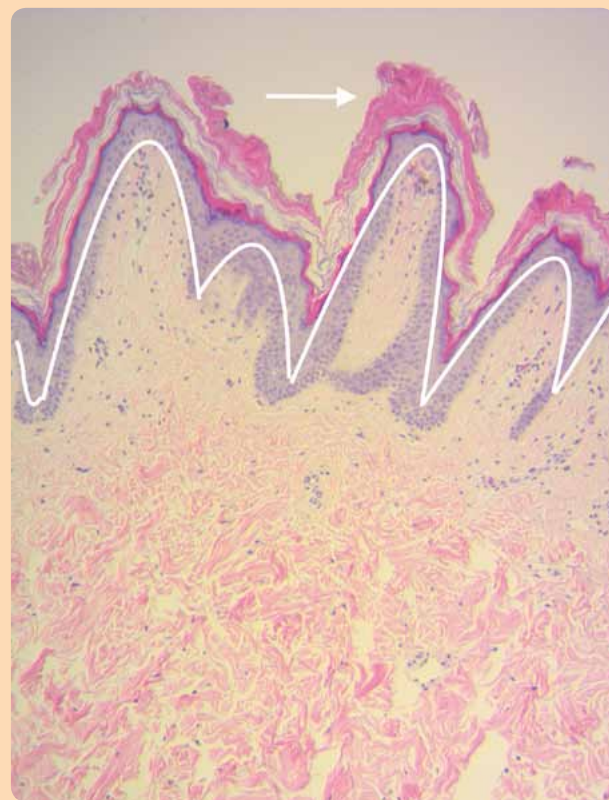


Figura 7: (H-E, 10x) (Caso 2) Histopatología: Línea ondulada: papilomatosis. Flecha: hiperqueratosis.

Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran otras dermatosis más comunes como la pitiriasis versicolor y la acantosis nigricans (AN). La primera se caracteriza por presentar descamación fina, afectar zonas seboreicas, resultado de escurificado para hongos positivo para *Malassezia furfur* y respuesta a tratamiento con antimicóticos tópicos u orales. La segunda se encuentra asociada a sobrepeso y obesidad, se caracteriza por placas de superficie aterciopeladas y la localización clásica es cuello y axilas.

Otros diagnósticos diferenciales son amiloidosis, nevo epidérmico, epidermodisplasia verruciforme, enfermedad de Darier.

En casos dudosos, es útil realizar una biopsia para estudio histopatológico en la cual se evidencia hiperqueratosis, papilomatosis e infiltrado inflamatorio perivascular superficial.

Ninguno de estos hallazgos patológicos antes nombrados son patognomónicos ya que es posible encontrarlos también en la AN. Sin embargo, la evidencia histopatológica de taponamiento folicular cuando está presente, es muy sugestivo de PRC.(5)

El tratamiento de primera elección es minociclina en dosis 50 mg cada 12 horas durante al menos 6 semanas.(6) Si no hay respuesta dentro de los 3 meses de tratamiento, esta terapéutica debe discontinuarse y rotarse a una de segunda línea. Entre los tratamientos de segunda línea vía oral se encuentran antibióticos del grupo de los macrólidos: claritromicina 500 mg día por 5 semanas, eritromicina 1 gramo día por 6 semanas, azitromicina 500 mg diarios 3 veces por semana por 3 semanas.(7) Entre los tratamientos tópicos se incluyen tretinoína una vez por día (8) , derivados de la vitamina D como el calcipotriol dos veces por día (9,10) y

tacrolimus dos veces por día (11). Estas dos últimas opciones terapéuticas tópicas, si bien no son de primera línea, fueron utilizadas en primera instancia en nuestras pacientes por consultar en época estival (aumento de riesgo de fotosensibilidad con minociclina), y por ser de edad pediátrica (si bien la minociclina puede utilizarse a partir de los 9 años). La isotretinoína oral se reserva para casos refractarios. Es importante tener presente que a pesar del carácter benigno del cuadro, resulta importante evaluar el impacto sobre la calidad de vida, consensuando junto con el paciente el tratamiento.

El interés de la presentación radica en la importancia de conocer esta entidad por el dermatólogo, que si bien es infrecuente, deber ser incluida entre los diagnósticos diferenciales de dermatosis más comunes como pitiriasis versicolor y acantosis nigricans.

De esta manera, podríamos arribar a un diagnóstico certero y evitar estudios complementarios y tratamientos innecesarios y frustrados.

Referencias

1. Davis MD, Weenig RH, Camilleri MJ. Confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome): a minocycline-responsive dermatosis without evidence for yeast in pathogenesis: a study of 39 patients and a proposal of diagnostic criteria. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 287-293.
2. Scheinfeld N. Confluent and Reticulated Papillomatosis. *Am J Clin Dermatol.* 2006; 7(5): 305-313.
3. Natarajan S, Milne D, Jones AL, et al. Dietzia strain X: a newly described Actinomycete isolated from confluent and reticulated papillomatosis. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 825.
4. Joon Park Y, Young Kang H, Lee E, Chan Kim Y. Differentiating confluent and reticulated papillomatosis from acanthosis nigricans. *J Cutan Path.* 2015; 42: 944-952.
5. Tamraz H, Raffoul M, Kurban M, Kibbi AG, et al. Confluent and reticulated papillomatosis: clinical and histopathological study of 10 cases from Lebanon. *JEADV.* 2013; 27(1):e119-23. Epub 2011 Nov 3.
6. Montemarano AD, Hengge M, Sau P, et al. Confluent and reticulated papillomatosis: response to minocycline. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 253-256.
7. Jang HS, Oh CK, Cha JH, Cho SH. Six cases of confluent and reticulated papillomatosis alleviated by various antibiotics. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 652-655.
8. Schwartzberg JB, Schwartzberg HA. Response of confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud to topical tretinoin. *Cutis.* 2000; 66: 291-293.
9. Carrozzo AM, Gatti S, Ferranti G, et al. Calcipotriol treatment of confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome) *JEADV.* 2000; 14: 131-133.
10. Gulec AT, Deckin D. Confluent and reticulated papillomatosis: treatment with topical calcipotriol. *British Journal of Dermatology.* 1999; 141: 1136-1153.
11. Tirado-Sánchez A, Ponce-Olivera RM. Tacrolimus in confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot Carteaud. *Int J of Dermatol.* 2013; 52: 501-518.

“ Toda convicción es una cárcel. ”

Nietzsche

Lengua geográfica



Autores

/ Bastard, Dolores Pilar¹
 / Crivaro, Paula¹
 / Roberts, Michelle¹
 / Bollea Garlatti, Maria Luz²
 / Torre, Ana Clara³
 / Mazzuocolo, Luis Daniel⁴

Palabras claves

lengua geográfica, glositis migratoria benigna.

RESUMEN

La lengua geográfica es un desorden benigno, de etiología desconocida, que afecta el epitelio lingual en forma migratoria.

La enfermedad generalmente comienza en la niñez, aunque se han descrito casos de inicio en la edad adulta.

Se comunica el caso de un paciente de 61 años, que ilustra este diagnóstico.

Educandonos. 2018; 6: 18-21.

¹ Médico Residente*

² Jefe de Residentes*

³ Médico de Planta*

⁴ Jefe de Servicio*

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina

Correspondencia

Dolores Pilar Bastard
 dolores.bastard@hospitalitaliano.org.ar
 Perón 4190. CP 1414. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
 Teléfono: (+54 11) 3816 1072

INTRODUCCIÓN

La lengua geográfica es una glosopatía de etiología desconocida, que afecta el epitelio lingual en forma migratoria (1, 2). Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas, delimitadas por bordes gruesos, de color blanco o blanco-amarillentos, serpiginosos y asintomáticas (2, 3). Si bien suele comenzar en la infancia, se han descrito casos de inicio en la adultez.

CASO CLÍNICO

Paciente de 61 años, de sexo masculino, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2. Al examen físico completo, se observó placas eritematosas, delimitadas por bordes gruesos y serpiginosos, de color blanco y asintomáticas, localizadas en el dorso de la lengua (Figura 1). No presentaba compromiso de la mucosa yugal, el paladar ni de la mucosa genital. El paciente negaba antecedentes de lesiones en la lengua.

Dado que las lesiones eran asintomáticas se recomendó al paciente evitar irritantes en las comidas y una dieta blanda. No se indicó terapéutica específica.

COMENTARIOS

La lengua es un órgano móvil, impar, medio y simétrico, situado en el interior de la boca, que desempeña importantes funciones como la masticación, la deglución, el lenguaje y el sentido del gusto. Está formada por un esqueleto osteofibroso/músculos y una mucosa que los recubre. La superficie dorsal de la misma está tapizada por una mucosa especializada que contiene papilas linguales. Se conocen cuatro tipos de papilas linguales: papilas filiformes, fungiformes, calciformes y foliadas. Las papilas filiformes son las más numerosas. Son formaciones cónicas, de 1-3 mm, cubiertas por un epitelio fuertemente queratinizado que le otorga a la lengua una superficie rugosa y resistente a la abrasión. La función de estas papilas es mecánica y no contienen botones gustativos. Están dispuestas, al igual que las papilas fungiformes, en los dos tercios anteriores de la superficie dorsal, desde la punta hasta la V lingual formada por las papilas calciformes (1, 4).

La lengua geográfica es una lesión lingual benigna de tipo migratorio, de etiología desconocida, en la que se produce atrofia de las papilas filiformes (5). Por su carácter migratorio, es decir, de localización cambiante, es también conocida como glositis migratoria benigna,

eritema migratorio, glositis areata migratoria o exfoliativa, erupción errante de la lengua, estomatitis geográfica y anillo migratorio (4-6).

Si bien existen diferencias en la incidencia y prevalencia entre diferentes estudios, se sostiene que la lengua geográfica tiene una prevalencia de 1-3% en la población general (2). No se han observado diferencias raciales y la afectación por sexos es controvertida.

Esta entidad es una de las causas más frecuentes de patología lingual en pediatría. Suele comenzar en la infancia entre los 6 y 12 meses, aunque la edad de mayor observación estaría comprendida entre los 4 años y 4 años y medio. Para algunos autores, el diagnóstico también puede ocurrir en la edad adulta, como en nuestro paciente (7).

Se caracteriza por placas eritematosas, únicas o múltiples, delimitadas por bordes gruesos, de color blanco o blanco-amarillentos, serpiginosos, como en el caso comunicado (2,3,8). Dichas placas eritematosas, corresponden a papilas filiformes atróficas, mientras que los bordes gruesos son secundarios a la regeneración de las papilas filiformes, junto a una mezcla de queratina y acúmulos de neutrófilos en el epitelio. Se suelen localizar sobre la punta, bordes laterales y dorso de la lengua, extendiéndose a veces a la porción ventral de la misma. De forma menos frecuente, puede afectar otras áreas de la cavidad oral como la mucosa bucal, la mucosa labial y el paladar blando (5).

Las lesiones pueden cambiar de localización y tamaño en el lapso de pocas semanas, y los pacientes suelen tener numerosas exacerbaciones y remisiones a través del tiempo (3-5).

En 1975, Hume propuso una clasificación de estomatitis geográfica en 4 tipos, basándose en su distribución clínica:

Tipo 1: Lesiones localizadas en la lengua, con fases activas y de remisión sin lesiones asociadas.

Tipo 2: Lesiones similares a las del tipo I pero con presencia de lesiones en otro sitio de la cavidad bucal.

Tipo 3: Lesiones atípicas de lengua geográfica, con o sin lesiones de la cavidad oral. Las lesiones atípicas se clasifican en:



Figura 1: Placas eritematosas, delimitadas por bordes gruesos y serpiginosos, de color blanco, asintomáticas.

La **lengua geográfica** es un desorden benigno, de etiología desconocida, que afecta el epitelio lingual en forma migratoria.

- Forma fija: Áreas afectadas de la lengua sin movimiento o migración de la lesión.
- Forma abortiva: La lesión inicia con una placa blanca-amarillenta que desaparece antes de llegar a una forma típica de lengua geográfica.

Tipo 4: Lesiones ubicadas en otro sitio de la cavidad oral que no sea la lengua (lengua geográfica ectópica) (4).

Normalmente la lengua geográfica es asintomática, aunque algunos pacientes pueden manifestar sensación de quemazón o dolor en las zonas afectadas al consumir comidas picantes, saladas o bebidas alcohólicas (2,4,8). Algunos autores han observado agravamiento de las lesiones luego de tratamientos dentales en niños. Durante los períodos sintomáticos más severos, las lesiones pueden ser acompañadas de irritación de la boca, sensación de cuerpo extraño o dolor en las orejas, e inflamación de los ganglios submandibulares.

El diagnóstico se establece teniendo en cuenta la presentación y apariencia clínica, el carácter migratorio de la enfermedad, la ausencia de síntomas y la cronicidad de las lesiones. Sólo en raras ocasiones, se requiere biopsia para establecer un diagnóstico definitivo (5).

En el estudio histológico del borde blanco amarillento de la lesión, se puede observar de forma característica una pérdida morfológica de las papilas con elongación de las crestas, grado variable de espongirosis e hiperparaqueratosis, y microabscesos de neutrófilos intraepiteliales que tienden a confluir. Estos son microabscesos de Munro similares a los que se observan en la piel con psoriasis. En el centro de las áreas depapiladas, se puede apreciar disminución de las papilas filiformes e hiperplasia de las papilas fungiformes (2).

La lengua geográfica ha sido asociada a diferentes enfermedades como psoriasis, dermatitis atópica, asma, rinitis, bronquitis, urticaria secundaria a alimentos o medicamentos, dermatitis seborreica, diabetes mellitus, artritis reactiva, Síndrome de Down, estrés, alergia, factores genéticos, lengua fisurada, consumo de anticonceptivos orales y de carbonato de litio (4, 5, 6, 8). Sin embargo, no se ha encontrado una evidencia clara de una relación causal.

Entre los diagnósticos diferenciales se incluyen la candidiasis atrófica, el trauma químico o mecánico, las reacciones inducidas por drogas, la psoriasis, el liquen plano atrófico, la leucoplasia, el lupus eritematoso sistémico, el herpes simple bucal y la glositis romboidal media (3).

Debido a la naturaleza autolimitada y asintomática de la lesión, en la mayor parte de los casos, no se requiere terapéutica específica, como en el caso comunicado. Sin embargo, algunos pacientes requieren tratamiento para aliviar el dolor o la sensación de quemazón (5). Entre las opciones terapéuticas se incluyen: acetónido de triamcinolona al 0.1% como pasta dental, enjuagues dentales con lidocaína, bicarbonato de sodio en agua o difenhidramina. En raras ocasiones, en casos de dolor significativo o síntomas persistentes, se puede utilizar ciclosporina sistémica, tacrolimus al 0.1% tópico o solución tópica de tretinoína. Se recomienda eliminar irritantes y una dieta blanda.

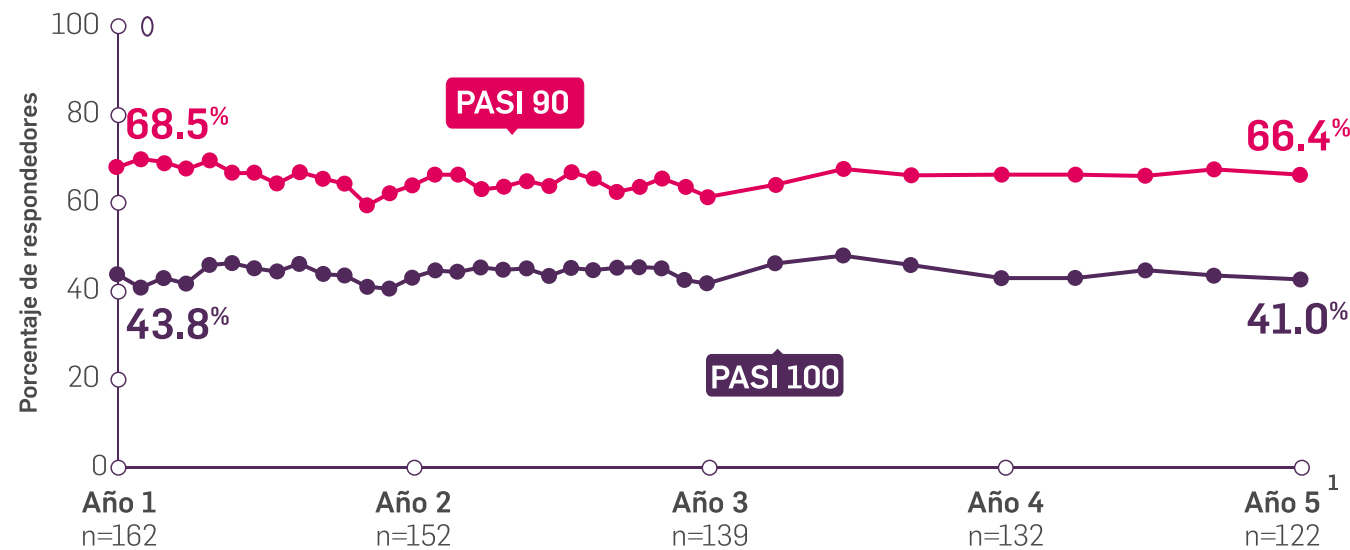
La lengua geográfica es un desorden benigno, que generalmente se manifiesta en la infancia, aunque puede, como fue el caso de nuestro paciente, presentarse en la adultez. En la mayor parte de los casos, el diagnóstico es clínico y dado su carácter asintomático, no requiere tratamiento.

Referencias

1. Allegra F, Gisondi P. Enfermedades de la mucosa oral. En Giannetti A, Galimberti RL. *Tratado de dermatología*. 1ra edición. Edit. Piccin Nuova Libreria, Italia. 2012: 2426-2429.
2. Allen CM, Camisa C. Oral Disease. En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology* 3ra edición. Editorial Elsevier, Philadelphia, 2012: 1149- 1150.
3. Bascones Martínez MA, Valero Marugán A, Encinas Bascones A, Carrillo de Albornoz A, et al. Lengua geográfica y dermatitis atópica: una asociación frecuente. (En línea). *Av Odontostomatol*. 2006; 22 (2): 2-9. Consulta:14 de abril del 2018. Disponible en : http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0213-128520060002
4. Iglesias HV, Kustner EC. Patología y pseudopatología lingual. *FMC* .2001; 8: 290-305.
5. Khan S, Mujahid TA, Ishaq M, Bukhari SAR, et al. Benign Migratory Glossitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018. 28 :175-176.
6. Rezaei F, Safarzadeh M, Mozafari H, Tavakoli P. Prevalence of Geographic tongue and related predisposing factors in 7-18 year-old students in Kermanshah, Iran 2014. *Glob J Health Sci*. 2015; 24: 7: 91-95.
7. Rioboo Crespó MR, Planells del Pozo P, Rioboo García R. Epidemiología de la patología de la mucosa oral más frecuente en niños. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10: 376-387.
8. Rodríguez García R, Rodríguez Guzmán LM. Lengua geográfica o glositis migratoria benigna en niños. *Rev Mex Pediatr*. 2011; 78: 118-119.
9. Villalón G, Cardoso C, Edo MM, Leache EB. Lengua geográfica en Odontopediatría. Revisión. *Gaceta Dental*. 2007; 179: 128-140.

Un tratamiento completo para la psoriasis...

...que hace una diferencia visible para sus pacientes⁴



EFICACIA SUPERIOR

4/10 pacientes alcanzan **PASI 100** a las 16 semanas de tratamiento.²

8/10 pacientes alcanzan **PASI 90** a las 16 semanas de tratamiento.²

• **EFICACIA SUPERIOR** a Enbrel^{®3} (etanercept) y Stelara^{®2} (ustekinumab) demostrada en estudios clínicos.



ARTRITIS PSORIÁSICA

84% de los pacientes con artritis psoriásica tratados con Cosentyx[®] no mostraron progresión radiográfica a los 2 años^{*5}



CUERO CABELLUDO

53% de los pacientes con psoriasis moderada a grave del cuero cabelludo lograron PSSI 90 a la semana 12⁷



PSORIASIS UNGUEAL

La psoriasis ungueal mejoró más de un **60%** a la semana 32⁸



PALMOPLANTAR

Aproximadamente el **60%** de los pacientes con psoriasis palmoplantar lograron una piel sin lesiones o casi sin lesiones en palmas y plantas por hasta 1,5 años⁶

Ref. 1. Bissonnette R et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb 14. doi: 10.1111/jdv.14878 2. Thaci D et al. J Am Acad Dermatol 2015; 73 (3): 400-409 3. Langley RG et al. N Engl J med 2014; 371(4): 326-338 4. Último prospecto de Cosentyx aprobado por ANMAT 5. Kavanaugh A et al. J Rheumatol 2016; 43: 1713-7 6. Gottlieb A et al. Poster presented at WCD 2017 7. Bagel J et al. Abstract presented at EADV 2016 8. Reich K et al. Poster FRI0460 presented at EULAR 2016





Autores

/ Fernandez Tapia, María Jimena¹
 / Cippitelli, María José²
 / Valdemoros, Paula³
 / Innocenti, Carolina³
 / Vidal, Jorgelina⁴
 / Parra, Viviana⁵

Palabras claves

*micosis fungoides
 foliculotropa, eosinofilia,
 curso agresivo*

Micosis fungoides foliculotropa de curso agresivo asociada a eosinofilia

RESUMEN

La micosis fungoides es el linfoma T cutáneo más frecuente, siendo la variante foliculotrópica una de las más comunes. Generalmente afecta la cabeza y el cuello y puede manifestarse como lesiones acneiformes, comedones, placas con pápulas foliculares, alopecia, afectación de las cejas, aparición de nódulos y tumores. Los estadios avanzados de micosis fungoides foliculotropa tienen un peor pronóstico y una menor respuesta terapéutica que la micosis fungoides clásica estadio parche-placa, siendo la eosinofilia persistente un factor de progresión y de mal pronóstico. Presentamos el caso de un paciente con la variante foliculotrópica asociada a eosinofilia cutánea y sanguínea y un curso agresivo de su enfermedad.

Educandonos. 2018; 6: 24-31.

¹ Médica Residente*

² Médica de Planta*

³ Médica anatomopatóloga**/*

⁴ Jefa de Residentes*

⁵ Jefa de Servicio*

*Servicio de Dermatología, Hospital Luis C. Lagomaggiore. Mendoza, Argentina

**Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza, Argentina

INTRODUCCIÓN

La micosis fungoides (MF) es el linfoma T cutáneo más frecuente (1). Arribar al diagnóstico puede ser difícil ya que los hallazgos iniciales suelen ser inespecíficos y presenta similitud con otras dermatosis crónicas, tanto clínica como histológicamente (1,2). Dejando de lado la forma clásica, la variante foliculotrópica es una de las más frecuentes, manifestándose clínicamente como lesiones acneiformes, comedones, placas con pápulas foliculares, alopecia, afectación de las cejas, aparición de nódulos y tumores. Típicamente estas lesiones se ubican en zonas ricas en folículos pilosos, como son la cabeza y el cuello (1,3,4) seguidas del tronco y las extremidades (5). Clásicamente se consideraba que la micosis fungoides foliculotropa (MFF) tenía un peor pronóstico que la MF clásica, pero hoy se plantea que esta diferencia sólo se hace manifiesta en los estadios avanzados, en los que se comportaría como una MF tumoral con una supervivencia que oscila entre el 70 y el 80% a los cinco años (1,3). En estadios iniciales su pronóstico sería similar al de la MF clásica, pero la MFF tiene una menor respuesta frente a las medidas terapéuticas tradicionales (6). Se reconoce a la eosinofilia persistente como un factor de progresión y de mal pronóstico en los pacientes con linfomas cutáneos T (4,7). Presentamos el caso de un paciente con MFF asociada a eosinofilia cutánea y sanguínea, el cual tuvo un curso agresivo y un desenlace fatal.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 65 años, de nacionalidad peruana, con antecedentes de quistes hidatídicos hepáticos y tabaquismo actual. Consultó en el año 2014 por lesiones cutáneas de 6 años de evolución. Al examen físico se observaban tumores violáceos que comprometían tronco, miembros superiores e inferiores. Presentaba también lesiones foliculares a nivel de cuero cabelludo y espalda, facies leonina y pérdida de la cola de las cejas (Figura 1). Se realizó biopsia cutánea que informó exocitosis de linfocitos atípicos con alineamiento de los mismos a la altura de la membrana basal y presencia de eosinófilos en dermis. Se evidenciaron linfocitos dentro de la vaina radicular interna y externa del folículo piloso y foliculotropismo (Figura 2). En el hemograma se observó eosinofilia de 2482 células/uL, lo que persistió en los hemogramas de control. La inmunohistoquímica resultó positiva para CD3 y CD4, con CD30 negativo y CD20 positivo de forma aislada (Figura 3). El reordenamiento



Figura 1. A: Afectación típica a nivel de cabeza y cuero cabelludo.

“

Somos lo que hacemos de forma repetida. Por tanto, la excelencia no es un acto, sino un hábito.

”

Aristóteles

Correspondencia

María Jimena Fernandez Tapia
 E-mail: fernandeztapiamj@gmail.com
 Timoteo Gordillo s/n, 5500
 Mendoza, Argentina.
 Teléfono: (+54 0261) 413 4600



B



C

Figura 1. B: Afectación típica a nivel de cabeza y cuero cabelludo. C: Lesiones de MFF en espalda

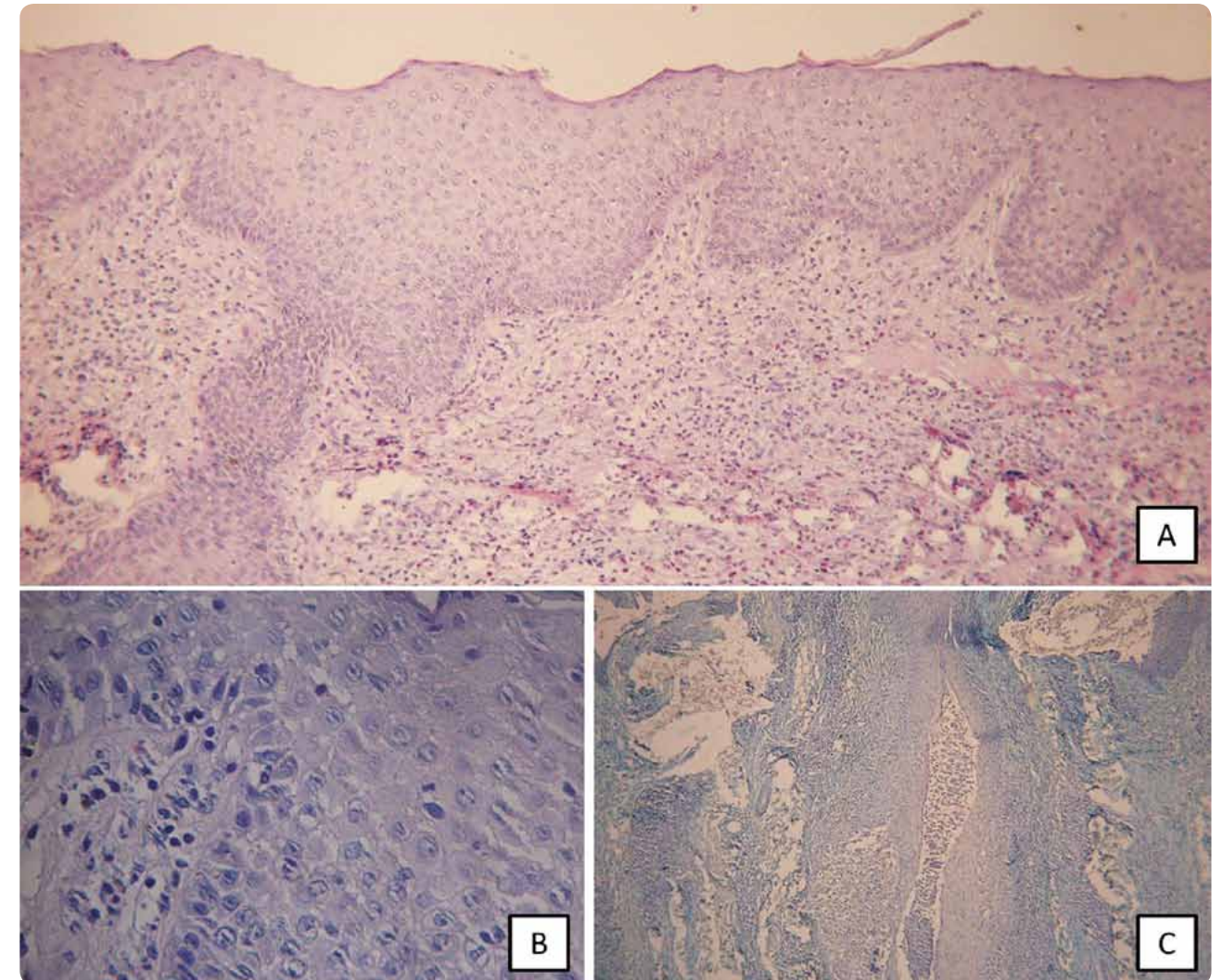


Figura 2. A: H-E, 50X; presencia de linfocitos atípicos e infiltrado rico en eosinófilos en dermis. B: H-E, 400X; exocitosis de linfocitos. C: H-E, 100X; foliculotropismo

del receptor de células T (TCR) fue negativo. Los cultivos para gérmenes comunes y micobacterias resultaron negativos, al igual que el virus HTLV. La citometría de flujo de médula ósea no mostró alteraciones. No se encontraron hallazgos patológicos en la TAC de tórax, abdomen y pelvis. Con el diagnóstico presuntivo de micosis fungoides foliculotropa, estadio IIB, se inició tratamiento con glucocorticoides tópicos asociados a fototerapia UVB banda angosta. Por falta de respuesta clínica se decidió comenzar con metotrexate 25 mg/semana asociado a IFN alfa 3.000.000 UI trisemanal, con buena evolución clínica (Figura 4). A pesar de la misma, el paciente no acudió a los controles y abandonó el tratamiento. Regresó a la consulta dos años después, evidenciándose reaparición de las lesiones y una

tumoración periorbitaria derecha (Figuras 5 y 6). Se solicitó Resonancia magnética de órbita y de macizo facial derecho que informó formación voluminosa de 10 cm, expansiva, con compromiso del tejido celular subcutáneo pero sin afectación de estructuras óseas. Con el fin de re-estadificar al paciente se realizó una nueva Pantomografía. A nivel pulmonar se observaron múltiples áreas consolidativas y formaciones pseudonodulares y peribroncovasculares compatibles con diseminación tumoral. En conjunto con el servicio de hematología de nuestro hospital se decidió iniciar quimioterapia con EPOCH (etopósido, prednisona, sulfato de vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina), cumpliendo sólo dos sesiones ya que el paciente falleció debido a una intercurencia infecciosa.

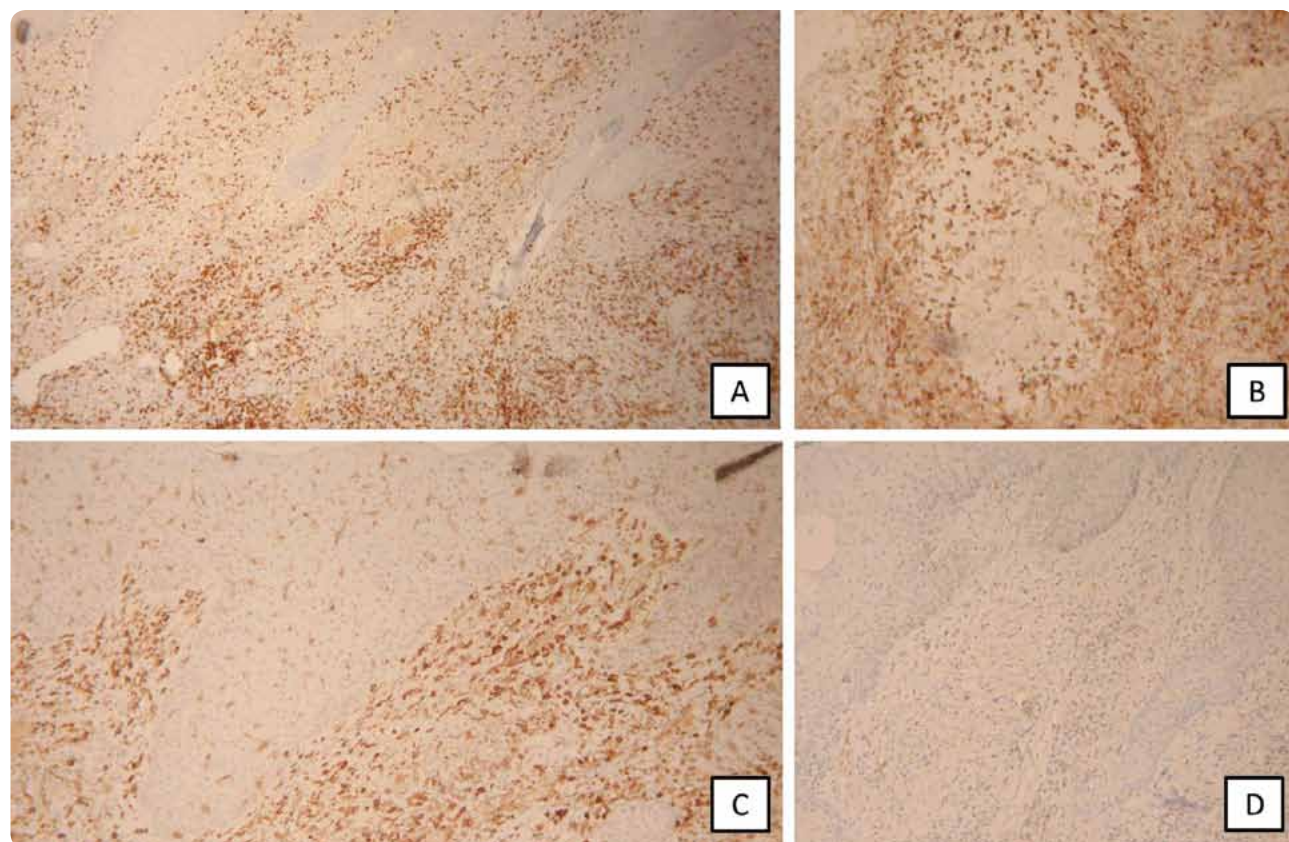


Figura 3. A: CD3 positivo. B y C: CD4 positivo a nivel folicular y dérmico respectivamente. D: CD30 negativo

COMENTARIOS

La MFF es un subtipo frecuente de MF y distintivo en cuanto a su clínica e histología (6,8,9). Histológicamente se caracteriza por la presencia de linfocitos atípicos dentro del epitelio folicular, fenómeno conocido como foliculotropismo, el cual fue evidenciado en nuestro paciente. En ciertas ocasiones, puede acompañarse también de infiltración de las glándulas ecrinas, epidermotropismo y mucinosis folicular (6,9,10). Como en el caso presentado, el patrón inmunohistoquímico suele ser similar al hallado en la MF clásica (1).

Las localizaciones típicas son la cabeza y el cuello y la presencia de placas o tumores a nivel de las cejas son muy sugestivas de MFF. Las lesiones también pueden comprometer otras zonas corporales como en nuestro paciente (5,6,9).

Estadificar correctamente a la MFF suele ser complejo debido a que las placas y parches en esta entidad se relacionan con un infiltrado más intenso y profundo en comparación con las mismas lesiones asociadas a la MF

clásica. Frente a estos hallazgos y teniendo en cuenta que las lesiones en placa de la MFF tienen un curso y pronóstico similar a las lesiones de MF estadio tumoral, algunos autores proponen clasificar a la MFF avanzada como estadio IIB, siendo éste el criterio utilizado para la estadificación de nuestro paciente (8,9).

Anteriormente se utilizaba a la eosinofilia tisular para diferenciar a la MF de dermatosis crónicas, ya que estas células son escasas en los estadios iniciales de MF. Sin embargo, cabe destacar que en la progresión a formas agresivas y en la variante foliculotropa, los niveles de eosinófilos son más marcados. Esta característica, tanto a nivel sanguíneo como a nivel tisular, podría utilizarse entonces como un marcador de mal pronóstico al momento del diagnóstico (2,7). Algunos estudios manifiestan que la presencia de eosinofilia también se asocia a una peor respuesta a los tratamientos, asociado en parte a un nuevo perfil de citoquinas, con aumento de la IL-5 la cual jugaría un rol esencial en la diferenciación de los eosinófilos (4,7). Creemos entonces que la

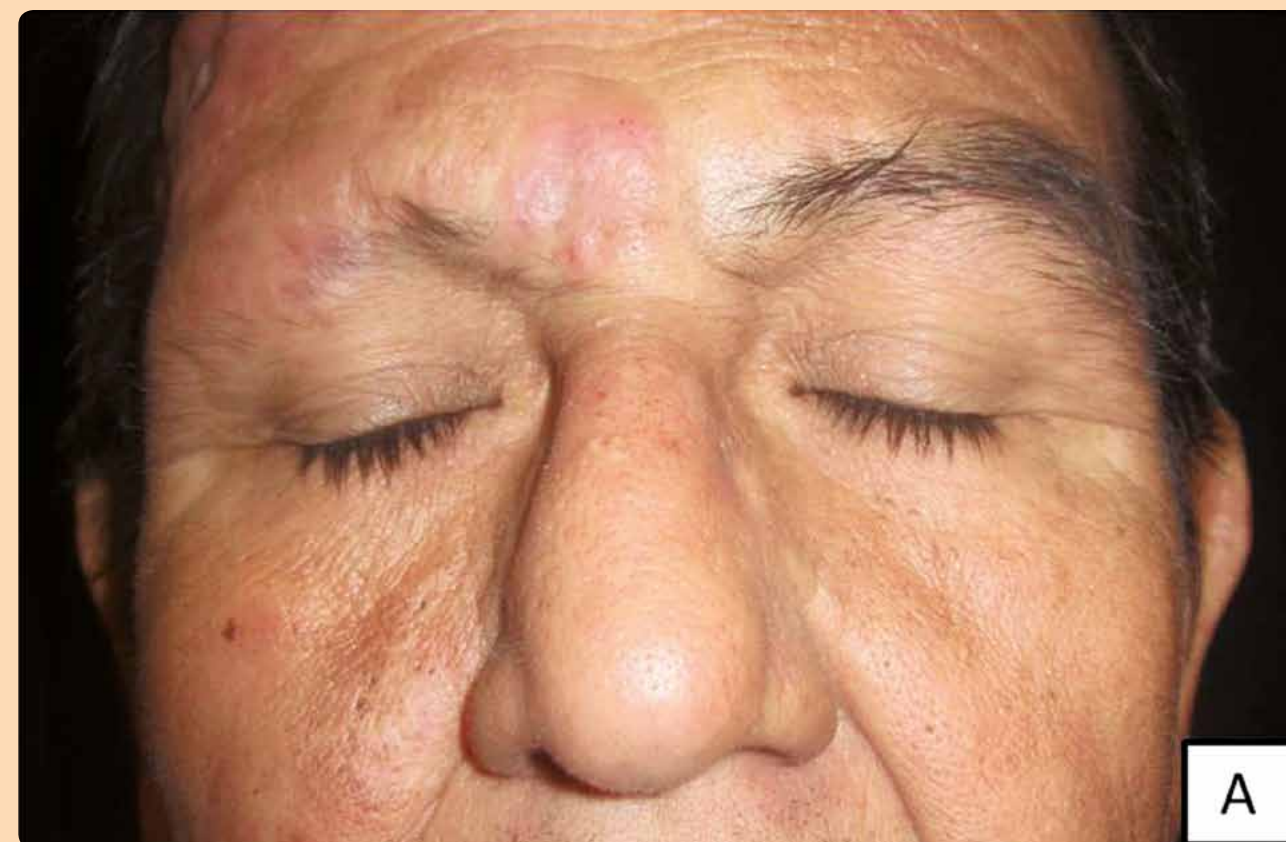


Figura 4. Respuesta postratamiento

IVERCASS

NUEVA ERA EN LA LUCHA CONTRA LAS PARASITOSIS



IVERCASS es la primera y única presentación del mercado en gotas.



1 envase de **IVERCASS Gotas** garantiza el tratamiento completo para toda la familia.



DOSIFICACIÓN GRUPO FAMILIAR

	Peso corporal	Primera Dosis	Segunda Dosis
Adulto 1	85 kg	85	85
Adulto 2	65 kg	65	65
Menor 1	40 kg	40	40
Menor 2	35 kg	35	35
Menor 3	15 kg	15	15

480 Gotas
Total tratamiento completo

600 Gotas
Total de gotas Ivercass x 20 ml



equivale

20
Comprimidos

**ÚNICA
IVERMECTINA EN
GOTAS**

Cassará

eosinofilia marcada tanto tisular como sanguínea, entre otros factores, explica el curso agresivo y fatal del caso presentado. Otros factores asociados a mal pronóstico son la edad avanzada (mayor de 60 años), el sexo masculino y los estadios a partir de IB (8).

Debido a la profundidad del infiltrado, la MFF no suele responder de forma rápida a los tratamientos convencionales, siendo necesario recurrir a tratamientos más agresivos como sucedió con nuestro paciente. Además de corticoides tópicos, suelen requerir de otras terapias como retinoides, mostaza nitrogenada, fototerapia (PUVA o UVB de banda angosta) o terapia de baño de electrones. En casos de enfermedad avanzada se puede recurrir al uso de IFN alfa y a la poliquimioterapia (1,10).

Presentamos el caso de un paciente con una variante frecuente de MF pero con un curso agresivo en el que pueden evidenciarse una eosinofilia persistente, tanto sanguínea como cutánea, presagiando el mal pronóstico de la MFF en estadios avanzados.

Referencias

- Malveira MIB, Pascoal G, Gamonal SBL, Marques Nogueira Castañón MC. Folliculotropic mycosis fungoides: Challenging clinical, histopathological and immunohistochemical diagnosis. *An Bras Dermatol.* 2017; 92: 73–75.
- Pearson DR, Fujita M, High WA. Fulminant Mycosis Fungoides with Tissue Eosinophilia: A Unique Presentation of Two Cases with Acro-Periorbital Ulceration and An Aggressive Clinical Course. *J Mol Biomark Diagn.* 2017; 8: 1–10.
- Marschalkó M, Erős N, Kontár O, Hidvégi B, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: Clinicopathological analysis of 17 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 964–972.
- Ishibashi M, Ohshima K, Chen KR. Folliculotropic mycosis fungoides with eosinophilia and CD30+ large-cell transformation: A case with a fatal outcome presenting with multifocal lesions and leonine facies. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 133–136.
- Deonizio JMD, Ascef RD, Sanches JA. Folliculotropic mycosis fungoides: clinical and epidemiological evaluation in a single center in Brazil. *Int J Dermatol.* 2016; 55(5): 256–261.
- Nguyen GH, Mohler A, Leppert M, Parra C, et al. Index Case of Cutaneous Follicular Mycosis Fungoides With Central Nervous System Involvement and Review of Literature. *Am J Dermatopathol.* 2018; 40: 185–190.
- Zampella JG, Hinds GA. Racial differences in mycosis fungoides: A retrospective study with a focus on eosinophilia. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: 967–971.
- Giberson M, Mourad A, Gniadecki R. Folliculotropism Does Not Affect Overall Survival in Mycosis Fungoides: Results from a Single-Center Cohort and Meta-Analysis. *Dermatology.* 2017; 233: 320–325.
- Mantaka P, Helsing P, Gjersvik P, Bassarova A, et al. Clinical and histopathological features of folliculotropic mycosis fungoides: A norwegian patient series. *Acta Derm Venereol.* 2013; 93: 325–329.
- Emge DA, Lewis DJ, Aung PP, Duvic M. How to Discern Folliculotropic Mycosis Fungoides From Follicular Mucinosis Using a Pediatric Case. *J Cutan Med Surg.* 2018; 1:1203475417752366.



Figura 5. Tumor periorbitario



Figura 6. Tumor periorbitario

El rol del MICROBIOMA en la Dermatitis Atópica

Autores

/ Luna, Paula¹

/ Farinati, Alicia²

Palabras claves

Dermatitis atópica, Microbiota

RESUMEN

El microbioma influye en procesos metabólicos y tiene un papel esencial en la inmunidad. Una característica particular del microbioma es su dinamismo ya que puede verse modificado por diversas circunstancias y situaciones particulares. Por este motivo se han impulsado investigaciones destinadas a evaluar la influencia de la manipulación del microbioma y su impacto en la salud y la progresión de diversas patologías. En el caso particular de la piel, la microbiota es fácilmente accesible y es relativamente simple diseñar estrategias para su manipulación con una finalidad terapéutica.

En la dermatitis atópica existe una fuerte evidencia sobre el rol que tendría el microbioma en la patogénesis de la atopía, lo que se explica en este artículo.

Educandos. 2018; 6: 32-36.

¹ Médica Dermatóloga, Universidad de Buenos Aires

² Médica. Universidad del Salvador. Cátedra extracurricular de Biopelículas

¹ Servicio de Dermatología Hospital Alemán y ² Cátedra extracurricular de Biopelículas Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina

Tanto en la piel como en el tubo digestivo existen células microbianas en gran cantidad.

En estas localizaciones los genes microbianos superan en número a los genes humanos por un factor de 100 (1).

Este conjunto de microorganismos y su material genético denominado microbioma es objeto de una gran cantidad de investigaciones debido a su importante rol en el mantenimiento de un equilibrio saludable y su potencial rol en la patogénesis de diversas enfermedades.

Los humanos viven con varios tipos de microorganismos (simbiosis). La microbiota propia tiene una densidad de microorganismos de hasta 10⁷ por cm² (2). Aunque en muchos aspectos se desconoce su rol biológico, se sabe que esta microbiota contribuye a mantener el pH de la piel y previene la invasión transitoria de bacterias patógenas (3).

Existe una influencia recíproca en donde el estado inmunológico del huésped influye en la microbiota de la piel y que ésta también modula la inmunidad cutánea (4, 5).

La existencia de un ecosistema microbiológico con una amplia diversidad resulta beneficioso ya que una disminución de esta diversidad ha sido asociada con diferentes enfermedades como por ejemplo dermatitis atópica. Resulta interesante el hallazgo de que el microbioma induce expresión de genes complementarios en el huésped sugiriendo que éste podría ser el mecanismo por el cual interviene al menos en parte en la regulación de la inmunidad cutánea (6). En el caso de la dermatitis atópica existe una fuerte evidencia sobre el rol que tendría el microbioma en la patogénesis de la atopía.

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea frecuente, crónica y recidivante, caracterizada por prurito, xerosis y predisposición a desarrollar eczema (7). Es la segunda enfermedad de la piel más diagnosticada en el mundo, siendo su prevalencia más alta en los países industrializados con índices que van de 15 a 30% de los chicos y de 2 a 10% de los adultos (8) aunque en la actualidad se ha observado un número creciente de casos también en los países en vías de desarrollo (9). El 90% de los pacientes experimentan el inicio de la enfermedad antes de los 5 años e incluso el 80% antes de los 2 años de edad.

La DA es una enfermedad inflamatoria, multifactorial incluyendo susceptibilidad genética y disbiosis de la microbiota de la piel (10-13). La predisposición genética involucra la expresión de genes de proteínas que contribuyen a la función de barrera de la piel, por ejemplo la proteína estructural filagrina; pero además de la predisposición genética, desde hace más de 20 años se ha reconocido la importancia del rol que juega el microbioma de la piel en el desarrollo de la enfermedad: el 90% de los pacientes con DA está colonizado por *Staphylococcus aureus* (S. aureus) y la tasa de colonización es mayor en el eczema severo (15), mientras que sólo el 5 al 10% de los individuos sanos están típicamente colonizados.

DISBIOSIS DEL MICROBIOMA EN DERMATITIS ATÓPICA

El microbioma de la piel de individuos sanos muestra una variación significativa entre zonas sebáceas, seca y húmedas. Las bacterias dominantes son los *Staphylococcus*, *Propionibacterium* y *Cornebacterium*, y su abundancia difiere según la zona y microambiente de la piel. Los queratinocitos constituyen el 95% de las células de la epidermis y son responsables en parte de la liberación de péptidos antimicrobianos (AMPs) tales como β -defensina y catelicidina. La producción de los péptidos antimicrobianos es crucial para la inmunidad innata en la prevención de infecciones en la piel. El *Staphylococcus epidermidis*, bacteria comensal del microbioma de la piel sana, aumenta la expresión de péptidos antimicrobianos aumentando así las defensas innatas frente a patógenos.

En brotes de dermatitis atópica está demostrada una disminución de la diversidad microbiana con predominio del *S. Aureus* (16). El *S. aureus* inicia y agrava la inflamación en lesiones de DA secretando un número de factores que modulan la inmunidad del huésped o comprometen la función barrera de la piel. Además, el *S. aureus* secreta un gran número de proteasas que son importantes factores virulentos. Tales proteasas degradan la función barrera de la piel lo que conduce al incremento de la pérdida de agua y a una mayor exposición a antígenos externos (17). También se ha demostrado que el 80% de los *S. aureus* aislados en pacientes con DA secretan superantígenos, los que llevan a una inflamación significativa y a la atopía, induciendo también resistencia a determinadas drogas (18).

Correspondencia

Luna Paula y Farinati Alicia

E-mail: dermatopaulaluna@gmail.com y

farinati.alicia@usal.edu.ar

Av. Pueyrredón 1640, C1118AAT,

CABA, Argentina

Teléfono: (54-011) 4827 7000

BIOPELÍCULA O «BIOFILM» DE *S. AUREUS* EN DERMATITIS ATÓPICA

Más recientemente se ha descrito la presencia de cepas productoras de biopelículas en las lesiones de estos pacientes, que contribuyen a incrementar la severidad en muchas enfermedades (19). Tales biopelículas, conocidas habitualmente como “biofilm” son una comunidad sétil muy dinámica de microorganismos, caracterizada por células irreversiblemente unidas a un sustrato o interfaz o entre sí, embebidas en una matriz extracelular de sustancias polimerizadas producidas por ellas y que exhiben un fenotipo alterado con respecto al índice de crecimiento y transcripción de genes (20-23).

En general las biopelículas son formas de vida adaptadas para sobrevivir en medios hostiles. Ocurren tanto en superficies lisas como rugosas, son muy viscoelásticas, resistentes a la tensión y difíciles de desprender y pueden ser visualizadas con el microscopio electrónico de barrido in situ intactos o con la microscopía confocal láser de barrido (24). Esta capacidad de adhesión y formación de biopelículas provee una considerable ventaja ecológica ya que otorga protección contra agentes antimicrobianos o biológicos, y debido a la formación de agregados de bacterias dentro de la misma se facilita el intercambio eficiente de nutrientes, metabolitos o material genético por la proximidad entre microorganismos. Así, este biofilm le provee a las bacterias cierta protección contra la respuesta inmune del huésped y resistencia a la acción antibiótica.

La formación del biofilm tiene un complejo mecanismo dividido en 4 etapas: adherencia o adhesión, colonización, maduración y dispersión (22, 25). Numerosas evidencias experimentales sugieren que el proceso de formación del biofilm está regulado por una compleja cascada de mediadores, denominado “quorum sensing o autoinducción” (26). Estos “quorum sensing” constituyen un mecanismo de regulación dependiente de la acumulación en el medio ambiente de una molécula señal, autoinductor, que permite a la bacteria sentir la densidad de población existente. Es diferente para cada tipo de microorganismo. En bacterias gram negativas el principal autoinductor es acil homoserina lactona, mientras que en bacterias gram positivas los autoinductores son péptidos.

Una vez que la bacteria se ha adherido a la superficie, comienza a dividirse y las células hijas se extienden

alrededor del sitio de unión, formando una microcolonia similar a lo que ocurre durante el proceso de formación de colonias en placas de agar. En una etapa posterior la bacteria comienza a secretar un exopolisacárido que constituye la matriz de la biopelícula y forma estructuras similares a setas entre las cuales se observa la presencia de canales (maduración). La composición del exopolisacárido es diferente en cada bacteria. Además del polisacárido hay otros componentes como ADN y proteínas.

Finalmente, algunas bacterias de la matriz se liberan de la biopelícula para poder colonizar nuevas superficies cerrando el proceso de desarrollo (dispersión) (27).

En la DA se ha demostrado la formación de biofilm en zonas lesionadas, incluso ocluyendo los conductos sudoríparos, lo que explicaría también el hallazgo de miliaria subclínica en las zonas afectadas por DA (28). La presencia de biopelículas podría explicar la falta o escasa respuesta a los tratamientos locales y antibióticos.

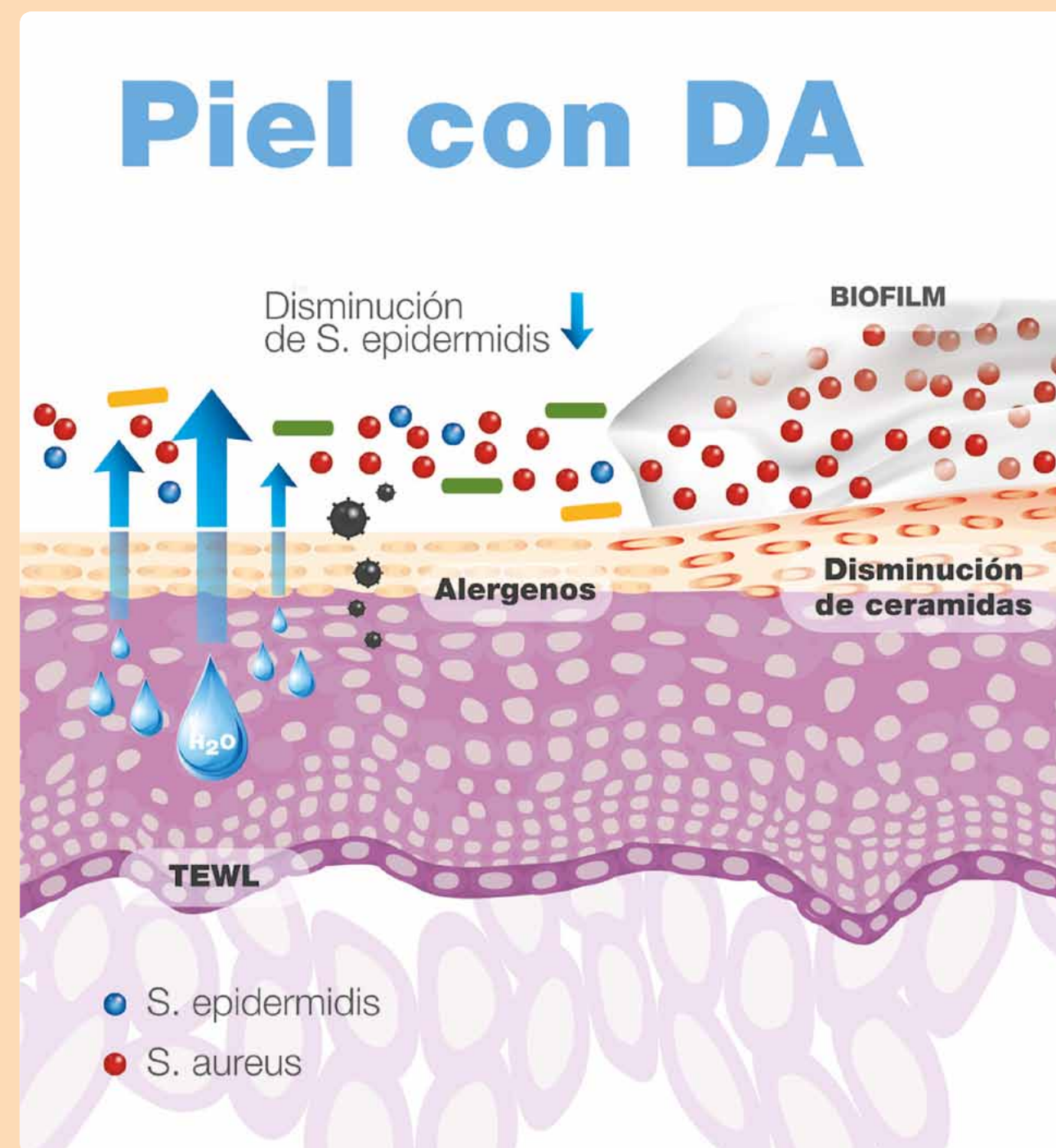
El adecuado tratamiento de la DA es al mismo tiempo sencillo y complejo. La inflamación es la base clínica e histológica de la enfermedad, que secundariamente genera el prurito incoercible y el malestar por parte del paciente. La piel del paciente con DA tiene tendencia a la deshidratación. Por tanto, uno de los pilares del manejo debe ser restaurar la barrera cutánea mediante cremas emolientes/hidratantes y que a su vez modulen el microbioma de la piel, inhibiendo la formación del biofilm de *S. aureus*. De esta forma, un manejo adecuado y preventivo del desarrollo del biofilm y del proceso inflamatorio permitirá controlar los brotes en pieles atópicas.

“

La ventaja de ser inteligente es que se puede fingir ser imbecil, mientras que al revés es imposible.

”

Woody Allen



En la **dermatitis atópica** existe una fuerte evidencia sobre el rol que tendría el microbioma en la patogénesis de la atopía.

Referencias

1. E. A. Grice. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease. *Semin Cutan Med Surg.* 2014; 33 (2): 98-103.
2. Fredricks DN. Microbial ecology of human skin in health and disease. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2001; 6: 167-169.
3. Masako K, Hideyuki I, Shigeyuki O, Zenro I. A novel method to control the balance of skin microflora. Part 1. Attack on biofilm of *Staphylococcus aureus* without antibiotics. *J Dermatol Sci.* 2005; 38: 197-205.
4. Oh J, Freeman AF, Park M, Sokolic R, et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Res.* 2013; 23 (12): 2103-2114.
5. Smeekens SP, Huttenhower C, Riza A, Van de Verdonk FL, et al. Skin Microbiome Imbalance in Patients with STAT1/ STAT3 Defects Impairs Innate Host Defense Responses. *J Innate Immun.* 2014; 6 (3): 253-262.
6. Chehoud C, Rafail S, Tyldsley AS, Seykora JT, et al. Complement modulates the cutaneous microbiome and inflammatory milieu. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110 (37): 15061-15066.
7. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016; 387: 1109-1122.
8. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008; 358 (14): 1483-1494.
9. Biagini Myers JM, Wang N, Lemasters GK, Bernstein DI, et al. Eczema in early life: genetics, the skin barrier, and lessons learned from birth cohort studies. *J Pediatr.* 2010; 157(5): 704-714.
10. Zheng T, Yu J, Oh M, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3 (2): 67-73.
11. Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, Kawasaki H, et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity.* 2015; 42 (4): 756-766.
12. Salava A, Lauerma A. Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy.* 2014; 4: 33.
13. Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15 (11): 65.
14. Otto M. *Staphylococcus* colonization of the skin and antimicrobial peptides. *Expert Rev Dermatol.* 2010; 5 (2): 183-195.
15. Gong JQ, Lin L, Lin T, Hao F, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicenter randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 680-687.
16. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012; 22(5): 850-859.
17. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH, Andl C, et al. Toxinin bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrometargets desmoglein 1. *Nat Med.* 2000; 6 (11): 1275-1277.
18. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DY. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105 (4): 782-787.
19. Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW, Leid JG, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms: Properties, regulation and roles in human disease. *Virulence.* 2011; 2 (5): 445-459.
20. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, et al. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol.* 1995; 49: 711-745.
21. Sutherland I. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. *Microbiology.* 2001; 147: 3-9.
22. Branda SS, Vik S, Friedman L, Kolter R. Biofilms: the matrix revisited. *Trends microbiol.* 2005; 13: 20-26.
23. Davey ME, O'toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol mol Biol Rev.* 2000; 64: 847-867.
24. 24) Jefferson K, Goldmann DA, Pier GB. Use of Confocal Microscopy to analyze the rate of Vancomycin Penetration through *Staphylococcus aureus* Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49 (6): 2467-2473.
25. Sutherland I. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework. *Microbiology.* 2001; 147: 3-9.
26. Yarwood JM, Bartels DJ, Volper EM, Greenberg EP. Quorum sensing in *Staphylococcus aureus* biofilms. *J Bacteriol.* 2004; 186: 1838-1850. Disponible en: <http://www.laensnadacorp.com/documentos/ApunteVI-BIOPELICULAS.pdf> Fecha de acceso: 5/07/18.
27. Farinati AE. Biopelículas. Un desafío para entender la patogénesis y la terapia antiinfectiva. Apuntes de laboratorio Nro. VI. Britania. Disponible en: <http://www.laensnadacorp.com/documentos/ApunteVI-BIOPELICULAS.pdf> Fecha de acceso: 5/07/18.
28. Allen HB, Vaze ND, Choi C, Hailu T, et al. The Presence and Impact of Biofilm-Producing *Staphylococci* in Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2014; 150 (3): 260-265.

JORNADAS DE EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

CURSO VIRTUAL

Cancer de piel para el dermatólogo

- **Directores:**
Leisa Molinari y Gastón Galimberti
- **Contacto:**
info@archivosdermato.org.ar



FORTILAC

LA FÓRMULA MÁS AVANZADA PARA FORTIFICAR LA UÑA DESDE SU MATRIZ

- EQUISETUM ARVENSE**
REMINERALIZANTE Y REESTRUCTURADOR
- MSM**
(Metil Sulfonil Metano)
FORTALECEDOR
- HPCH**
(Hydroxypropil Chitosan)
PROTECTOR E HIDRATANTE

UAC
INNOVADORA TECNOLOGÍA UAC (UNGUEAL ACTIVE CARRIER).
FACILITA EL TRANSPORTE DE LOS ACTIVOS (EQUISETUM ARVENSE Y MSM).
ASOCIADO A TRATAMIENTOS DE ONICOMICOSIS POTENCIA LA PENETRACIÓN DE ACTIVOS ANTIMICÓTICOS.

Cassará
Vocación científica. Compromiso social.

FORTILAC
Laca fortalecedora y reparadora de uñas
7ml



Autores

/ Cabrera, Hugo N.¹
/ Carriquiri, Fernanda²
/ Griffa, Elba M.²
/ Hermida, Daniela²
/ Casas, José G.³

Palabras claves

*sebocistomatosis,
esteatocistoma múltiple,
cuero cabelludo*

Sebocistomatosis de cuero cabelludo: una rara entidad, diferenciable de los quistes triquilemales

RESUMEN

La sebocistomatosis es una rara enfermedad caracterizada por quistes cutáneos que se diseminan con preferencia en tórax anterior y axilas, sin repercusión interna. Es característica su histopatología de quistes epiteliales que incluyen glándulas sebáceas en su pared o próximas a ellas. Ocurre esporádicamente o se hereda en forma autosómica dominante. Se debe a mutaciones del gen de la queratina 17. Se reconocen también formas localizadas: facial, genital, acral, linear unilateral. Se presenta un paciente con lesiones localizadas en cuero cabelludo.

Educandonos. 2018; 6: 38-43.

Correspondencia

Fernanda Carriquiri
fernandacarriquiri@gmail.com.
Juncal 1177, 5to piso, CABA, Argentina.
Teléfono: (54 11) 4811 2287

¹ Profesor Titular Consulto de Dermatología, Facultad de Medicina de Buenos Aires*

² Médicos Dermatólogos*

³ Médico Dermatopatólogo*

*Consultorio Prof. Dr. Hugo Cabrera, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina

INTRODUCCIÓN

La sebocistomatosis de Günter o esteatocistoma múltiple de Pringle (1, 2, 3) es una enfermedad infrecuente, habitualmente familiar y de predominio en varones, caracterizada por el desarrollo de numerosos quistes que contienen una sustancia oleosa maloliente, que se diseminan en tronco y extremidades. Su contraparte solitaria es el llamado esteatocistoma simple, que habitualmente se ve como una lesión solitaria de cabeza o cuello⁴. Presentamos un caso de sebocistomatosis con localización atípica.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 42 años de edad, que desde la adolescencia presenta en cuero cabelludo lesiones quísticas, de 0,5 a 1,5 cm, color piel normal, cubiertas de epidermis sana, renitentes, asintomáticas (Figs. 1, 2 y 3). **Examen clínico:** sin particularidades. **Análítica de rutina:** normal. **Estudio histopatológico:** en dermis se observa lesión quística revestida por epitelio sin capa granular, con lóbulos sebáceos en su pared (seboquiste) (Fig. 4). **Diagnóstico:** sebocistomatosis.

COMENTARIOS

La sebocistomatosis es una rara enfermedad de la unidad pilosebácea que ocurre en forma esporádica o hereditaria en forma autosómica dominante, asociado con una mutación R94C en el gen de la queratina 17, situado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.2) (5). La queratina 17 se encuentra en uñas, folículos pilosos, glándulas sebáceas y piel palmoplantar. Se une a una proteína similar, la queratina 6b, formando filamentos que dan fuerza y resistencia a la piel. La mutación en la queratina 17 también se encuentra en la paquioniquia congénita K-17 (tipo Jackson- Lawler), donde se manifiesta con múltiples anomalías ectodérmicas (queratodermia, anomalías pilosas, diente natal, distrofia ungueal, y seboquistes) (6).

Las formas esporádicas no parecen asociarse con esta mutación. Su real incidencia es desconocida, y no se encontró predilección racial. Ambos sexos son afectados en forma pareja.

Clásicamente, los quistes aparecen durante la adolescencia o juventud, con un promedio de edad de 26 años. Se citan casos congénitos y otros tardíos (luego de los 75 años) (7).



Figuras 1. Lesiones quísticas localizadas exclusivamente en cuero cabelludo.

La sebocistomatosis es una rara enfermedad caracterizada por quistes cutáneos que se diseminan con preferencia en tórax anterior y axilas, sin repercusión interna.



Figura 2 y 3. Lesiones quísticas localizadas exclusivamente en cuero cabelludo

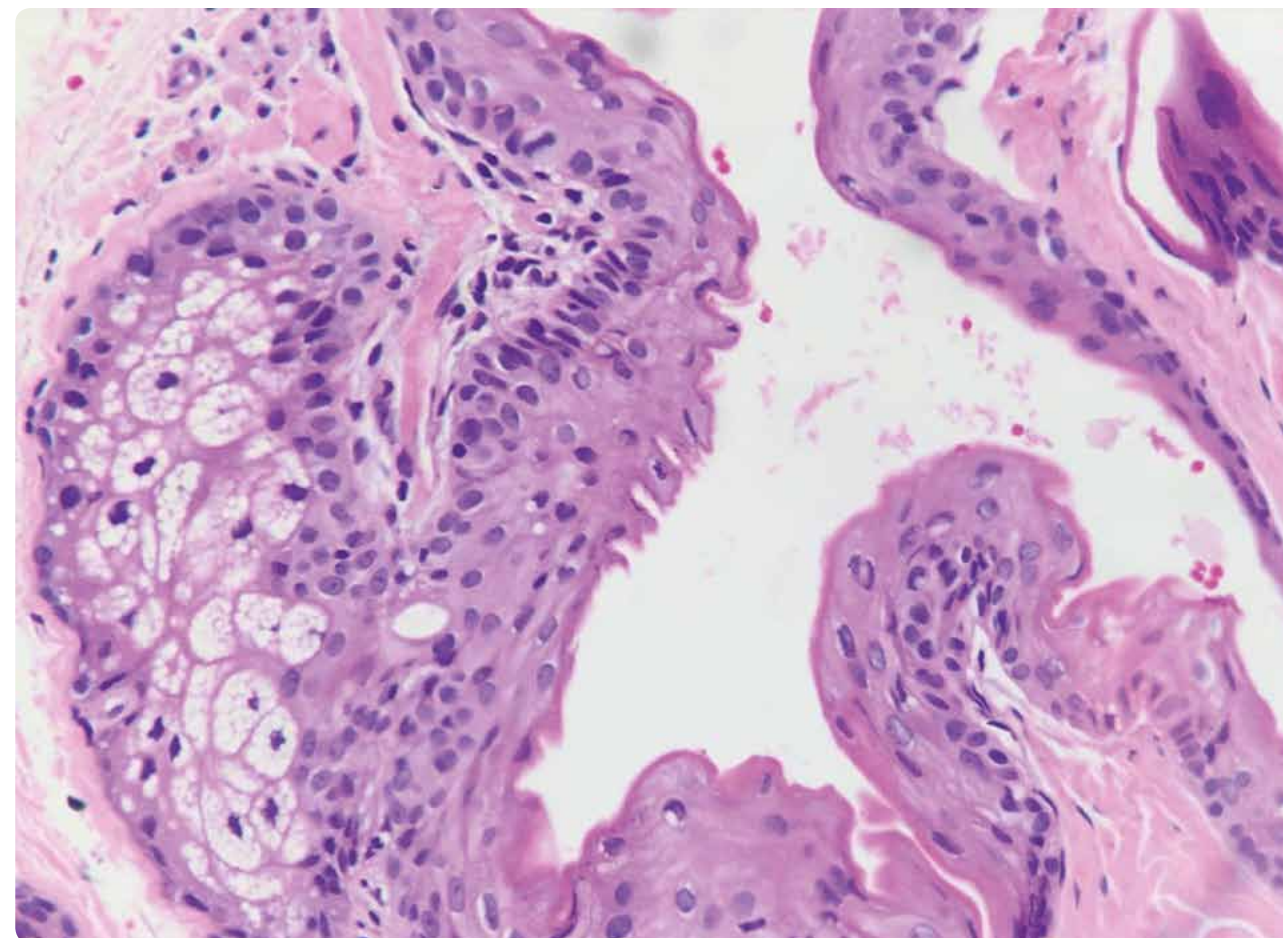


Figura 4. (H-E) histopatología característica de “seboquiste”

Son quistes intradérmicos color piel o amarillentos, que se ubican principalmente en pecho, axilas, cuello, y miembros superiores (8, 9). Se desarrollan en el ducto sebáceo y están formados por paredes constituidas por varias capas de células epiteliales, que incluyen glándulas sebáceas, como en nuestra observación, y su cara luminal tiene aspecto de cutícula eosinofílica. A veces las glándulas sebáceas están vecinas al quiste. También pueden verse invaginaciones que remedan folículos pilosos. Es característica la ausencia de capa granulosa.

La microscopía electrónica demuestra una queratinización similar a la de la porción del istmo de la vaina radicular externa. Estos quistes a menudo se asocian con quistes vellosos eruptivos, que se originan en el infundíbulo o istmo del folículo piloso, y están revestidos por células escamosas maduras con capa granulosa que a menudo incluyen vellos pilosos y no se asocian con glándulas sebáceas. Hay relatos de lesiones híbridas con

características de ambas entidades, por lo que se supone que son variantes de la misma enfermedad. Sin embargo, las diferentes expresiones de queratina mantiene la teoría de los que suponen que son dos entidades diferentes.

En el esteatocistoma múltiple asociado a quistes vellosos eruptivos no se encontró mutación de queratina 17 (10, 11).

Si bien lo clásico es que la enfermedad sea diseminada, se han descrito formas localizadas, mucho más raras: en cara, acral, lineal unilateral, genital, y de cuero cabelludo, como en nuestro paciente (12-22).

Si bien en estas circunstancias se señala a la alopecia secundaria, el paciente motivo de esta publicación tenía una típica alopecia androgenética, a cuyo nivel se destacan las formaciones quísticas.

Existe una variante inflamatoria, supurativa, muy rara (23).

rePAK

Diclofenaco 3%, Ácido Hialurónico 2,5%

INNOVACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS QUERATOSIS ACTÍNICAS



Cassará

La enfermedad, una vez establecida, persiste en forma indefinida (24). También existen formas clínicas atípicas, como la que simula el milium en placa retroauricular (25).

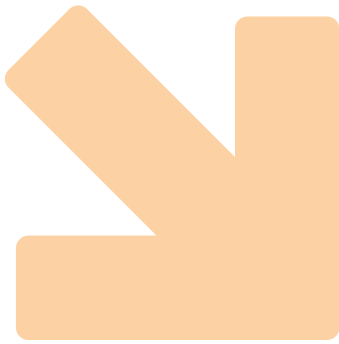
Los diagnósticos diferenciales de esta enfermedad son diferentes dermatosis, especialmente las que dan quistes o pseudoquistes: acné conglobata, quistes de inclusión epidérmicos, tumores infundibulares, cilindroma, etc., pero en nuestro caso, debido a su peculiar topografía, se deben diferenciar especialmente de los quistes triquilemales, que habitualmente se localizan en esta región anatómica.

Referencias

- Jamieson WA. Case of numerous cutaneous cysts scattered over the body. *Edin Med J.* 1873; 19: 223-225.
- Roxburgh AC.; Muende, I.: Sebocistomatosis (Günter) in a woman aged 22. *Proc R Soc Med.* 1933; 26: 839-840.
- Lista de las Enfermedades Raras y sus Sinónimos. Informes Periódicos de Orphanet. Disponible en: (acceso http://www.orphanet.org/Orphanet/cahiers/docs/ES/Lista_de_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf)
- Browstein MH. Steatocystoma simplex: a solitary steatocystoma. *Arch Dermatol.* 1982; 118: 409-411.
- Liu Q, Wu W, Lu J, Wang P, et al. Steatocystoma multiplex is associated with the R94C mutation in the KRT17 gene. *Mol Med Rep.* 2015; 12: 5072-5076.
- Liao H, Sayers JM, Wilson NJ, Irvine AD, et al. A spectrum of mutations in keratins K6a, K16 and K17 causing pachonychia congenita. *J Dermatol Sci.* 2007; 48: 199-205.
- Cho S, Chang SE, Choi JH, Sung KJ, et al. Clinical and histologic features of 64 cases of steatocystoma multiplex. *J Dermatol.* 2002; 29: 152-156.
- Riedel C, Brinkmeier T, Kutzne H, Plewig G, et al. Late onset of a facial variant of steatocystoma multiplex –calrenin as a specific marker of the follicular companion cell layer. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008; 6: 480-482.
- Varshney M, Aziz M, Maheshwari V, Alam K, et al. Steatocystoma multiplex. *BMJ Case Report.* 2011; doi:10.1136/bcr.04.2011.4165
- Yamada A, Saga K, Jimbow K. Acquired multiple pilosebaceous cysts on the face having the histopathological features of steatocystoma multiplex and eruptive vellus hair cysts. *Int J Dermatol.* 2005; 44: 861-863.
- Papakonstantinou E, Franke I, Gollnick H. Facial steatocystoma multiplex combined with eruptive vellus hair cysts: a hybrid? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 2051-2053.
- Marley WM, Buntin DM, Chesney TM. Steatocystoma multiplex limited to the scalp. *Arch Dermatol.* 1981; 117: 673-674.
- Kumakiri M, Yajima C. Eruptive steatocystoma multiplex of the scalp. *J Dermatol.* 1991; 18: 537-539.
- Belinchón I, Mayol M, Onrubia J. Steatocystoma multiplex confined to the scalp. *Int J Dermatol.* 1995; 34: 429-430.
- Park YM, Cho SH, Kang H. Congenital linear steatocystoma multiplex of the nose. *Pediatr Dermatol.* 2000; 17: 136-138.
- Rollins T, Levin RM, Heymann WR. Acral steatocystoma multiplex. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 396-399.
- Mortazavi H, Taheri A, Mansoori P, Kani ZA. Localized forms of steatocystoma multiplex: case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2005; 11 (1): 22.
- Almeida HL, Basso P. Linear unilateral steatocystoma multiplex. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23: 213-214.
- Lee D, Chun JS, Hong SK, Seo JK, et al. Steatocystoma multiplex confined to the scalp with concurrent alopecia. *Ann Dermatol.* 2011; 23: 258-260.
- Jain M, Puri V, Katiyar Y, Sehgal S. Acral steatocystoma multiplex. *Indian Dermatol Online J.* 2013; 4: 156-158.
- Martínez del Sel J, Gómez A, Sehtman A, González V, y colab. Esteatocistoma múltiple, variante popular facial: presentación de 4 pacientes. *Dermatol Argent.* 2013; 19: 188-193.
- Park J, Hwang SR, Kim DW, Kim JI, et al. Late onset localized steatocystoma multiplex of the vulva. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014; 80: 89-90.
- Adams B, Shwayder T. Steatocystoma multiplex. *Int J Dermatol.* 2008; 47: 1155-1156.
- Liatto de Nógalo A, Garlatti MI, Molina S, Romano S, y colab. Esteatocistoma múltiple. A propósito de un caso. *Arch Argent Dermatol.* 2007; 57: 23-25.
- González López MA, Rodríguez-Vigil T, Soler Sánchez T, Pérez Oliva N. Esteatocistoma múltiple: descripción de un caso de características atípicas. *Actas Dermosifiliogr.* 2000; 91: 521-524.
- Cabrera HN, Hermida MD, Griffla E, Civitillo C, y colab. Multiple cystic disease: K17 dysfunction? *Skinmed.* 2013; 11: 297-299.
- Rossi R, Cappugi P, Battini M, Mavilla L, Campolmi P. CO2 laser therapy in a case of steatocystoma multiplex with prominent nodules on the face and neck. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 302-304.
- Ferreira M, Balian MC, Sánchez Saizar C, Pellerano G, y colab. Tratamiento quirúrgico de la sebocistomatosis. *Act Terap Dermatol.* 2004; 27: 186-189.

“ Cuando ya no somos capaces de cambiar una situación, nos encontramos ante el desafío de cambiarnos a nosotros mismos. ”

Victor Frankl



Autor
/ Glorio, Roberto¹

El sistema "CRISPR/Cas9" en la edición del genoma

Palabras claves

Edición genómica,
Sistema CRISPR/Cas9.

RESUMEN

El sistema CRISPR/Cas9 constituye una técnica de ingeniería genética que aprovecha un proceso natural del sistema inmune bacteriano. Cuando el virus patógeno ingresa a a bacteria, se activa una maquinaria que corta secuencias del genoma del invasor y las integra en los sitios CRISPR del propio genoma bacteriano. Estas secuencias son luego transcritas a pequeños ARN, que a su vez se unen a endonucleasas bacterianas (Cas9 es una de ellas) para cortar el genoma de los patógenos invasores justamente en donde se encuentran esas mismas secuencias, y así desactivarlos.

De la misma manera que los programas de edición de textos, el sistema CRISPR/Cas9 es capaz de editar el genoma mediante un mecanismo que "corta y pega" secuencias de ADN. Se trata de una tecnología tan eficaz y poderosa que se ha difundido con rapidez entre los laboratorios de todo el mundo, como herramienta para entender la función de los genes y tratar enfermedades.

Educandonos. 2018; 6: 44-48.

¹ Profesor Regular Adjunto UBA. Doctor en Medicina UBA. Magister en Biología Molecular Médica UBA.

Correspondencia

Roberto Glorio
E-mail: glohaa@yahoo.com
Newbery 1733, piso 10, CABA, Argentina
Teléfono: (54-011) 4774 4768

La técnica de edición del mapa genético, hoy conocida como "sistema CRISPR/Cas9", surgió inicialmente a partir del trabajo de un microbiólogo de la Universidad de Alicante (España) *Francisco Juan Martínez Mojica*.

En 1989 dicho profesional se incorporó a un grupo de trabajo en la citada universidad y empezó su tesis doctoral focalizada en el microorganismo *Haloferox mediterranei*, que había sido aislado por su director de tesis en las salinas de Santa Pola.

La investigación de *Mojica* debía hallar los mecanismos moleculares que permiten a *H. mediterranei* adaptarse a los cambios en las concentraciones de sal.

El trabajo dio lugar al hallazgo en el genoma de este microorganismo, de secuencias en el ADN que se repiten a intervalos regulares, de función desconocida en la literatura científica de ese momento. Recién a mediados de los años 90, pudo comenzar a esclarecer para qué servían estas secuencias y lo pudo hacer al recurrir a la bioinformática y aprovechar que por fin se empezaban a publicar en las bases de datos los genomas completos de distintos microorganismos. Ello le permitió evidenciar que esas secuencias repetidas son muy abundantes en las bacterias lo que sugería un origen ancestral y una gran relevancia biológica (1).

Posteriormente en el 2003 pudo determinar que dichas secuencias repetidas forman parte del sistema inmune de los microorganismos, constituyen un mecanismo de defensa que le permite recordar a los enemigos y actuar contra ellos y además transmitir esa memoria a la siguiente generación. Inicialmente estas secuencias cortas que aparecían de forma repetitiva las nombró como *Short Regularly Spaced Repeats* (SRSR), para años más tarde acuñar el nombre con el que se las conoce hoy en día "CRISPR", que serían como como una especie de vacuna genética propia de los microorganismos.

El Dr. *Mojica* es actualmente Profesor Titular de la Universidad de Alicante y ha recibido el prestigioso "Premio Jaime I de Investigación" y por segundo año consecutivo ha sido nominado al premio Nobel (2).

Posteriormente, en el año 2007, un grupo de estudiantes universitarios de la Universidad de Carolina del Norte (EEUU), liderados por el Profesor Asociado de Ciencias de la Alimentación, *Rodolphe Barrangou* se interesaron

por un yogurt que cambiaba de sabor debido a que tenía un tipo de bacteria que era constantemente afectada por un virus (3). Al estudiar dicha situación detectaron que la propia bacteria tenía un mecanismo de defensa en el que era capaz de mantener un registro de los virus que la habían afectado y actuar contra ellos.

Es decir, que la bacteria podía identificar a través de su memoria las secuencias fallidas que consistían en secuencias específicas del ADN repetidas y espaciadas, y actuar contra ellas pero además podía transmitir esa memoria a la siguiente generación. Entonces, así comenzó la primera parte del "sistema CRISPR/Cas9", es decir con el hallazgo del mecanismo denominado "CRISPR" (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), en castellano "Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas".

La segunda parte de la técnica requería la posibilidad de trabajar sobre esa secuencia específica, lo que hicieron *Jennifer Doudna*, de la Universidad de California (UC) en Berkeley (EEUU) y *Emmanuelle Charpentier*, en aquel momento en la Universidad de Umea (Suecia), hoy en el Instituto Max Planck de de Biología de la Infección en Berlín (Alemania), quienes detectaron que una enzima que corta los ácidos nucleicos (nucleasa) llamada Cas9, tenía la propiedad de actuar como una "tijera molecular".

Conceptualmente entonces, el "CRISPR" permitía detectar la secuencia fallida en el genoma y la "Cas9" podía limpiar la zona en cuestión. En la naturaleza entonces, el sistema CRISPR/Cas 9 destruye a los invasores de los microorganismos a base de cortar su ADN; en concreto, la estructura "CRISPR" (las secuencias repetidas y los fragmentos de virus) funciona como guía, que lleva a las tijeras moleculares (la nucleasa Cas 9) a la región específica del ADN que se quiere seccionar.

La publicación de *Jennifer Doudna* y *Emmanuelle Charpentier* en la revista *Science* fue en junio de 2012 y en la misma se describía los componentes del sistema CRISPR-Cas9 de una bacteria (*Streptococcus pyogenes*) y se proponía su uso futuro como herramientas de edición genética (4).

La demostración efectiva de que el sistema CRISPR-Cas9 podía utilizarse para editar el genoma de células de mamífero fue realizada por el equipo de *Feng Zhang* del

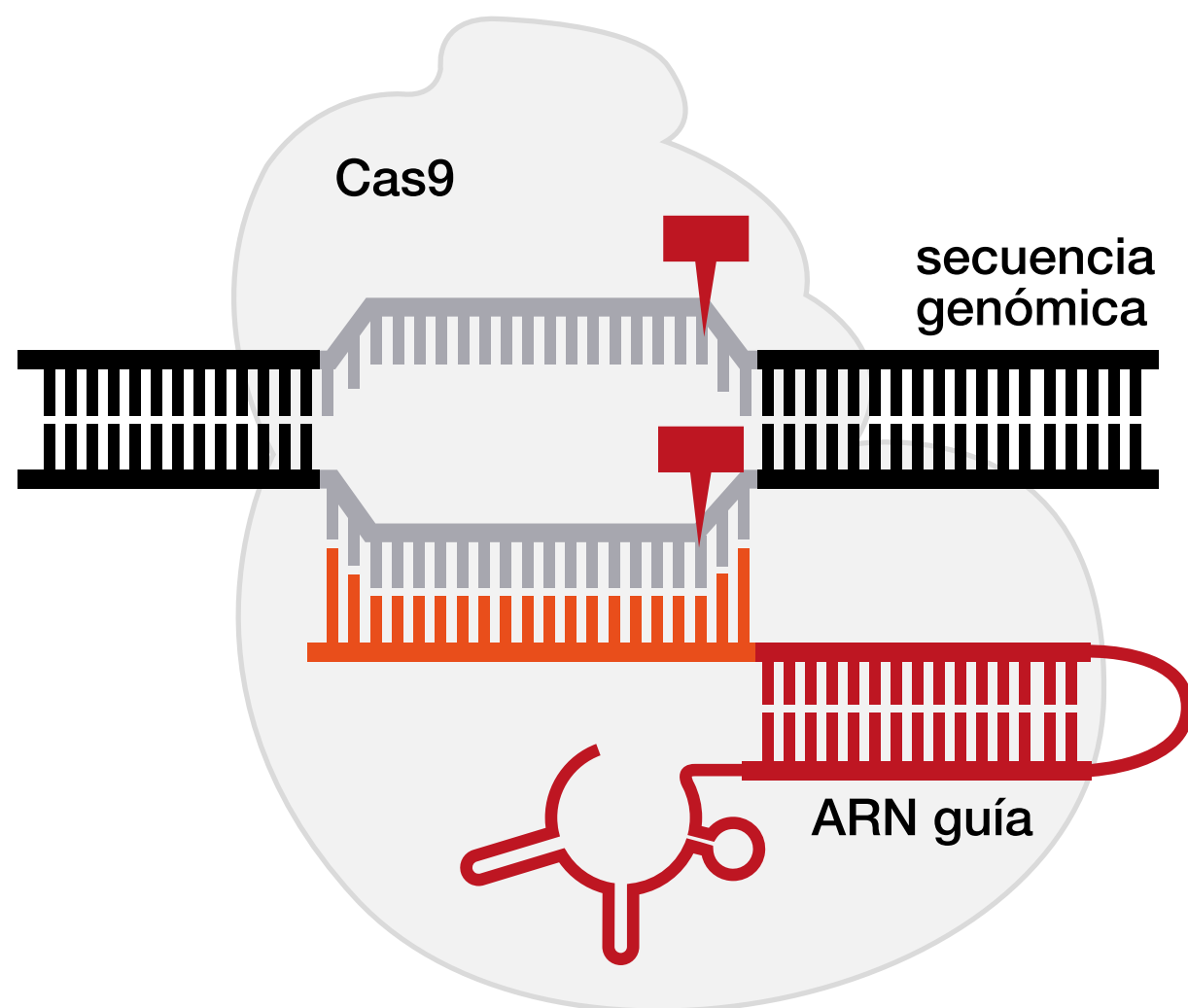


Figura 1. Componentes del sistema CRISPR/Cas9.

El sistema CRISPR/Cas9 está compuesto por la nucleasa Cas9 y un ARN guía que, por su secuencia, la direcciona hacia la región del genoma a editar. La nucleasa efectúa entonces dos cortes, uno en cada hebra de la doble hélice del ADN.

Fuente: En Giono LE adaptada de Doudna y Charpentier

Instituto BROAD-MIT de la Universidad de Harvard y el Instituto Tecnológico de Massachusetts (EEUU) a través de una publicación realizada en enero de 2013 (5).

Ello motivó en EEUU una lucha por la patente de la técnica dado que la UC Berkeley había realizado una solicitud de patente para la tecnología CRISPR en todo tipo de células (eucariotas y procariotas) en mayo de 2012 y por otra parte, el Instituto BROAD-MIT hizo lo propio en diciembre de 2012 pero a diferencia de UC Berkeley pagó para que su solicitud fuera evaluada más rápidamente (*fast-track*) y con ello consiguió que la Oficina de Patentes de EEUU les otorgara la primera patente CRISPR en abril de 2014, lo que motivó que la UC Berkeley, interpusiera una demanda en diciembre de 2015, al considerar que la patente del BROAD-MIT derivaba de las invenciones recogidas en su solicitud de patente, cuya disputa todavía no está resuelta.

En Europa la situación es diferente dado que en marzo del 2017 la Oficina Europea de Patentes otorgó una primera patente a Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier para el uso del sistema CRISPR-Cas9 en células y fuera de ellas, y posteriormente en marzo de 2018 se les otorgó una segunda patente para las aplicaciones derivadas de Cas9 inactivas y quiméricas, que no cortan el ADN pero que son capaces de llevar otras proteínas y funciones a sitios concretos del genoma. De manera que el conflicto legal por la patente del sistema CRISPR/Cas9 aún no está resuelto y obviamente la lucha se genera por la explotación de los enormes beneficios que se esperan de la aplicación de este sistema.

En el año 2017, el sistema CRISPR/Cas9 fue tapa de diarios y revistas en todo el mundo a raíz de un trabajo realizado por un equipo internacional de investigadores de la Universidad de Oregón (EE.UU) publicado en la revista *Nature* en el que se describió el uso de esta técnica de edición génica para corregir una mutación patogénica en docenas de embriones humanos viables (6).

Se han descrito, en diversas especies de microorganismos, varios tipos de sistemas CRISPR de variado grado de complejidad que permiten a sus portadores defenderse de virus y otros ADNs foráneos. Los componentes de este sistema son utilizados por los microorganismos para generar una especie de "catálogo" de los ADN virales con los que se encuentran.

Al producirse un segundo encuentro con el virus, los microorganismos realizan una copia de estas secuencias almacenadas (denominada "ARN guía") para reconocer a las moléculas de ADN invasor, dirigir a la nucleasa Cas9 y cortarlas para luego eliminarlas. Se trata, así, de un sistema inmune adaptativo. El estudio detallado de estos mecanismos permitió plantear la posibilidad de utilizarlo en otros sistemas celulares para guiar a la nucleasa Cas9 en forma específica hacia otras secuencias. Esto requirió una extensa labor de optimización para conseguir, por ejemplo, que la nucleasa bacteriana se dirigiera al núcleo de las células eucariotas (Figura 1) (7).

Cabe destacar que el argentino Luciano Maffarini, egresado como biotecnólogo de la Universidad de Rosario, forma parte del grupo de trabajo del chino Feng Zhang y conjuntamente con el español Francisco Martínez Mojica, la francesa Emmanuelle Charpentier y la estadounidense Jennifer Doudna ganaron en el 2017 el prestigioso Premio de Medicina e Investigación Biomédica del Albany Center.

En el año 2008, Maffarini conjuntamente con Erik Sontheimer realizó una contribución fundamental dado que demostró que el sistema CRISPR degrada el ADN y no el ARN como suponían las predicciones y esto es muy importante porque si CRISPR degradara ARN no serviría para introducir mutaciones en células humanas (8).

El sistema CRISPR/Cas9 constituye una técnica de ingeniería genética que aprovecha un proceso natural del sistema inmune bacteriano.

Tal vez una de las principales implicancias de la edición de genes con esta técnica es la posibilidad de usarla en terapia génica para tratar ciertas enfermedades.

La terapia génica, que se efectúa desde hace más de 30 años, se refiere a la introducción de genes específicos dentro de las células de pacientes para tratar determinadas condiciones o patologías, lo que se logra a través de la introducción de mutaciones en las células humanas.

Sin embargo, en este caso en particular se presentan dos obstáculos. El primero es metodológico, el segundo tiene que ver con su aplicación. Con respecto al primero, el sistema CRISPR/Cas9 funciona muy bien in vitro pero llevarlo a terapia génica es más complejo, lo que tiene que ver en gran parte, con el hecho de cómo hacer para que la secuencia modificada llegue a su objetivo (el gen blanco) en un organismo ya desarrollado. El segundo obstáculo tiene que ver con su aplicación dado que hay cuestiones éticas muy complejas, en principio debido a las limitaciones que tenemos en cuanto a lo que se conoce del genoma, su regulación y las funciones de los organismos con los que se va a trabajar y también por la posibilidad de tener blancos no deseados (off-targets) así como mosaicismos (9-11).

En otras palabras, el conocimiento que se tiene sobre el genoma humano no es suficiente para hacer lo que uno quiera y por otra parte cuando se trata de hacer una mutación en un sitio específico existe la posibilidad de que se mute a la vez algún otro gen que tenga una secuencia similar.

Sin embargo, los beneficios de la técnica son reconocibles y sobre todo pasan por la posibilidad de hacer edición de genomas en cualquier organismo (bacterias, eucariotas unicelulares, plantas y animales vertebrados e invertebrados) y además es una técnica relativamente sencilla de usar, dado que no es necesario tener aparatos sofisticados o técnicos muy especializados que las manejen.

A través del sistema CRISPR-Cas9 se puede detectar y seleccionar una secuencia fallida determinada de la cadena del ADN y, mediante una sustancia especial, puede corregir los puntos en falta y reconvertir la célula y transformarlo en un gen sano. Por ejemplo, se podría lograr que un embrión encaminado a complicaciones

se convierta en uno sano o hasta se podría evitar la predisposición natural ante ciertas enfermedades en vida. Se trata nada menos que de editar el propio mapa genético.

El abanico de posibilidades de la novedosa técnica parece inalcanzable. Ya se encuentran en desarrollo investigaciones con el fin de, por ejemplo, recuperar especies de animales extinguidas, alterar una cepa de levadura para transformar azúcar en biocombustible o hasta extirpar el virus HIV de células humanas infectadas, aisladas en un laboratorio (12,13).

La técnica recorta considerablemente el tiempo necesario hasta ahora para alterar el genoma a voluntad, y muchos se han referido a ella como la democratización de la edición genética porque ha colocado esta tecnología al alcance de cualquier laboratorio de biología molecular.

Referencias

1. Mojica FJ, Ferrer C, Juez G, Rodríguez Valera F. Long stretches of short tandem repeats are present in the largest replicons of the Archaea *Haloferax mediterranei* and *Haloferax volcanii* and could be involved in replicon partitioning. *Mol Microbiol.* 1995; 17: 85-93.
2. González Fernández A. Francisco Martínez Mojica y el sistema Crispr: la nueva revolución biotecnológica. *Sociedad Española de Inmunología.* 2018. Disponible en: <http://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/0/9/1097.pdf>
3. Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, et al. CRISPR Provides Acquired Resistance against Viruses in Prokaryotes. *Science.* 2007; 315: 1709-1712.
4. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science.* 2012; 337: 816-821.
5. Cong L, Ran FA, Cox D, Lin S, Barretto R, Habib N, Hsu PD, Wu X, Jiang W, Marraffini L, Zhang F. Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems. *Science.* 2013; 339: 820-823.
6. Ma H, Marti Gutierrez N, Park SW, Wu J, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature.* 2017; 548: 413-419.
7. Giono LE. CRISPR/Cas9 y la terapia génica. *Medicina.* 2017; 77: 405-409.
8. Marraffini LA, Sontheimer EJ. CRISPR Interference Limits Horizontal Gene Transfer in Staphylococci by Targeting DNA. *Science.* 2008; 322: 1843-1845.
9. Brookhouser N, Raman S, Potts C, Brafman DA. May I cut in? Gene editing approaches in human induced pluripotent stem cells. *Cells.* 2017; 6 (1): 5. doi: 10.3390/cells6010005.
10. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol.* 2013; 31: 397-405.
11. Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes. *Protein Cell.* 2015; 6: 363-372.
12. Ledford H. CRISPR, the disruptor. *Nature.* 2015; 522:20-24.
13. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, et al. Biotechnology. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science.* 2015; 348: 36-38.



Atopix

NACE LA FÓRMULA IDEAL PARA TRATAR LAS PIELES ATÓPICAS

GLICERINA

MANTECA DE KARITÉ

XYLITOL

NIACINAMIDA

ÁCIDO HIALURÓNICO

INHIBE Y DESTRUYE EL BIOFILM DE S. AUREUS

REGENERA LA BARRERA CUTÁNEA



ESPUMA DE LIMPIEZA 130ml



CREMA 150g



EMULSIÓN 200g

Cassará




Human Microbiome

Atopix

NACE LA FÓRMULA IDEAL PARA
TRATAR LAS **PIELES ATÓPICAS**
DESDE EL PRIMER DÍA DE VIDA




Cassará


Human
Microbiome