

EDUCANDO NOS

Año 2020, Volumen 6, Número 4 | Octubre, Noviembre, Diciembre 2020

Programa de Educación Médica Continua
de Archivos Argentinos de Dermatología

Año 2020, Volumen 6, Número 4
Octubre, Noviembre, Diciembre 2020.
Precio: \$400

**EDICIÓN EN TIEMPOS
DE PANDEMIA**

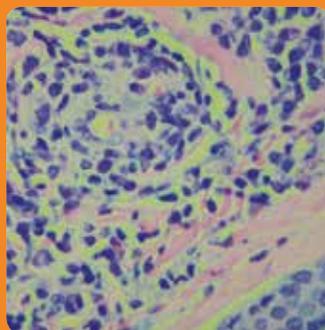

ARCHIVOS
Argentinos de Dermatología

www.archivosdermato.org.ar/educandonos/
info@archivosdermato.org.ar

ISSN 2683-8753



Estudio retrospectivo de Enfermedad de Injerto contra huésped



Las uñas en la enfermedad de Hailey Hailey

Granuloma anular como respuesta isotópica de Wolf



Heteroplasia ósea progresiva



Síndrome del nevo de Becker

Educando Nos

Programa de Educación Médica Continua de Archivos Argentinos de Dermatología



Sumario

Año 2020, Volumen 6, Número 4
Octubre, Noviembre, Diciembre 2020
ISSN 2683-8753

3

Editorial

La dermatología en la época de lo molecular

Glorio Roberto

4

Reglamento de publicación

Artículo de investigación

6

Estudio retrospectivo de Enfermedad de Injerto contra huésped

Gerez Eliana, et al.

Hosp. Interzonal General de Agudos General "San Martín", La Plata, Buenos Aires.

Series de casos

14

Las uñas en la enfermedad de Hailey Hailey

Cabrera Hugo, et al.

Consultorio privado.

Casos clínicos

18

Heteroplasia ósea progresiva

Martínez María, et al.

Hosp. Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", CABA.

24

Moluscos contagiosos gigantes y múltiples en paciente trasplantada renal

Garzon Diana, et al.

Hosp. General de Agudos "José María Penna", CABA.

30

Esteatocistoma múltiple

Díaz Diego, et al.

Laboratorio Neuquino de Dermatopatología, Neuquen.

36

Granuloma anular como respuesta isotópica de Wolf

Pacella María, et al.

Centro Dermatológico "Dr. Manuel María Giménez", Resistencia, Chaco.

40

Síndrome del nevo de Becker

Sanchez María, et al.

Hosp. "Teodoro Alvarez", CABA.

46

Sífilis primaria de presentación inusual

Inza Manuela, García Virginia, Garay Ileana Stella, Ruiz

Lascano Alejandro, Kurpis María

La nueva era en medicina

52

Tormenta de citoquinas en Covid-19:

Un modelo para entender mejor a las células madre

Genovese Jorge

58

Sustitutos cutáneos dermo-epidérmicos desarrollados por ingeniería de tejidos

Lorenti Alicia

Laboratorio Pablo Cassara.

Consejo Editorial

Directores:

Roberto Glorio

Ricardo Galimberti

Comité de redacción:

Carbia Sergio (Hospital General de Agudos "José M. Penna")

Forero Olga (Hospital de infecciosas "Francisco Muñiz")

Galimberti Gaston (Hospital Italiano de Buenos Aires)

Glikin Irene (Hospital General de Agudos "Dr. Enrique Tornú")

Madeo María (Hospital General de Agudos "Dr. Enrique Tornú")

Leiro Viviana (Hospital de infecciosas "Francisco Muñiz")

Perez Gabriela (Hospital General de Agudos "José M. Penna")

La dermatología en la época de lo molecular

Desde mediados del siglo XX se han desarrollado múltiples progresos tecnológicos aplicables al campo de la salud que han generado importantes avances en la medicina.

En particular, cabe destacar a la biología molecular que ha permitido entre otras cosas comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades así como el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas y la dermatología no escapa a ello.

Es de remarcar que el término biología molecular fue utilizado en 1938 por *Warren Weaver*, matemático y director del departamento de ciencias naturales de la Fundación Rockefeller. También es importante reconocer a *William Thomas Astbury* quien a partir de su estudio acerca de la estructura de las macromoléculas motivó que en 1945 se lo designara a cargo de la primera cátedra de Estructura Biomolecular en la Universidad de Leeds y fue el primer científico en denominarse biólogo molecular.

Muchos autores proponen que ello determinó el nacimiento de la biología molecular como área de conocimiento independiente. A posteriori es de destacar en 1952 la denominada “fotografía 51” obtenida por la química *Rosalind Franklin* que consistía en la imagen del ADN obtenida mediante difracción de rayos x, y por supuesto en 1953 el reconocimiento de la estructura molecular de los ácidos nucleicos efectuada por el biólogo *James Watson* y el físico *Francis Crick* que publicaron en la revista “Nature” un trabajo de 2 páginas que marcó el

hito fundamental sobre el que se cimentó el progreso de esta área del conocimiento.

La Biología Molecular, tal cual la conocemos hoy es una disciplina científica que tiene como objetivo el estudio de los procesos que se desarrollan en los seres vivos desde un punto de vista molecular. Básicamente tiene su preferencia en el comportamiento biológico de las macromoléculas (ADN, ARN, proteínas, etc.) dentro de la célula y a través de ello poder generar conocimiento.

La dermatología no ha resultado ajena al avance de esta disciplina, son ejemplo de ello los denominados tratamientos biológicos que ya permiten resolver y mejorar de manera notable muchas patologías que en otra época no tenían terapéutica.

Lamentablemente es común ver a dermatólogos sin formación específica hablar sobre el tema con un notable y evidente nivel de ignorancia por ello resulta alentador que existan cursos de posgrado básicos que por lo menos orienten acerca del tema y mucho mejor aún es que especialistas de trayectoria en el área nos ilustren y aporten su conocimiento tal como ocurre en esta publicación con los artículos del Dr. *Jorge Genovese* (Doctor y médico, Miembro del comité editorial de la revista “Journal of Stem Cell Research”) acerca de las “Células madre” y de la Dra *Alicia Lorenti* (Doctora y química, Jefe de área de terapias de avanzada en el Laboratorio Pablo Cassara) acerca de los “Sustitutos cutáneos dermoepidérmicos”. Muchas gracias por ello y a disfrutar del conocimiento de los que saben !

Roberto Glorio

Profesor Regular Adjunto UBA

Master en Biología Molecular UBA

Doctor en medicina UBA

* Reglamento de Publicación



GENERALIDADES

“Educandonos” es una revista trimestral (4 fascículos por año) elaborada por “Archivos Argentinos de Dermatología” que publica trabajos originales de temas referentes a la dermatología y especialidades afines así como también artículos de interés general vinculados con las distintas áreas de las Ciencias Biomédicas. La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los trabajos corresponde exclusivamente a los autores.

PROCESO DE ARBITRAJE

Todo manuscrito enviado a “Educandonos” para su publicación será sometido a la evaluación del Consejo Editorial el que evalúa (sin identificación de los autores) si cumple con las condiciones como para ser publicado, designándose como mínimo 2 árbitros para su análisis. Una vez efectuado se informará su dictamen (aceptación, aceptación con correcciones, no aceptación) a los autores del artículo, manteniendo el anonimato de los revisores. El orden de publicación de los trabajos queda a criterio del Consejo Editorial.

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.
- Clásico educativo.

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 e inglés. Máximo de 10 palabras.
- **Nombre y apellido completo de los autores** (hasta 8 por artículo). Con un superíndice identificar los datos académicos de cada uno. Institución de pertenencia (Dirección y teléfono).
- **Correo electrónico** del autor que recibirá las notificaciones.
- **Resumen:** en español e inglés (abstract). Extensión máxima 150 palabras. Evitar siglas, abreviaturas o citas bibliográficas.
- **Palabras clave:** En español e inglés (Keywords). Tres (3) como máximo.

Texto del artículo:

- **Artículo original de investigación:**
 - **Extensión:** mínimo de 6 páginas y máximo de 8 páginas.
 - **Estructura:** a) Introducción (Incluye problema y objetivos). b) Material y métodos. c) Resultados. d) Comentarios (Incluye conclusiones y discusión).
- **Caso Clínico:**
 - Extensión: mínimo de 4 páginas y máximo de 6 páginas.
- **-Estructura: a) Introducción. b) Caso clínico (hasta 3 casos) o Serie de casos . c) 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.

* Reglamento de Publicación



Referencias:

- Se aceptan hasta 20 como máximo.
- Se deben citar en el orden en que las menciona en el texto, mediante números arábigos (con superíndice), al final de la frase o párrafo en que se las alude.
- Las referencias consecutivas van 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”.
- 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 neutrofílica febril aguda (syndrome de Sweet) En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, et al. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 8ª edición. Ed Panamericana, Buenos Aires, 2014: 362-370.

- **Textos electrónicos:** se debe agregar lo siguiente: “Disponible en” y “Fecha de consulta”.

Figuras: (fotografías, dibujos, gráficos y esquemas)

- Se deben identificar cada uno de ellos 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. **No enviar las fotografías pegadas en Word.** La resolución de la imagen no será menor a 6 megapixels, preferentemente con cámara fotográfica ó cámara de celulares en alta resolución. El tamaño de cada imagen debe ser, como mínimo, de 2500 píxeles de ancho por lo que dé de alto, para poder llegar a la mejor resolución.

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. Se debe describir la fuente (ej. elaboración propia o cita de su procedencia).

SECCIONES

“La nueva era en medicina”, “Una invitación a pensar”, “Actualización del tema”

- **Primera página:** Ver descripción precedente.
- **Texto del artículo:** -Extensión: mínimo de 4 páginas y máximo de 6 páginas.
- **Estructura:** Organización libre. Se pueden utilizar subtítulos.
- **Referencias:** Ver descripción precedente.
- **Figuras:** (fotografías, dibujos, gráficos y esquemas) y Cuadros (tablas): Ver descripción precedente. Se aceptarán hasta 4 como máximo.

Envío de casos: info@archivosdermato.org.ar

Estudio retrospectivo de Enfermedad injerto contra huésped

Retrospective study of Graft-versus-host-disease

Fecha de recibido: 14/05/20 / Fecha de aceptado: 4/09/20

Resumen

Introducción: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) puede desarrollar múltiples complicaciones que se manifiestan en piel, entre ellas, la enfermedad injerto contra huésped (EICH). **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron 21 pacientes con TCPH alogénico, desde enero a diciembre del 2019 en nuestro hospital. Los objetivos consistieron en determinar el porcentaje de pacientes trasplantados alogénicos que desarrollaron EICH y describir sus manifestaciones cutáneas, tratamiento y evolución. **Resultados:** De 21 pacientes trasplantados, 14 (67%) desarrollaron EICH (3 aguda, 9 crónica y 2 ambas formas). De la EICH aguda se encontraron las variantes hiperaguda, clásica y aguda tardía, con 80% de afectación cutánea. De los casos de EICH crónica, se evidenciaron las formas clásica y de superposición, con un 82% de compromiso cutáneo. El tratamiento de primera línea fueron los corticoides sistémicos. **Conclusiones:** En el presente estudio se observó un alto porcentaje de compromiso cutáneo en ambas formas de EICH, y se muestran formas de presentación clínica inusuales.

Abstract

Background: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) can develop several complications that manifest in the skin, including graft-versus-host disease (GVHD). **Objective.** To determine the percentage of allogeneic transplanted patients who developed GVHD, describe its cutaneous manifestations, treatment and evolution. **Material and Methods:** A retrospective descriptive study was carried out in which 21 patients with allogeneic HSCT were included, from January-2019 to December-2019 in our hospital. The objectives were to determine the percentage of allogeneic transplanted patients who developed GVHD and describe its cutaneous manifestations, treatment and evolution. **Results:** Of 21 transplanted patients, 14 (67%) developed GVHD (3 acute, 9 chronic and 2 both forms). From the acute GVHD, the hyperacute, classic and late acute variants were found, with 80% of skin involvement. Of the cases of chronic GVHD, the classic and overlapping forms were evidenced, with 82% of cutaneous compromise. The gold standard treatment were systemic corticosteroids. **Conclusions:** In the present study, a high percentage of skin involvement was observed in both forms of GVHD, and unusual forms of clinical presentation were shown.

Educandonos. 2020; 6 (4): 06-12.

¹ Jefa de residentes de dermatología *

² Instructora de residentes de dermatología *

³ Residente de dermatología *

⁴ Jefa de consultorio de dermatología *

⁵ Jefa del Servicio de dermatología *

⁶ Jefe de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea *

* Servicio de Dermatología. Hospital Interzonal General de Agudos General José de San Martín de La Plata. La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Autores

/ Gerez Eliana Maribel ¹

/ Miraglia Eugenia ²

/ Olivares Blanco Sofia ³

/ Dauría Florencia ³

/ Gómez María Amalia ³

/ Arena Gabriela Laura ⁴

/ Maradeo María Roxana ⁵

/ Yantorno Sebastián ⁶

Palabras claves

Enfermedad injerto contra huésped, Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, Manifestaciones cutáneas.

Keywords

Graft-versus-host disease, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Cutaneous manifestations.

Correspondencia

Gerez, Eliana Maribel.

E-mail: eli_gerez@hotmail.com

Dirección: Calle 44 n° 361 C.P. 1900.

La Plata. Buenos Aires, Argentina.

Teléfono: (+54 381) 526 9967.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un tratamiento muy difundido, que consiste en la administración de células madre para reemplazar el sistema hematopoyético del receptor.¹ Según el donante, el TCPH se clasifica en autólogo, singénico y alogénico.² Este último desarrolla en un 40-60% una complicación importante que es la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), que ocasiona hasta un 15% de mortalidad.³⁻⁵ La EICH se clasifica en aguda o crónica, y éstas a su vez se subclasifican (Tabla I). En la EICH aguda la piel suele ser una de las primeras en comprometerse, y se presenta clásicamente con una tríada de exantema, diarrea y niveles elevados de bilirrubina, cuya severidad se determina en grados (I-IV) de acuerdo a los criterios de Seattle Glucksberg.^{3,5,6}

La EICH crónica puede presentar un gran espectro de manifestaciones clínicas, con compromiso cutáneo y mucoso en la mayoría de los casos. Dichas lesiones se clasifican en cuatro tipos: diagnósticas, distintivas, inespecíficas y comunes, de las cuales las diagnósticas son suficientes por sí mismas para arribar al diagnóstico, sin necesidad de confirmación histológica.⁷ Los otros órganos diana son el hígado, pulmón, tracto gastrointestinal, articulaciones y fascias.⁸ En cuanto al tratamiento, los glucocorticoides constituyen el gold standard y no existe a la fecha evidencia de otro tratamiento de primera línea que sea superior.^{4,5} El hospital San Martín de La Plata se encuentra habilitado como uno de los centros de trasplante de médula ósea del país. Al ser el trasplante alogénico uno de los que más ocasiona la enfermedad de injerto contra huésped, nos planteamos como objetivo conocer las características epidemiológicas de dicha población, y describir las manifestaciones cutáneas de todos aquellos que desarrollaron EICH, su terapéutica y evolución.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron 21 pacientes ≥ 15 años de edad, con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos del Hospital San Martín de La Plata entre enero de 2019 y diciembre de 2019. Se obtuvieron las historias clínicas de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea y del servicio de Dermatología. El diagnóstico de EICH de los pacientes debió ser realizado por médicos dermatólogos y/o hematólogos durante su internación o en consultorios externos del hospital.



Figura 1. A y B. Lesiones purpúricas que progresaron a desprendimiento cutáneo extenso en EICH hiperaguda. C. Compromiso plantar por EICH.

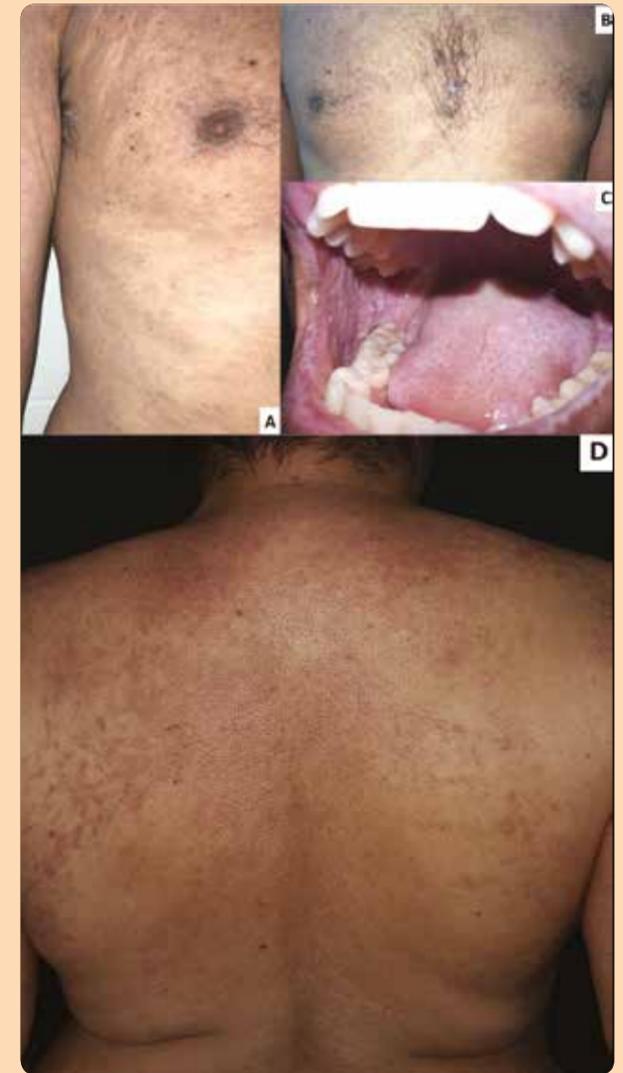


Figura 2. A, B y C. Lesiones liquenoides cutáneo mucosas. D. Lesiones símil queratosis pilaris de la EICH.



Figura 3. A y B. EICH esclerodermiforme generalizada con lesiones ampollares tensas en glúteos. C. Lesiones faciales símil vitiligo.

RESULTADOS

De los 21 pacientes con TCPH de tipo alogénico, 14 (67%) desarrollaron EICH, y de éstos, el 81% presentó compromiso cutáneo. Las características de todos los pacientes estudiados se muestran en la Tabla II. De los 14 pacientes con EICH, 3 (21%) desarrollaron únicamente la forma aguda, 9 (64%) la crónica, y 2 (14%) presentaron tanto la forma aguda como la crónica de manera consecutiva, no simultánea a lo largo del seguimiento, motivo por el cual se las cuantificaron por separado para su análisis (Tabla III). De los 5 casos de EICH aguda se encontraron 3 presentaciones clásicas, 1 hiperaguda, y 1 aguda tardía. La afectación cutánea estuvo presente en 4 casos (80%), al igual que el compromiso sistémico (intestinal y/o hepático). Las manifestaciones cutáneas encontradas fueron: 2 exantemas maculopapulares eritematosos de localizaciones típicas, 1 caso con eritema facial y palmoplantar acompañado de prurito, y 1 presentación símil necrólisis epidérmica tóxica (NET) que fue un caso de EICH hiperaguda.

La biopsia cutánea se llevó a cabo en 3 casos (75%), corroborando el diagnóstico. Hubo un caso con afectación intestinal grave, sin compromiso cutáneo, cuya biopsia fue intestinal y resultó compatible con EICH. De los 11 casos de EICH crónica, se encontraron 9 variantes clásicas y 2 de superposición. El compromiso

en piel se observó en 9 pacientes (82%), el hepático en 7 casos (64%), y el pulmonar en 4 (36%). Además, hubo 6 pacientes (55%) con afectación de mucosa ocular y 8 (73%) con compromiso de mucosa oral: 4 símil liquen plano, y el resto presentó xerostomía. Las manifestaciones cutáneas de EICH crónica consistieron en: 2 casos símil liquen plano, 2 esclerodermiformes, y 3 presentaciones poiquilodérmicas. Las 2 variedades clínicas de superposición se presentaron con exantema maculopapular eritematoso en cara y tronco, acompañado de compromiso pulmonar en un caso, y hepático y pulmonar en el otro. Además, en 3 pacientes se hallaron lesiones inespecíficas acompañantes tales como queratosis pilaris, hipo e hiperpigmentación. Se destacó en uno de los casos con variedad esclerodermiforme, lesiones faciales símil vitiligo y alopecia cicatrizal, además de la aparición de ampollas sobre piel esclerosada durante el transcurso de su enfermedad. El compromiso ungueal se observó en 2 pacientes, con estrías longitudinales marcadas. La biopsia de piel se realizó en 9 casos (82%).

El tratamiento de la EICH estuvo determinado de acuerdo al grado de compromiso tanto en piel como a nivel de otros órganos. La terapia fue sistémica en 12 pacientes (86%), y los fármacos utilizados al inicio fueron los glucocorticoides en el 100% de los casos. Hubo 3

casos de pacientes no respondedores tratados con imatinib, fototerapia PUVA, fotoféresis extracorpórea (FEC) y ruxolitinib. Dentro de los tratamientos tópicos se usaron emolientes, corticoesteroides de alta y mediana potencia, gotas oftálmicas, saliva artificial, entre otros, según el órgano afectado. Del total de trasplantados alogénicos incluidos se reportaron 4 decesos (19%), y se evidenció un caso con recaída postrasplante.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se encontró una incidencia ligeramente mayor de pacientes con EICH (67%), comparado con lo descrito por la bibliografía que lo ubica hasta en el 60% de los trasplantados.⁵ Además, se observó que la piel fue uno de los órganos más comprometidos, con una afectación similar en ambas formas clínicas (80%). Esto difiere de las estadísticas publicadas que indican que la piel se compromete más en la EICH crónica que en la aguda (85 vs 75%).⁴ La incidencia de EICH aguda en esta serie (24%), coincide con la mayoría de los estudios, que la ubica entre el 20-40% de los alo-trasplantados histoidénticos.⁴ A pesar de ser una muestra pequeña de pacientes, se pudo observar una gran variedad de presentaciones clínicas. Tal es el caso de los 2 pacientes con exantemas morbiliformes que afectaron típicamente la cara, región retroauricular, cuello y tronco superior, localizaciones ampliamente descritas en la literatura.^{3,5,9} Se encontró un caso que presentó únicamente eritema facial leve con marcado eritema palmoplantar (Foto 1). Este último puede ser asintomático o acompañarse



Figura 4. Variedad de superposición. A. Eritema facial característico de EICH aguda. B. Esclerosis de ambos brazos propios de la EICH crónica.

de sensación urente, prurito e incluso alodinia, por lo que debe diferenciarse de las reacciones a agentes quimioterápicos, tales como la eritrodisestesia palmoplantar, o lairingometaplasia escamosa ecrina.^{3-5,8,9}

Por último, se encontró una variedad hiperaguda de EICH que inició a los 12 días postrasplante, con exantema eritematopurpúrico y despegamiento cutáneo extenso símil NET, con gran compromiso palmoplantar y mucoso, acompañado de marcada afectación sistémica, que histológicamente se correspondió con un grado IV de severidad (Fig. 1). Esta inusual forma de presentación hiperaguda es sumamente grave, y se presenta antes de los 14 días postrasplante, a diferencia de la aguda clásica que lo

Tabla 1. Clasificación de EICH aguda y crónica

	Aparición de síntomas de EICH	Manifestaciones de EICH aguda	Manifestaciones de EICH crónica
EICH aguda			
EICH aguda clásica	≤100 días postrasplante	Sí	No
EICH persistente, recurrente o aguda tardía	>100 días postrasplante	Sí	No
EICH crónica			
EICH crónica clásica	Sin límite de tiempo	No	Sí
Síndrome de superposición	Sin límite de tiempo	Sí	Sí

hace luego de dicho periodo, posterior al injerto de neutrófilos (5,10). Resulta difícil distinguirla de la NET dada su similitud clínica, motivo por el cual autores como Byun *et al* proponen como pista diagnóstica el mayor compromiso facial y palmoplantar en la EICH.¹¹ Está informado el pronóstico sombrío de esta variedad, como lo ocurrido con nuestra paciente que tuvo un desenlace fatal a los pocos días de iniciado el cuadro.^{9,10} **Es importante destacar que el grado IV de la EICH es infrecuente (2%) y puede manifestarse en el periodo correspondiente a una EICH aguda clásica, una hiperaguda como la recién descrita, o en casos de agudas tardías, tal como lo reportado por Goyal *et al* en un paciente a los 20 meses postrasplante, en contexto de suspensión reciente de inmunosupresores.¹² No se observó compromiso en pliegues cutáneos, a pesar de estar descrito como un hallazgo de EICH aguda por De Diego *et al*. Cabe mencionar que dicha autora lo describió predominantemente en niños, población no incluida en el presente trabajo.³**

El compromiso de la mucosa oral se encontró en un solo paciente, ya que es poco frecuente, y se reporta en casos graves, resultando indistinguible clínicamente de la mucositis.^{5,9} **Cabe señalar que el diagnóstico definitivo de EICH aguda es difícil, ya que puede confundirse fácilmente con otras entidades con las que comparte manifestaciones clínicas e incluso histológicas, tales como exantemas por drogas y virales. Es así que la biopsia continúa siendo tema de debate, y la alta sospecha estará dada principalmente por el compromiso concomitante de otros órganos, con afectación de piel en sitios típicos.³ La EICH crónica tuvo una incidencia del 52%, que también se halló en el rango descrito en otras series, que la ubican entre un 30-70%.⁴ Las manifestaciones cutáneas se presentan típicamente de dos formas, liquenoides y esclerodermiformes (símil morfea, liquen escleroso y esclerosis sistémica), las cuales son consideradas lesiones “diagnósticas”, aunque son capaces de simular dichas patologías autoinmunes u otras inflamatorias frecuentes.^{5,8,9} Los 2 casos encontrados de presentación liquenoide comprometieron tronco y uno de ellos la región preesternal, (Fig. 2). Estas localizaciones son diferentes del liquen plano clásico, dato orientador para diferenciarlo de esta patología según refiere Strong *et al*.⁵ Dentro de las formas esclerodermiformes se destacó una forma inusual**

de presentación ampollar y símil vitiligo, ocurridas en un mismo paciente (Fig. 3). Se trató de un caso que presentó ampollas tensas sobre sus placas de esclerosis en ambas regiones glúteas, y máculas acrómicas en cara. Las lesiones ampollares son infrecuentes, y fueron descritas por autores como del Pozo, que a diferencia de nuestro caso, mostró una paciente con ampollas tensas de novo, que luego evolucionó a una forma esclerodermiforme de EICH.¹³

Por otro lado, las máculas acrómicas de nuestro paciente correspondieron a lesiones despigmentadas (símil vitiligo) de la EICH, consideradas “distintivas” y que requieren biopsia confirmatoria.^{5,7} Éstas deben diferenciarse del vitiligo, ya que se conoce la asociación con esta patología, y existen publicaciones como la de Galvez *et al* que la describió en un niño con EICH esclerodermiforme. Según este autor, este hecho podría explicarse por la aparición de autoanticuerpos que serían los responsables de desencadenar este tipo de enfermedades autoinmunes.¹⁴ También se presentó un caso símil esclerosis sistémica (ES), que tenía afectación de ambos antebrazos, con marcada induración cutánea (Fig. 4). A diferencia de la ES, en estos casos el fenómeno de Raynaud y la esclerodactilia son inusuales.^{5,9}

Las otras lesiones diagnósticas son las poiquilodérmicas, de las cuales reportamos 3 casos, y los 2 pacientes con superposición combinaron manifestaciones clínicas de EICH aguda y crónica (Fig. 4). En cuanto a la afectación mucosa, pueden comprometerse la oral, ocular y genital.⁸ Esta última localización no fue evidenciada en el presente estudio, mientras que las otras dos se afectaron en la mayoría de los pacientes. Por último, es importante señalar que el compromiso ungueal encontrado en uno de nuestros pacientes, se describe como parte de la patología, y las alteraciones posibles incluyen: distrofia, estrías longitudinales, onicólisis, pterigium e incluso onicomadesis.⁷ **La mayoría de las biopsias de piel fueron efectuadas en la EICH crónica. Este tema continúa siendo de debate, y un consenso europeo basado en encuestas concluyó en un 88% que es mandatorio realizarla en la forma crónica, mientras que un 62% acordó que es necesaria en la EICH aguda.¹⁵ Sin embargo, el diagnóstico es clínico, y la biopsia nunca debe retrasar la conducta terapéutica.⁴**

El tratamiento corticoideo fue el más utilizado en este estudio. Además, en la variante esclerodermiforme de EICH crónica se utilizó la fototerapia PUVA, con mejoría parcial en piel. Hubo dos pacientes refractarios a corticoides, en los que se utilizó Imatinib con buena evolución en un caso, y mala respuesta en otro, por lo que actualmente se encuentra realizando FEC con buena respuesta cutánea. Es importante señalar que la fotoféresis se plantea como una excelente alternativa, señalada por Sakellari *et al* como segura y efectiva, y que podría considerarse según estos autores desde el inicio del tratamiento de la EICH, antes de que se establezca un daño irreversible.¹⁶ Si bien se trata de una población pequeña de pacientes, hubo una incidencia ligeramente mayor de EICH que en las series publicadas en la literatura. En el presente trabajo se destacó el gran porcentaje de compromiso cutáneo de esta patología, y se describieron casos con presentaciones infrecuentes y atípicas. Se resalta la importancia de conocer las manifestaciones clínicas de esta entidad, así como su espectro de manifestaciones cutáneas, para realizar un diagnóstico y tratamiento precoces.

Tabla 2. Características de los pacientes receptores de TCPH alogénico

Pacientes receptores de TCPH (n=21)	
Tipo de trasplante	
Relacionado histoiéntico	18 (86)
Relacionado haploidiéntico	3 (14)
Fuente de obtención de CPH*	
Sangre periférica	19 (90)
Médula ósea	2 (10)
Patología de base previa TCPH**	
Leucemia mieloide aguda	8 (38)
Leucemia mieloide crónica	5 (24)
Leucemia linfocítica aguda	4 (19)
Aplasia medular	2 (9,5)
Síndrome mielodisplásico	2 (9,5)
Sexo	
Maculino	13 (62)
Femenino	8 (38)
Edad	
Media (± DS)	34 ±12
* CPH: células progenitoras hematopoyéticas	
** TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	
Datos expresados como N (%)	

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de pacientes con EICH

Paciente N°	Tipo de EICH	Variedad clínica	Manifestación cutánea	Afectación mucosa	Compromiso sistémico	Biopsia
1	AGUDA y CRÓNICA	Clásica (en ambas formas)	AGUDA: exantema localización típica CRÓNICA: esclerodermiforme; vitiligo like con ampollas	Símil liquen plano oral, xerostomía, xeroftalmía	Sí. AGUDA: intestinal CRÓNICA: no	Sí, cutánea (ambas formas)
2	AGUDA	Hiperaguda*	Símil NET. Desprendimiento cutáneo extenso	Lesiones erosivas orales extensas	Sí, intestinal	Sí, cutánea
3	CRÓNICA	Clásica	Lesiones liquenoides	No	Sí, hepático	Sí, cutánea
4	CRÓNICA	Clásica	No	Xerostomía, xeroftalmía	Sí, hepático y pulmonar	No
5	AGUDA y CRÓNICA	Clásica (en ambas formas)	AGUDA: exantema localización típica CRÓNICA: símil esclerosis sistémica	Xerostomía y queratitis severa ocular	Sí. AGUDA: intestinal y hepático CRÓNICA: hepático y pulmonar	No en aguda, sí en crónica (piel)

Paciente N°	Tipo de EICH	Variedad clínica	Manifestación cutánea	Afectación mucosa	Compromiso sistémico	Biopsia
6	CRÓNICA	Clásica	Sí, poiquilodérmica	Xerostomía, símil liquen plano oral	Sí, hepático	Sí, cutánea
7	AGUDA	Clásica	No	No	Sí, intestinal	Sí, intestinal
8	AGUDA	Tardía	Eritema facial y en palmas.	No	No	Sí, cutánea
9	CRÓNICA	Clásica	Erupción liquenoide, xerosis	Xerostomía, xeroftalmía	Sí, hepático	Sí, cutánea
10	CRÓNICA	Superposición	Exantema localización típica, facial y palmo-plantar	Xeroftalmía	Sí, hepático	Sí, cutánea
11	CRÓNICA	Clásica	Poiquilodérmica, xerosis	No	No	Sí, cutánea
12	CRÓNICA	Superposición	Exantema localización típica	Símil liquen plano oral, xeroftalmía	Sí, hepático y pulmonar	Sí, cutánea
13	CRÓNICA	Clásica	Poiquilodérmica, queratosis pilaris like	Símil liquen plano oral	No	Sí, cutánea
14	CRÓNICA	Clásica	No	Xerostomía	Sí, pulmonar	No

* La variedad *Hiperaguda* corresponde a una forma especial de presentación no incluida en la clasificación clásica de EICH.

Referencias

- Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, et al. Indications for allo- and auto- SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50: 1037-1056.
- Aguirre MA, Bancheri A, Basquiera AL, Barrales J, et al. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Sociedad Argentina de Hematología, *Guías de diagnóstico y tratamiento 2019*. Fecha de consulta: 28 de abril de 2020. Disponible en línea: <http://www.sah.org.ar/docs/2019/Trasplante_de_celulas_progenitoras_hematopoyeticas.pdf>.
- De Diego MC, Stringa M, Eimer L, Suar L, et al. Enfermedad injerto contra huésped aguda y sus manifestaciones cutáneas: estudio retrospectivo en pacientes con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. *Dermatol Argent*. 2013; 19: 26-33.
- Moreno DF, Cid J. Enfermedad del injerto contra el receptor. *Med Clínica*. 2019; 152: 22-28.
- Strong Rodrigues K, Oliveira Ribeiro C, de Abreu Fiuza S, Knobler R. Cutaneous graft- versus- host- disease: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19: 33-50.
- Canninga-van Dijk MR, Sanders CJ, Verdonck LF, Fijnheer R, et al. Differential diagnosis of skin lesions after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology*. 2003; 42: 313-330
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft- versus- host- Disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 389-401
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft versus host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11: 945-956
- Stringa MF. Enfermedad de injerto contra huésped cutánea en el trasplante alogénico de médula ósea. *Dermatol Argent*. 2010; 16: 252-261.
- Saliba RM, de Lima M, Giral S, Andersson B, et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood*. 2007; 109: 2751-2758.
- Byun HJ, Yang JI, Kim BK, Cho KH. Clinical differentiation of acute cutaneous graft versus host disease from drug hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 726-732.
- Goval PKK, Xu S, Choi J. Delayed presentation of toxic epidermal necrolysis-like cutaneous acute graft-versus-host disease in the setting of recent immunosuppressant discontinuation. *Dermatol Online J*. 2017; 23 (10). Fecha de consulta: 13 de abril de 2020. Disponible en línea: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29469783>
- Del Pozo J, García Silva J, Yebra Pimentel M. Lesiones ampollasas con forma de presentación de una enfermedad de injerto contra huésped crónica. *Actas Dermosifiliogr*. 2008; 99: 803-807.
- Gálvez K, Muñoz P, Vera V, Arce C, et al. Enfermedad injerto contra huésped cutánea crónica tipo vitiligo. Caso clínico. *Rev chil pediatr*. 2018; 89: 113-117.
- Hillen U, Hausermann P, Massi D, Janin A, et al. Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 948-954.
- Sakellari I, Gavrilaki E, Batsis I, Mallouri D, et al. Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: Prospective single-center study. *J Clin Apher*. 2018; 33: 654-660.

MODULCASS

IMIQUIMOD 5%

EL IMIQUIMOD LÍDER EN DERMATOLOGÍA

CON ÁCIDO ISOSTEÁRICO AL 30%

VEHÍCULO DESARROLLADO A BASE DE POLÍMEROS ACRÍLICOS

SISTEMA DE CONSERVANTES DE ALTA EFICIENCIA

ÚNICO
10 grs.



LA FÓRMULA MÁS AVANZADA

Cassará

Las uñas en la Enfermedad de Hailey-Hailey

Nails in hailey-hailey disease

Fecha de recibido: 5/08/20 / Fecha de aceptado: 1/10/20

Autores

/ Cabrera Hugo¹
/ Mohr Yanina²
/ Griffa Elba²
/ Hermida Maria Daniela²
/ Carriquiri Maria Fernanda²
/ Sánchez Graciela³

Palabras claves

uñas, pénfigo familiar benigno, enfermedad de hailey-hailey.

Keywords

nails, familial benign pemphigus, hailey-hailey disease.

Resumen

La enfermedad de Hailey-Hailey o Pénfigo Familiar Benigno es una genodermatosis ampollar autosómica dominante poco frecuente; de ella se conocen muy bien sus rasgos cutáneos, pero no tanto las características ungueales. En las uñas se reportan las estrías blancas longitudinales como la afectación típica y de mayor frecuencia. Nosotros presentamos dos casos de onicolisis y onicomadesis como alteraciones ungueales de esta patología y que constituyeron en estos casos la clave diagnóstica de esta enfermedad.

Abstract

Hailey-Hailey Disease or Familial Benign Pemphigus is an uncommon bullous autosomal dominant genodermatosis. The cutaneous features are well recognized, but it doesn't happen the same with the nail's characteristics. Longitudinal white bands are the typical and most frequent reported affection. We present two cases of onycholysis and onychomadesis as nail changes of this pathology, which became in these cases the diagnosis key of this disease.

Educandonos. 2020; 6 (4): 14-16.

¹ Profesor Emérito en dermatología, Facultad de Medicina. UBA.*

² Médica especialista en dermatología.*

³ Médica especialista en dermatopatología.*

*Consultorio Privado. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

El pénfigo familiar benigno o Enfermedad de Hailey-Hailey es una enfermedad ampollar de baja incidencia que suele iniciarse en la edad adulta y que compromete mayoritariamente las zonas de pliegues de forma bilateral.

Si bien las faneras no están alteradas en muchos de los pacientes, ocasionalmente pueden encontrarse en ellas algunas características distintivas que puedan ser la clave del diagnóstico de esta patología tal como sucedió en los dos casos que presentamos.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: mujer de 18 años, que consultó por onicolisis de uñas de dedos mayores de pies luego de caminata religiosa de más de 65 km. (fig. 1) Al examen clínico se observaron erosiones diseminadas en tronco y miembros, discretas en número, con predominio en zona submamaria, de algunos meses de evolución. (fig. 2) Prurito leve. El estudio histopatológico de lesión de axila derecha reveló acantolisis suprabasal, compatible con enfermedad de Hailey-Hailey. En su evolución presentó onicomadesis, con crecimiento de nuevas faneras sanas.

Caso 2: mujer de 27 años que consultó por onicolisis recidivante de los pies y por una dermatosis de 7 años de evolución constituida por lesiones erosivas en placas a nivel de axilas y pliegues submamaros e intermamaros, que a nivel de abdomen e ingles se hacían figuradas con borde descamativo eritematoso. (fig. 3) Prurito y ardor. Evolución por brotes. En uñas de pies se observó onicolisis en 4to dedo pie izquierdo. (fig. 4) Refirió ser jugadora de tenis y haber tenido onicomadesis de hallux en una oportunidad. La histopatología de lesión de abdomen evidenció acantolisis y disqueratosis compatible con enfermedad de Hailey-Hailey. (fig. 5) El estudio micológico fue (-). Tuvo una respuesta parcial a eritromicina, corticoides sistémicos y tracrolimus tópico.

COMENTARIOS

La enfermedad de Hailey-Hailey o pénfigo benigno familiar es una genodermatosis hereditaria autosómica dominante, debida a la mutación del gen *ATP2C1*, lo que afecta la función de las ATPasas calcio-dependientes, cuya función es el secuestro de calcio en el aparato de Golgi. Esta desregulación del calcio intracelular provoca una acantolisis suprabasal, que



Figura 1. Onicolisis ambos Halluxes



Figura 2. Erosiones submamarias.



Figura 3. Lesiones "dermatofitoides" en ingles

Correspondencia

Yanina Mohr.
E-mail: dramohr@gmail.com
Dirección: Almagro 1402 Barrio Privado
Campos de Alvarez UF 235, Buenos Aires
Teléfono: (+54 11) 57568696



Figura 4. Onicosis 4to dedo.

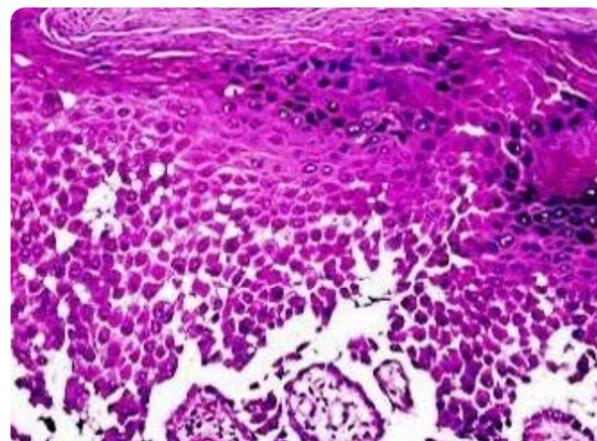


Figura 5. (H&E 100 X) Acanthisis y disqueratosis

clínicamente determina ampollas, vesículas y erosiones, e histológicamente despegamientos suprabasales con las células acantolíticas dispuestas horizontalmente dando el aspecto de “pared de ladrillos derrumbada”. También suele verse disqueratosis, e infiltrados linfocíticos en dermis. La inmunofluorescencia no detecta anticuerpos antidesmosomales. Habitualmente las lesiones cutáneas son simétricas en áreas intertriginosas, especialmente axilas, la mayoría con aspecto de fisuras paralelas, que confluyen en placas, como vemos en nuestro paciente número 1. Suele existir prurito y dolor. Existen variantes raras, como la “forma dermatofitoide”, con las lesiones que se extienden a tronco, especialmente anterior, dispuestas de manera arciforme, haciendo figuras serpiginosas, con descamación (forma tricofitoide de Chevalier)¹; esto lo vemos en nuestro caso 2. También se describen variantes unilaterales y lineales, como sería el llamado “nevo corniculatus”.² La evolución es crónica, con brotes recurrentes, a menudo determinados o exacerbados por la exposición al sol, calor, transpiración y fricción. Como complicaciones se describen la coexistencia con el virus del herpes simple tipo 1 (“eczema herpético”), y la posible, aunque rara, aparición de carcinomas espinocelulares.

Es una enfermedad recalcitrante, que comienza en la juventud con un curso en crónico y recurrente. Como tratamiento se han ensayado múltiples esquemas tópicos y sistémicos, así como métodos ablativos, en general con resultados parciales.³

En las uñas, las bandas blancas longitudinales, signo descrito por Burge⁴ y que según la autora esta presente en el 70% de los pacientes, es casi la única referencia de manifestación clínica de esta enfermedad; otras alteraciones publicadas aisladamente fueron los bordes de la lúnula irregulares, lúnula irregularmente manchada, hemorragias en astilla, bandas longitudinales rojas. Se piensa que pueden deberse a anomalías primarias de la matriz distal.⁵⁻¹⁰

En los casos presentados en este trabajo, las onicosis y onicomadisis pueden interpretarse como fenómenos de koebnerización a nivel de matriz y lecho ungueal, por traumatismos, favorecidos por el calor y la transpiración. Nos parece de interés destacar que estas alteraciones pueden ser el motivo de consulta y la llave diagnóstica de la enfermedad.

Referencias

1. Cabrera HN. Penfigo benigno familiar tricofitoide (Chevalier, 1992). *Arch Argent Dermatol.* 1998; 48: 297-299.
2. Happle R, Steijlen PM, Kolde G. Naevus corniculatus: A new acantholytic disorder. *Br J Dermatol.* 1990; 122: 107-112.
3. Arora H, Bray FN, Cervantes J, et al. Management of familial benign chronic pemphigus. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016; 9: 281-290.
4. Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol.* 1992; 126: 275-282.
5. Vélez A, Medina I, Moreno JC. Enfermedad de Hailey-Hailey. *Piel.* 2001; 16: 272-277.
6. Kirtschig G1, Effendy I, Happle R. Leukonychia longitudinalis as the primary symptom of Hailey-Hailey disease. *Hautarzt.* 1992; 43: 451-452.
7. García Doval, I, de la Torre Fraga C, Losada Campa A, et al. Enfermedad de Hailey Hailey con afectación extensa de piel, cuero cabelludo y uñas. *Actas Dermosifiliogr.* 1998; 89: 481-494.
8. Kumar R, Zawar V. Longitudinal leukonychia in Hailey-Hailey Disease: a sign not to be missed. *Dermatol Online J.* 2008; 14: 17.
9. Meawad OB, Assaf HM. Longitudinal White streaks of fingernails: a useful clinical marker in genital verrucoid Hailey-Hailey disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1995; 5: 177-180.
10. Bel B, Jeudy G, Vabres P. Dermoscopy of longitudinal leukonychia in Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol.* 2010;146: 1204.

ITRAC

ITRACONAZOL 200/100 mg



DOS MARCAS LÍDERES
EN EL TRATAMIENTO INTEGRAL
DE LA ONICOMICOSIS

MICOPIROX

LACA CICLOPIROX 8%



Cassará

Heteroplasia ósea progresiva

Progressive Osseous Heteroplasia

Fecha de recibido: 14/07/20 / Fecha de aceptado: 29/09/20

Autor

/ Martínez María Florencia ¹
 / Viterbo Gisela ²
 / Obregón María Gabriela ³
 / Huckstadt Victoria ⁴
 / Del Pino Mariana ⁵
 / Galluzzo María Laura ⁶
 / Centeno María del Valle ⁷
 / Cervini Andrea Bettina ⁸

Palabras claves

Osificación cutánea, Gen GNAS.

Keywords

Cutaneous ossification, GNAS gene.

Resumen

La heteroplasia ósea progresiva es una patología muy poco frecuente, incluida dentro de un grupo de entidades que producen osificación heterotópica, causada por una variante patogénica en el gen GNAS. Se inicia en la infancia, con osificación progresiva de la piel comprometiendo en su evolución tejidos profundos produciendo anquilosis de las articulaciones afectadas generando gran morbilidad. Los diagnósticos diferenciales son la fibrodisplasia osificante progresiva, la osteodistrofia hereditaria de Albright y el osteoma cutis. En la actualidad no existe tratamiento efectivo ni preventivo para esta patología, siendo indispensable la rehabilitación kinésica. Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de heteroplasia ósea progresiva y se desarrollan los principales diagnósticos diferenciales de la misma.

Abstract

Progressive osseous heteroplasia is a rare entity, included within a group of conditions that produce heterotopic ossification, caused by a mutation in the GNAS gene. The onset is in the first years of life with progressive ossification of the skin, spreading to the deep tissues causing joint ankylosis resulting in severe morbidity. Differential diagnoses are progressive ossifying fibrodysplasia, Albright's hereditary osteodystrophy and osteoma cutis. Currently, no effective treatment is available. Physical therapy is essential to prevent complications. The aim of this article is to report the case of a patient with progressive osseous heteroplasia and to present the main differential diagnoses.

Educandonos. 2020; 6 (4): 18-23.

¹ Jefa de residentes del Servicio de Dermatología. *

² Médica de planta del Servicio de Endocrinología. *

³ Jefa del Servicio de Genética. *

⁴ Médica de planta del Servicio de Genética. *

⁵ Jefa de Clínica del Servicio de Crecimiento y Desarrollo. *

⁶ Jefa de Clínica del Servicio de Patología. *

⁷ Médica de planta del Servicio de Patología. *

⁸ Jefa del Servicio de Dermatología. *

*Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

INTRODUCCIÓN

La heteroplasia ósea progresiva (HOP) (OMIM 166350) es una entidad muy poco frecuente caracterizada por osificación extraesquelética. Comienza en la infancia, con afectación inicial de la dermis progresando a tejidos profundos, produciendo anquilosis y generando una gran morbilidad.¹⁻³ La mayoría de los casos se debe a una variante patogénica del gen GNAS, que lleva a la formación inapropiada de cartílago y/o hueso en tejidos como el adiposo y el muscular.⁴⁻⁵ El osteoma cutis, la fibrodisplasia osificante progresiva y la osteodistrofia hereditaria de Albright son los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta como causas de osificación heterotópica.⁶ El pronóstico de HOP dependerá de la extensión y localización de la osificación. Actualmente, no existen tratamientos efectivos ni preventivos para esta entidad. El manejo de estos pacientes incluye la rehabilitación kinésica, el manejo adecuado de las lesiones y el asesoramiento genético.⁶⁻⁷

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, que consultó al año y nueve meses de edad por presentar desde el mes de vida lesiones en miembro inferior izquierdo que fueron progresando hasta comprometer toda la extremidad. Se trataba de una niña nacida de padres sanos no consanguíneos, de población criolla, con un hermano mayor de 8 años y otro mellizo, ambos sanos, sin otros antecedentes personales ni familiares de relevancia.

Al examen físico la paciente impresionaba adelgazada, y presentaba múltiples tumoraciones de consistencia duro pétreo, que por sectores se agrupaban dando un aspecto abollonado, comprometiendo la pierna, el muslo y la región inguinal del miembro inferior izquierdo. En algunas regiones de la extremidad se podían observar, además, pápulas y placas aisladas blanco amarillentas. A la palpación se constató endurecimiento de la extremidad que producía la flexión de la ingle y la rodilla en forma permanente (Fig. 1) También presentó pequeños nódulos azulados aislados en miembro inferior derecho, tronco y extremidades superiores, correspondientes a lesiones iniciales de su enfermedad. Se plantearon como diagnósticos diferenciales: heteroplasia osificante progresiva, fibrodisplasia osificante progresiva, esclerodermia panesclerosante y osteodistrofia hereditaria de Albright. Se solicitaron exámenes complementarios dentro de los cuales se



Figura 1. Tumoraciones de consistencia duro pétreo, aspecto abollonado, con translucencia de la vasculatura cutánea en miembro inferior izquierdo y contracturas en flexión permanente. Aisladas pápulas blanco amarillentas.

“

No hay hechos, hay interpretaciones

”

Nietzsche

Correspondencia

Martínez María Florencia
 E-mail: maildeflorencia@gmail.com
 Dirección: Pichincha 1890, CABA, Argentina.
 Teléfono: (+54) 11 4122-6000



Figura 2. Radiografía de miembros inferiores: extensas calcificaciones ectópicas de aspecto reticular.

evidenciaron en las radiografías de miembros inferiores, lesiones de densidad cálcica en todo el espesor del miembro afectado (Fig. 2). En la resonancia magnética nuclear de partes blandas se observaron calcificaciones heterogéneas y engrosamiento difuso de los planos cutáneos y subcutáneos con infiltración de los músculos anteriores y laterales del miembro inferior. Dentro de los exámenes de laboratorio se constató un metabolismo fosfocálcico (P 5.2 mg/dl, Ca 10.3 mg/dl, Mg 2.08 mg/dl, PTH 23ng/l, Vit D 22 ng/ml) y enzimas CPK (131 UI/l) y FAL (317 UI/l) dentro de parámetros normales. También se realizó perfil tiroideo, hemograma, función renal y hepatograma sin alteraciones. El estudio histopatológico de las lesiones induradas de la piel informó una epidermis

conservada, y trabéculas óseas anastomosadas con líneas de osificación y osteoblastos activos periféricos en la dermis compatible con neoformación ósea intramembranosa (Fig. 3).

Con estos hallazgos se interpretó el cuadro como Heteroplasia ósea progresiva. Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento multidisciplinario junto a los servicios de genética, endocrinología, crecimiento y desarrollo y clínica pediátrica, sin posibilidad de realizar corrección quirúrgica debido a la extensión de las lesiones; realizando únicamente, rehabilitación kinésica. Se ofreció a la familia llevar a cabo el estudio genético molecular, pero decidieron no realizarlo.

COMENTARIOS

La osificación heterotópica es una condición en la que se produce hueso en tejido no esquelético pudiendo ser de causa hereditaria o adquirida.⁵ Dentro de estas últimas se encuentran las infecciones, procedimientos quirúrgicos, artropatías, procesos granulomatosos, tumores y traumatismos, entre otros. Las causas genéticas incluyen la heteroplasia ósea progresiva, el osteoma cutis (OC), la fibrodysplasia osificante progresiva (FOP) y la osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA).^{6,8} La HOP es una patología muy poco frecuente caracterizada por osificación heterotópica que comienza en la infancia, generalmente en la etapa neonatal, con afectación inicial de la dermis progresando a tejidos profundos, produciendo anquilosis y generando una gran morbilidad.^{2,3} Aproximadamente dos tercios de los casos se asocian con una variante patogénica heterocigota en el alelo paterno, produciendo la inactivación del gen GNAS (cromosoma 20q13), que codifica la subunidad alfa de la proteína G estimuladora de la adenil ciclasa. Este gen interviene en el desarrollo, maduración y actividad del tejido óseo mediante las vías de señalización Wnt/ β -catenina y vía Hedgehog.^{4,6,8} Esta variante da como resultado la formación inapropiada de cartilago y/o hueso en tejidos como el adiposo y el muscular. Aunque en el 30% de los casos descritos no se ha encontrado esta variante patogénica, las manifestaciones clínicas de estos pacientes son similares de los que sí la presentan.^{2,5,6} Clínicamente se manifiesta como pápulas de consistencia dura que se agminan formando placas que progresan hacia tejidos profundos incluyendo músculos, tendones y ligamentos, produciendo anquilosis de las articulaciones comprometidas y alteración en el crecimiento de los miembros afectados.

Tabla 1. Signos clínicos de la HOP y de otros desórdenes por inactivación del gen GNAS*

Diagnóstico	Osificación superficial (dérmica)	Osificación en tejidos conectivos profundos	Osteodistrofia hereditaria de Albright (+ de 2 signos**)	Resistencia a la PTH
HOP	+	+	-	-
HOP/OHA	+	+	+	-
HOP/PHP1a/1c	+	+	+	+
Osteoma cutis	+	-	-	-
OHA/PPHP	+	-	+	-
PHP1a/1c	+	-	+	+

* Tabla modificada de Adegbite NS, Xu M, Kaplan FS, Shore EM, et ál. Diagnostic and Mutational Spectrum of Progressive Osseous Heteroplasia (POH) and Other Forms of GNAS-based Heterotopic Ossification. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(14): 1788-1796.

**Signos OHA: baja estatura, obesidad, fascie redonda, braquidactilia, retraso del desarrollo

Las lesiones se localizan de forma asimétrica con distribución en mosaico, más frecuentemente en tronco y extremidades.^{5,9} En ocasiones se observa, al inicio de esta enfermedad, la presencia de un exantema máculo-papular en las regiones donde luego se presentarán las lesiones características.^{4,5} También se pueden observar pequeñas espículas óseas que protruyen a través de la epidermis.⁷ Según Pignolo *et al*, el diagnóstico de la HOP se basa en tres criterios mayores: 1) la osificación cutánea que inicia en dermis y progresa hacia tejido conectivo; 2) dos o menos hallazgos compatibles con el fenotipo de OHA (baja estatura, obesidad, fascie redonda, braquidactilia, retraso del desarrollo), excluyendo la osificación heterotópica y 3) la ausencia de resistencia a la hormona paratiroidea (PTH). Otros criterios que apoyan el diagnóstico de HOP son: la localización de las lesiones en un hemicuerpo, la aparición de las mismas a edades tempranas (menores de un año), la confirmación de la variante patogénica del GNAS, la evidencia de herencia paterna, el hallazgo histopatológico de

osificación intramembranosa exclusivamente (en el 50% de los casos) o intramembranosa y endocondral (en el 30% de los casos), la observación de un patrón reticular en las radiografías de las lesiones, el antecedente de retraso de crecimiento intrauterino y el adelgazamiento del paciente.⁶ Los análisis de laboratorio, incluyendo el metabolismo fosfocálcico, se encuentran dentro de parámetros normales, pudiendo encontrarse valores anormales en forma transitoria de calcio, fósforo, vitamina D y PTH. En ocasiones se puede hallar aumento de la fosfatasa alcalina (marcador de osteogénesis), LDH y CPK (por destrucción de fibras musculares debido al depósito de hueso).^{4,7} Los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son la OHA, el OC (producidas por una variante patogénica del gen GNAS, al igual que la HOP) y la FOP (gen ACVR1). Existen entidades que incluyen características de HOP asociadas a manifestaciones de OHA o PHP "1a" / "1c", dando los síndromes de superposición HOP (HOP/OHA y HOP/PHP "1a" / "1c"). (Tabla 1)^{2,5,6,10}

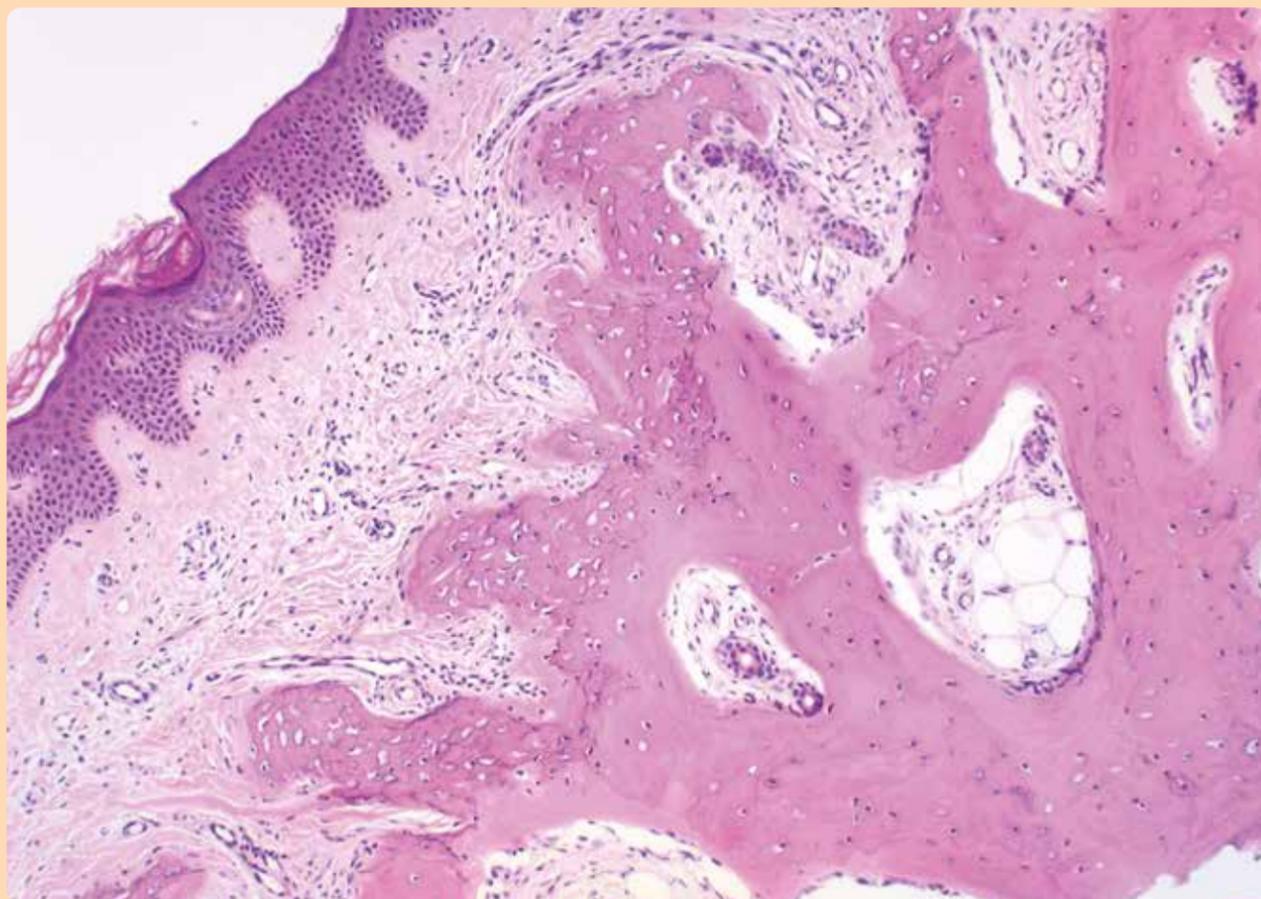


Figura 3. (HE 10X) Epidermis conservada. En dermis trabéculas óseas anastomosadas con líneas de osificación y osteoblastos activos periféricos, compatible con hueso neoformado con tendencia a formar médula ósea.

Tabla 2. Tabla 2 Comparación entre FOP y HOP*

Osificación heterotópica:	FOP	HOP
Progresión con la edad	+	+
Progresión desde la superficie a tejidos profundos	-	+
Inducida por un traumatismo	+	-
Osificación Endocondral	+	+/-
Osificación Intramembranosa	-	+
Otros signos:		
Inflamación pre osificación	+	-
Malformación del 1er dedo	+	-

* Tabla modificada de Shore EM, Kaplan FS. Extraskelatal bone formation En: Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H. Pediatric Bone (biology and Diseases). 2da edición. El sevier – Academic Press, San Diego, 2012: 821-840

La OHA es un fenotipo que se caracteriza por osificación y/o calcificación subcutánea asociada a baja talla, obesidad, cara redonda, braquidactilia y puede presentar calcificaciones en los ganglios de la base produciendo retraso mental leve. Esta entidad puede asociarse a hipocalcemia, hiperfosfatemia y valores elevados de PTH llevando al diagnóstico de Pseudo-hipoparatiroidismo “1a” y “1c”, clínicamente indistinguibles. El subtipo “1a” se diferencia del “1c” debido a que el primero presenta una variante patogénica del gen *GNAS* y/o la disminución de la actividad de la proteína G asociada a adenil ciclasa.^{2,6,11} En caso de no asociarse a alteraciones endocrinológicas que evidencien una resistencia a la PTH el cuadro se denomina Pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo.⁶

El OC se manifiesta clínicamente como osificación subcutánea superficial sin otras alteraciones asociadas y sin progresión en el tiempo.⁶

La FOP se produce por una variante patogénica espontánea o de herencia autosómica dominante, localizada en el gen *ACVR1*. La osificación, generalmente endocondral, progresa de dorsal a ventral y de proximal a distal, produciendo anquilosis de las articulaciones. Tiende a iniciarse antes de los 5 años de edad, pudiendo desencadenarse ante estímulos traumáticos o infecciosos. Característicamente se asocia a una malformación esquelética congénita en el hallux y no presenta alteraciones en el metabolismo fosfocálcico. (Tabla 2)^{5-7, 9, 10, 12, 13}

Referencias

1. Progressive Osseous Heteroplasia. OMIM. Disponible en <https://www.omim.org/entry/166350>, Fecha de consulta: 6/04/20.
2. Pereda A, Martos-Tello JM, Garin I, Errea-Dorronsoro J, et al. Progressive osseous heteroplasia caused by a mosaic *GNAS* mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 88: 993-995.
3. Birjandinejad A, Taraz-Jamshidi MH, Sayyed Hosseinian SH. Total Ankylosis of the Upper Left Limb: a case of progressive osseous heteroplasia. *Arch Bone J Surg*. 2016; 4 (3): 285-288.
4. Morales A, Nieto O, López F, Illera O, et al. Heteroplasia ósea progresiva. Una causa de osificación ectópica recién identificada. *Rev Esp Reumatol*. 2002; 29 (8): 405-411.
5. Shore EM, Kaplan FS. Inherited human diseases of heterotopic bone formation. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6: 518-527.
6. Pignolo RJ, Ramaswamy G, Fong JT, Shore EM, et al. Progressive osseous heteroplasia: diagnosis, treatment, and prognosis. *Appl Clin Genet*. 2015; 8: 37-48.
7. Kaplan FS, Shore EM. Progressive Osseous Heteroplasia. *J Bone Miner Res*. 2000; 15 (11): 2084-2094.
8. Martin J, Tucker M, Browning JC. Infantile Osteoma Cutis as a Presentation of a *GNAS* Mutation. *Ped Dermatol*. 2012; 29 (4): 483-484.
9. Faust RA, Shore EM, Stevens CE, Xu M, et al. Progressive Osseous Heteroplasia in the Face of a Child. *Am J Med Genet A*. 2003; 118A (1): 71-75.
10. Adegbite NS, Xu M, Kaplan FS, Shore EM, et al. Diagnostic and Mutational Spectrum of Progressive Osseous Heteroplasia (POH) and Other Forms of *GNAS*-based Heterotopic Ossification. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A (14): 1788-1796.
11. Bujan MM, Cervini AB, Fano V, Pierini AM. Osteodistrofia hereditaria de Albright: presentación de tres casos clínicos. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108 (2): e24-e27.
12. Xu R, Hu J, Zhou X, Yang Y. Heterotopic ossification: Mechanistic insights and clinical challenges. *Bone*. 2018; 109: 134-142.
13. Shore EM, Kaplan FS. Extraskelatal bone formation En: Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H. Pediatric Bone (biology and Diseases). 2da edición. El sevier – Academic Press, San Diego, 2012: 821-840.

El pronóstico de HOP dependerá de la extensión y localización de la osificación. Suele estabilizarse en la adolescencia, pero puede producir incapacidad severa con limitación de la movilidad de extremidades, retraso de crecimiento, anquilosis, dolor y osteoporosis.^{4,6}

En cuanto al tratamiento, se encuentran en estudio algunas terapias génicas y farmacológicas, que mediante la inhibición de la vía de señalización Hedgehog podrían reducir la formación de hueso ectópico. Por otro lado, se observó en estudios en animales, que los agonistas del receptor y del ácido retinoico parecerían aumentar la expresión de la proteína G estimuladora de la adenil ciclasa, disminuyendo los efectos producidos por la inactivación del *GNAS*. En la actualidad, no existen tratamientos estandarizados, efectivos ni preventivos para este desorden. Podría plantearse, en las lesiones circunscriptas, la exéresis de las mismas, con buenos resultados y baja tasa de recurrencias. Es primordial la rehabilitación kinésica, el cuidado de la piel y el asesoramiento genético.^{6,7} El interés de este caso es presentar una paciente con una entidad muy poco frecuente en la consulta dermatológica habitual, que genera una gran morbilidad y plantea diversos diagnósticos diferenciales. Es de destacar la importancia del seguimiento multidisciplinario incluyendo el asesoramiento genético. Aún se encuentra en estudio el tratamiento de esta patología que podría beneficiar a los pacientes disminuyendo las complicaciones y mejorando su calidad de vida.

Moluscos contagiosos gigantes y múltiples en paciente transplantada renal

Multiple giant molluscum contagiosum in a renal transplant recipient

Fecha de recibido: 21/06/20 / Fecha de aceptado: 2/09/20

Resumen

Los moluscos contagiosos son una infección de la piel causada por un virus de ADN bicatenario de la familia *Poxviridae* que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes sexualmente activos. Usualmente se manifiestan como pápulas autolimitadas color piel normal con umbilicación central y de 3 a 5 mm de diámetro. En cambio, en inmunosuprimidos, estas lesiones pueden ser persistentes y recalcitrantes a la terapéutica y clínicamente atípicas debido a su mayor tamaño, de hasta 15 mm de diámetro, denominándose moluscos contagiosos gigantes. Presentamos una paciente con moluscos contagiosos gigantes y múltiples bajo tratamiento inmunosupresor por trasplante renal, con respuesta parcial al tratamiento con imiquimod 5% crema, curetaje y crioterapia. Hasta donde sabemos, se han reportado 4 casos de moluscos contagiosos en pacientes con trasplante renal, la mayoría tratados con imiquimod 5% crema y con respuesta similar a nuestro caso.

Abstract

Molluscum contagiosum is a skin infection caused by a double-stranded DNA virus of the *Poxviridae* family that mainly affect children and sexually active young adults. Usually, they manifested as skin-colored papules with central umbilication with an average size ranges from 3 to 5 mm and self-limited. Instead of, under immunosuppression, they course with atypical lesions, 10-15 mm in diameter, called giant molluscum contagiosum, persistent and recalcitrant to therapy. We present a female patient with multiple giant molluscum contagiosum under renal transplant immunosuppression with a partial response to the combined treatment of imiquimod 5% cream, curettage and cryotherapy. As we know, there are 4 similar cases reported in the literature, most treated with imiquimod 5% cream, with the same response as our case.

Educandos. 2020; 6 (4): 24-29.

¹ Médica cursita en la Carrera de especialistas en Dermatología.*

² Concurrente programática de Dermatología.*

³ Jefa de residentes de Dermatología.*

⁴ Médico de planta.*

⁵ Médica de planta. Servicio de Patología.*

⁶ Jefa a cargo del servicio.*

*Servicio de Dermatología. Hospital General de Agudos "José María Penna", Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

Autores

/ Garzón Diana Sofía¹

/ Bernal Rocio²

/ Rodríguez Scarso Agustina³

/ Carbia Sergio⁴

/ Perez Gabriela⁵

/ Marrero Marcela⁶

Palabras claves

Moluscos contagiosos gigantes, inmunosupresión, trasplante renal.

Keywords

Giant molluscum contagiosum, immunosuppression, renal transplant.

Correspondencia

Garzón Diana Sofía

E-mail: dermatodia@gmail.com

Pedro Chutro 3380, CABA, Argentina.

Teléfono: (+54 11) 491 5555

INTRODUCCIÓN

Aunque las infecciones cutáneas en pacientes con inmunosupresión por trasplante renal son frecuentes, alrededor del 1% son secundarias a moluscos contagiosos. Las características atípicas y recalcitrantes de estas lesiones y los pocos reportes en pacientes con trasplante renal, hacen que elegir un tratamiento idóneo, efectivo, que no genere alteraciones en la función renal y no genere riesgo de rechazo al trasplante renal constituya una problemática desafiante.¹⁻⁶

Presentamos una paciente con moluscos contagiosos gigantes y múltiples en contexto de inmunosupresión por trasplante renal. Se realiza una actualización del tema enfatizando en la importancia del conocimiento de su atípica presentación, así como las dificultades terapéuticas que presentan este específico grupo de pacientes.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 23 años consultó a nuestro servicio por la aparición súbita de múltiples lesiones papulosas en muslos, con aumento progresivo en tamaño y cantidad, de 9 meses de evolución. **Antecedentes:** Mielomeningocele (usuaria de silla de ruedas debido a hipotrofia de miembros inferiores) y trasplante renal debido a poliquistosis renal (año 2007) bajo tratamiento con ciclosporina (140 mg/día), micofenolato mofetilo (720 mg/día) y meprednisona (4mg/día). **Al examen físico se evidenciaban** múltiples tumores de aspecto papuloide, agrupados, no confluentes, con umbilicación central, color piel normal (algunos eritematosos), el mayor de 30 mm de diámetro, que asentaban sobre piel sana y distribuidos en cara posterior de ambos muslos, a predominio del muslo izquierdo. (Figs. 1 y 2)

La **dermatoscopia** permitió observar estructuras polilobulillares con orificio central y vasos en corona en la periferia. (Fig. 3) Se plantearon como diagnósticos presuntivos moluscos contagiosos gigantes en paciente inmunosuprimido vs síndrome moluscoide secundario a micosis oportunistas [(histoplasmosis criptococosis, paracoccidiomicosis, esporotricosis y talaromicosis (ex peniciliosis)].

La **histopatología** de una de las lesiones, con tinción de hematoxilina y eosina, evidenció la presencia de células epidérmicas formando lóbulos que contenían cuerpos de



Figura 1. Moluscos contagiosos gigantes y múltiples en cara posterior de ambos muslos, a predominio derecho.

“

Lo que el árbol tiene de florido vive de lo que tiene sepultado.

”

Francisco Luis Bernardez



Figura 2. A mayor detalle se observan múltiples moluscos contagiosos gigantes.

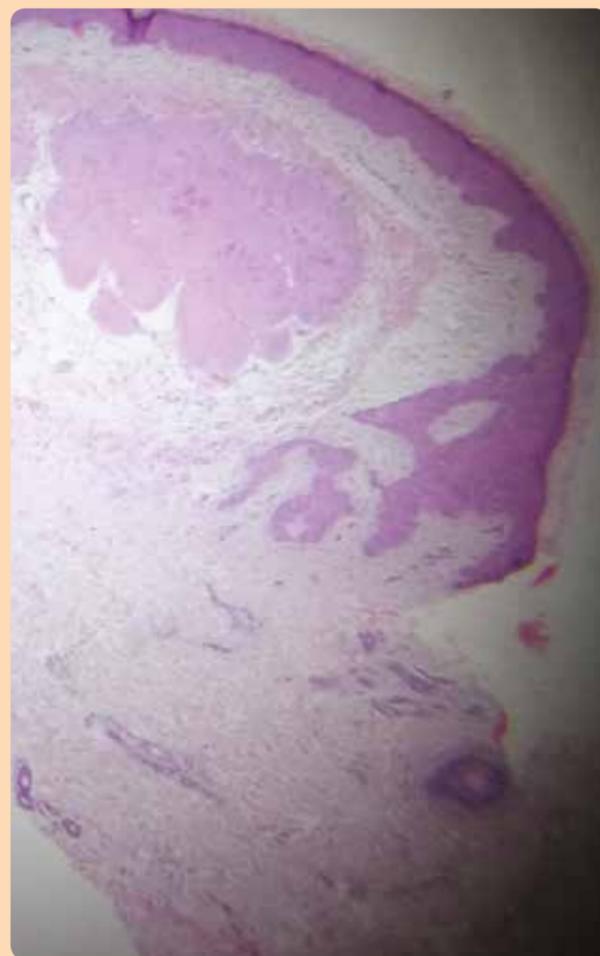


Figura 4. (HE-40X) Acantosis de la epidermis con presencia de lobulillos piriformes con células voluminosas redondeadas conteniendo cuerpos de inclusión..



Figura 3. Dermatoscopia: estructuras polilobulillares con orificio central y vasos en corona en la periferia, compatible con molusco contagioso (DermLite DL4. 3Gen Inc, San Juan Capistrano, California, USA).

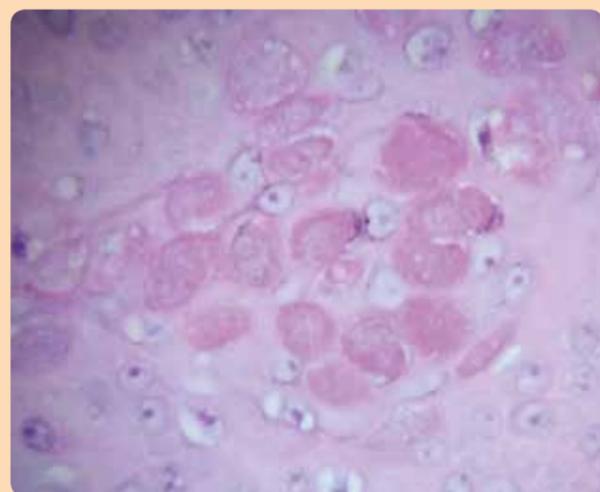


Figura 5. (HE-100X) Cuerpos patognomónicos del molusco contagioso: Cuerpos de Handerson-Patterson, conteniendo las inclusiones intracitoplasmáticas conocidas como gránulos de Lipschutz

molusco con ocasionales inclusiones intracitoplasmáticas; hallazgos vinculables con molusco contagioso. (Figs 4 y 5) El análisis de laboratorio no detectó alteraciones incluyendo serologías para sífilis, virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y hepatitis B y C.

Se inició tratamiento con imiquimod 5% tópico trisemanal previo planteo de realizar terapéutica con interferón alfa 2 subcutáneo, el cual se desestimó debido al riesgo de rechazo agudo humoral del trasplante. Después de 5 semanas de iniciado se observó disminución del tamaño de las lesiones dominantes. (Fig. 6) Sin embargo, después de la sexta semana, por limitaciones en el acceso a la medicación, la paciente realizó el tratamiento de forma intermitente, con el consiguiente aumento en el número de lesiones en ambos muslos.

Se decidió complementar el tratamiento con destrucción física mediante curetaje de las lesiones de menor tamaño y criocirugía de las más grandes con mejoría del cuadro.

COMENTARIOS

Los moluscos contagiosos (también llamados moluscos sebáceos de Hebra o *molluscum contagiosum*) son una infección de la piel causada por un virus ADN bicatenario, de la familia *Poxviridae*, del género *Molluscipoxvirus*. Se caracterizan por replicarse en el citoplasma de los queratinocitos del huésped e inducir un aumento de la velocidad de replicación de las células epidérmicas infectadas, y al tener afinidad por el epitelio folicular, rara vez comprometen mucosas.⁷⁻⁸

A nivel molecular expresan citoquinas celulares y proteínas ligadoras de unión a citoquinas para evadir la respuesta inmune del hospedero, pero a diferencia de los herpes virus no desarrollan latencia. En pacientes con inmunosupresión predomina un patrón de citoquinas linfocitarias T helper (Th) 2 sobre Th1, predisponiendo a aparición de lesiones más extensas, recalcitrantes y resistentes a los tratamientos. Además, al utilizar proteínas con secuencias similares a factores de crecimiento, provocan un tránsito epidérmico acelerado que favorecería el desarrollo de lesiones gigantes y verrugosas.⁹ Pueden infectar entre un 5 a 18% de pacientes HIV positivos, y con menor frecuencia a pacientes con trasplante de órganos hematopoyéticos o de órganos sólidos, en especial renal.¹⁰

Epidemiológicamente esta patología, de curso benigno y autolimitado, es más frecuente en niños, en especial aquellos con antecedente de dermatitis atópica, en quienes, similar a lo que ocurre en los pacientes inmunosuprimidos, acaece un cambio de liberación de citoquinas de Th1 a Th2.⁹ Se transmite por autoinoculación, contacto directo de piel o mucosas, por medio de fómites, o por transmisión vertical y puede presentar fenómeno de Koebner. Las zonas más frecuentes de aparición son los pliegues, como fosa antecubital, axila, ingle y hueco poplíteo y en adultos jóvenes se observa en la zona perigenital, secundario a inoculación durante las relaciones sexuales. En nuestro caso las lesiones aparecieron en cara posterior de ambos muslos, posiblemente originadas por el traumatismo repetido del área producido por el uso permanente de la silla de ruedas, generando un fenómeno isomórfico de Koebner. Después de un periodo de incubación de 2 a 7 semanas aparecen pápulas puntiformes color piel normal con crecimiento progresivo y umbilicación central, de tamaño variable entre 2 a 5 mm de diámetro, que rara vez alcanzan más de 10 a 15 mm, en cuyo caso se consideran “moluscos gigantes”.⁷⁻¹⁶ Pueden hincharse y rodearse de un halo eritematoso cuando comienza la fase de regresión debido a una respuesta inmune de hipersensibilidad al antígeno viral descrito bajo la sigla BOTE (“beginning of the end”).⁷ Por lo expuesto, tienden a autolimitarse en 9 a 24 meses, pero en pacientes inmunosuprimidos pueden persistir por más tiempo con tendencia a ser recalcitrantes. Cabe destacar que los pacientes con inmunosupresión por trasplante renal presentan hasta un 55 a 97 % de infecciones cutáneas, además de un alto riesgo de presentar neoplasias cutáneas no melanoma tipo carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular (20 veces y 65 veces más riesgo que la población sana, respectivamente).¹⁻³ En la mayoría de los estudios encontrados en la literatura sobre esta población en particular, las infecciones cutáneas más frecuentes son micóticas, seguidas por las infecciones virales, luego bacterianas y parasitarias (aunque en algunos trabajos han primado las virales sobre las micóticas). En un estudio descriptivo realizado en Colombia en 86 pacientes con trasplante renal, el 20% presentó infecciones virales [(el resto de pacientes desarrollaron otras infecciones: micóticas (48%) y bacterianas (15%)]; distribuidas entre verrugas vulgares (11%), herpes virus (7%), molusco contagioso (1%) y condiloma acuminado (1%).²



Figura 6. Disminución del tamaño y restricción del crecimiento de los moluscos del área tratada, después de 5 semanas de tratamiento local a base de imiquimod 5% crema en forma trisemanal.

En 2 estudios realizados, uno en Brasil con 208 pacientes y otro en Portugal con 197 pacientes, ambos reportaron solamente 2 casos de moluscos contagiosos, lo que constituye el 1%.^{1,4}

En otros estudios sobre incidencia de infecciones cutáneas en pacientes transplantados, realizados en México (41 pacientes menores de 6 años) y en Barcelona (63 casos), no detectaron la presencia de moluscos contagiosos.^{5,6} En algunos estudios se asoció mayor presentación de infecciones virales cuando se utilizan regímenes inmunosupresores con azatropina, mientras otros reportes lo asocian con la administración de ciclosporina A, planteando la opción terapéutica de disminuir la intensidad del régimen inmunosupresor o directamente cambiarlo a otra alternativa como micofenolato mofetilo.^{1,6}

El diagnóstico generalmente es clínico, aunque la presentación atípica observada en pacientes inmunosuprimidos hace necesario realizar diagnóstico diferencial con otras patologías que pueden producir síndrome moluscoide como micosis oportunistas (histoplasmosis criptococosis, paracoccidiomicosis, esporotricosis y talaromicosis) o patologías no infecciosas como carcinoma basocelular nodular, queratoacantoma, xantogranuloma juvenil, reticulohistiocitosis cutánea y granuloma anular papular.^{7,8,10-13} La dermatoscopia puede ayudar al diagnóstico al observar un fondo blanco rosado con un poro central, con estructuras blanco-amarillentas redondeadas o amorfas únicas, polilobulilladas o similares a un trébol de cuatro hojas. También pueden observarse vasos lineales en corona o radiales, vasos puntiformes o combinaciones de ellos.^{13,14} En

la histopatología se pueden evidenciar cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos (cuerpos de Henderson-Patterson) que crecen progresivamente hasta reemplazar las células del estrato granuloso y finalmente pueden abrirse paso a la superficie a través de un ostium o poro estrecho. También pueden observarse inclusiones intracitoplasmáticas con acumulaciones víricas denominados gránulos de Lipschutz.^{7,8,10}

El tratamiento es variado y generalmente efectivo en pacientes inmunocompetentes. La simple ruptura o traumatismo de la membrana colágeno-lipídica que recubre a los poxvirus potencia una respuesta inmunológica y permite la erradicación de la infección. En pacientes con inmunocompromiso, en especial secundario a trasplante de órgano sólido, hay menos bibliografía que soporte la efectividad de los tratamientos, sobre todo ante moluscos contagiosos gigantes. Se ha comunicado efectividad con imiquimod 5% tópico^{7,10,11,16}, el cual potencia la respuesta Th1 y la liberación de interferón alfa (IFNa). Otros tratamientos

utilizados fueron crioterapia, IFNa subcutáneo, laser de luz pulsada, inmunoterapia con candidina intralesional, curetaje y electrocauterización.^{10,11,17-19} Después de una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos, se evaluó en nuestra paciente la posibilidad de utilizar IFN alfa intralesional (3 millones de unidades subcutáneas trisemanales), pero al encontrar reportes de rechazo agudo humoral del trasplante renal a los 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento, se desistió de dicha opción.^{19,20} Asimismo, la paciente había logrado estabilizar su función renal posterior al trasplante gracias a un triple esquema inmunosupresor, por lo que modificaciones al mismo no estaban exentas de riesgo. Todo esto motivó el tratamiento local a base de imiquimod 5% crema en forma trisemanal observándose a las 5 semanas de uso la disminución del tamaño y la restricción del crecimiento de los moluscos del área tratada. Sin embargo, por factores propios de la enfermedad y por limitación en el acceso al imiquimod, fue necesario complementar la terapia con destrucción física de las lesiones a base de crioterapia y curetaje.⁽⁴⁾

Referencias

- Garrido P, Borges J. Skin disorders in renal transplant recipients: a retrospective study. *An Bras Dermatol.* 2017; 92 (5): 638-641.
- Cuellar I, Rodríguez E, García P, Hernández C, et al. Lesiones cutáneas en pacientes con trasplante renal en el Hospital Universitario San Ignacio. *Universitas Médica.* 2014; 55 (4): 374-382.
- Pimentel C, Dalmau J, Puig L, Gilaberte M, et al. Manifestaciones cutáneas en pacientes transplantados: estudio de 63 pacientes. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2006; 34 (5): 216-222.
- Vettorato G, Esteves A, Martínez S, Gobbato E, et al. Frequency of infectious dermatosis in 208 renal transplant recipients. *An Bras Dermatol.* 2003; 78 (3): 283-288.
- López A, Soriano Y, Benítez I, Salinas R, et al. Manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos con trasplante renal de donador vivo relacionado en el Hospital General Regional # 36 del IMSS, Puebla. *Pediatr Mex.* 2011; 13 (2): 71-75.
- Sułowicz J, Wojas A, Kuźniewski M, Ignacak E, et al. Cutaneous viral infections in patients after kidney transplantation: risk factors. *Pol Arch Med Wewn.* 2013; 123 (12): 686-692.
- Meza R, Navarrete C, Downey C. Molluscum contagiosum: an update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019; 12: 373-381.
- Pérez C, Botero C, Rodríguez M, Faccini A, et al. Giant Molluscum Contagiosum in an HIV positive patient. *Int J Infect Dis.* 2015; 38: 153-155.
- Laralde M, Angles V. Actualizaciones sobre Molusco contagioso [en línea], Sociedad Argentina de Pediatría. Fecha de consulta: 16/09/19. Disponible online en: <<https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/molusco.pdf>>
- Kaufman W, Ahn C, Huang W. Molluscum contagiosum in immunocompromised patients: AIDS presenting as molluscum contagiosum in a patient with psoriasis on biologic therapy. *Cutis.* 2018; 101 (2): 136-140.
- Mansur A, Göktay F, Gündüz S, Serdar Z. Multiple giant molluscum contagiosum in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2004; 6 (3): 120-123.
- Aldama A, Acosta R, Pereira J, Arenas R. Síndrome moluscoide. *Dermatología CMQ.* 2014; 12 (3): 290-291.
- Taşkapan O, Yenicesu M, Aksu A. A giant solitary molluscum contagiosum, resembling nodular basal cell carcinoma, in a renal transplant recipient. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 76 (3): 247-248.
- Cabo H, Virginia M, Peralta R, Rodríguez S, et al. *Dermatoscopia: Casos clínicos.* 1ra edición. Ediciones Journal, Buenos Aires, 2019: 193-195.
- Mun J, Ko H, Kim B, Kim M. Dermoscopy of giant molluscum contagiosum. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69 (6): e287-e288.
- Gardner LS, Ormond PJ. Treatment of multiple giant molluscum contagiosum in a renal transplant patient with imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31 (3): 452-453.
- Fisher C, McLawhorn J, Adotama P, et al. Pulsed Dye Laser Repurposed: Treatment of Refractory Molluscum Contagiosum in Renal Transplant Patient. *Transpl Infect Dis.* 2018; 21 (2): e13036.
- Thomas RM, Gillihan R, Longo M. Successful treatment of recalcitrant molluscum contagiosum in a stem cell transplant patient with Candida immunotherapy. *Dermatol Therap.* 2019; 32 (5): e12999.
- Fabrizi F, D'Ambrosio R, Pallotti F, Berardinelli L, et al. Acute allograft rejection following interferon therapy for hepatitis C in recipients who have returned to dialysis after kidney transplant failure: case study. *Int J Artif Organs.* 2014; 37 (11): 803-808.
- Baid S, Pascual M, Moradpour D, Somasundaram R, et al. Hepatitis C Virus Infection and Kidney Transplantation in 2014: What's New? *Am J Transplant.* 2014; 14 (6): 2206-2220.

Esteatocistoma múltiple

Steatocystoma multiplex

Fecha de recibido: 27/05/20 / Fecha de aceptado: 1/09/20

Autores

/ Díaz Diego Luis ¹
 / Peralta Montes Susan ²
 / Sánchez María Paz ³
 / Kirilovsky Pablo ⁴
 / Mariasch Paula ⁵

Palabras claves

Esteatocitoma, quistes.

Keywords

Steatocystoma, cysts.

Resumen

El esteatocitoma es un tipo infrecuente de quiste cutáneo, que habitualmente se presenta como múltiples lesiones amarillentas. Aunque en general se tratan de casos esporádicos, hay casos familiares que se heredan con un patrón autosómico dominante. Histológicamente presenta una característica distintiva, que es la presencia de una cutícula eosinofílica y ondulada hacia la luz, con presencia de glándulas sebáceas en la pared. La localización limitada a los antebrazos es en extremo infrecuente. Presentamos un caso limitado a esta zona anatómica.

Abstract

Steatocystoma is an uncommon type of cutaneous cyst, which usually presents as multiple yellowish lesions. Most of the cases are sporadic. Less frequently, cysts are inherited with a dominant autosomal pattern. Histologically it presents a distinctive feature, which is the presence of a wavy and eosinophilic cuticle with sebaceous glands in the wall. The localization on forearms is unusual. We report a case limited to this anatomic site.

Educandonos. 2020; 6 (4): 30-34.

¹ Médico dermatopatólogo. *

² Médica patóloga. *

³ Médica residente en dermatología. **

⁴ Médico dermatólogo. **

⁵ Médica dermatóloga. **

* Laboratorio Neuquino de Dermatopatología, Neuquen, Argentina.

** Clínica de la piel, Neuquén, Argentina.

INTRODUCCIÓN

El esteatocistoma múltiple es un tipo infrecuente de quiste cutáneo, que se presenta habitualmente como múltiples lesiones amarillentas o del mismo color de la piel, localizadas preferentemente en cara anterior de tronco, axila y región proximal de los brazos. Se desarrollan durante la infancia o adolescencia y son asintomáticos. Habitualmente se tratan de casos esporádicos, aunque pueden heredarse con un patrón autosómico dominante. Describimos un caso de esteatocitoma múltiple limitado a los antebrazos.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 40 años de edad, sin antecedentes patológicos de relevancia, que consultó por numerosas lesiones noduloides amarillentas, asintomáticas, localizadas en ambos antebrazos, de más de 20 años de evolución. (Fig.1) Medían entre 3 a 5mm de diámetro y la palpación presentaban consistencia firme. (Fig.2) La biopsia evidenció una estructura quística revestida por epitelio pavimentoso sin capa granular, con presencia cutícula eosinofílica hacia la luz. (Figs. 3 y 4) Se observaron glándulas sebáceas en la pared. El diagnóstico fue compatible con esteatocitoma.

COMENTARIOS

El esteatocitoma múltiple (sebocistomatosis) es una enfermedad cutánea poco frecuente, caracterizada por la aparición de numerosas lesiones quísticas de coloración amarillenta. Se encuentran preferentemente en tronco, axilas y región proximal de extremidades y pueden llegar a medir hasta 3 cm de diámetro. Raramente se presenta como una lesión única (esteatocitoma simple). ¹ El primer caso de esteatocitoma múltiple fue descrito en un paciente irlandés de 45 años, llamado Peter Butler. En la publicación original, el paciente atribuyó las lesiones a la toma de sulfato de magnesio (Epson salt) por un malestar general.

Como las lesiones eran asintomáticas y no interferían con sus actividades diarias, no les prestó mayor atención. Posteriormente, por un cuadro clínico de pérdida de fuerza decidió consultar a su médico, Philip Maclagan. Interesado por el caso y por la peculiaridad de las lesiones, efectuó una interconsulta con William Allan Jamieson, médico escocés, quien realizó la primera descripción detallada de las lesiones el 8 de Febrero de 1873. ²



Figura 1. Lesiones noduloides amarillentas localizadas en la cara ventral de ambos antebrazos.



Figura 2. Lesiones noduloides amarillentas de consistencia firme, que miden entre 3-5 mm.

Correspondencia

Correspondencia: Díaz Diego Luis
 E-mail: patologianqn@gmail.com
 Dirección: Entre Ríos 738,
 Neuquén Capital, Argentina.
 Teléfono: (+54) 0299-4487349

AXNE

ADAPALENO

XYLITOL
INHIBE LA FORMACIÓN
DE BIOFILM

NIACINAMIDA
RESTAURA
BARRERA CUTÁNEA

CLIDAN LOCIÓN

CLINDAMICINA

XYLITOL
INHIBE LA FORMACIÓN
DE BIOFILM

NIACINAMIDA
RESTAURA
BARRERA CUTÁNEA



EL ÚNICO
ADAPALENO
QUE MODULA
EL MICROBIOMA

INNOVACIÓN
EN EL CONTROL
DEL ACNÉ



Human
Microbiome

Cassará



Human
Microbiome

Cassará

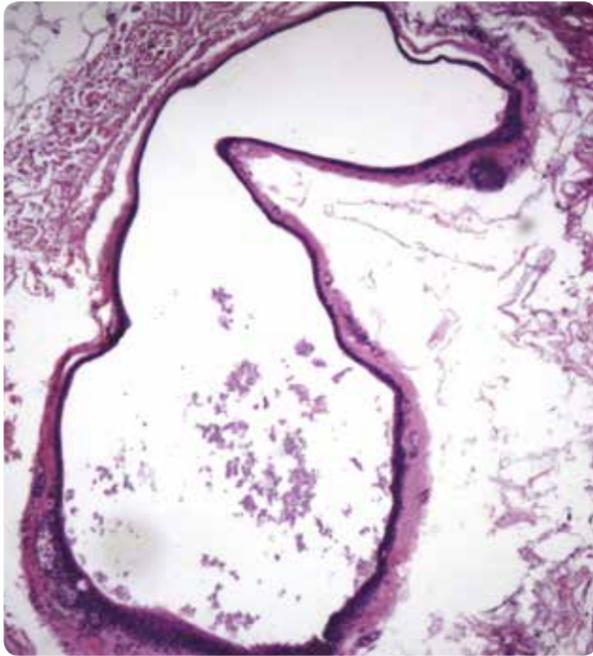


Figura 3. (HE 100X) Se observa estructura quística colapsada, revestida por epitelio pavimentoso con glándulas sebáceas en la pared.

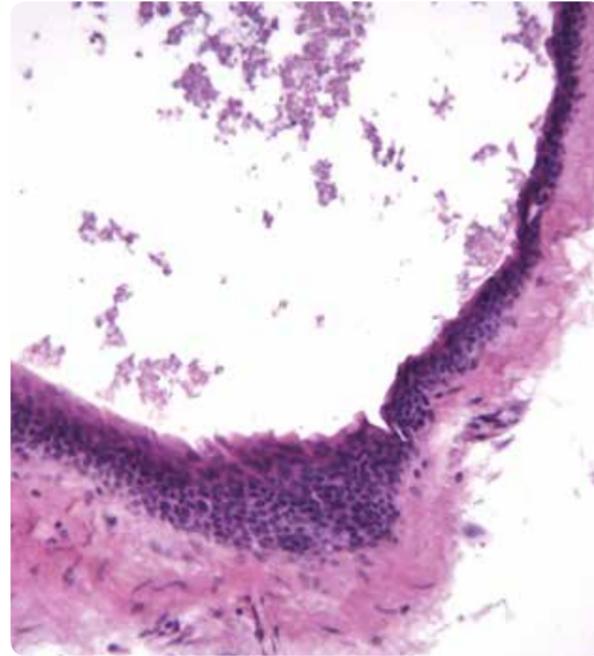


Figura 4. (HE 400X) En el borde interno que da hacia la luz del quiste, se aprecia la cutícula eosinofílica, con el clásico aspecto ondulado.

Por lo general los quistes se presentan en adolescentes como lesiones asintomáticas. La ubicación clásica incluye el tronco, extremidades proximales y axilas. Se han descrito variantes de localización atípica, particularmente a nivel facial y en zonas acrales.³ Lo más habitual es que se trate de casos esporádicos. Los casos con agregación familiar presentan un patrón de herencia autosómico dominante y están relacionados con mutaciones en el gen que expresa la queratina 17.⁴ Diversos autores describen la asociación de esteatocitomas múltiples con quistes vellosos. Si bien se tratan de lesiones que se desarrollan a partir del ducto sebáceo y el infundíbulo piloso respectivamente, comparten un origen común: la unidad pilosebácea.³

En cuanto a la histología, la pared del quiste se encuentra revestida por un epitelio pavimentoso carente de estrato

granuloso, con glándulas sebáceas adheridas a la pared. Una característica distintiva es la presencia de una capa eosinofílica llamada cutícula, que presenta un aspecto festoneado u ondulado. Con frecuencia la estructura del quiste se encuentra colapsada.⁴ Los diagnósticos diferenciales clínicos incluyen quistes de millium, quistes epidérmicos y tumores anexiales cutáneos, particularmente lesiones sebáceas por su coloración amarillenta. El estudio histológico permite confirmar el diagnóstico con facilidad.⁵

El tratamiento es principalmente por motivos estéticos, siendo de elección la extirpación completa o el drenaje.

A modo de conclusión, presentamos un caso de esteatocitoma múltiple de localización atípica y limitado a los antebrazos.

Referencias

1. Jaramillo Ayerbe F. Esteatocitoma múltiple de Bosellini y Pringle. *Rev Col de Dermatol.* 1994; 3 (2) :44-50.
2. Jamieson WA. Case of numerous cutaneous cysts scattered over the body. *Edin Med J.* 1873; 19 (3): 223-225.
3. Marrugo-Lara J, Hernández-Arana MS, Hernández MM. Esteatocitoma múltiple y quistes eruptivos vellosos. *Dermatol Rev Mex.* 2018; 62 (2): 130-136.
4. González López MA, Rodríguez Vigil T, Soler Sanchez T, Perez Oliva N. Esteatocitoma múltiple: Descripción de un caso de características atípicas. *Actas Dermosifiliogr.* 2000; 91 (11): 521-524.
5. Martínez del Sel J, Gómez A, Sehtman A, González V, et al. Esteatocitoma múltiple, variante popular facial: presentación de cuatro pacientes. *Dermatol. Argent.* 2013, 19 (3): 188-193.

Atopix



**MODULA EL MICROBIOMA
Y RESTAURA LA BARRERA CUTÁNEA**

M. DE KARITÉ

XYLITOL

NIACINAMIDA

PRIMER EMOLIENTE

**QUE INHIBE Y DESTRUYE EL BIOFILM DE S. AUREUS
RESTABLECIENDO EL MICROBIOMA CUTÁNEO**



Crema
150g



Emulsión
200g



Espuma
130g



Pasta
60g

**VITAMINA A
ÓXIDO DE ZINC
XYLITOL
NIACINAMIDA
M. de KARITÉ**

DERMATITIS ATÓPICA

DERMATITIS DEL PAÑAL

Cassará



Granuloma anular como respuesta isotópica de Wolf

Granuloma annulare as Wolf's isotopic response

Fecha de recibido: 1/07/20 / Fecha de aceptado: 5/09/20

Autores

/ Pacella María Juliana¹
/ Mijalec Nadia Ludmila Alexandra²
/ Bit Chakoch Ernesto³
/ Fiad María Estela⁴
/ Escobar Solari Viviana⁵

Palabras claves

Fenómeno isotópico, Herpes zóster, Granuloma anular.

Keywords

Isotopic phenomenon, Herpes zoster, Granuloma annulare.

Resumen

El fenómeno isotópico de Wolf se define como la aparición de una enfermedad cutánea nueva, en el mismo sitio de otra dermatosis previamente curada, con la cual no guarda ninguna relación. Se presenta el caso de una paciente de 81 años, que desarrolló pápulas y placas eritematosas algunas excoriadas y erosivas en región frontal y supraciliar izquierda en el sitio de un herpes zóster previamente curado compatibles con el fenómeno isotópico de Wolf.

Abstract

Wolf's isotopic response is defined as the development of a new skin disease, at the same site of an already healed unrelated dermatosis.

We report a case of a 81-year-old woman with multiple erythematous papules and plaques, some excoriated and erosive in the frontal and left supraciliary region that developed at site of previously healed herpes zoster consistent with Wolf's isotopic phenomenon.

Educandonos. 2020; 6 (4): 36-39.

¹ Médica residente de 4to año de dermatología.

² Médica dermatóloga. Jefa de residentes de dermatología.

³ Médico patólogo.

⁴ Médica dermatóloga.

⁵ Médica dermatóloga. Directora del Centro Dermatológico.

*Centro Dermatológico "Dr. Manuel María Giménez", Resistencia, Chaco, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La aparición de una dermatosis nueva, en el sitio donde previamente aconteció otra, actualmente curada, con la cual no existe relación, fue denominado como "Respuesta isotópica" por Wolf en el año 1995.¹⁻⁴ Diferente al Fenómeno isomórfico de Koebner, el cual consiste en el desarrollo o manifestación de una misma enfermedad, en localizaciones diferentes del tegumento cutáneo, secundario a algún daño o traumatismo.⁴ En la mayoría de los casos, la primera dermatosis suele tratarse de herpes zoster o herpes simple.^{1,4} Luego de su resolución, da lugar a una gran variedad de lesiones cutáneas, principalmente reacciones granulomatosas o liquenoides.

El objetivo es presentar un caso clínico de paciente con Fenómeno Isotópico de Wolf, entidad con baja frecuencia en la literatura y mostrar evolución luego de los tratamientos instaurados.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 81 años, con antecedente de Herpes Zoster en área de trigémino izquierdo, en tratamiento con pregabalina por neuralgia postherpética e intenso prurito, de un año de evolución. Consultó al servicio de Dermatología, constatándose al examen físico: pápulas y placas eritematosas algunas excoriadas y erosivas, en región frontal y supraciliar izquierda. (Fig.1)

Se solicitó laboratorio de rutina: Hemograma: glóbulos blancos: 6.000/mm³ (neutrófilos segmentados: 46%), hematocrito: 45%, hemoglobina: 14,10g/dl, GOT: 54UI/l, GPT: 36UI/l, FAL: 163UI/l, urea: 0,37g/dl, glucemia: 70mg/dl, colesterol total: 117mg/dl. Se realizó biopsia incisional de lesión en frente. Informe histopatológico: "Dermatitis psoriasiforme con granuloma intersticial asociado - granuloma anular liquenificado", protocolo n°: 130357 - Dr. Bit Chakoch. (Figs. 2 y 3)

Con el antecedente de Herpes Zoster y la aparición de otra dermatosis: granuloma anular en el mismo sitio, confirmado por estudio histopatológico, se efectuó el diagnóstico de fenómeno isotópico de Wolf. Se indicó tratamiento con corticoides tópicos con regular evolución, con persistencia del prurito, por lo que se decidió iniciar infiltraciones con triamcinolona intralesional y tacrolimus 0,1% tópico 2 veces por día, con buena evolución, mejoría de la sintomatología, y resolución de lesiones cutáneas. (Figs. 4 y 5)



Figura 1. Placas eritematosas, excoriadas y erosivas, en región frontal y supraciliar izquierda.

“ La dialéctica es una totalización de la realidad. ”

Jean Paul Sartre

Correspondencia

Correspondencia: Pacella María Juliana
E-mail: julipacella@gmail.com
Dirección: San Martín 1230,
Corrientes (Capital), Argentina.
Teléfono: (+54) 3794-59 6389

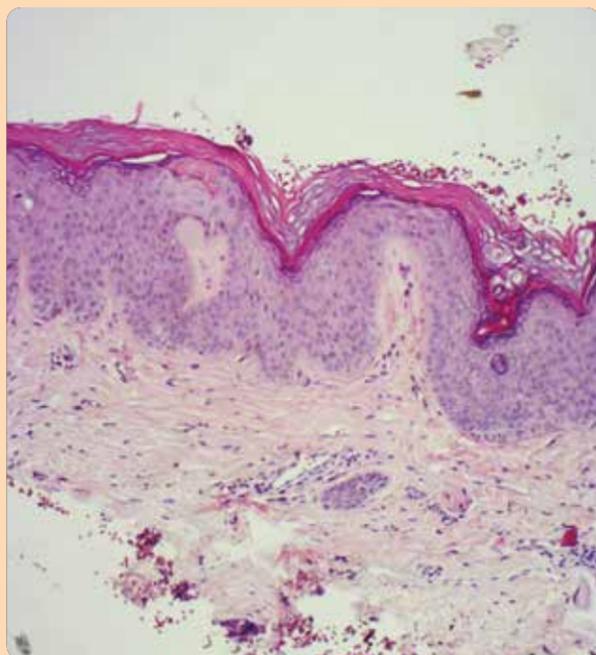


Figura 2. (HE 10X) Hiperplasia epidérmica: moderada acantosis y focos de hiperqueratosis.

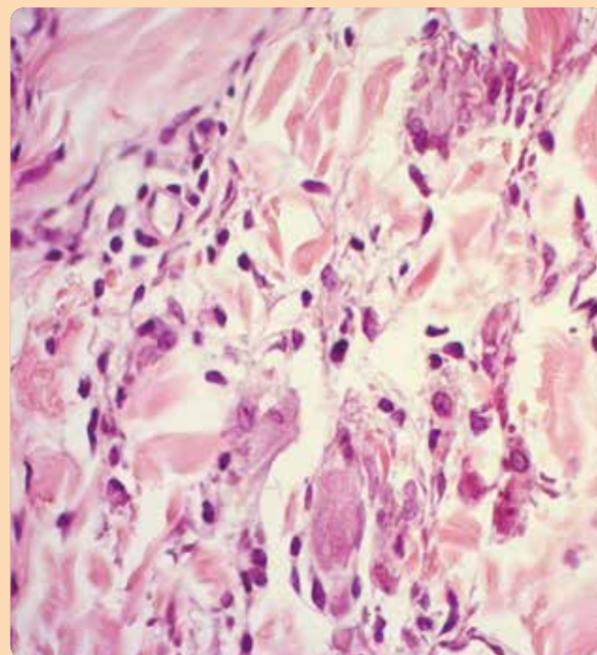


Figura 3. (HE 40X) Se observa en dermis infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular e intersticial. Incremento de fibras colágenas intersticiales. Presencia de células gigantes tipo Langerhans, histiocitos, plasmocitos.



Figura 4. Evolución clínica posterior al tratamiento.



Figura 5. Evolución clínica posterior al tratamiento.

COMENTARIOS

En la mayoría de los casos descritos en la literatura, la primera entidad es una infección producida por el virus herpes (zoster o simple).^{1,3,6} La misma favorece a un desequilibrio local de neuropeptidos, acompañado por desregulación neuroinmune, generando hiperreactividad y cambios en la inmunidad innata local, como factor determinante de localización, contribuyendo a la patogénesis de la segunda entidad.^{1,2,3,7} Este fenómeno de etiopatogenia poco conocida, puede desarrollar diversos procesos dermatológicos como: reacciones liquenoides, infiltraciones de enfermedades hematológicas, morfea, tumores cutáneos, metástasis, infecciones, o

enfermedades inflamatorias como psoriasis siendo las reacciones granulomatosas las más habituales.^{1,2,4,7,8} El intervalo entre la infección viral y la segunda enfermedad es extremadamente variable, pudiendo extenderse entre días y años.^{1,2,8}

Es de interés conocer este fenómeno, considerando la alta prevalencia de infección por virus varicella zoster. Debemos tener en cuenta que por sus múltiples manifestaciones cutáneas, a menudo plantea un desafío diagnóstico.

El tratamiento siempre dependerá de la patología nueva y su localización.

Referencias

1. Ruocco E, Baroni A, Tripodi F, Grimaldi, F. Granuloma annulare in a site of healed herpes zoster: Wolf's isotopic response. *JEADV*. 2003; 17: 686-688.
2. Poletti D, Muñoz Sandoval R, Fernandez Reyes M. La enigmática respuesta isotópica de Wolf. Casos de esta visible dupla y su revisión. *Med Int Mex*. 2010; 26 (3): 286-292.
3. Jaka-Moreno A, Lopez-Pestaña A, Lopez Nuñez M, Ormaechea Perez N, y colab. Fenómeno isotópico de Wolf: serie de 9 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103 (9): 798-805.
4. Kapoor R, Piris A, Saavedra AP, Duncan LM, et al. Wolf Isotopic Response manifesting as Postherpetic Granuloma Annulare. A Case Series. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137: 255-258.
5. Wolf R, Wolf D, Vincenzo R, Vincenzo E. Wolf's isotopic response: The first attempt to introduce the concept of vulnerable areas in dermatology. *Clin Dermatol*. 2014; 32: 557-560.
6. Levy J, Barber D, Robertson L. Granuloma annulare as an Isotopic Response to Herpes Zoster. A case report. *J Cutan Med Surg*. 2014; 18 (6): 413-419.
7. Neema S, Das A, Shankar Singh N. Psoriasis Over Healed Herpes Zoster: Wolf's Isotopic Response. *Indian J Dermatol*. 2017; 62,(5): 542-544.
8. Allegue F, Fachal C, Romo M, Lopez Miragaya MI, et al. "Psoriasis tras herpes zóster: respuesta isotópica de Wolf". *Actas Dermosifiliogr*. 2007; 98: 575-580.

Arte y Letras,
e-evolución



SOLUCIONES INTERACTIVAS
PARA EVENTOS Y
COMUNIDADES PROFESIONALES

Síndrome del Nevo de Becker

Becker's nevus syndrome

Fecha de recibido: 23/06/20 / Fecha de aceptado: 3/09/20

Autores

/ Sánchez María Josefina¹
/ Villani María Emilia²
/ Martínez María José³
/ Hidalgo Gladys Josefina⁴
/ Sánchez Graciela⁵
/ Merola Gladys⁶

Palabras claves

*Síndrome del Nevo de Becker,
síndrome del nevo epidérmico.*

Keywords

*Becker's nevus syndrome,
epidermal nevus syndromes.*

Resumen

El nevo de Becker es un hamartoma cutáneo caracterizado por máculas o parches hiperpigmentados, a menudo con hipertrichosis en su superficie. Sus localizaciones habituales suelen ser los hombros o el tórax, aunque puede aparecer en cualquier otro sitio del tegumento. Con menor frecuencia podemos encontrar al nevo de Becker asociado a diferentes anomalías musculares, esqueléticas o cutáneas como la hipoplasia ipsilateral de la mama o la escoliosis. A este fenotipo característico de nevo de Becker asociado a otras anomalías del desarrollo se le denomina síndrome del nevo de Becker. Aunque las lesiones suelen manifestarse en la adolescencia, éstas están presentes desde el nacimiento y constituyen una parte del espectro de los llamados síndromes del nevo epidérmico. Presentamos un caso de síndrome del nevo de Becker, en el que el hamartoma se asoció a hipertrofia muscular, anomalía muy infrecuente de la cual hay pocos casos descriptos en la bibliografía.

Abstract

Becker's nevus is a cutaneous hamartoma characterized by hyperpigmented macules or patches, often with hypertrichosis on its surface. Their usual locations are usually the shoulders or the thorax, although it can appear in any other location. Becker nevus is associated with different muscular, skeletal or cutaneous abnormalities such as ipsilateral hypoplasia of the breast or scoliosis. This Becker nevus characteristic phenotype associated with other developmental abnormalities is called nevus syndrome Becker. Although the lesions usually appear in adolescence, they are present from birth and constitute a part of the spectrum of so-called epidermal nevus syndromes. We present a case of Becker's nevus syndrome, in which Becker's nevus was associated with muscular hypertrophy, a very rare anomaly of which there are few cases described in the literature.

Educandonos. 2020; 6 (4): 40-45.

¹ Médica dermatóloga *

² Médica dermatóloga pediátrica *

³ Médica dermatóloga *

⁴ Médica dermatóloga *

⁵ Médica dermatóloga *

⁶ Jefa de la División de dermatología *



* Servicio de Dermatología. Hospital "Teodoro Álvarez". División Dermatología. Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina.

INTRODUCCIÓN

El síndrome del nevo de Becker (SNB) es una entidad poco frecuente pero característica dentro de los diversos cuadros clínicos denominados genéricamente síndrome del nevo epidérmico.¹ Se define por la presencia de un tipo particular de nevo epidérmico organoide llamado nevo de Becker, el cual se asocia a ciertas anomalías extracutáneas.² Presentamos un paciente de sexo masculino que consultó por un nevo de Becker bilateral con lesiones múltiples con distribución típica en damero, producido por el fenómeno de mosaicismo cutáneo, asociado a hipertrofia muscular del miembro inferior y mamas supernumerarias, presentación excepcional con aislados casos documentados con este patrón y distribución característica.³

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 22 años de edad, oriundo de Bolivia. Consultó a nuestro servicio por una dermatosis generalizada que apareció luego de una quemadura solar producida diez años atrás. Al examen físico cutáneo presentaba en región temporal izquierda, una mácula hiperpigmentada, amarronada, de contornos difusos e irregulares. En hemitórax anterior izquierdo se evidenciaba un parche hiperpigmentado, de mayor extensión, contornos netos e irregulares, acompañado de lesiones de tonalidad más clara en la periferia, que asemejaban un archipiélago. Llamó la atención que la lesión adoptaba una forma rectangular, sin atravesar la línea media. Se visualizó en su superficie hipertrichosis y pápulas eritematosas de aspecto acneiforme. (Fig. 1) En abdomen, se evidenció lesión semejante de disposición bilateral. A nivel de miembro inferior izquierdo se constató el compromiso completo de la extremidad con hiperpigmentación e hipertrichosis, respecto del miembro contralateral. (Fig. 2) A mayor detalle, en cara anterior se distinguieron múltiples pápulas de aspecto queratósico. Se comprobó una diferencia entre ambos muslos de 1 cm de circunferencia, siendo el miembro afectado el de mayor tamaño. Se observó en dorso de ambos pies, lesiones similares, sin componente piloso. En uña de hallux derecho se apreció melanoniquia longitudinal. A nivel dorsal, ésta dermatosis se extendía desde tórax superior izquierdo hasta región lumbar en forma bilateral. (Fig. 3) En cara posterior de miembro inferior izquierdo se distinguían lesiones de iguales características a las



Figura 1. Mácula hiperpigmentada, amarronada, de contornos difusos e irregulares, con aisladas pápulas foliculares, eritematosas en su superficie, localizadas en forma lineal en región temporal izquierda.



Figura 2. Parche hiperpigmentado de contornos netos e irregulares, acompañado de lesiones de tonalidad más clara en la periferia, que asemejan un archipiélago. La lesión adopta forma rectangular, sin atravesar la línea media. Se visualiza en su superficie hipertrichosis y pápulas eritematosas de aspecto acneiforme.



Correspondencia

Sánchez María Josefina.

E-mail: josesanchez_21@hotmail.com

Dirección: Chacabuco 26, San Nicolás de

los arroyos, Pcia. Bs As., Argentina

Teléfono: (+54 11) 40785922



Figura 3. En miembro inferior izquierdo se evidencia compromiso completo de la extremidad con hiperpigmentación e hipertricosis, respecto del miembro contralateral.

antes descritas en la cara anterior. Resulta evidente, tanto a nivel dorsal como ventral, una disposición en damero de ésta dermatosis. Por último, como hallazgo al examen clínico se observó una pápula ligeramente hiperpigmentada, bien delimitada, de consistencia firme, que se encontraba en la línea de migración mamaria en hipocondrio derecho.

Se realizó toma biopsia para estudio histopatológico que informó: “epidermis con tapones córneos e hiperpigmentación de la capa basal, elongación de crestas con discreto aspecto verrugoso. A nivel dérmico se observa anexo pilosebáceo con fascículos musculares de aspecto hipertrófico”. (Fig. 4) Con tinción de Tricrómico de Mason la cual tiñe de rojo al músculo y de azul al colágeno se podían observar varios haces musculares en dermis no asociados a anexos. (Fig.5)

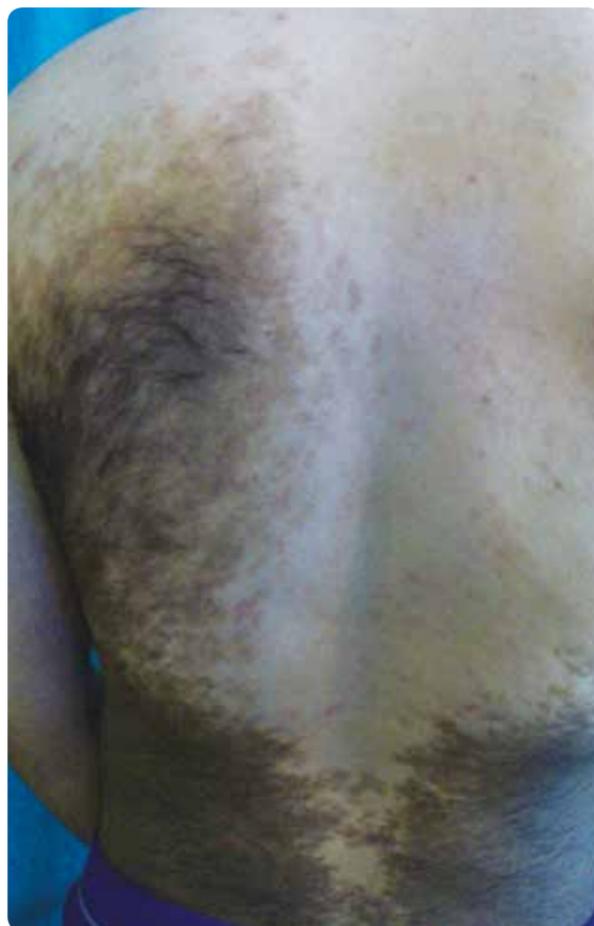


Figura 4. A nivel dorsal se observa una mácula hiperpigmentada, amarronada, de contornos difusos e irregulares, con hipertricosis de iguales características que las anteriores.

Con el objetivo de determinar compromiso orgánico se decidió realizar evaluación por el servicio de traumatología el cual solicitó radiografías de miembros inferiores, espinograma y escanograma (mide longitud de miembros) los cuales fueron normales, así como también, estudios de mayor complejidad tales como la resonancia magnética de columna que no tuvo hallazgos patológicos y la de miembros inferiores que informó hipertrofia muscular del miembro inferior izquierdo a expensas del vasto interno del cuádriceps. (Fig.6) Además, el paciente fue evaluado por el servicio de patología mamaria el cual confirma la presencia de un pezón supernumerario en hipocondrio derecho. Por último, fue examinado por el servicio de neurología y oftalmología sin hallazgos significativos, se realizó ecografía abdominal y mamaria bilateral sin particularidades. A partir de lo antes mencionado,

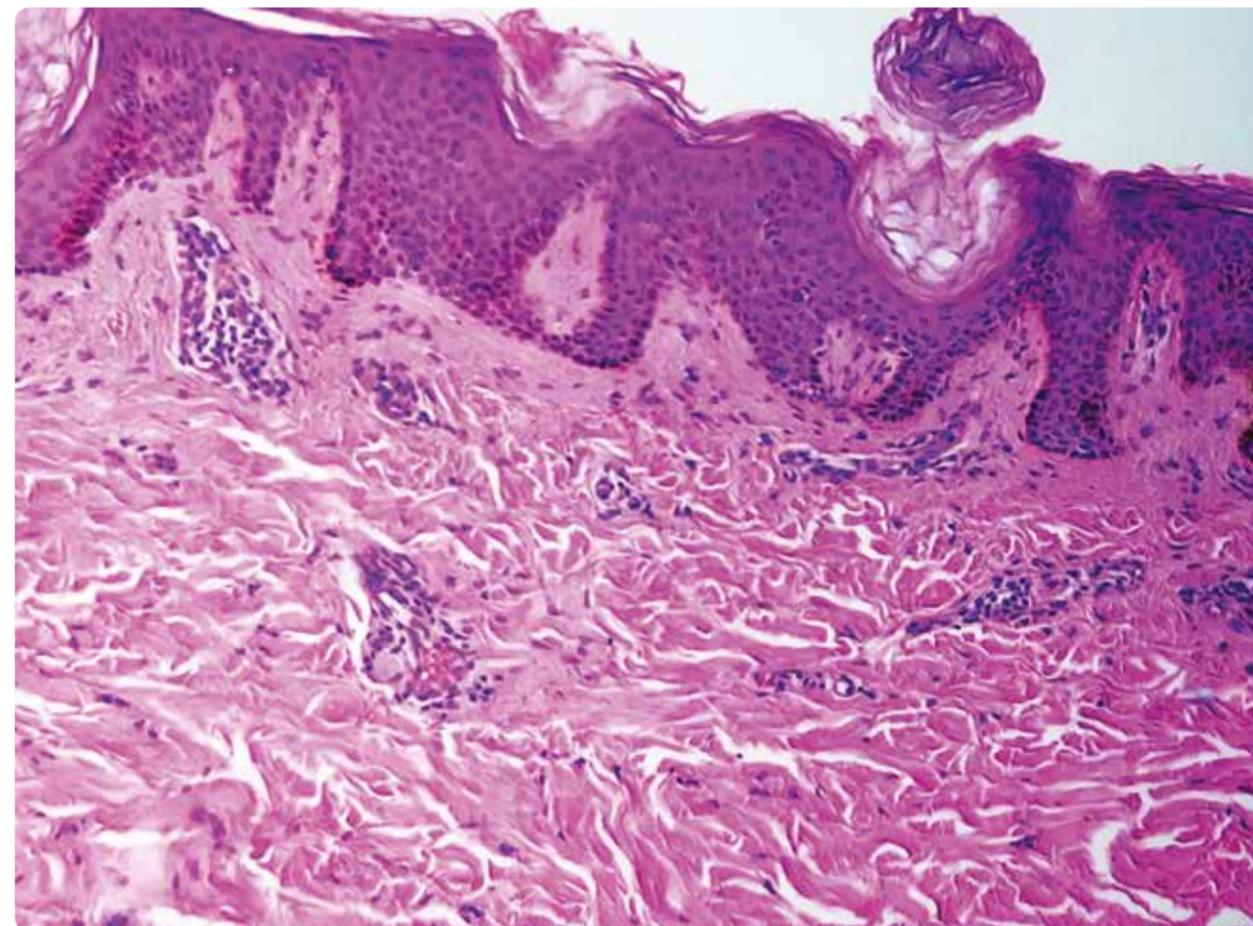


Figura 5. (H-E 10x) Epidermis con hiperplasia y acantosis asociada a hiperpigmentación melanica de la capa basal. Tapones córneos.

teniendo en cuenta la dermatosis del paciente, la histopatología compatible, la hipertrofia muscular de miembro inferior demostrada en los exámenes complementarios y el hallazgo de otra alteración cutánea descrita como politelia, se llegó al diagnóstico de Síndrome del nevo de Becker.

Se indicó tratamiento tópico con fines estéticos de áreas localizadas del nevo, con flutamida 4% tópica con escasa respuesta.

COMENTARIOS

El nevo de Becker, llamado también nevo epidérmico pigmentado y piloso, es un hamartoma cutáneo caracterizado por uno o más parches hiperpigmentados de bordes netos e irregulares, con pequeños islotes en la periferia, frecuentemente asociado a hipertricosis. Fue descrito por primera vez por Becker en 1949 como un tipo particular de nevo epidérmico organoide. Los nevos

epidérmicos son lesiones hamartomas derivadas de componentes epidérmicos originados a partir de mutaciones de células pluripotenciales durante estadios precoces de la embriogénesis.^{1, 9, 10} Se han comunicado mutaciones postzigóticas del gen ACTB, que codifica la proteína citoesquelética beta actina, en pacientes con Nevo de Becker y Síndrome del Nevo de Becker. Se postula que serían mutaciones autosómicas letales con supervivencia por el fenómeno de mosaicismo. Las lesiones presentan una distribución en damero o tablero de ajedrez, con parches hiperpigmentados de forma cuadrada o rectangular, que no atraviesan la línea media, llamado por Happle patrón de mosaicismo tipo 2. La mayoría de los casos son de tipo esporádico.⁴ La demostración microscópica de una expresión aumentada de receptores de andrógenos dentro de la piel comprometida comparada con la piel normal podría explicar la patogénesis del nevo de Becker así como ciertas características distintivas,⁵ como la frecuente

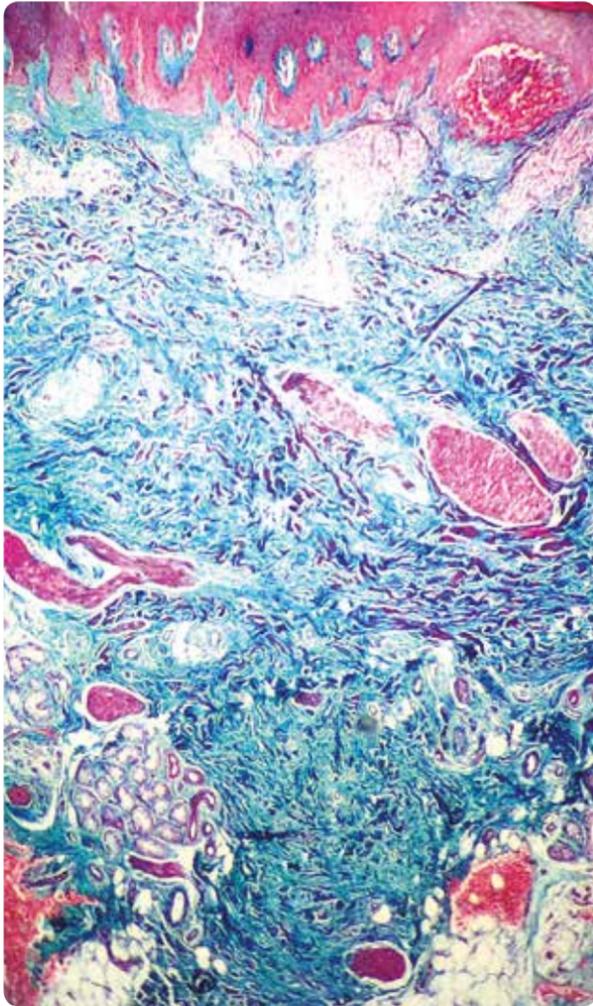


Figura 6. : (Tricrómico de Mason): tinte de rojo al músculo y de azul al colágeno. Se pueden observar varios haces musculares en dermis no asociados a anexos.

presentación en la pubertad, la hipertrichosis asociada, las lesiones acneiformes y de pitiriasis versicolor (posiblemente debido al incremento de la producción sebácea), así como la presencia de escroto accesorio en un paciente. Raramente se describen formas congénitas, familiares.^{6,7} Típicamente la lesión cutánea se localiza en el tórax superior, región escapular o proximal de extremidades superiores, describiéndose localizaciones poco usuales como cara, cuello, abdomen, manos y pies. En general adquiere una distribución unilateral, siendo la lesión única con el aspecto típico de archipiélago, aunque en algunas ocasiones puede presentarse en forma bilateral y adoptar un patrón en damero como en el caso presentado.

Happle y Koopman describen en el año 1997 al SNB, el cual se define por la presencia de un nevo de Becker más algunas de las siguientes anomalías del desarrollo como pueden ser: hipoplasia mamaria, alteraciones óseas, alteraciones de la musculatura estriada esquelética u otras alteraciones cutáneas.⁸ A mayor detalle, entre las anomalías cutáneas encontramos hiperplasia del tejido adiposo extramamario, pezones supernumerarios, hipoplasia de los labios menores contralaterales y escroto accesorio. Las anomalías músculo-esqueléticas se manifiestan con escoliosis, pectus carinatum, costillas cervicales accesorias, asimetría de la escapula o de las extremidades, torsión tibial interna bilateral, hipoplasia del esternocleidomastoideo, hipoplasia ipsilateral de la cintura escapular, hernia umbilical y disfunciones vertebrales y la maxilofacial con asimetría facial, ausencia de incisivos centrales y canino.^{8,10}

Este cuadro se incluye dentro del grupo de los llamados síndromes de Nevos epidérmicos organoides¹ junto a entidades como: el síndrome del nevo sebáceo, el síndrome del nevo comedónico, la facomatosis pigmentoqueratótica, el síndrome de Proteus, síndrome de CHILD y el síndrome del nevo en pelo Angora.^{1,11,12}

En la histología se encuentra moderada acantosis con elongación de las crestas e hiperqueratosis variable. El estrato basal de la epidermis está hiperpigmentado, aunque sin un incremento en el número de melanocitos. En la dermis hay melanófagos y el músculo erector del pelo está aumentado en número.

En la histología de nuestro caso clínico, además de las características mencionadas, se describen “haces musculares en dermis no asociados a anexos”. Esto podría corresponder a un nevo de Becker asociado a hamartoma de músculo liso. La diferenciación entre estas dos entidades es, en ocasiones, muy difícil: la bibliografía describe que el hamartoma de músculo liso puede formar parte de un espectro del nevo de Becker o presentarse en forma aislada.

No existe un tratamiento efectivo definido hasta el momento para el componente cutáneo del SNB. Se describen algunas opciones terapéuticas para el nevo de Becker con resultados estéticos variables entre los que encontramos el uso de láser (erbio YAG; Neodymium YAG) como así también luz pulsada para la hipertrichosis aunque tiene escasos resultados sobre la hiperpigmentación.¹⁰ También se describe el uso de Flutamida tópica 4%, que es un antiandrógeno no esteroide, en el área afectada durante un largo periodo de tiempo para el tratamiento de la hiperpigmentación

con una eficacia incierta. Con respecto a las anomalías extracutáneas del SNB, el tratamiento de las mismas debería ser acorde a cada caso. Se destaca el uso de la espironolactona para casos de hipoplasia mamaria con buenos resultados.

El interés de esta presentación es comunicar un paciente con síndrome del Nevo de Becker, que llamativamente presentó lesiones cutáneas múltiples y generalizadas, algunas de localización atípica, que adoptaban el patrón de distribución en damero, reflejo del mosaicismo cutáneo. Destacamos la importancia de recordar las alteraciones extra cutáneas que pueden asociarse al Nevo de Becker constituyendo el síndrome descrito por Happle y Koopman, cuyo diagnóstico representa un desafío para los dermatólogos. Para nosotros, la principal anomalía extracutánea encontrada en nuestro paciente fue la hipertrofia muscular, hallazgo muy infrecuente, del cual hay solo dos casos descritos en la bibliografía nacional y mundial.

Referencias

1. Alfaro A, Torrelo A, Hernández A, Zambrano A, et al. Happle: Síndrome del nevo de Becker. *Actas Dermosifiliogr.* 2007; 98 (9): 702-724.
2. Happle R, Koopman RJJ. Becker Nevus Syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 68 (3): 357-361.
3. Tuerdi M, Yarbarg A, Maimaiti, A. Mijiti, A. et al. A rare case of multiple Becker's nevi in a checkerboard mosaic pattern. *JEADV.* 2014, 28 (11): 1572-1578.
4. Happle R. Becker's Nevus and Lethal Beta-Actin Mutations. *J Invest Dermatol.* 2017; 137 (8): 1619-1621.
5. Young Jin K, Jae Ho H, Hee Young K, Eun So L, et al. Androgen receptor overexpression in Becker nevus: Histopathologic and immunohistochemical analysis. *J Cutan Pathol.* 2008; 35 (12): 1121-1126.
6. Ro YS, Ko JY. Linear congenital Becker nevus. *Cutis.* 2005; 75 (2): 122-124.
7. Ferreira MJ, Bajanca R, Fiadeiro T. Congenital melanosis and hypertrichosis in bilateral distribution. *Pediatr Dermatol.* 1998; 15 (4): 290-292.
8. Auad L, Asial R, Boente MC. Síndrome Del Nevus de Becker: Presentación de 4 casos. *Dermatol Pediatr Lat.* 2012; 10 (1): 16-20.
9. Happle R. Mosaicism in Human Skin. Understanding the Patterns and Mechanisms. *Arch Dermatol.* 1993; 129 (11): 1460-1470.
10. Riveiro Baeta I, Vilela C, Figueiredo A, Rodrigues da Costa S, et al. Becker's nevus syndrome- case report. *An Bras Dermatol.* 2010; 85 (5): 713-716.
11. Vidaurri de la Cruz H, Tamayo-Sanchez L, Durán-McKinster C, Orozco-Covarrubias M, et al. Epidermal nevus syndromes: clinical findings in 35 patients. *Pediatric dermatol.* 2004; 21 (4): 432-439.
12. Happle R. How many epidermal nevus syndromes exist? A clinicogenetic classification. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25 (3): 550-556.



Figura 7. RNM de MMII en donde se observa hipertrofia de vasto interno del cuádriceps en el miembro inferior izquierdo.

“

Para tener enemigos no hace falta declarar la guerra, solo basta con decir lo que se piensa

”

Martin Luther King

Sifilis primaria de presentación inusual

Primary syphilis of unusual presentation

Fecha de recibido: 27/07/20 / Fecha de aceptado: 14/10/20

Resumen

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son las principales responsables de la enfermedad ulcerosa genital. La sífilis es de las más frecuentes. Sus manifestaciones clínicas son variadas y dependen de la fase de la enfermedad. El chancro sífilítico es característico de la infección primaria. Clásicamente se presenta como una erosión indolora que cura espontáneamente. La coinfección con Herpes virus es frecuente, siendo ambas factores de riesgo para adquirir el HIV. Presentamos el caso de un adulto inmunocompetente con manifestación clínica atípica de sífilis primaria en coinfección con herpes virus tipo II, quien había sido tratado sin éxito con tratamientos tópicos, resaltando la importancia de un diagnóstico oportuno para evitar nuevos contagios y posibles complicaciones a largo plazo.

Abstract

Sexually transmitted infections (STIs) are primarily responsible for genital ulcerative disease. Syphilis is one of the most frequent. Its clinical manifestations are varied and depend on the stage of the disease. Syphilitic chancre is characteristic of the primary infection. The classic clinical presentation is a painless erosion that heals spontaneously. Coinfection with Herpes virus is frequent, both of which are risk factors for acquiring HIV. We present the case of an immunocompetent adult with an atypical clinical manifestation of primary syphilis in coinfection with herpes virus type II, who had been unsuccessfully treated with topical treatments, highlighting the importance of a timely diagnosis to avoid new infections and possible long-term complications.

Educandonos. 2020; 6 (4): 46-50.

¹ Médica residente de dermatología.

² Médica dermatóloga de planta.

³ Jefe de Servicio Dermatología. Director de la Carrera de posgrado en Dermatología.

⁴ Jefe de Servicio de Patología.



*** Servicio de Dermatología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina.

*** Carrera de posgrado en Dermatología de la Universidad Católica de Córdoba.

**** Servicio de Patología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina.

Autores

/ Inza Manuela¹
/ García Virginia¹
/ Garay Ileana Stella²
/ Ruiz Lascano Alejandro³
/ Kurpis Maria⁴

Palabras claves

sifilis; HIV; chancro, virus.

Keywords

syphilis; HIV; chancre; virus.

Correspondencia

Manuela Inza
E-mail: manuinsa66@gmail.com
Dirección: Naciones Unidas 346, Córdoba,
Argentina.
Teléfono: (+54 11) 0351 468-8200

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son las principales responsables de la enfermedad ulcerosa genital.¹ La Sífilis es de las causas más frecuentes, sólo superada en frecuencia por la Infección por virus herpes simple tipo II.² El agente causal es la bacteria *Treponema pallidum*. Es una enfermedad de carácter sistémico, curable y exclusiva del ser humano.³ El estadio primario, se caracteriza por la aparición del "chancro" en el sitio de inoculación, que se presenta como una erosión indolora con bordes indurados y curación espontánea. Asociada a la aparición de linfadenopatía inguinal uni o bilateral.⁴ Presentamos el caso de un adulto inmunocompetente con manifestación clínica atípica de sífilis primaria en coinfección con herpes virus tipo II.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años de edad, oriundo de la ciudad de San Francisco, provincia de Córdoba, Argentina, con antecedentes patológicos de hipotiroidismo y dislipemia. Es derivado al Servicio de Dermatología de nuestra institución por presentar una lesión en surco inter glúteo de un mes de evolución.

En su ciudad de origen se le solicitó un laboratorio con serologías para pesquisar HIV (Elisa de 4 generación) y Sífilis (VDRL) siendo ambas no reactivas y fue tratado sin éxito con corticoides y antimicóticos tópicos durante un mes. El paciente era soltero y negaba conductas sexuales de riesgo en los meses previos a la consulta, ni traumatismos que justificaran la lesión. Al examen físico se observaba una úlcera asintomática de 5cm x 2cm en región inter glútea, de bordes definidos, con exudado fibrinoso y escasa secreción purulenta (fig 1). En el margen supero externo de la misma presentaba un ramillete de vesículas sobre un fondo eritematoso (fig 2). Presentaba adenopatías inguinales bilaterales no dolorosas, sin ningún otro síntoma sistémico acompañante. Planteamos como diagnósticos presuntivos una úlcera auto provocado, chancro sífilítico o enfermedad de Behcet. Se solicitó un laboratorio completo con perfil reumatológico, y se repitieron serologías para HIV y Hepatitis B y C, VDRL, FTA abs IGg Reactiva.

Además, se tomó muestra para estudio bacteriológico incluyendo micobacterias atípicas, donde se aisló *Staphylococcus aureus* meticilino sensible y biopsia



Figura 1. úlcera de bordes definidos en región interglútea.

“ Observa profundamente la naturaleza y entonces lo entenderás todo mucho mejor ”

Albert Einstein



Figura 2. Vesículas en ramillete sobre fondo eritematoso en región superoexterna de úlcera.

con estudio anatómo patológico de la úlcera (fig 3 y 4). Respecto a las lesiones vesiculares, se tomó hisopado y se envió muestra para PCR de virus Herpes tipo I, tipo II y CMV. El estudio anatomopatológico evidenció un lecho de úlcera en actividad, con exudado fibrino leucocitario y tejido de granulación, donde destaca la presencia de abundantes células plasmáticas a nivel superficial y profundo, que en sectores originan endarteritis obliterante. El resultado del laboratorio arrojó como único resultado positivo una VDRL (1/256) y el hisopado de lesiones vesiculares fue positivo para virus herpes tipo II. Con diagnóstico de chancro sifilítico, asociado a

infección por virus herpes tipo II, se efectuó tratamiento con una dosis de penicilina benzatinica 2.400.000 UI IM, y se comenzó con aciclovir VO 400mg c/8hs por 7 días. El paciente regresó a su ciudad de origen con óptima recuperación, con seguimiento clínico y serológico periódico.

COMENTARIOS

La sífilis es causada por la infección de la espiroqueta *Treponema pallidum* sub especie Pálidum. Fue descrita por primera vez a fines del siglo XV. Su transmisión es principalmente por vía sexual, aunque también mediante

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son las principales responsables de la enfermedad ulcerosa genital.

sangre contaminada, vía transplacentaria o a través del canal del parto.⁵ Sus manifestaciones clínicas son variadas, razón por la cual se la denomina “la gran simuladora”, y dependen de la fase de la enfermedad.⁶

El estadio temprano transcurre dentro del primer año de adquirida la infección y es donde mayor riesgo hay de transmitirla. Abarca los estadios primario, secundario y latente temprano.⁷ El chancro sifilítico característico de la infección primaria aparece en el sitio de inoculación como una pápula indolora que pronto se erosiona, de 1 a 2 cm y cuyos bordes adquieren consistencia cartilaginosa, y se ubica sobre todo en región genital y perianal. Sin embargo, se pueden observar lesiones extra genitales en hasta el 31% de los pacientes.⁸ La lesión de nuestro paciente era clínicamente inusual, de mayor tamaño, no indurada, con exudado purulento y en surco inter glúteo, a pesar de que los casos atípicos se han descrito con mayor frecuencia en pacientes con infección concomitante por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).⁹ El *Treponema pallidum*, al ser un organismo que no se desarrolla en cultivos de laboratorio, puede visualizarse a partir de lesiones mediante microscopía de campo oscuro, prueba directa de anticuerpos fluorescentes o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).¹⁰ Sin embargo estas pruebas no están disponibles en todos los laboratorios, como en nuestro caso, por lo cual el diagnóstico se basa principalmente en la serología.¹¹

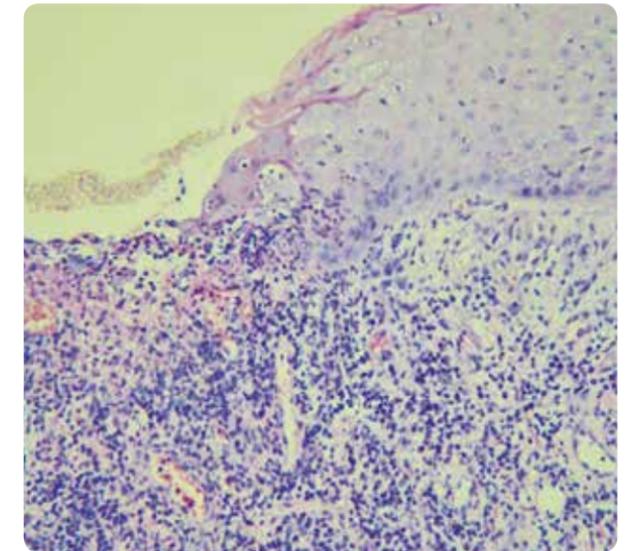


Figura 3. (H/E 4X) Adyacente a la epidermis conservada, lecho de úlcera en actividad, con exudado fibrino leucocitario y tejido de granulación, donde destaca la presencia de abundantes células plasmáticas a nivel superficial y profundo.

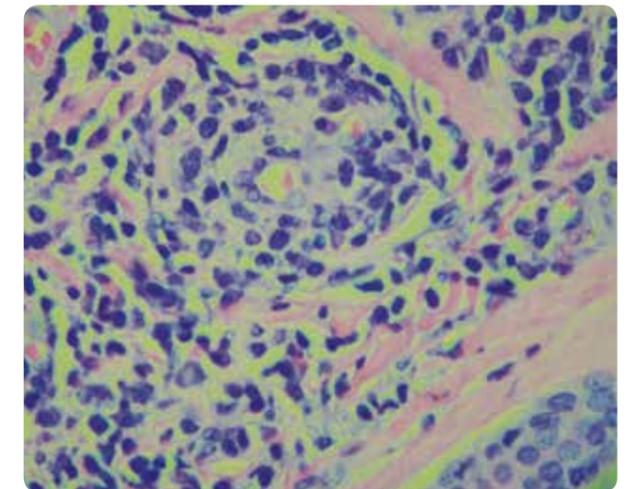


Figura 4. (H/E 40x): Infiltrado de células plasmáticas rodeando estructuras vasculares produciendo reducción de la luz y tumefacción endotelial (endarteritis obliterante).

El algoritmo tradicional propuesto por la CDC (Centro de Control y Prevención de Enfermedades), se basa en la utilización de una prueba no treponémica, ya sea prueba de reagina plasmática rápida (RPR) o análisis de detección de enfermedades venéreas (VDRL), seguida de una prueba treponémica confirmatoria, prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) o ensayo de aglutinación de partículas

(TPPA) que miden los anticuerpos IgM e IgG específicos de las proteínas de *T. pallidum*, que de ser reactivas se mantienen positivas de por vida aún tratada la infección. En un estudio prospectivo efectuado por Angel Noda, *et al*, en 2019, de 178 pacientes con úlceras sifilíticas ano genitales, 102 (57.4%) fueron positivos para PCR y 85 (47.8) tuvieron serologías reactivas, con baja correlación entre ambos, por lo cual plantean el uso de ambos métodos simultáneos para el diagnóstico óptimo y precoz.¹² Esto contrasta con un estudio de 2018 de Brischetto, *et al*,¹³ en el cual la mayoría de los pacientes con PCR positiva para *T. pallidum* (61/323) también tenían serología positiva para sífilis (59/61). Por lo que afirmó que la PCR de *T. pallidum* tiene poco valor sobre la serología para el diagnóstico de sífilis primaria. El estudio anatómo patológico no es de rutina, a menos que haya dudas en el diagnóstico. El agente causal no se visualiza en muestras teñidas con H/E pero hay hallazgos inespecíficos, como la inflamación y proliferación de las células endoteliales, así como la infiltración dérmica por linfocitos y células plasmáticas, que sugieren la infección.¹⁴

La sífilis y la infección por VIH a menudo coexisten. Adquirir una infección de transmisión sexual,

especialmente las ulcerativas elevan el riesgo de contraer y transmitir el VIH, por lo cual siempre debe realizarse serologías.¹⁵ Además, en toda úlcera genital se debe solicitar también PCR para virus herpes simple, y de ser un área endémica, Gram y cultivo para *Haemophilus Ducreyi*.¹⁶ Nuestro paciente presentaba co infección con virus Herpes simple tipo 2, razón por la cual debió ser tratado concomitantemente.

El tratamiento de elección de la sífilis primaria es la penicilina G benzatínica 2,4 millones en dosis única intramuscular. En pacientes alérgicos puede utilizarse doxicilina o eritromicina.¹⁷ En primoinfección por Herpes virus el tratamiento es de 7 a 10 días con aciclovir 400mg 3 veces/día o valaciclovir 1000mg 2 veces/día.¹⁸

En conclusión, queremos destacar la importancia del diagnóstico precoz de las infecciones de transmisión sexual para cortar la cadena de transmisión. La sífilis continua siendo un problema de salud pública cuya incidencia está en aumento, es menester reforzar las medidas de prevención, y siempre sospecharla e investigarla, aunque la presentación clínica y la epidemiología no sean las habituales.

Referencias

- Eusebio Murillo E. Protocolo diagnóstico y tratamiento de las úlceras genitales. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018; 12 (59): 3474-3479.
- Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *Recommendations and reports*. 2015; 64 (RR3): 1-17.
- Katz AR, Johnson DW, Komeya AY, Tomas JE, *et al*. Dermatologically challenging syphilis presentation. *Int J STD AIDS*. 2019; 30 (7): 707-709.
- O'Byrne P, MacPherson P. Clinical updates: Syphilis. *BMJ*. 2019; 365. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4159>
- Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82 (1): 1-14.
- Watts PJ, Greenberg HL, Khachemoune A. Unusual primary syphilis: Presentation of a likely case with a review of the stages of acquired syphilis, its differential diagnoses, management, and current recommendations. *Int J Dermatol*. 2016; 55 (7): 714-728.
- Gonzalez de Suso MTG, Martínez-Sanz J, Gi-Redondo R, Rodríguez-Zapata M. Infecciones por treponemas. Sífilis. *Medicine*. 2018 ;12 (59): 3435-3446.
- Yagi S, Arcega R, Ho AS, Balzer B. Unusual Presentation of Primary Syphilis as Pharyngeal Chancre: A Case Report. *OTO open*. 2019; 3 (2): 1-2.
- Lleó MI, Escribano PC, Prieto BM. Atypical cutaneous manifestations in syphilis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016; 107 (4): 275-283.
- Janier A, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, *et al*. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol*. 2014; 28 (12): 1581-1593.
- Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. *Clin. Vaccine Immunol*. 2015; 22 (2): 137-147.
- Noda AA, Rodríguez I, Grillová L, Bosshard PP, *et al*. Accuracy of PCR and serological testing for the diagnosis of primary syphilis: Both tests are necessary. *Int J STD AIDS*. 2019; 30 (11): 1087-1094.
- Brischetto A, Gassiep I, Whiley D, Norton R. Retrospective review of *Treponema pallidum* pcr and serology results: are both tests necessary? *J Clin Microbiol*. 2018; 56 (5), e01782-17. doi: 10.1128/JCM.01782-17
- Forrestel AK, Kovarik CL, Katz K.A. Sexually Acquired Syphilis. Part 2: Laboratory diagnosis, management, and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 82 (1): 17-28.
- Pathela P, Braunstein SL, Blank S, Shepard C, *et al*. The high risk of an HIV diagnosis following a diagnosis of syphilis: a population-level analysis of New York City men. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 (2): 281-287.
- Maliyar K, Mufti A, Syed M, Selk A, *et al*. Genital Ulcer Disease: A Review of Pathogenesis and Clinical Features. *J Cut Med Surg*. 2019; 23 (6), 624-634.
- Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, *et al*. Syphilis guidelines revision group 2015. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS*. 2016; 27 (6): 421-446.
- Draeger E. Management of genital herpes: a guide for GPs. *Prescriber*. 2018; 29 (2): 11-14.

DERMEXANE

CLOBETASOL 0,05%

UNA PRESENTACIÓN PARA CADA NECESIDAD

Crema
(con Lactato de Amonio)

Loción

Ungüento

Champú

Espuma
60 g / 70,6 ml
Uso externo dermatológico
No apto para uso oftálmico
AGITAR ANTES DE USAR
USO INVERTIDO
Industria Argentina - Venta bajo receta

Cassará

Tormenta de citoquinas en Covid-19: Un modelo para entender mejor a las células madre

Autor
/ Jorge A. Genovese

Covid-19 cytokine storm: a model to understand better stem cells

Fecha de recibido: 8/10/20 / Fecha de aceptado: 20/10/20

Palabras claves

células madre, Covid-19, inmunomodulación.

Keywords

stem cells, Covid-19, immunomodulation.

Resumen

La medicina regenerativa es un área de la medicina traslacional que investiga, desarrolla y aplica terapias innovadoras que proveen, reparan, reemplazan o restauran estructuras y funciones ausentes debido a defectos congénitos, envejecimiento, enfermedad o daño accidental. Entre sus herramientas más importantes, aunque no únicas, se encuentran las células madre. Sobre ellas se ha generado un amplio campo de investigación científica, miles de publicaciones, contradicciones conceptuales y transgresiones en su traslación a la terapia. Desde el inicio de la pandemia causada por el virus SARS-Cov-2 se han realizado numerosos ensayos clínicos, con algunos reportes muy auspiciosos.¹ Entendiendo el rol de las células madres en la modulación inhibitoria de la tormenta de citoquinas en pacientes graves de Covid-19 podemos lograr una definición más realista de su función así como su impacto real y potencial en la terapéutica.

Abstract

Regenerative medicine is an area of translational medicine that research, development and apply innovative therapies that provide, repair, replace or restore structures and functions lost due to congenital defects, aging, diseases or accidental damage. Among its most important tools, even not the only one, are the stem cells. On them has been generated a wide field of scientific research, thousand of reports, conceptual contradictions and transgression in their therapeutically translation. From the beginning of SARS-Cov-2 pandemic many clinical trials have been carried on, with some auspicious reports¹. Understanding the role of stem cells on the inhibitory modulation of cytokine storms in Covid-19 critical patients, we can get a more realistic definition of stem cells' function and their real and potential impact in therapy.

Educandonos. 2020; 6 (4): 52-56.

Médico y Doctor en Medicina, UBA. Director del Centro de Medicina Regenerativa Veterinaria. Hipódromo de San Isidro. Jockey Club. Buenos Aires. Profesor Titular de Aspectos bio-histo-fisiológicos de las heridas y de Estado actual de la investigación en cicatrización. Maestría de Cicatrización de Heridas. Universidad Abierta Inter Americana. Buenos Aires. Vice President of Electrical Stimulation Regeneration Research. BioLeonhardt LTP, Cal-X Stars Business Accelerator, Inc. and Leonhardt's Launchpads Utah, Inc*

Correspondencia

Jorge A. Genovese.
E-mail: genoveseja@yahoo.com
Dirección: Av. Márquez 504, San Isidro, Buenos Aires.
Teléfono: (+54 11) 4743-4011/19

CÉLULAS MADRE

Las células madre (CM) se definen como células con capacidad de autorenovarse y diferenciarse en otros tipos celulares. La limitación que tiene esta muy difundida definición es que no todas las CM son iguales. (Cuadro1) Podemos distinguir tres tipos de CM: totipotentes, pluripotentes y multipotentes. Las dos primeras derivan del embrión temprano. Las totipotentes pueden obtenerse hasta el día 3 de gestación, y son capaces de dar un individuo completo y todos sus tejidos. Las pluripotentes provienen del blastocito temprano siendo capaces de diferenciarse en otros tipos celulares, pero no generar un individuo. Mediante la expresión ectópica de determinados factores de transcripción, varios involucrados en carcinogénesis, es posible dar a una célula adulta la potencialidad evolutiva de una célula pluripotente, estas células se denominan CM inducidas pluripotenciales (iPSC).² Las CM embrionarias tienen una alta potencialidad evolutiva, y como las células cancerosas, son inmortales. Las células multipotentes o adultas del tejido conectivo, *mesenchymal stem cells* en inglés (MSC), fueron descritas en 1991 por Arnold Caplan.³ En esa publicación Caplan afirmaba que las MSC eran capaces de diferenciarse en hueso, cartílago, tendón, ligamento, estroma medular, adipocitos, dermis, músculo y tejido conectivo. Cerraba su artículo refiriéndose a la posibilidad de reparar defectos esqueléticos mediante el "proceso de regeneración".

Cuadro 1. Clasificación de células madre

NO TODAS LAS CELULAS MADRE SON IGUALES

	TIPOS	CARACTERISTICAS	EJEMPLOS
EMBRIONARIAS	TOTI POTENTE	PUEDEN DESARROLLAR UN NUEVO INDIVIDUO.	BLASTOMERAS DEL EMBRION TEMPRANO (MORULA).
	PLURI POTENTE	PUEDEN FORMAR CUALQUIER TIPO CELULAR.	ALGUNAS CELULAS DEL BLASTOCISTO (DIA 5 A 14).
	MULTI POTENTE	PODRIAN GENERAR OTRAS CELULAS DE TEJIDOS DE SIMILAR ORIGEN EMBRIONARIOS Y, A VECES, DE OTROS.	TEJIDO FETAL, SANGRE DEL CORDON CELULAS MADRE MESENQUIMALES.
	CELULAS PLURI POTENTES	PODRIAN FORMAR CUALQUIER TIPO CELULAR.	CUALQUIER TIPO CELULAR MODIFICADO GENETICAMENTE POR LA TRANSFECCION DE Oct. 3/ 4, Sox, Myc, Nanog, etc.

CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES. LA ENVIDIA DE LA SALAMANDRA?

Al describirse las MSC sus características llamaron la atención de la comunidad científica: eran células fácilmente obtenibles y expandibles, que envejecían y no eran inmortales, sin evidencia de transformación espontánea pero que retenían una llamativa capacidad evolutiva que nos esperaba en poder regenerar tejidos de pacientes con sus propias células. La sensibilidad de las MSC in vitro las hacía realmente fáciles de diferenciar aun con estímulos físicos transitorios.⁴ Incluso usábamos la diferenciación in vitro de MSC en cartílago, hueso o tejido adiposo como confirmatorio de su condición de CM. Sin embargo, en los ensayos animales y clínicos, la mejoría de los sujetos no podía correlacionarse con regeneración tisular ni se detectaba el establecimiento significativo de nuevas células en los tejidos tratados. Pacientes con insuficiencia cardíaca severa, tratados con MSC, presentaban mejoría de su fracción de eyección, sin regeneración miocárdica y con la premisa de que la mayoría de las células quedaba retenida en el pulmón. Se empezaba a vislumbrar que la angiogénesis y otros efectos estaban más relacionados con la mejoría funcional cardíaca que la miogénesis.⁵ La salamandra seguía llevando ventaja.

En paralelo, se comunicaban resultados excelentes en el tratamiento de fistulas rectovaginales en pacientes con enfermedad de Crohn⁶ o en ensayos con pacientes con esclerosis múltiple, que recibían las CM por vía

endovenosa, y que mostraban signos tempranos de neuroprotección, aunque las células no atravesaban la barrera hematoencefálica.⁷ Los éxitos obtenidos sobre la inflamación asociada a ciertas condiciones en las que se exploraba la posible regeneración tisular se extendieron al campo de la neumonología. De las experiencias previas, en estudios sobre fibrosis pulmonar y EPOC, surgió la iniciativa de realizar ensayos clínicos con CM para tratar pacientes con Covid19.

Al 13 de abril de 2020, se habían presentado 31 protocolos de tratamiento de Covid-19 con diferentes tipos de CM.⁸

MSC EN LA TORMENTA DE CITOQUINAS. EVIDENCIA DEL MODO DE ACCIÓN

La tormenta de citoquinas se desencadena en un punto imprevisible en que la fase moderada de la neumonía por SARS-Cov-2 se convierte en un cuadro agudo de alta complejidad inmunológica. Las células que se infectan por expresar ACE2 liberan señales que afectan a los macrófagos que adquieren un fenotipo inflamógeno (M1) persistente, como en una herida crónica, y a células dendríticas y epiteliales. Estas células modulan la respuesta inmune de manera intensa, compleja y nociva, induciendo una marcada e indeseable linfopenia, que favorece la persistencia viral, lo que a su vez induce una modulación citotóxica, como intento protectoro ineficaz que afecta a los tejidos del huésped por el aumento

de IL-2, IL-7, G-CSF, IP-10, MCP1, MIP-1A, y TNF- α . Paralelamente se observa un aumento de neutrófilos, monocitos y macrófagos M1, células plasmáticas, Th1 que aumentan la producción de IL-2 y Th17 que producen IL-17, tal vez la más inflamógena de las interleuquinas. Los linfocitos T CD4+ y CD8+ también aumentan pero su actividad antiviral resulta insuficiente e incrementan la ya alarmante respuesta inmune. Los neutrófilos, incapaces de cumplir su función realizan NETosis generando masas de ADN, histonas y proteínas que intentan atrapar virus y terminan complicando aun más la barrera de la hematosi. Los mastocitos que arriban al sitio de inflamación caótica expresan ACE2, que liga SARS-Cov-2 y liberan una serina proteasa que optimiza la fijación de nuevas partículas virales. La inoculación intravenosa de MSC u otros tipos de CM adultas, genera dos eventos: su atrapamiento masivo en la red vascular pulmonar (aproximadamente el 90% de las células), y su rápida muerte en el ambiente inflamatorio aberrante arriba descrito. Sin embargo, su presencia es suficiente para inducir la transformación de macrófagos M1 en M2 (regenerativos), como lo hacen en las heridas al pasar de la fase aguda a la proliferativa, y disminuir la actividad de células plasmáticas permitiendo el aumento de linfocitos B reguladores con capacidad inmunomoduladora. Simultáneamente se reduce el número y la afluencia de mastocitos y neutrófilos. Las células T citotóxicas son reemplazadas por linfocitos T reguladores que inhiben la inmunidad celular y la producción de citoquinas.

Las células dendríticas proliferan actuando como presentadoras de antígeno y colaborando con la homeostasis inmunológica. Mientras, el perfil de citoquinas del entorno cambia radicalmente por productos secretados por las MSC, como la galactina-1 supresora de células T, y por otras células del nuevo entorno inmune que producen IL-10, también conocida como "Factor inhibidor de la síntesis de citoquinas". De este modo, rápida y eficientemente, cesa la tormenta de citoquinas. Esto se correlaciona con las publicaciones de rápida recuperación de algunos de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos.¹

Y LA REGENERACIÓN DEL PULMÓN? LA HORA DE LA VERDAD

Los usos actualmente sugeridos para las MSC, nada tienen que ver con su multipotencia. Por este motivo, ya en 2010 Caplan rectificó el nombre original de las MSC manteniendo sus iniciales, llamándolas *Medicinal Signaling Cells*⁹⁻¹⁰ y revisaba su localización, estructura y función.⁷⁻⁸ Las MSC son en realidad pericitos que cumplen su función contráctil alrededor de capilares o vénulas y ante la presencia de una noxa, la detectan, se desprenden y dirigen al sitio de lesión donde generan una verdadera "cortina inmunológica".⁹ Su función principal y diferencial es la capacidad de sensor los cambios ambientales y, rápidamente, responder con una amplia batería de moléculas terapéuticas. Ya en el sitio de lesión

cumplen acciones fundamentales que podemos resumir del siguiente modo: una cortina de moléculas producida por las MSC genera una barrera contra los componentes del sistema inmune hiperactivo. Paralelamente las MSC liberan un conjunto de agentes bioactivos tróficos que favorece la reparación facilitando, de ser posible, la regeneración mediante procesos inherentes al huésped. Además, las MSC detectan bacterias y producen potentes proteínas antibióticas que las matan al contacto. Arnold Caplan las describió del siguiente modo: Las MSC actúan como una combinación de personal paramédico y de sala de emergencias para examinar el daño y aislar a los componentes extraños, estabilizar los tejidos lesionados, proporcionar antibióticos antes de que se pueda iniciar una secuencia más compleja. Las MSC, por lo tanto, actúan como centinelas para proteger al individuo de intrusos y lesiones crónicas. Los procedimientos de los paramédicos y los servicios de terapia intensiva, reflejan en un sentido macro lo que las MSC orquestan en un micro ambiente. Y concluyó, con una frase de alto impacto para nuestra área de trabajo: "La clave para esta nueva comprensión es que las MSC no son células madre, sino más bien células de señalización medicinal que actúan como agentes terapéuticos".^{10,11}

CONCLUSIÓN

Los efectos más destacados de las MSC se basan en su capacidad antiinflamatoria (Fig. 1). El cese de la inflamación y la generación de señales tróficas pueden

Figura 1. Mecanismos de acción de las MSC



TABLA 1. Siglas mencionados en el texto

SIGLA	NOMBRE
ACE2	Enzima Convertidora de Angiotensina 2
M1	Macrófagos Pro-inflamatorios
M2	Macrófagos Anti-inflamatorios y reparativos
IL-2	Interleuquina 2
IL-7	Interleuquina 7
G-CSF	Factor Estimulante de la Formación de Colonias de Granulocitos
IP-10	Proteína 10 inducida por interferon - gamma
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos 1
MIP-1A	Proteína inflamatoria de macrófago 1A
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
Th1	Linfocito T colaborador 1
Th17	Linfocito T colaborador 17
T CD4	Linfocito T colaborador que expresa el cúmulo de diferenciación 4
T CD8	Linfocito T citotóxico que expresa el cúmulo de diferenciación 8

determinar un nivel dado de regeneración pero este, es mediado por las células del huésped y no por la transformación de las MSC como adujimos durante años. Las MSC detectan señales químicas y estímulos mecánicos como rigidez, compresión, tensión y presión hidrostática del tejido que inducen la modulación favorable de su secreción paracrina.

La respuesta es tan rápida que explica porqué la mortalidad celular no parece ser un limitante terapéutico. Las MSC actúan aún en ausencia de implante celular, lo que demuestra un efecto de tipo "hit and run". Este efecto se da por la secreción de citoquinas en dosis ideales y tiempos adecuados, como respuesta a señales inflamatorias, o de apoptosis, generadas por el sistema inmune del huésped en un intento de curación que no se completa y se perpetúa, como es el caso de la tormenta de citoquinas por Covid-19. Como no conocemos las dosis óptimas que dinámicamente emplean las CM in

vivo; cuando estos productos son utilizados, deben ser realizados por expertos, en condiciones estandarizadas y a dosis definidas a fin de encontrar la posología eficiente. La propuesta terapéutica al paciente debe ser adecuada, dejándose de lado la expectativa de regeneración que, aunque seductora y costosa, no puede ser predecida adecuadamente. Mucho menos aún, se debe prometer el reemplazo de tejidos u órganos perdidos basados en una aparente potencialidad que no ha podido demostrarse fuera del laboratorio y ha sido negada hasta por el descubridor de éstas células.

La medicina regenerativa no es una terapia alternativa ni una alternativa laboral. Su ejercicio en ausencia de marco regulatorio claro, y encarado como una práctica paralela a la especialidad originalmente adquirida constituye una transgresión tecnológica, bioética, moral y legal que afecta gravemente al único objeto de nuestro estudio y trabajo: el paciente.

Referencias

- Zumla A, Wang FS, Ippolito G, Petrosillo N, et al. Reducing mortality and morbidity in patients with severe COVID-19 disease by advancing ongoing trials of Mesenchymal Stromal (stem) Cell (MSC) therapy - Achieving global consensus and visibility for cellular host-directed therapies. *Int J Infect Dis.* 2020; 96: 431-439.
- Lowry WE, Richter L, Yachechko R, Pyle AD, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105(8): 2883-2888.
- Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991; 9(5): 641-650.
- Genovese JA, Spadaccio C, Chachques E, Schussler O, et al. Cardiac pre-differentiation of human mesenchymal stem cells by electrostimulation. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009; 14: 2996-3002.
- Patel AN, Genovese JA. Stem cell therapy for the treatment of heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2007; 22(5): 464-470.
- Guadalajara H, García-Arranz M, Herreros MD, Borycka-Kiciak K, et al. Mesenchymal stem cells in perianal Crohn's disease. *Tech Coloproctol.* 2020; 24(8): 883-889.
- Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol.* 2012; 11(2): 150-156.
- Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep.* 2020; 16(3): 427-433.
- Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell.* 2011; 9(1): 11-15.
- Caplan AI. MSCs: The Sentinel and Safe-Guards of Injury. *J Cell Physiol.* 2016; 231(7): 1413-1416.
- Caplan AI, Sorrell JM. The MSC curtain that stops the immune system. *Immunol Lett.* 2015 Dec; 168(2): 136-9. doi: 10.1016/j.imlet.2015.06.005. Epub 2015 Jun 14. PMID: 26079607.

JORNADAS DE EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

CURSO VIRTUAL

"Conocimiento y gestión de Biopelículas". Avanzando hacia el futuro de los tratamientos en patologías crónicas infecciosas.

- Directora:** Dra. Alicia Farinati (Profesora Emérita Titular de Microbiología Clínica y Parasitología-Facultad de Medicina -Universidad del Salvador)

Inicio: Mediados de noviembre 2020

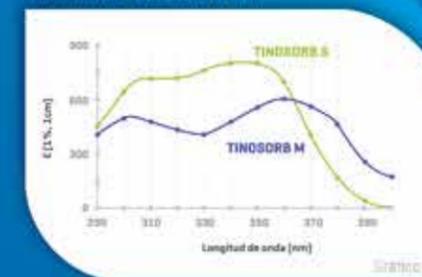
Contacto: info@archivosdermato.org.ar

FOTOSOL ULTRA 50+ UVAplus

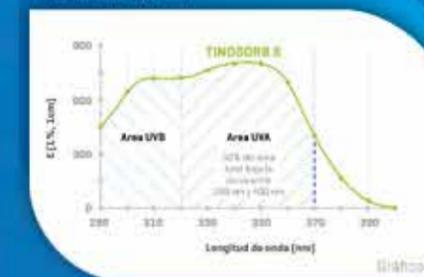


LA COMBINACIÓN MÁS AVANZADA PARA LA MÁXIMA PROTECCIÓN CON LA MEJOR COSMÉTICA

ESPECTROS UV TINOSORB S Y M



PROPORCIÓN UVA/UVB



• La asociación de Tinosorb M y Tinosorb S asegura una actividad fotoprotectora de amplio espectro.

• El Tinosorb S exhibe una relación de áreas que demuestra su elevada eficacia como protector UVA.



UVB 50+

UVA 21



Cassará

Vocación científica. Compromiso social.

Sustitutos cutáneos dermo-epidérmicos desarrollados por ingeniería de tejidos

Dermal-epidermal skin substitutes developed by tissue engineering

Fecha de recibido: 8/10/20 / Fecha de aceptado: 20/10/20

Autora
/ Lorenti Alicia

Palabras claves

Ingeniería de tejidos,
Sustitutos dérmicos, Sustitutos
epidérmicos.

Keywords

Tissue engineering, Dermal
substitutes, Epidermal
substitutes.

Correspondencia

Lorenti Alicia.
E-mail: alicia.lorenti@gmail.com
Dirección: Laguna 540, CABA.
Teléfono: (+54 11) 4671 8814 /
(+54 9 11) 4444 4010

Resumen

La piel es el órgano más grande de los mamíferos, con muchas y fundamentales funciones. La ruptura de la barrera cutánea pone en marcha un proceso dinámico y secuencial de cicatrización, que no es suficiente para regenerar el tejido dañado, cuando la extensión y profundidad de las lesiones son importantes. El desarrollo de sustitutos cutáneos para tratamiento de pacientes con pérdidas de piel que no puedan repararse mediante procesos normales de cicatrización es una necesidad. La ingeniería de tejidos tiene como objetivos desarrollar sustitutos biológicos capaces de restaurar, mantener o mejorar la función de tejidos dañados. Su primera aplicación fue el cultivo de láminas de epidermis autóloga in vitro, que ha sido una terapéutica valiosa para tratamiento de pacientes severamente quemados. Desde entonces, han surgido diferentes sustitutos. Se presenta en este trabajo el desarrollo de un sustituto cutáneo dermo-epidérmico consistente en células autólogas (fibroblastos y queratinocitos) co-cultivados sobre una membrana biológica de pericardio porcino.

Abstract

The skin is the largest organ in mammals, with many fundamental functions. The breakdown of the cutaneous barrier sets in motion a dynamic and sequential healing process, which is not enough to regenerate the damaged tissue, when the extent and depth of the lesions are significant. The development of skin substitutes for the treatment of patients with skin loss that cannot be repaired through normal healing processes is a necessity. Tissue engineering aims to develop biological substitutes capable of restoring, maintaining or improving the function of damaged tissues. Its first application was the culture of autologous epidermis in vitro, which has been a valuable therapy for the treatment of severely burned patients. Since then, different substitutes have emerged. The development of a dermal-epidermal skin substitute consisting of autologous cells (fibroblasts and keratinocytes) co-cultured on a porcine pericardial biological membrane is presented in this work.

Educandonos. 2020; 6 (4): 58-63.

Licenciada en Química (UBA), Doctora de la Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina (UBA), Jefe de Área de Terapias de Avanzada en Laboratorio Pablo Cassara.

INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande de los mamíferos, con muchas y fundamentales funciones. La ruptura de esta barrera resulta en pérdida de agua, electrolitos y proteínas, desórdenes metabólicos, inmunosupresión, infecciones y otras enfermedades asociadas o concomitantes con la lesión de la piel. La cicatrización de heridas es un proceso dinámico y secuencial, organizada en fases inflamatoria, proliferativa y de remodelación. Cuando la extensión y profundidad de las lesiones son importantes, como en pacientes extensa y profundamente quemados, los procesos fisiológicos de reparación no son suficientes para regenerar el tejido dañado. En estas situaciones, es necesario contar con estrategias que permitan cerrar esas lesiones, siendo el autoinjerto la terapia de elección, aun cuando genera nuevas superficies cruentas.¹

COBERTURA DE HERIDAS

La resección temprana de heridas extensas y profundas, o escarectomía, es la terapéutica de elección para los grandes quemados, seguida de la cobertura inmediata con coberturas temporarias que se mantienen hasta que el lecho esté en condiciones de recibir la cobertura definitiva, que es la piel autóloga.² Las coberturas usadas son matrices biológicas: homoinjertos, xenoinjertos, membranas desarrolladas con proteínas de matriz extracelular, o materiales sintéticos.³⁻⁶

INGENIERÍA DE TEJIDOS

La ingeniería de tejidos es una disciplina emergente que se nutre del aporte de la medicina, la biología, la química, la física, la ingeniería, la ciencia de los materiales, entre otras. Se define como la aplicación de los principios y métodos de la ingeniería y las ciencias de la vida para el desarrollo de sustitutos biológicos capaces de restaurar, mantener o mejorar la función de tejidos dañados.^{7,8} La ingeniería de tejidos tiene muy variadas aplicaciones en numerosas especialidades de la medicina, como ser en el tratamiento de quemados, cirugía reconstructiva, traumatología, oftalmología, cirugía cardiovascular, otorrinolaringología, entre otras disciplinas.

LAS BASES DE LA INGENIERÍA DE TEJIDOS

La ingeniería de tejidos tiene dos pilares críticos: las células y los biomateriales.

El tipo y origen de las células usadas en ingeniería de tejidos deben ser analizados para asegurar la selección de las células más apropiadas, considerando aspectos como: función y potencialidad de las células, probables efectos adversos (antigenicidad, tumorigenicidad); origen (autólogas, homólogas); métodos de aislamiento; microambiente en el cual serán implantadas; estado de diferenciación (diferenciadas, progenitoras, troncales); disponibilidad de células para el desarrollo propuesto (escalado); evaluación de los efectos de la manipulación in vitro; uso de componentes de origen animal durante el cultivo; uso de biomateriales o biorreactores; fuerzas mecánicas a las que estarán sujetas las células y sus respuestas a estas fuerzas.⁹⁻¹¹ Para cada aplicación particular de ingeniería de tejidos se deberá seleccionar el tipo celular más apropiado.^{12,13}

Las técnicas de cultivo celular son una importante herramienta para la ingeniería de tejidos, pues permiten la manipulación de las células ex vivo, amplificación, estimulación de diferenciación/ indiferenciación, producción de proteínas, cambios fenotípicos o incorporación de material genético. Es importante intentar asegurar que las alteraciones celulares que se puedan producir sean mínimas, reversibles, y que el genotipo original no sea alterado.

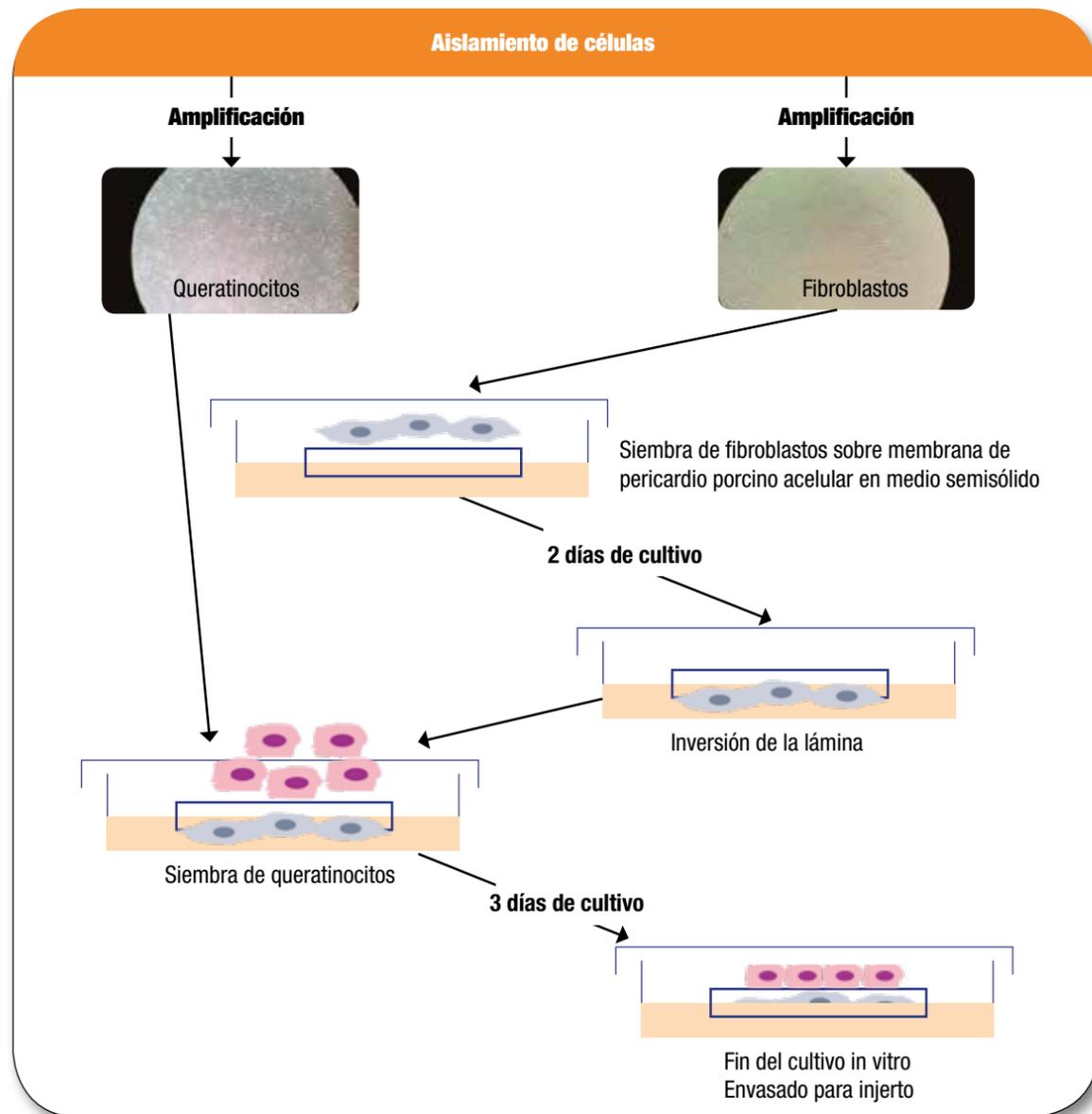
LOS BIOMATERIALES

El segundo componente crítico de la ingeniería de tejidos, son los biomateriales, que pueden ser biológicos, sintéticos o híbridos, según su origen, cuya función es favorecer la reparación organizada del tejido, una remodelación apropiada del sitio del implante, replicando en lo posible el ambiente fisiológico. La selección de los materiales exige evaluar sus propiedades: estructura química, propiedades físicas, toxicidad, inmunogenicidad, biodegradabilidad, biocompatibilidad, disponibilidad, y fuerzas a las que estarán sometidos.¹⁴

INTERACCIONES ENTRE CÉLULAS Y BIOMATERIALES

Los dos componentes críticos mencionados no son independientes entre sí, sino que componen una entidad única, un microambiente que incluye todos los tipos celulares, los biomateriales, la matriz extracelular, los factores solubles (factores de crecimiento, hormonas), las señales generadas por estos factores, las interacciones

Figura 1. Esquema de preparación del sustituto cutáneo dermo-epidérmico



entre células y materiales, y las fuerza mecánicas a las cuales todos estos integrantes están sometidos. Estas interacciones se transforman en respuestas bioquímicas, que a su vez se traducen en proliferación, diferenciación, indiferenciación, migración, apoptosis, etc.¹⁵

CULTIVO DE EPIDERMIS IN VITRO

Desde 1975, el cultivo de láminas de epidermis autóloga in vitro, surgió como una terapéutica valiosa para tratamiento de pacientes severamente quemados. 16 Esta ha sido la primera aplicación de la ingeniería de tejidos, aún antes de que esta disciplina fuera definida como tal. La amplificación de las células epidérmicas en

el laboratorio, la obtención de una lámina epidérmica, y su aplicación sobre heridas permite la restauración de la función de barrera de la piel.

El uso terapéutico de la epidermis autóloga cultivada comenzó en pacientes gravemente quemados, adultos y pediátricos.¹⁷ Desde ese momento en adelante, muchos centros de quemados en el mundo adoptaron esta tecnología, lo cual ha significado la diferencia entre la vida y la muerte de un paciente quemado. La epidermis cultivada ha sido también usada en Argentina, para el tratamiento de pacientes quemados, a partir de 1991, cuando se creó el primer laboratorio de cultivo de piel en la Fundación del Quemado Dr. Fortunato Benaim.¹⁸

Si bien muchos pacientes fueron exitosamente tratados, en muchos otros el éxito fue parcial o nulo, por varios motivos, como la ausencia del soporte dérmico y la fragilidad de la lámina epidérmica, dado que las uniones estrechas dermo-epidérmicas no están totalmente desarrolladas, además del riesgo de infecciones, uno de los grandes problemas a lo largo del tratamiento de los quemados.

INGENIERÍA DE TEJIDOS Y SUSTITUTOS CUTÁNEOS

La Ingeniería de Tejidos ha aportado nuevas herramientas, mediante el desarrollo de diversos tipos de sustitutos que involucran biomateriales y células. Un sustituto cutáneo ideal debería tener ciertas características, entre ellas poder actuar como barrera, producir baja/nula respuesta inflamatoria, sin toxicidad local/sistémica, capacidad de adhesión al lecho, con propiedades físicas, mecánicas y biodegradabilidad adecuadas, permitir la angiogénesis. La elección del biomaterial adecuado es crucial en el desarrollo de un sustituto.

TIPOS DE SUSTITUTOS CUTÁNEOS

Han sido adoptados diferentes enfoques para desarrollar sustitutos cutáneos por ingeniería de tejidos, los cuales puede clasificarse teniendo en cuenta diversas características. Así, según su permanencia pueden ser permanentes o temporarios; según su estructura pueden ser epidérmicos, dérmicos o compuestos (dermo-epidérmicos); por la presencia/ausencia de células pueden ser celulares o acelulares; según el tipo de material pueden ser biológicos (autólogos, alogénicos o xenogénicos), o sintéticos (biodegradable, no biodegradable).¹⁹

SUSTITUTOS ACELULARES

Los sustitutos cutáneos sintéticos acelulares, conocidos en su conjunto como piel sintética, son generalmente usados como cobertura temporaria, y no contienen células. Su función primordial es la de barrera para evitar pérdida de fluidos y la contaminación microbiana. Los más conocidos que existen en el mercado son Biobrane®, Integra®, Alloderm™, and TransCyte™. En algunos casos, cuando la capa dérmica está vascularizada, la capa epidérmica suele removerse y reemplazarse por un autoinjerto delgado o por láminas epidérmicas autólogas cultivadas.

La piel es el **órgano más grande de los mamíferos**, con muchas y fundamentales funciones.

SUSTITUTOS CON CÉLULAS AUTÓLOGAS U HOMÓLOGAS

Los sustitutos biológicos, desarrollados por ingeniería de tejidos, contienen un material asociado a células epidérmicas (queratinocitos) o dérmicas (fibroblastos), o ambas, autólogas u homólogas. La composición química y la estructura de un sustituto impactan significativamente en la respuesta biológica de las células que contienen, y también modulan los procesos involucrados en la diferenciación epidérmica y la cicatrización. Biomateriales desarrollados con proteínas de matriz, usados como sustitutos dérmicos favorecen la repoblación celular y la revascularización.

Los sustitutos con células alogeneicas se producen en general con fibroblastos humanos viables obtenidos de prepucio neonatal, en conjunto con un material biológico o sintético como mallas o membranas. Ejemplos de este tipo de sustitutos son Transcyte®, Dermagraft®, Apligraf® y Graftskin®. Este tipo de sustitutos proveen sólo cobertura temporaria y deben ser reemplazados por un autoinjerto o bien por un sustituto con células autólogas.

Por otro lado, el desarrollo de sustitutos con células autólogas se ha iniciado, como ya se mencionó, con las láminas de queratinocitos autólogos cultivados. Existen productos comerciales de este tipo, disponibles en el mercado, como Epicel®, formado por una lámina de queratinocitos confluentes estratificados, sin biomateriales, CellSpray® que es una suspensión de queratinocitos que

se usan en forma de aerosol, o MySkin®, formado por queratinocitos sobre un soporte de siliconas.

SUSTITUTOS CELULARES COMPUESTOS O BICAPA

Por último, deben mencionarse los sustitutos bicapa o dermo-epidérmicos, en los cuales se usan materiales de soporte conteniendo queratinocitos y fibroblastos, capaces de interactuar entre sí, secretando factores de crecimiento con efecto directo sobre la proliferación y la síntesis de matriz extracelular. El objetivo es crear una estructura compleja, que luego de injertada sea capaz de sostener las funciones fundamentales de la piel. Existen ejemplos de ello en el mercado, como Permaderm™, Tiscover™, DenovoSkin™.

SUSTITUTOS BICAPA DESARROLLADOS CON CÉLULAS AUTÓLOGAS EN ARGENTINA

La Fundación Pablo Cassará, con el apoyo de la Agencia Nacional de Promociones Científicas y el aporte del Laboratorio Pablo Cassará desarrolló un sustituto cutáneo dermo-epidérmico consistente en una membrana biológica de pericardio porcino, aprobada por ANMAT, sembrada con fibroblastos y queratinocitos autólogos, para aplicación en heridas de diversas etiologías, como quemaduras profundas, resecciones quirúrgicas, traumas, úlceras.

El proceso comienza con la toma de una pequeña biopsia de piel sana, que es transportada al laboratorio donde es procesada inmediatamente, según el esquema que se muestra en la figura 1. El primer paso es un tratamiento enzimático para separar la dermis y la epidermis. De esta última, que contiene los queratinocitos en los distintos estadios de diferenciación, se obtendrán las células basales, que son las únicas capaces de adherirse a las superficies de cultivo y proliferar, lo cual permitirá su amplificación. Por otro lado, a partir de la dermis se obtendrán los fibroblastos, los cuales también se amplificarán, sembrándolos sobre superficies plásticas de cultivo. Cuando el número de ambos tipos celulares es suficiente para la cantidad de láminas necesarias para la superficie a cubrir, se levantan los fibroblastos y se siembran sobre una de las caras de una membrana de pericardio porcino, en la cual se cultivan durante unos días. Luego, los queratinocitos se levantan de las placas donde estaban proliferando y se siembran sobre la otra cara de la membrana, y ambos tipos celulares se co-

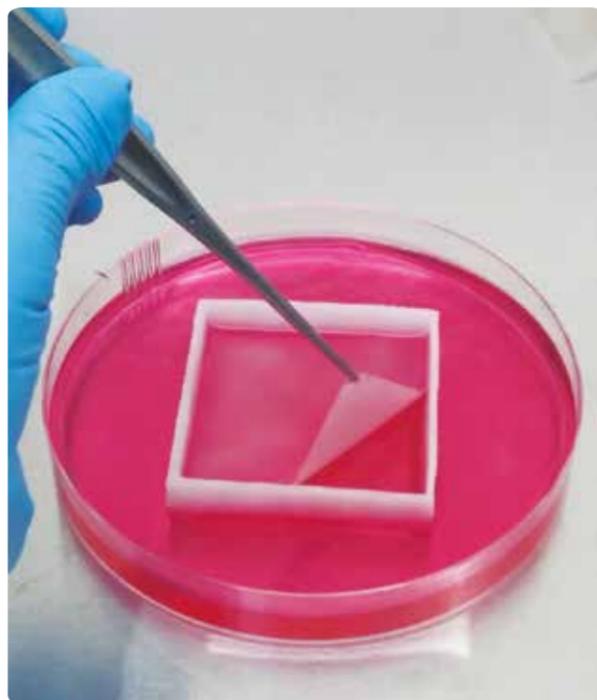


Figura 2. Sustituto dermoepidérmico al momento de ser injertado

cultivan durante 2 días más. Al cabo de ese tiempo el sustituto está listo para ser injertado. Antes de ser entregado al médico tratante, se realizan los controles de calidad, que consisten en el recuento de células de ambos tipos celulares, análisis de la viabilidad y morfología. Los controles microbiológicos se realizan 48 h antes del día de la entrega y ese mismo día. Para su transporte y entrega, el sustituto cutáneo se coloca en una placa con medio semisólido, la cual se envuelve en doble pouch y luego en una caja (Fig.2).

EL FUTURO DE LOS SUSTITUTOS DE PIEL

El desarrollo de sustitutos cutáneos para tratamiento de pacientes con pérdidas de piel que no puedan repararse mediante procesos normales de cicatrización es una necesidad. La ingeniería de tejidos ha aportado y cuenta cada vez más con valiosas herramientas para continuar aportando novedosos recursos para lograr ese objetivo. Distintas fuentes de células, como las células troncales del folículo piloso, el desarrollo de nuevos biomateriales, el uso de la bioimpresión 3D son sólo algunas de las herramientas que permitirán desarrollar sustitutos cutáneos capaces de recapitular cada vez más fehacientemente las propiedades y funciones de la piel.

Referencias

- Kirsner R, Bernstein B, Bhatia A, Lantis J, et al. Clinical Experience and Best Practices Using Epidermal Skin Grafts on Wounds. *Wounds*. 2015; 27: 282-292.
- Herndon D, Parks D. Comparison of serial debridement and Autografting and Early Massive Excision with Cadaver Skin Overlay in the Treatment of Large Burns in Children. *J Trauma*. 1986; 26: 149-152.
- Colocho G, Graham W, Greene A, Mathesson D, et al. Human Amniotic Membrane as a Physiologic Wound Dressing. *Arch Surg*. 1974; 109: 370-373.
- Sakiel S, Grzybowski J. Clinical application of new bovine collagen membranes as a partial-thickness burn wound dressing. *Polim Med*. 1995; 25: 19-24.
- Singh R, Chacharkar M. Dried Gamma-Irradiated Amniotic Membrane as Dressing in Burn Wound Care. *J Tissue Viability*. 2011; 49-54.
- Hughes O, Rakosi A, Macquhae F, Herskovitz I, et al. Review of Cellular and Acellular Matrix Products: Indications, Techniques, and Outcomes. *PRS Journal*. 2016; 138: 138-147.
- Langer R, Vacanti J. Tissue Engineering. *Science*. 1993; 260: 920-926.
- Vacanti J, Vacanti C. The Challenge of Tissue Engineering. In: Lanza R, Langer R, Chick W, Eds., *Principles of Tissue Engineering*. 1th edition. Academic Press, Inc., Cambridge. 1997: 1-5.
- Hill E, Boonthekul T, Mooney D. Regulating Activation of Transplanted Cells Controls Tissue Regeneration. *PNAS*. 2006, 103: 2494-2499.
- Hellman K, Nerem R. Editorial: Advancing Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Tissue Engineering*. 2007. 13: 2823-2824.
- Ziane S, Schlaubitz S, Miraux S, Patwa A, et al. A Thermosensitive Low Molecular Weight Hydrogel as Scaffold for Tissue Engineering. *Eur Cell Mater*. 2012. 23: 147-160.
- Lorenti A. Ingeniería Tisular: Generación in Vitro De Organoides Hepáticos. En: Argibay P. *Medicina Regenerativa y Stem Cells*. 1ra ed. Universidad Nacional de Quilmes, Quilmes. 2005: 113-140.
- Lorenti A, Hidalgo A, Barbich M, Torres J, et al. Structural and Functional Polarity of Porcine Hepatocyte Cultured Spheroids. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2006. 36: 66-75.
- Ramirez C. Matrices y Biomateriales en Ingeniería de Tejidos. En: *Medicina Regenerativa y Stem Cells. De la Terapia Celular a la Ingeniería de Tejidos*. 1ra ed. Universidad Nacional de Quilmes, Quilmes. 2005: 141-174.
- Langer R, Vacanti J. Advances in Tissue Engineering. *J Pediatr Surg*. 2016; 51: 8-12.
- Rheinwald J, Green H. Serial Cultivation of Human Epidermal Keratinocytes: the Formation of Keratinizing Colonies From Single Cells. *Cell*. 1975; 6: 331-344.
- O'Connors N, Mulliken J, Banks-Schlegel S, Kehinde O, et al. Grafting of Burns with Cultured Epithelium from Autologous Epidermal Cells. *Lancet*. 1981; 317: 75-78.
- Lorenti A. Cultivo de epidermis. Primeras experiencias en el laboratorio de la Fundación del Quemado Dr. Fortunato Benaim. *RAQ*. 1993; 7: 1.
- Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, Dixit S, et al. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2017; 18: 789-808.

PLATAFORMA VIRTUAL (ZOOM)

Estimados colegas:

En virtud de la pandemia que imposibilita las reuniones presenciales hemos puesto a disposición de los servicios hospitalarios nuestra plataforma virtual para poder realizar ateneos hospitalarios y actividades educativas vespertinas de las residencias médicas. Consulte si hay disponibilidad a su APM.

A la fecha la respuesta ha sido numerosa y es nuestra compromiso informar los múltiples servicios que lo han solicitado, entre ellos los siguientes:

En dermatología:

- Hospitales de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires:** Durand (Lunes 19 a 21 hs), Elizalde (Jueves 10:30 a 12 hs), Español (Lunes 8:30 a 10:30 hs), Fernandez (Jueves 17 a 19 hs), Italiano (Jueves 9 a 10:30 hs), Penna (Jueves 10 a 12 hs), Pirovano (Viernes 10:30 a 11:45 hs c/15 días), Ramos Mejía (Jueves 8:30 a 12 hs), Rivadavia (Viernes 10 a 12 hs), Santojanni (Jueves 11 a 12 hs), Thompson (Jueves 19:30 a 22 hs) y Zubizarreta (Lunes 11 a 12 hs).
- Hospitales de la Provincia de Buenos Aires:** De trauma "Federico Abete" (Pablo Nogués)-(Martes y Jueves 10 a 12 hs), Interzonal de Agudos "Eva Peron" (Ex Castex) (San Martín)-(Miércoles 10:30 a 13:30 hs), Interzonal de Agudos "Prof.Dr. Rodolfo Rossi" (La Plata)-(Viernes 21 a 22 hs c/15 días) y "Dr. Raúl Larcade" (San Miguel)-(Martes y Jueves 21 a 23 hs).
- Hospital de la Provincia de Santa Fe:** Intendente "Dr. Gabriel Carrasco" (Rosario)-(Jueves 8 a 8:45 hs).

En Otorrinaringología:

- Hospital de la Provincia de Buenos Aires: Interzonal de Agudos "Prof.Dr. Rodolfo Rossi"** (La Plata)-(Lunes y Viernes 19 a 21 hs).
- Hospital de la Provincia Tucumán: Hospital "Angel Padilla"** (Viernes 10 a 11:30 hs)
- Hospital de la Provincia Entre Ríos: Hospital Maternal San Roque** (Miércoles de 20 a 22 hs c/15 días).

En pediatría:

- Hospital de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Clínicas "José de San Martín"** (Jueves 20:30 a 22 hs).

Nuestra intención es colaborar con el sostenimiento de la transmisión de conocimientos tanto en el marco hospitalario como fuera del mismo, favoreciendo la posibilidad de compartirlo con aquellos que no tienen el acceso para lograr una mayor integración.

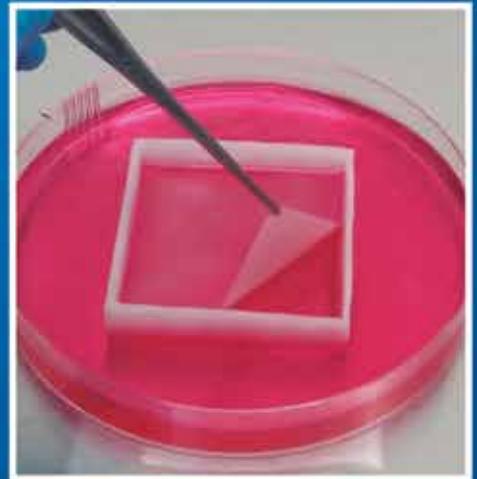
El esfuerzo que realizamos pretende generar un espacio abierto para la discusión, actualización y divulgación de temas académicos, lo que desde siempre constituyó el ideal de aquellos que transformaron a "Archivos Argentinos de Dermatología" en una prestigiosa fuente de comunicación y docencia.

Profesor Doctor Roberto Glorio
Director Académico Archivos
Argentinos Dermatología

NI DERM

SUSTITUTO DERMO-EPIDÉRMICO AUTÓLOGO

NIODERM es un sustituto cutáneo, dermo-epidérmico, elaborado con células epidérmicas y dérmicas autólogas, co-cultivadas sobre una matriz biológica de pericardio porcino acelular.



Fue desarrollado por el Laboratorio Pablo Cassará, en el área de Terapias de Avanzada, que es un sector destinado exclusivamente al desarrollo y producción de sustitutos tisulares, y que, a tal efecto, cumple con todas las condiciones que exigen las Buenas Prácticas de Manufactura, con personal altamente calificado.

El sustituto **NIODERM** se utiliza para el tratamiento de lesiones profundas, no infectadas, de piel, producidas como resultado de quemaduras, úlceras por traumas, resecciones quirúrgicas, entre otras patologías.


Cassará

Vocación científica. Compromiso social.